



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 665 357 A5

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

⑤ Int. Cl.4: A 61 L 25/00  
A 61 K 6/02  
C 08 L 33/06  
C 08 K 3/32

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 2920/85</p> <p>㉑ Anmeldungsdatum: 05.07.1985</p> <p>㉒ Patent erteilt: 13.05.1988</p> <p>㉓ Patentschrift veröffentlicht: 13.05.1988</p>	<p>㉔ Inhaber: PD Dr. Dr. Joram Raveh, Liebefeld Dr. h. c. med. dent. Hermann Stich, Bern Dr. sc. nat. Werther Giovanni Lusuardi, Dotzigen</p> <p>㉕ Erfinder: Stich, Hermann, Dr. h.c. med. dent., Bern Raveh, Joram, PD Dr.Dr., Liebefeld Lusuardi, Werther, Dr. sc. nat., Dotzigen</p> <p>㉖ Vertreter: Dr. Werther G. Lusuardi, Patentanwalt, Zürich</p>
--	---

⑤④ **Knochenzement.**

⑤⑦ Der Knochenzement auf der Basis Diacrylat oder Dimethacrylat enthält Apatit- oder Biokeramik/Glas-Partikel.

Die dreidimensionale Vernetzung der organischen Matrix und die Resorbierbarkeit der Füllstoffpartikel ergibt eine optimale Biokompatibilität mit dem Knochengewebe.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Knochenzement bestehend aus mindestens zwei getrennt zu lagernden Komponenten, welche eine flüssige, polymerisierbare Phase und anorganische Füllstoffpartikel enthalten und die durch Vermischen eine selbsthärtende Kompositmasse ergeben, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase des Knochenzements mindestens teilweise aus einem Diacrylat oder Dimethacrylat, bzw. einem Präpolymeren davon aufgebaut ist und die anorganischen Füllstoffpartikel mindestens teilweise vom Knochen resorbierbar sind.

2. Knochenzement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Komponente als Polymerisationsbeschleuniger ein aromatisches Amin enthält mit einem Molekulargewicht von mindestens 167, vorzugsweise mindestens 195, beispielsweise N,N-Bis-(2-hydroxyäthyl)-p-toluidin oder N,N-Bis-(2-hydroxyäthyl)-p-xylydin.

3. Knochenzement nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die anorganischen Füllstoffpartikel, mindestens teilweise aus Apatit, vorzugsweise in Form des penta-Calciumhydroxydtriphosphats oder des deka-Calciumdihydroxidhexaphosphats bestehen.

4. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffpartikel ein Porenvolumen von mindestens 0,2 ml/g, vorzugsweise von mindestens 0,3 ml/g, aufweisen.

5. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffpartikel mindestens teilweise aus biokeramischem Material oder Biogläsern bestehen, vorzugsweise in einer Menge von höchstens 30 Gew. %, bezogen auf das gesamte Füllstoffgewicht.

6. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass neben einer ersten den Polymerisationskatalysator, vorzugsweise Benzoylperoxid, und einer zweiten den Polymerisationsbeschleuniger enthaltenden Komponente eine dritte Komponente vorgesehen ist, die mindestens teilweise aus Calciumhydroxid oder Calciumoxid besteht.

7. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass neben einer ersten das Diacrylat- oder Dimethacrylatmonomer oder -präpolymer, oder Gemischen davon enthaltenden Komponente eine zweite Komponente vorgesehen ist, die mindestens teilweise aus Calciumhydroxid oder Calciumoxid besteht.

8. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase 2,2-Bis[4-(2-hydroxy-3-methacryloxy-propoxy)phenyl]propan enthält, vorzugsweise verdünnt mit einem niedrigmolekularen, dünnflüssigeren Diacrylat oder Dimethacrylat.

9. Knochenzement nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die eine Komponente als Polymerisationskatalysator ein Peroxid, vorzugsweise Benzoylperoxid, und eine andere Komponente als Polymerisationsbeschleuniger ein aromatisches Amin, vorzugsweise N,N-Bis-(2-hydroxyäthyl)-p-toluidin oder N,N-Bis-(2-hydroxyäthyl)-p-xylydin enthält.

10. Verwendung des Knochenzementes nach einem der Ansprüche 1 bis 9 für die Auffüllung und Überbrückung von Knochendefekten, Fixation von Implantaten, Pulpaüberkappungen und Wurzelfüllungen.

## BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft einen Knochenzement bestehend aus mindestens zwei getrennt zu lagernden Komponenten, die durch Vermischung eine selbsthärtende Kompositmasse

ergeben und insbesondere als Knochenersatz-, Knochenverbund- und Implantatverankerungsmaterial Verwendung finden kann.

Die bisher bekannt gewordenen Knochenzemente wurden primär als Verankerungsmaterial für Hüftgelenkprothesen entwickelt. Sie basieren ausnahmslos auf der Basis Methylmethacrylat (MMA) als organischer Matrix, vereinzelt auch mit plastifizierenden Zusätzen, beispielsweise Butylmethacrylat. Bedingt durch diesen einfachen chemischen Aufbau ist nur eine lineare Vernetzung der organischen Matrix möglich, was unter Berücksichtigung der allgemein ungenügenden Vermischungstechnik und der anwendungsbedingenden Verunreinigung des Knochenzementes mit Körperflüssigkeiten zu einer extrem schwachen physikalischen Festigkeit des auspolymerisierten Knochenzementes führt.

Als weiterer Nachteil herkömmlicher Knochenzemente kommt deren, auf Grund der hohen Monomertoxizität des verwendeten Methylmethacrylats bedingte Inkompatibilität mit dem Knochengewebe hinzu, was zusammen mit der ohnehin schlechten physikalischen Festigkeit zu hohen Lockerungsraten (bei Implantaten), Brüchen, Desintegration, Abstoßung durch das Knochengewebe, Entzündungen und Nekrotisierung des Knochengewebes und anderen unerwünschten Schädigungen sowohl kurzfristiger als auch langfristiger Natur führt.

Es bestand daher die Aufgabe, einen Knochenzement zu finden, der einerseits eine reproduzierbar hohe physikalische Festigkeit und andererseits eine echte Biokompatibilität mit dem Knochen- und Weichteilgewebe (Flimmerepithel) aufweist.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss durch den in den Ansprüchen beschriebenen Knochenzement sowie durch die angeführte Verwendungsmöglichkeit gelöst.

Die besonderen Vorteile des erfindungsgemässen Knochenzementes liegen darin, dass einerseits durch Verwendung von zwei polymerisierbaren Gruppen enthaltenden Monomeren, bzw. Präpolymeren eine dreidimensionale Vernetzung des ausgehärteten Knochenzementes resultiert mit einer langfristig signifikanten höheren physikalischen Festigkeit und andererseits die Resorbierbarkeit der Füllstoffpartikel ein Einwachsen des Knochengewebes in den Knochenzement ermöglicht.

Erstaunlicherweise ergaben die radiologischen und histologischen Untersuchungen einen direkten Knochen-Knochenzement-Kontakt mit teilweiser Verzahnung ohne jedes Anhaltszeichen für eine Primärnekrose. Bei der Verwendung des erfindungsgemässen Knochenzementes in der Schädelchirurgie für die Überbrückung von Kalotten- und Dura-mater-Defekten, bzw. Refixation der Vorderwand des Sinus frontalis traten keine entzündlichen Reaktionen der Weichteilgewebe auf.

Auch bei der direkten Überkappung von Zahnpulpen ergab sich ein einwandfreier Defektverschluss mit teilweise kanalisiertem Dentin unter unmittelbarer Anlagerung, d. h. ohne nekrotische Zwischenschicht, der neu gebildeten Hartsubstanz an den Knochenzement.

Diese echte Biokompatibilität, wie sie bisher von keinem der bekannten Knochenzemente auch nur annähernd erreicht wurde, konnte durch Elimination des hochtoxischen, in der überwiegenden Anzahl der bekannten Knochenzemente verwendeten Dimethyl-p-toluidin (DMPT) noch verbessert werden. Als besonders geeignete Polymerisationsbeschleuniger, welche für die vorgesehene Applikation die beste Gewebeverträglichkeit aufweisen, erwiesen sich solche aromatische Amine, welche ein Molekulargewicht von mindestens 167, vorzugsweise mindestens 195 besitzen, beispielsweise Toluidin- oder Xylidinderivate, im speziellen das N,N-Bis-(2-hydroxyäthyl)-p-toluidin oder -xylydin.

Die Menge des zu verwendenden Polymerisationsbeschleunigers hängt u. a. von der gewünschten Verarbeitungs- und Aushärtungszeit der Knochenzement-Kompositmasse ab. Für einen schnellhärtenden Knochenzement, wie er in der Schädelchirurgie und für kleinere Defekte bevorzugt wird, liegt der Gehalt an Beschleuniger typischerweise zwischen 0,7 und 1,8 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1,0 und 1,25 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der den Polymerisationsbeschleuniger enthaltenden Komponente. Diese Gehaltsbereiche können variieren, falls für die andere Komponente statt Benzoylperoxid ein anderer Katalysator verwendet wird oder der Füllstoffanteil der Komponenten variiert wird.

Die im erfindungsgemässen Knochenzement verwendeten Füllstoffpartikel können unterschiedliche Zusammensetzungen auf geometrische Dimensionen aufweisen, welche dem spezifischen Anwendungszweck anzupassen sind. Die Verwendung von Apatit als Füllstoff in Form des penta-Calciumhydroxidtriphosphats oder des deka-Calciumdihydroxidhexaphosphats ergab eine gute Verarbeitbarkeit und ein gutes Fließvermögen der vermischten Knochenzement-Kompositmasse. Durch seine grosse Ähnlichkeit mit dem natürlichen Knochenmaterial ergab sich auch eine ausgezeichnete Verträglichkeit.

Entgegen den in der Literatur vorgebrachten Bedenken bei der Verwendung poröser Apatitpartikel hat sich beim erfindungsgemässen Knochenzement ein Porenvolumen der Füllstoffpartikel von mindestens 0,2 ml/g, vorzugsweise von 0,3 ml/g überraschenderweise als besonders günstig für dessen physikalische Eigenschaften erwiesen.

Die zusätzliche Verwendung von biokeramischen Materialien und Gläsern in Form von Splintern oder Kugeln ergab eine schnellere Resorption mit zusätzlichen Verankerungsstellen für den wachsenden Knochen. Der Gehalt an biokeramischem Material oder Glas beträgt vorzugsweise höchstens 30 Gew.-% bezogen auf die gesamte Menge des Füllstoffes.

Eine weitere bedeutende Verbesserung des erfindungsgemässen Knochenzementes ergab sich durch zusätzliche Beimischung von Calciumhydroxid, resp. Calciumoxid. Der damit angereicherte Knochenzement kann durch seine erhöhte Adhäsionsfähigkeit und Benetzbarkeit des Knochens mit Leichtigkeit am Knochen appliziert werden ohne den bekannten Retraktionseffekt. Das mit dem Calciumhydroxidzusatz erzeugte alkalische Milieu, mit einem kurzfristig erreichten pH-Wert von 10, wirkte zudem entzündungshemmend.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass das Calciumhydroxid die Polymerisation des Diacrylats oder Dimethacrylats auch ohne Verwendung eines Polymerisationskatalysators und -beschleunigers, allerdings verzögert, auslösen kann. Für Verwendungen bei denen der Knochenzement nicht unmittelbar nach Applikation aushärten soll kann deshalb das Calciumhydroxid selbst als Polymerisationskatalysator eingesetzt werden. Für die anderen Fälle kann das Calciumhydroxid als dritte Komponente, zweckmässigerweise in Form einer Paste auf Epoxidharz- oder Plasticizerbasis, eingesetzt werden. Der Gehalt an Calciumhydroxid beträgt vorzugsweise zwischen 10–25 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Knochenzement-Kompositmasse.

Als für den erfindungsgemässen Knochenzement geeignete Diacrylate oder Dimethacrylate haben sich insbesondere höhermolekulare Dimethacrylate, vorzugsweise vom Bis-

phenol A Typ erwiesen. Speziell das 2,2-Bis[4-(2-hydroxy-3-methacroyloxypropoxy)phenyl]propan, zweckmässigerweise mit einem niedrigmolekularen, dünnflüssigen Diacrylat oder Dimethacrylat verdünnt, hat sich als optimal erwiesen. Der Gehalt an Diacrylat, bzw. Dimethacrylat beträgt zwischen 30 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 35 und 45 Gew.-% der einzelnen mit Füllstoff angereicherten Komponenten, mit einem Anteil von 30–50 Gew.-% höhermolekularen Dimethacrylaten, vorzugsweise vom Bisphenol A Typ. Den eingesetzten Harzen können die üblichen Stabilisatoren, UV-Absorber, Thixotropiermittel und andere geeignete Additive zugesetzt werden.

Der erfindungsgemässe Knochenzement kann sehr vorteilhaft für die folgenden Applikationen verwendet werden:

- 15 — Auffüllung von Knochendefekten im Schädelbereich und Knochensplinterfixation;
- Auffüllung kleinerer Knochendefekte bei anderen Knochen, z. B. als Ersatz für Schrauben und Ligaturen;
- Primärfixation zur Stabilisierung von oralen Implantaten;
- 20 — als Ersatzdentin bei der Eröffnung der vitalen Pulpa (Pulpa-Überkappung); und
- als Wurzelfüllmaterial.

Nachfolgend wird an Hand eines Beispiels die Erfindung näher erläutert.

Tabelle

30 Zusammensetzung	Komponente 1 (Gew.-%)	Komponente 2 (Gew.-%)	Komponente 3 (Gew.-%)
2,2-Bis[4-(2-hydroxy-3-methacroyloxypropoxy)-phenyl]propan	14,0	14,0	
2,2-Bis[4-methacroyloxy-phenyl]propan	2,0	2,0	
Triäthylenglykoldimethacrylat	22,4	22,4	
Benzoylperoxid	1,61		
N,N-Bis-(2-hydroxyäthyl)-p-toluidin		1,125	
45 Ca <sub>5</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> OH	59,99	60,475	
Calciumhydroxid			100

Beispiel 1

50 Von den beiden getrennt in Spritzen aufbewahrten Komponenten 1 und 2 wurden je 0,3 g während 30 Sekunden miteinander vermischt und zur Auffüllung eines Tibiadefektes bei 37 °C verwendet. Die Aushärtungszeit betrug 2,75 Minuten und die dabei erreichte Höchsttemperatur 44 °C.

55 Die Probe war ausgezeichnet ausgehärtet, insbesondere auch an der Oberfläche.

Beispiel 2

60 Je 0,3 g der Komponenten 1 und 2 wurden mit 0,06 g der Komponente 3 vermischt und analog zu Beispiel 1 appliziert. Man erhielt neben einer verbesserten Handhabung der Knochenzement-Kompositmasse die gleichen vorteilhaften Resultate wie in Beispiel 1.