

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)—

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C01B 25/32, C04B 35/447, A61K 9/20, A61L 27/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/54089 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Dezember 1998 (03.12.98)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03093</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 26. Mai 1998 (26.05.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 101544 30. Mai 1997 (30.05.97) BG</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: EWERS, Rolf [DE/AT]; Schumannsgasse 15, A-1180 Wien (AT). SPASSOVA, Else [BG/AT]; Schumannsgasse 15, A-1180 Wien (AT).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JORDANOVA, Margarita Nikolova [BG/BG]; Boul. Petko Todorov Bl.3, Eing.A, Ap.10, 1404 Sofia (BG). DJEROV, Dimitar Assenov [BG/BG]; Dante-Strasse 6, Sredez, 1000 Sofia (BG). DRAMOV, Sava Assenov [BG/BG]; Dianabad Bl.4, Ap.114, Isgrev, 1172 Sofia (BG). KIROV, Gueorgui Nikolov [BG/BG]; Hadji Dimitar Bl.140, Eing.B, Ap.57, Produene-Sofia (BG). VELICHKOVA, Velitchka Alexandrova [BG/BG]; Sveta Troiza Bl.365, Eing.B, Ap.55, 1309 Sofia (BG). TCHAKALSKI, Kiril Rangelov [BG/BG]; Kупenite-Strasse 20, Bl.140, Vitoscha, 1614 Sofia (BG). ANDREEV, Andrey Ivanov [BG/BG]; Boul. Vitoscha 41, Sredez, 1000 Sofia (BG). IVANOV, Emil Stoimenov [BG/BG]; Rassadnika Bl.9, Eing.B, Ap.46, 1330 Sofia</p>		<p>(BG). BAUMANN, Arnulf [DE/AT]; Univ. Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie AKH, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien (AT).</p> <p>(74) Anwälte: TOMERIUS, Isabel usw.; Weber & Heim, Irmgardstrasse 3, D-81479 München (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
(54) Title: HYDROXYLAPATITE GEL		
(54) Bezeichnung: HYDROXYLAPATIT-GEL		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to a hydroxylapatite gel obtained through a sol-gel process, in which an alkaline aqueous solution of a calcium salt is reacted with an alkaline aqueous solution of a phosphate salt in a calcium and phosphorus molar ratio in the range of 1.67 to obtain a sol. The sol is then transformed into a gel by hydrothermal treatment. The hydroxylapatite gel thus obtained exhibits excellent properties for use as a binding agent in moldable hydroxylapatite materials, comprising a granular filling material containing calcium in addition to the gel. The filling material is also preferably a hydroxylapatite material. Shaped bodies can be obtained from the hydroxylapatite material, which are most suitable for use in bone surgery and as filtering materials. The invention further relates to a metal implant comprising a coating of the inventive hydroxylapatite material. The invention also concerns a method for producing the hydroxylapatite gel, the shaped bodies and the coated metal implant.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die Erfindung betrifft ein Hydroxylapatit-Gel, welches durch einen Sol-Gel-Prozeß erhältlich ist, in welchem eine alkalische wässrige Lösung eines Calciumsalzes mit einer alkalischen wässrigen Lösung eines Phosphatsalzes mit einem molaren Verhältnis von Calcium zu Phosphor im Bereich von 1,67 zu einem Sol umgesetzt werden und das Sol durch hydrothermale Behandlung in ein Gel umgewandelt wird. Das so erhaltene Hydroxylapatit-Gel eignet sich ausgezeichnet als Bindemittel in formbaren Hydroxylapatit-Massen, welche neben dem Gel einen calciumhaltigen granulären Füllstoff umfassen. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Füllstoff ebenfalls um ein Hydroxylapatit-Material. Aus der formbaren Hydroxylapatit-Masse können Formkörper gewonnen werden, die sich ausgezeichnet eignen in der Knochenchirurgie und als Filtermaterialien. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Metallimplantat, welches eine Beschichtung aus dem erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Material umfaßt. Weiterhin umfaßt die Erfindung Verfahren zur Herstellung des Hydroxylapatit-Gels, des Formkörpers sowie des beschichteten Metallimplantats.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Hydroxylapatit-Gel

Die Erfindung betrifft ein Hydroxylapatit-Gel, dieses enthaltende Massen und Formkörper sowie deren Verwendung, insbesondere im Bereich der Knochenchirurgie.

Im Bereich der Knochenchirurgie besteht ein Bedarf an Knochenersatzstoffen und Implantaten, welche körperverträglich und gut zu bearbeiten sind. Um das Anwachsen im Körper zu erleichtern, sollte das Knochenimplantat eine Struktur aufweisen, die dem der Knochen möglichst ähnlich ist. Außerdem ist eine hohe mechanische Stabilität wünschenswert. Das Implantatmaterial sollte zudem als Träger für Wirkstoffe wie beispielsweise wachstumsfördernde oder -hemmende Substanzen geeignet sein.

Als Knochenersatzmaterial hat sich ein Hydroxylapatit-Material bewährt, welches aus dem Calciumcarbonat-Skelett von kalkinkrustierenden Algen gewonnen wird. Ein derartiges Material ist in der DE 37 09 897 C2 beschrieben. Zur Herstellung von Formkörpern wird das durch hydrothermale Synthese erhaltene granuläre Hydroxylapatit-Material mit gelöschtem Kalk als Bindemittel in einen Formkörper eingerüttelt und danach nochmals einer hydrothermalen Behandlung unterzogen. Das so erhaltene Knochenimplantat besitzt eine hohe interkonnektive Porosität und eine hohe spezifische Oberfläche. In seinem Chemismus und kristallinen Aufbau ist es den Knochen wesentlich ähnlicher als andere Knochenersatzmaterialien.

In einigen speziellen Anwendungen sind jedoch Knochenersatzmaterialien erforderlich, die eine noch höhere Porosität und besonders hohe mechanische Stabilität aufweisen.

A u f g a b e der Erfindung ist es, Materialien anzugeben, welche sich zur Herstellung eines Knochenersatzmaterials eignen, welches in seinem Chemismus und dem kristallinen Aufbau natürlichen Knochen möglichst ähnlich ist, eine sehr poröse Mikrostruktur aufweist, dabei aber eine hohe mechanische Stabilität besitzt. Die Materialien sollten einfach herstellbar, kostengünstig und gut verarbeitbar sein. Zusätzlich sollten sie es erlauben, bei ihrer Verarbeitung den Kristallphasen-Anteil und die Festigkeit des Knochenersatzmaterials gezielt einzustellen.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt mit dem Hydroxylapatit-Gel gemäß Anspruch 1. Dieses Hydroxylapatit-Gel ist wesentlicher Bestandteil der formbaren Hydroxylapatit-Masse gemäß Anspruch 9 und der verdichteten Hydroxylapatit-Masse gemäß Anspruch 15, welche wiederum Bestandteil des erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Formkörpers gemäß Anspruch 16 sind. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung des Hydroxylapatit-Formkörpers gemäß Anspruch 17. Der Hydroxylapatit-Formkörper ist ebenfalls als Beschichtung in einem Metallimplantat gemäß Anspruch 20 vorhanden. Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des Metallimplantats gemäß Anspruch 21, ein Verfahren zur Herstellung des Hydroxylapatit-Gels gemäß Anspruch 23 sowie ein Verfahren zur Herstellung des Hydroxylapatit-Formkörpers gemäß Anspruch 28.

Weitere Verfahrensvarianten und Ausbildungsformen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

In einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung ein Hydroxylapatit-Gel, welches durch einen Sol-Gel-Prozeß erhältlich ist. Dabei wird eine alkalische wässrige Lösung eines Calciumsalzes mit einer alkalischen wässrigen Lösung eines Phosphatsalzes zunächst zu einem Sol umgesetzt. Die Stöchiometrie wird dabei derart gewählt, daß das Verhältnis von Calcium zu Phosphor dem Verhältnis im Hydroxylapatit entspricht. Das molare Verhältnis von Calcium zu Phosphor bei der Sol-Herstellung liegt also im

Bereich von etwa 1,67. Anschließend wird das so erhaltene Sol durch hydrothermale Behandlung in ein Gel umgewandelt.

Der pH-Wert bei der Sol-Herstellung liegt vorzugsweise in einem Bereich von 9 bis 12 und besonders zweckmäßig zwischen 10,5 und 11. Der gewünschte pH-Bereich kann durch Zugabe der üblichen Basen eingestellt werden. Besonders geeignet hierfür ist Ammoniak. Es hat sich zudem als vorteilhaft herausgestellt, zunächst beide wässrigen Lösungen getrennt auf den gewünschten pH-Wert einzustellen und den pH-Wert, falls erforderlich, nach dem Mischen beider Lösungen nochmals in den gewünschten Bereich zu bringen.

Vorteilhafterweise erfolgt die Sol-Herstellung in einem Temperaturbereich zwischen 10° und 40°C, besonders zweckmäßig bei Raumtemperatur (20° bis 25°C).

Bei der Herstellung des Sols können beispielsweise 0,1 bis 1N wässrige Lösungen des Calciumsalzes bzw. des Phosphatsalzes verwendet werden. Besonders geeignet sind 0,3 bis 0,5N wässrige Lösungen der Salze.

Als Ausgangsmaterialien können alle löslichen Calcium- und Phosphatsalze eingesetzt werden, die möglichst keine körperunverträglichen Bestandteile enthalten sollten. Ein geeignetes Calciumsalz ist beispielsweise Calciumnitrat. Als Phosphatsalz kann Diammoniumhydrogenphosphat verwendet werden.

Unter den genannten Bedingungen bildet sich das Sol nach dem Mischen der beiden wässrigen Lösungen durch Stehenlassen für einen Zeitraum von mehreren Tagen. In einem zweiten Schritt wird das Sol dann durch hydrothermale Behandlung in ein Gel umgewandelt. Die hydrothermale Behandlung erfolgt zweckmäßig in einem Temperaturbereich von 180 bis 200°C. Besonders vorteilhaft wird sie in einem Autoklaven durchgeführt. Geeignet sind insbesondere mit Polytetrafluorethylen oder ähnlichen inerten Auskleidungen beschichtete Autoklaven. Von Vorteil ist es, den Autoklaven maximal zu zwei Dritteln zu füllen und die hy-

drothermale Behandlung unter dem sich dann einstellenden Sättigungsdampfdruck der Lösung durchzuführen. Der pH-Wert bei der Umsetzung zum Gel liegt vorteilhafterweise im selben Bereich wie bei der Sol-Herstellung, also zwischen 9 und 12 und insbesondere zwischen 10,5 und 11.

Während der hydrothermalen Behandlung bilden sich in Sol Kristallkeime und feine Kristalle des Hydroxylapatits. Je nach Dauer der hydrothermalen Behandlung des Sols können die Kristallphasen-Anteile im Hydroxylapatit-Gel gezielt gesteuert werden. Auf diese Weise können die physikalischen Eigenschaften des Hydroxylapatit-Gels gezielt beeinflußt werden. Vorteilhaft erfolgt die hydrothermale Behandlung solange, bis der Anteil an Kristallkeimen und feinkristallinem Hydroxylapatit im Gel über 80 % und insbesondere etwa 90 % beträgt. In der Gelmasse bleiben bis zu zwei Drittel des im Sol enthaltenen Wassers erhalten. Üblicherweise enthält das erfindungsgemäße Gel nach seiner Herstellung bis zu 70 Gew.-% Wasser. Ein mittlerer Wasserhalt liegt bei etwa 60 Gew.-%. Läßt man das Hydroxylapatit-Gel längere Zeit stehen, setzt sich das Gel ab und es bildet sich ein wäßriger Überstand. Durch Abgießen dieses Überstandes läßt sich der Wassergehalt des Gels, falls gewünscht, gezielt verringern.

Das erfindungsgemäße Hydroxylapatit-Gel eignet sich ausgezeichnet als Bindemittel und kann beispielsweise bei der Herstellung von Knochenersatzmaterialien und Filtermaterialien eingesetzt werden. Gegenüber herkömmlichen Bindemitteln hat das erfindungsgemäße Hydroxylapatit-Gel den Vorteil, daß die in seiner Herstellung eingestellte Kristallphasenstruktur im Endprodukt erhalten bleibt und Endmaterialien mit einer sehr porösen Mikrostruktur erhalten werden. Außerdem sorgt das erfindungsgemäße Hydroxylapatit-Gel für eine ausgezeichnete Formbarkeit der es enthaltenden Massen, deren Dichte durch Komprimieren gezielt beeinflußt werden kann.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung eine formbare Hydroxylapatit-Masse, welche neben dem erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Gel, welches als Bindemittel fungiert, einen calcium-

haltigen granulären Füllstoff umfaßt. Als Füllstoffe geeignet sind beispielsweise alle solchen, welche im Bereich der Knochenchirurgie bereits eingesetzt werden. Besonders geeignet als granulärer Füllstoff sind Hydroxylapatit-Materialien, welche aus kalkinkrustierenden Algen gewonnen werden. Beispiele sind im deutschen Patent 37 09 897 beschrieben. In den dort beschriebenen Materialien bleibt das Calciumcarbonat-Skelett der Algen erhalten, so daß das Material eine hohe interkonnektive Porosität und eine große spezifische Oberfläche aufweist.

Als granulärer Füllstoff für die formbare Hydroxylapatit-Masse kann auch ein modifiziertes, Tricalciumphosphat-haltiges Hydroxylapatit-Material verwendet werden, das erhältlich ist durch Umsetzen eines von organischen Verbindungen befreiten Algen-Hartgewebes in einer alkalischen wässrigen Phosphat-Lösung unter Zusatz von Mg^{2+} -Ionen bei erhöhter Temperatur. Ein derartiges Material ist in einer parallelen deutschen Patentanmeldung der Anmelderin beschrieben. Dieses Tricalciumphosphat-haltige Hydroxylapatit-Material weist vorteilhaft einen Tricalciumphosphat-Gehalt von 20 bis 90 Gew.% auf. Das Algen-Hartgewebe wird, wie im Fall der nichtmodifizierten Hydroxylapatit-Materialien, zweckmäßig aus kalkinkrustierenden Meeresalgen gewonnen, insbesondere aus solchen der Spezies Corallinacea oder Codiacea.

In der formbaren Hydroxylapatit-Masse können das erfindungsgemäße Hydroxylapatit-Gel und der granuläre Feststoff in einem breiten Mengenverhältnis miteinander gemischt werden. Geeignet sind beispielsweise Gewichtsverhältnisse von Hydroxylapatit-Gel und granulärem Feststoff zwischen 10:1 und 1:10, wobei hier von einem Hydroxylapatit-Gel mit einem Wassergehalt von etwa 60 Gew.-% ausgegangen wird. Die jeweiligen Anteile werden entsprechend der gewünschten späteren Verwendung der erfindungsgemäßen formbaren Hydroxylapatit-Masse gewählt. Auch die Art und Weise, auf welche die formbare Masse verarbeitet werden soll, spielt bei der Auswahl der Anteile der beiden Komponenten eine Rolle. Bei der Verwendung der erfindungsgemäßen formbaren Hydroxyl-

apatit-Masse für eine Beschichtung können höhere Anteile an Gel die Verarbeitung erleichtern. Formkörper allein aus Hydroxylapatit-Masse - beispielsweise Knochenersatzmaterialien, welche eine hohe mechanische Festigkeit besitzen müssen - werden üblicherweise einen höheren Anteil an granulärem Feststoff enthalten. Für letztere sind beispielsweise Gewichtsverhältnisse von Gel zu Feststoff zwischen 1:5 und 1:8 verwendbar.

Die erfindungsgemäße formbare Hydroxylapatit-Masse kann weitere Komponenten enthalten, wie sie beispielsweise bei Knochenersatzmaterialien oder Filtermaterialien üblich sind. Für Knochenersatzmaterial kann es beispielsweise zweckmäßig sein, der Masse wenigstens einen Wirkstoff zuzusetzen. Beispiele sind wachstumsfördernde oder -hemmende Substanzen. Spezielle Beispiele sind Antibiotika, Chemotherapeutika, tumorhemmende Verbindungen und knocheninduktive Substanzen. Beispielhaft für letztere können knochenmorphogene Proteine (bone morphogenic proteins) genannt werden. Diese Wirkstoffe können in die erfindungsgemäße Masse eingearbeitet werden, oder sie werden auf den fertigen, aus der erfindungsgemäßen Masse hergestellten Formkörper aufgetragen. Zweckmäßig wird für jeden Wirkstoff die jeweils klinisch aktive Menge verwendet.

Die erfindungsgemäße formbare Hydroxylapatit-Masse ist durch ihren Anteil an erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Gel beliebig formbar. Dies erleichtert erheblich die Herstellung auch kompliziert aufgebauter Formkörper. Wenn als granulärer Füllstoff ein aus kalkinkrustierenden Algen gewonnenes Hydroxylapatit-Material verwendet wird, wird eine formbare Masse erhalten, die praktisch ausschließlich aus Hydroxylapatit besteht. Die aus dieser Masse hergestellten Formkörper sind nicht nur außerordentlich körperverträglich, sondern sie besitzen auch eine außergewöhnlich poröse Mikrostruktur bei gleichzeitig hoher mechanischer Stabilität. Die erfindungsgemäße Hydroxylapatit-Masse ist deshalb außerordentlich gut zur Herstellung von Knochenersatzmaterialien geeignet. Zudem lassen sich die physikalischen Eigenschaften der formbaren Masse und infolgedessen auch der aus ihr hergestellten Formkörper gezielt beeinflussen.

Beispielsweise ist es möglich, die Hydroxylapatit-Masse unter Druck zu komprimieren und damit ihre Dichte und ihre Festigkeit zu erhöhen. Wendet man zum Komprimieren einen Druck an, der 1 MPa nicht übersteigt, bleibt die poröse Mikrostruktur der Masse dabei erhalten.

Auf die Steuerung der Kristallphasen-Anteile im Gel - und damit auch in der das Gel enthaltenden formbaren Hydroxylapatit-Masse - war bereits hingewiesen worden. Die Kristallinität kann weiterhin über die Art und Dauer der thermischen Behandlung der formbaren Hydroxylapatit-Masse beeinflusst werden, mit der aus der Masse ein fester Formkörper erzeugt wird.

Zu diesem Zweck wird die erfindungsgemäße formbare Hydroxylapatit-Masse in eine geeignete Form gefüllt und vor dem Aushärten zweckmäßig zunächst entgast. Geeignet ist hierzu beispielsweise eine Behandlung durch Ultraschall. Um eine größere Dichte und höhere Festigkeit zu erreichen, kann die formbare Masse, wie erwähnt, komprimiert werden. Die thermische Behandlung zum Aushärten der Masse erfolgt zweckmäßig in einem Temperaturbereich zwischen 500° und 650°C, insbesondere zwischen 550° und 600°C. Die Dauer der thermischen Behandlung richtet sich nach der Zusammensetzung der formbaren Masse und der Größe des Formkörpers. Üblicherweise wird die Zeit der Behandlung zwischen etwa einer halben Stunde und mehreren Stunden betragen. Falls erforderlich, kann der hergestellte erfindungsgemäße Formkörper mit üblichen OP-Werkzeugen nachbearbeitet und in seine endgültige Form gebracht werden. Außerdem können Beschichtungen, wie solche aus knocheninduktiven Verbindungen, die bereits erwähnt wurden, auf den erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Formkörper aufgebracht werden.

Wegen der sehr porösen Mikrostruktur bei hoher mechanischer Festigkeit eignet sich der erfindungsgemäße Hydroxylapatit-Formkörper ausgezeichnet zur Verwendung im Bereich der Knochenchirurgie, insbesondere als Knochenersatzmaterial oder als Trägermaterial für Wirkstoffe. Wegen ihrer porösen Struktur können

die erfindungsgemäßen Formkörper jedoch auch als Filtermaterialien eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Formkörper eignen sich außerdem als bioaktive Beschichtung auf Metallimplantaten und insbesondere auf Titanknochenimplantaten. Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt ein derartiges Metallimplantat, welches eine Beschichtung aus dem erfindungsgemäßen Hydroxylapatit-Formkörper umfaßt. Zur Herstellung des Implantats wird auf die Metalloberfläche eine Schicht aus der erfindungsgemäßen formbaren Hydroxylapatit-Masse aufgebracht und diese einer thermischen Behandlung zwischen 500° und 650°C unterzogen, wie dies vorstehend beschrieben wurde. Um die Haftung der Beschichtung auf der Metalloberfläche zu verbessern, wird diese Oberfläche zweckmäßig vor ihrer Beschichtung behandelt. Derartige Behandlungen zur Haftungsverbesserung sind für Metallimplantate bekannt. Diese bekannten Oberflächenbehandlungsverfahren können auch vor Aufbringung der erfindungsgemäßen Beschichtung angewendet werden. Bevorzugt wird jedoch eine Behandlung durchgeführt, die ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung ist.

Im bevorzugten erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung eines Metallimplantats wird die Oberfläche des Metalls vor Aufbringung der Beschichtung in einer Elektrolytlösung unter Funkenentladung bei einer Temperatur zwischen -10 und -20°C oxidiert, bis die Dicke der Oxidschicht zwischen 25 und 40 µm beträgt. Die Oxidation erfolgt bei Wechselstrom von 50 Hz bei einer Spannung zwischen 110 und 200 V. Die verwendete wäßrige Elektrolytlösung umfaßt:

Polyethylenglykol (Molekulargewicht 200 bis 400)	80 bis 200 ml/l
Wenigstens eine Chlorsauerstoffsäure oder deren Salz	5 bis 20 g/l

sowie

Amin und/oder	10 bis 30 ml/l
Flußsäure oder deren Salze und/oder	2 bis 25 g/l
Phosphorsäure oder deren Salze und/oder	20 bis 80 g/l
Perborsäure oder deren Salze	10 bis 40 g/l

Als Oxidationsmittel werden bevorzugt die Alkalisalze der Chlorsauerstoffsäuren verwendet, hier insbesondere die Chlorate und Chlorite wie Natriumchlorat oder Natriumchlorit. Es können auch Gemische verschiedener Salze verwendet werden. Von den übrigen Säuren werden vorzugsweise die Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet. Beispiele bevorzugter Verbindungen sind Natriumfluorid, Ammoniumfluorid, Kaliumdihydrogenphosphat und Natriumperborat.

Als Amin werden zweckmäßig aliphatische Amine oder Alkoholamine eingesetzt, bevorzugt Triethylamin oder Triethanolamin.

Die gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene Oxidschicht wird anschließend in einem Brennprozeß rekristallisiert. Zweckmäßig wird die Oxidschicht nach dem Trocknen für 20 bis 40 Minuten einer Temperatur von 550 bis 650°C ausgesetzt. Von Vorteil werden die eventuell noch auf der Oxidschicht befindlichen ungebundenen Ionen mit destilliertem Wasser entfernt, bevor die erfindungsgemäße formbare Masse auf die behandelte Metalloberfläche aufgetragen wird. Zweckmäßig beträgt die Schichtdicke 5 bis 10 µm. Die thermische Behandlung der formbaren Masse erfolgt wie vorstehend beschrieben.

Die Erfindung soll nachfolgend anhand einiger Beispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1

Herstellung des Hydroxylapatit-Gels

Eine 0,5N wässrige Lösung von $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und eine 0,3N wässrige Lösung von $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ werden getrennt voneinander mit Ammoniak auf einen pH-Wert von 10,5 eingestellt. Beide Lösungen werden im Verhältnis 1:1 unter Rühren gründlich gemischt. Der pH-Wert der so erhaltenen Lösung wird, falls erforderlich, erneut mit Ammoniak auf 10,5 gebracht.

Die Reaktionsmischung wird bei einer Temperatur zwischen 20° und 25°C fünf bis sechs Tage stehengelassen. Während dieser Zeit bildet sich ein primäres Apatit-Sol.

Zur Herstellung eines Gels wird das Sol bei 180 bis 200°C hydrothermal behandelt. Hierzu wird das Gel in einen mit PTFE ausgekleideten Autoklaven überführt, der maximal zu zwei Dritteln befüllt wird. Die hydrothermale Behandlung erfolgt unter dem Sättigungsdampfdruck der Lösung. Die Behandlung wird solange fortgesetzt, bis sich wenigstens 80% Kristallkeime und feinkristalliner Hydroxylapatit gebildet haben. Vorzugsweise wird die hydrothermale Behandlung fortgesetzt, bis sich etwa 90% Kristallkeime und feinkristalliner Hydroxylapatit gebildet haben. Die hydrothermale Behandlung erfordert üblicherweise wenigstens 24 Stunden. Nach etwa 30 Stunden Reaktionszeit ist keine wesentliche Änderung der Kristallinität mehr zu beobachten. Das erhaltene Hydroxylapatit-Gel besitzt einen Wasseranteil von etwa 60 Gew.-%.

Beispiel 2

Herstellung einer formbaren Hydroxylapatit-Masse

Das in Beispiel 1 erhaltene Hydroxylapatit-Gel wird mit einem gemäß deutschem Patent 37 09 897 aus kalkinkrustierenden Rotalgen hergestellten granulären Hydroxylapatit-Material in einem

Gewichtsverhältnis von 1:10 gemischt. Es wird eine homogene teigartige Masse erhalten.

Beispiel 3

Herstellung eines Hydroxylapatit-Formkörpers

Die in Beispiel 2 erhaltene Hydroxylapatit-Masse wird in eine Preßform gefüllt. Sie wird durch Bestrahlung mit Ultraschall entlüftet und bei einem Druck von 0,9 MPa einige Minuten lang verdichtet. Anschließend wird die verdichtete Masse in der Preßform in einem Ofen bei 550 bis 600°C etwa 60 Minuten lang thermisch behandelt. Auf diese Weise wird ein Formkörper mit einer sehr porösen Mikrostruktur und hoher mechanischer Festigkeit erhalten. Er läßt sich mechanisch nachbearbeiten.

Beispiel 4

Herstellung eines Hydroxylapatit-beschichteten Metallimplantats

1. Vorbehandlung des Metallimplantats

Ein Titan-Knochenimplantat wird unter Funkenentladung in einer Elektrolytlösung bei -10°C oxidiert. Die Lösung enthält:

Polyethylenglykol (MG 200)	100 ml/l
Natriumchlorat/chlorit	5 g/l
Natriumfluorid	21 g/l
Kaliumdihydrogenphosphat	68 g/l
Triethylamin	10 ml/l

Die Oxidation wird bei einer Spannung von 160 V 5 Minuten lang durchgeführt. Dann wird das behandelte Implantat aus der Lösung entfernt, und die erzeugte Oxidschicht wird bei 600°C in einem Ofen zwanzig Minuten lang rekristallisiert. Anschließend wird mehrfach mit kochendem destilliertem Wasser gespült, bis alle nicht gebundenen Ionen völlig vom Implantat entfernt sind.

2. Vorbehandlung des Metallimplantats (2. Variante)

Die Oberfläche des Titan-Knochenimplantats wird unter Funkenentladung in einer Elektrolytlösung bei -15°C oxidiert. Die Lösung besteht aus:

Polyethylenglykol (MG 400)	150 ml/l
Natriumchlorat/chlorit	10 g/l
Natriumfluorid	21 g/l
Kaliumdihydrogenphosphat	68 g/l
Natriumperborat	38 g/l
Ammoniumfluorid	6 g/l
Triethanolamin	15 ml/l

Die Durchführung des Verfahrens erfolgt wie unter Punkt 1, jedoch bei einer Spannung von 180 V 3,5 Minuten lang. Analog Punkt 1 erfolgt die Rekristallisation der Oxidschicht bei 580°C für 30 Minuten. Die Nachbehandlung entspricht ebenfalls Punkt 1.

3. Aufbringen der Beschichtung

Das gemäß Punkt 1 oder 2 behandelte Metallimplantat wird mit einer Beschichtung versehen, die besteht aus einem gemäß Beispiel 1 hergestellten Hydroxylapatit-Gel und einem gemäß deut-

schem Patent 37 09 897 hergestellten Hydroxylapatit-Granulat in einem Volumenverhältnis von 2:0,75. Die Schichtdicke beträgt etwa 7 μm . Nach dem Trocknen der Schicht wird diese bei 550°C in einem Ofen 40 Minuten lang fixiert.

4. Aufbringen der Beschichtung (Variante 2)

Es wird wie unter Punkt 3 beschrieben vorgegangen, jedoch beträgt das Verhältnis von Hydroxylapatit-Gel zu Granulat 2:1. Die Fixierung der Schicht erfolgt 30 Minuten lang bei 500°C.

In beiden Fällen wird eine Beschichtung mit außerordentlich guten bioaktiven Eigenschaften erhalten. Die Beschichtung ist gut mit der Metalloberfläche verbunden. Das erfindungsgemäße beschichtete Metallimplantat ergab in klinischen Untersuchungen äußerst günstige Bedingungen für eine Knochenaugmentation und eine gute Befestigung des neu gebildeten Knochengewebes an der Oberfläche.

Patentansprüche

1. Hydroxylapatit-Gel, erhältlich durch einen Sol-Gel-Prozeß, dadurch gekennzeichnet, daß eine alkalische wässrige Lösung eines Calciumsalzes mit einer alkalischen wässrigen Lösung eines Phosphatsalzes mit einem molaren Verhältnis von Calcium zu Phosphor im Bereich von 1,67 zu einem Sol umgesetzt werden und das Sol durch hydrothermale Behandlung in ein Gel umgewandelt wird.
2. Hydroxylapatit-Gel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert bei der Sol-Herstellung in einem Bereich von 9 bis 12 und insbesondere von 10,5 bis 11 liegt.
3. Hydroxylapatit-Gel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sol-Herstellung bei 10°C bis 40°C und insbesondere bei 20°C bis 25°C erfolgt.
4. Hydroxylapatit-Gel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 0,1 bis 1N wässrige Lösungen des Calciumsalzes und des Phosphatsalzes und insbesondere 0,3 bis 0,5N wässrige Lösungen eingesetzt werden.
5. Hydroxylapatit-Gel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Calciumsalz Calciumnitrat eingesetzt wird.

6. Hydroxylapatit-Gel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Phosphatsalz Diammoniumhydrogenphosphat eingesetzt wird.
7. Hydroxylapatit-Gel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrothermale Behandlung bei 180°C bis 200°C erfolgt.
8. Hydroxylapatit-Gel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrothermale Behandlung solange erfolgt, bis der Anteil an Kristallkeimen und feinkristallinem Hydroxylapatit über 80 % und insbesondere etwa 90 % beträgt.
9. Formbare Hydroxylapatit-Masse, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Hydroxylapatit-Gel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und einen calciumhaltigen granulären Füllstoff umfaßt.
10. Formbare Hydroxylapatit-Masse gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als granulärer Füllstoff ein aus kalkinkrustierenden Algen gewonnenes Hydroxylapatit-Material dient.
11. Formbare Hydroxylapatit-Masse gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als granulärer Füllstoff ein Tricalciumphosphathaltiges Hydroxylapatit-Material dient, welches erhältlich ist durch Umsetzen eines von organischen Verbindungen befreiten Algen-Hartgewebes in einer alkalischen wässrigen Phosphat-Lösung unter Zusatz von Mg^{2+} -Ionen bei erhöhter Temperatur.

12. Formbare Hydroxylapatit-Masse gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Tricalciumphosphat-Gehalt 20 bis 90 Gew.%, bezogen auf den granulären Füllstoff, beträgt.
13. Formbare Hydroxylapatit-Masse gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß Hydroxylapatit-Gel und granulärer Füllstoff in einem Gewichts-Verhältnis von 10:1 bis 1:10 und insbesondere von 1:5 bis 1:8 vorhanden sind.
14. Formbare Hydroxylapatit-Masse gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, gekennzeichnet durch einen Gehalt an wenigstens einem Wirkstoff, insbesondere einer wachstumsfördernden oder wachstumshemmenden Verbindung, einem Antibiotikum, einem Chemotherapeutikum, einer tumorhemmenden Verbindung oder einer knocheninduktiven Verbindung, insbesondere wenigstens einem knochenmorphogenen Protein.
15. Verdichtete Hydroxylapatit-Masse, erhältlich durch Komprimieren der formbaren Hydroxylapatit-Masse gemäß einem der Ansprüche 9 bis 14 bei einem Druck von bis zu 1 MPa.
16. Hydroxylapatit-Formkörper, erhältlich durch thermische Behandlung der Hydroxylapatit-Masse gemäß einem der Ansprüche 9 bis 15 bei einer Temperatur von 500°C bis 650°C und insbesondere von 550°C bis 600°C.
17. Verwendung des Hydroxylapatit-Formkörpers gemäß Anspruch 16 in der Knochenchirurgie, insbesondere als Knochenersatzmaterial oder als Trägermaterial für Wirkstoffe, und als Filtermaterial.

18. Verwendung des Hydroxylapatit-Formkörpers gemäß Anspruch 17 als Trägermaterial für wachstumsfördernde oder wachstumshemmende Verbindungen, ein Antibiotikum, ein Chemotherapeutikum, eine tumorhemmende Verbindung oder eine knocheninduktive Verbindung, insbesondere wenigstens ein knochenmorphogenes Protein.
19. Verwendung gemäß Anspruch 17 oder 18 als bioaktive Beschichtung auf Metallimplantaten und insbesondere auf Titan-Knochenimplantaten.
20. Metallimplantat, insbesondere Titan-Knochenimplantat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Beschichtung aus dem Hydroxylapatit-Formkörper gemäß Anspruch 16 umfaßt.
21. Verfahren zur Herstellung eines Metallimplantats, insbesondere eines Titan-Knochenimplantats, gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Oberfläche des Metallimplantats eine Schicht aus der formbaren Hydroxylapatit-Masse gemäß einem der Ansprüche 9 bis 14 aufgebracht und diese einer thermischen Behandlung bei einer Temperatur zwischen 500°C und 650°C unterzogen wird.
22. Verfahren gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Metallimplantats vor Aufbringung der Beschichtung in einer Elektrolytlösung unter Funkenentladung bei einer Temperatur zwischen -10°C und -20°C oxidiert wird, bis die Dicke der Oxidschicht zwischen 25 und 40 µm beträgt, wobei die Oxidation bei Wechselstrom von 50 Hz bei einer Spannung 110 V bis 200 V in einer Elektrolytlösung erfolgt, welche umfaßt:

Polyethylenglykol (Molekulargewicht 200 bis 400)	80 bis 200 ml/l
wenigstens eine Chlorsauerstoffsäure oder deren Salz	5 bis 20 g/l
sowie Amin	10 bis 30 ml/l
und/oder Flußsäure oder deren Salze	2 bis 25 g/l
und/oder Phosphorsäure oder deren Salze	20 bis 80 g/l
und/oder Perborsäure oder deren Salze	10 bis 40 g/l.

23. Verfahren zur Herstellung des Hydroxylapatit-Gels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine alkalische wässrige Lösung eines Calciumsalzes mit einer alkalischen wässrigen Lösung eines Phosphatsalzes mit einem molaren Verhältnis von Calcium zu Phosphor im Bereich von 1,67 zu einem Sol umgesetzt werden und das Sol durch hydrothermale Behandlung in ein Gel umgewandelt wird.
24. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert bei der Sol-Herstellung in einem Bereich von 9 bis 12 und insbesondere von 10,5 bis 11 liegt.
25. Verfahren gemäß Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrothermale Behandlung bei 180°C bis 200°C erfolgt.
26. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrothermale Behandlung in einem Autoklaven, insbesondere einem mit Polytetrafluorethylen ausgekleideten Autoklaven, erfolgt.

27. Verfahren gemäß Anspruch 26,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Autoklav zu maximal zwei Dritteln gefüllt wird.
28. Verfahren zur Herstellung eines Hydroxylapatit-Formkörpers
gemäß Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet,
daß ein calciumhaltiger granulärer Füllstoff und das
Hydroxylapatitgel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 mit-
einander vermischt und einer thermischen Behandlung bei
einer Temperatur von 500°C bis 650°C und insbesondere von
550°C bis 600°C unterzogen werden.
29. Verfahren gemäß Anspruch 28,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Hydroxylapatit-Masse vor der thermischen Behand-
lung entgast und insbesondere mittels Ultraschall-Be-
strahlung entgast wird.
30. Verfahren gemäß Anspruch 28 oder 29,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Hydroxylapatit-Masse vor der thermischen Behand-
lung komprimiert wird.
31. Verfahren gemäß Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Formkörper in einer Preßform mit einem Druck von
bis zu 1 MPa behandelt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No
PCT/EP 98/03093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C01B25/32 C04B35/447 A61K9/20 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C01B A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SADA E. ET AL.: "Hydrothermal synthesis of crystalline hydroxyapatite ultrafine particles" CHEMICAL ENGINEERING COMMUNICATIONS, vol. 103, 1991, pages 57-64, XP002079971 see page 57 - page 59	1-7, 23-26
A	--- -/--	8,27

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">15 October 1998</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">28/10/1998</p>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Rigondaud, B</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOJI IOKU ET AL.: "Dense/porous layered apatite ceramics prepared by HIP post-sintering" JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE LETTERS., vol. 8, no. 10, 10 October 1989, pages 1203-1204, XP002079710 LONDON GB see page 1203, left-hand column, line 13 - line 24	1,5,6, 23,25
A	---	2-4,7,8, 24,26,27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 6, 8 August 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 63482, MIN K. S. ET AL: "Synthesis of ultra-fine hydroxyapatite powders by hydrothermal reaction" XP002079713 see abstract	1,5,6,23
A	& YOOP HAKHOECHI, vol. 29, no. 12, 1992, pages 997-1003, ---	2-4,7,8, 24-27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 10, 6 March 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 112770, CHOI J. W. ET AL.: "Sintering behavior of ultra-fine hydroxyapatite powders synthesized by hydrothermal reaction" XP002079712 see abstract	1,6,23
A	& YOOP HAKHOECHI, vol. 31, no. 11, 1994, pages 1265-1270, ---	2-4,7,8, 24-27
A	HAYEK ET AL: "Pentacalcium monohydroxyorthophosphate" INORGANIC SYNTHESIS, vol. 7, 1963, pages 63-67, XP002080600 see page 64 ---	1,23
A	DE 41 30 546 A (EWERS ROLF ;KIRSCH AXEL (DE); BAYLINK DAVID J (US)) 18 March 1993 see the whole document ---	10,14, 16-18
A	EP 0 284 074 A (EWERS ROLF) 28 September 1988 see the whole document & DE 37 09 897 A cited in the application ---	10-12
	---	-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 87 03491 A (EWERS ROLF) 18 June 1987 see the whole document ---	9, 10, 14-19, 28-31
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 6, 6 August 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 46344, NONAMI TORU ET AL.: "Manufacture of bone substitute with porous hydroxylapatite and tricalcium phosphate" XP002080841 see abstract & JP 01 293877 A (TDK CORP.) 27 November 1989 ---	9, 12, 13, 15, 16
A	EP 0 211 676 A (LEDEX INC) 13 May 1987 see claims 1,7 see page 4, line 13 - page 5, line 11 ---	22
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 20, 15 May 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 248429, ISHIZAWA HITOSHI: "A method for manufacture of implants coated with calcium phosphate" XP002080862 see abstract & JP 07 047116 A (NIPPON KOGAKU KK) 21 February 1995 ---	22
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9215 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 92-120276 XP002080865 & JP 04 064362 A (INOUE K) , 28 February 1992 see abstract -----	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4130546 A	18-03-1993	AU 2553992 A	27-04-1993
		WO 9305823 A	01-04-1993
		EP 0557498 A	01-09-1993
		JP 6503358 T	14-04-1994
		US 5691305 A	25-11-1997
EP 0284074 A	28-09-1988	DE 3709897 A	06-10-1988
		AU 591839 B	14-12-1989
		AU 1570788 A	02-11-1988
		CA 1315694 A	06-04-1993
		WO 8807498 A	06-10-1988
		GR 3002300 T	30-12-1992
		JP 1502812 T	28-09-1989
		US 4938938 A	03-07-1990
WO 8703491 A	18-06-1987	DE 3542744 C	27-05-1987
		AU 583443 B	27-04-1989
		AU 6735687 A	30-06-1987
		CA 1276430 A	20-11-1990
		EP 0230570 A	05-08-1987
		JP 3046146 B	15-07-1991
		JP 63500778 T	24-03-1988
		US 4770860 A	13-09-1988
EP 0211676 A	25-02-1987	JP 1947751 C	10-07-1995
		JP 6069482 B	07-09-1994
		JP 62034566 A	14-02-1987
		DE 3682846 A	23-01-1992
		US 4746532 A	24-05-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. tionale Aktenzeichen

PCT/EP 98/03093

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C01B25/32 C04B35/447 A61K9/20 A61L27/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 C01B A61K A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SADA E. ET AL.: "Hydrothermal synthesis of crystalline hydroxyapatite ultrafine particles" CHEMICAL ENGINEERING COMMUNICATIONS, Bd. 103, 1991, Seiten 57-64, XP002079971 siehe Seite 57 - Seite 59	1-7, 23-26
A	---	8,27
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung miteinander oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rigondaud, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KOJI IOKU ET AL.: "Dense/porous layered apatite ceramics prepared by HIP post-sintering" JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE LETTERS., Bd. 8, Nr. 10, 10. Oktober 1989, Seiten 1203-1204, XP002079710 LONDON GB siehe Seite 1203, linke Spalte, Zeile 13 - Zeile 24	1,5,6, 23,25
A	---	2-4,7,8, 24,26,27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 6, 8. August 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 63482, MIN K. S. ET AL: "Synthesis of ultra-fine hydroxyapatite powders by hydrothermal reaction" XP002079713 siehe Zusammenfassung	1,5,6,23
A	& YOOP HAKHOECHI, Bd. 29, Nr. 12, 1992, Seiten 997-1003, ---	2-4,7,8, 24-27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 10, 6. März 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 112770, CHOI J. W. ET AL.: "Sintering behavior of ultra-fine hydroxyapatite powders synthesized by hydrothermal reaction" XP002079712 siehe Zusammenfassung	1,6,23
A	& YOOP HAKHOECHI, Bd. 31, Nr. 11, 1994, Seiten 1265-1270, ---	2-4,7,8, 24-27
A	HAYEK ET AL: "Pentacalcium monohydroxyorthophosphate" INORGANIC SYNTHESIS, Bd. 7, 1963, Seiten 63-67, XP002080600 siehe Seite 64 ---	1,23
A	DE 41 30 546 A (EWERS ROLF ;KIRSCH AXEL (DE); BAYLINK DAVID J (US)) 18. März 1993 siehe das ganze Dokument ---	10,14, 16-18
A	EP 0 284 074 A (EWERS ROLF) 28. September 1988 siehe das ganze Dokument & DE 37 09 897 A in der Anmeldung erwähnt ---	10-12
	---	-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 87 03491 A (EWERS ROLF) 18. Juni 1987</p> <p>siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	9,10, 14-19, 28-31
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 6, 6. August 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 46344, NONAMI TORU ET AL.: "Manufacture of bone substitute with porous hydroxylapatite and tricalcium phosphate" XP002080841 siehe Zusammenfassung & JP 01 293877 A (TDK CORP.) 27. November 1989</p> <p>----</p>	9,12,13, 15,16
A	<p>EP 0 211 676 A (LEDEX INC) 13. Mai 1987 siehe Ansprüche 1,7 siehe Seite 4, Zeile 13 - Seite 5, Zeile 11</p> <p>---</p>	22
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 20, 15. Mai 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 248429, ISHIZAWA HITOSHI: "A method for manufacture of implants coated with calcium phosphate" XP002080862 siehe Zusammenfassung & JP 07 047116 A (NIPPON KOGAKU KK) 21. Februar 1995</p> <p>----</p>	22
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9215 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 92-120276 XP002080865 & JP 04 064362 A (INOUE K) , 28. Februar 1992 siehe Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03093

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung—
DE 4130546 A	18-03-1993	AU 2553992 A	27-04-1993
		WO 9305823 A	01-04-1993
		EP 0557498 A	01-09-1993
		JP 6503358 T	14-04-1994
		US 5691305 A	25-11-1997

EP 0284074 A	28-09-1988	DE 3709897 A	06-10-1988
		AU 591839 B	14-12-1989
		AU 1570788 A	02-11-1988
		CA 1315694 A	06-04-1993
		WO 8807498 A	06-10-1988
		GR 3002300 T	30-12-1992
		JP 1502812 T	28-09-1989
		US 4938938 A	03-07-1990

WO 8703491 A	18-06-1987	DE 3542744 C	27-05-1987
		AU 583443 B	27-04-1989
		AU 6735687 A	30-06-1987
		CA 1276430 A	20-11-1990
		EP 0230570 A	05-08-1987
		JP 3046146 B	15-07-1991
		JP 63500778 T	24-03-1988
		US 4770860 A	13-09-1988

EP 0211676 A	25-02-1987	JP 1947751 C	10-07-1995
		JP 6069482 B	07-09-1994
		JP 62034566 A	14-02-1987
		DE 3682846 A	23-01-1992
		US 4746532 A	24-05-1988
