



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 296 673 A5

5(51) C 04 B 24/08  
C 04 B 24/24  
A 61 L 31/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21)	DD C 04 B / 342 866 2	(22)	18.07.90	(44)	12.12.91
------	-----------------------	------	----------	------	----------

---

(71)	siehe (73)
(72)	Taeger, Frank; Heublein, Günther, Prof. Dr.; Heublein, Brigitte, Dr.; Vogel, Werner, Prof. Dr.; Götz, Wolfgang, Doz. Dr.; Naumann, Karin, Dr.; Höland, Wolfram, Prof. Dr.; Gummel, Jens; Beleites, Eggert, Dr.; Friedel, Reinhard, Dr.; Forberger, Christian, Dr., DE
(73)	Friedrich-Schiller-Universität Jena, August-Bebel-Straße 4, O - 6900 Jena, DE

---

(54) **Selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe für biomedizinische Zwecke**

---

(57) Die Erfindung betrifft selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe für biomedizinische Zwecke. Das Ziel der Erfindung ist es, biomedizinisch verwendbare Verbunde zu entwickeln, welche die Nachteile des Standes der Technik überwinden. Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß ein teilweise mit Fettsäuren oder Fettalkoholen umgesetzter polymerer und monomerfreier Kohlenwasserstoff mit phosphorsäurebehandelten pulverisierten Metall- oder Nichtmetalloxiden oder amorphem oder keramisierten Gläsern oder deren Gemischen zur Reaktion gebracht wird, wobei ein völlig neuer Verbundwerkstoff entsteht, in welchem die organische Komponente partiell flüssig-kristalline Eigenschaften besitzt, zellmembrananaloge Struktur auf der anorganischen Oberfläche ausbildet und durch die Fähigkeit zum kontrollierten Ionenaustausch die durch die anorganische Oberfläche induzierte biologische Reaktion (z. B. Bioaktivität) gezielt beeinflußt.

### Patentansprüche:

1. Selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe für biomedizinische Zwecke, wobei die anorganische Komponente mit verdünnter  $H_3PO_4$  vorbehandelt ist, **gekennzeichnet dadurch**, daß die organische Komponente ein aus partiell mit Fettsäuren oder Fettalkoholen mit 10–22 C-Atomen umgesetzter polymerer, epoxidierter Kohlenwasserstoff ist und die anorganische Feststoffkomponente Metall- und Nichtmetalloxide wie  $SiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ,  $TiO_2$  und/oder biokompatible bzw. bioaktive Silikat-, Phosphat- oder Phosphosilikatgläser oder -glaskeramiken oder deren Gemische darstellt.
2. Selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die polymeren epoxidierten monomerfreien Kohlenwasserstoffe einer Molmasse  $M_n$  von 100–8000 und ein Epoxidäquivalentgewicht EÄG von 50–300 g besitzen.
3. Selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Masseanteil an Fettsäuren bzw. Fettalkoholen im Verhältnis zu den epoxidierten polymeren Kohlenwasserstoffen in einer lösungsmittelfreien Schmelze 25–80 % beträgt.
4. Selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Masseanteil an Fettsäuren bzw. Fettalkoholen im Verhältnis zu dem epoxidierten polymeren Kohlenwasserstoff in Lösungen aromatischer Kohlenwasserstoffe wie Benzen, Toluol, aliphatische oder cyclische Ether wie Dioxan oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform 25–80 % beträgt und die Summe von Fettsäuren bzw. Fettalkoholen und epoxidiertem polymeren Kohlenwasserstoff einen Masseanteil von 15–85 % im Verhältnis zu den Lösungsmitteln aufweisen.
5. Selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe nach Anspruch 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß die organische Komponente Zusatzstoffe bis zu einem Masseanteil von 20 % wie z. B. Antibiotika, Färbungskomponenten, röntgenopake oder den Heilungsprozeß begünstigende Substanzen enthält.
6. Selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe nach Anspruch 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß die organische Ausgangskomponente einen Masseanteil von 20–80 % darstellt und die anorganische Ausgangskomponente einen Masseanteil von 20–80 % darstellt.
7. Selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe nach Anspruch 1–6, **gekennzeichnet dadurch**, daß die organische Ausgangskomponente zur Verringerung der Viskosität ein Lösungsmittel enthält, wobei aliphatische oder chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Chloroform oder aliphatische Ester wie Essigsäureethylester verwendet werden und die organische Ausgangskomponente in Masseanteilen von 75–98 % vorliegt.

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft selbsthärtende organisch-anorganische Verbundwerkstoffe für biomedizinische Zwecke, die z. B. in der Knochenchirurgie als modellierbarer Hartgewebeersatz oder in der konservierenden Stomatologie als Zahnfüllmasse angewendet werden.

### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der Humanmedizin kommen in breitem Umfang, z. B. für das Einbetten von Endoprothesen oder als polymerisierende Zahnfüllmassen Materialien zum Einsatz, die niedermolekulare organische Verbindungen darstellen und nach Einbringen in den menschlichen Körper zu festen Produkten polymerisieren. Oftmals werden den organischen Stoffen auch anorganische Zusatzkomponenten hinzugefügt, so daß Kompositwerkstoffe entstehen, die jedoch untereinander keine chemische Bindung eingehen. Diese Materialien besitzen den Nachteil, daß in den ersten Minuten nach Einbringen in den Körper nichtreagierte Monomere mit dem Blut abtransportiert werden können und sich in bestimmten Körperorganen anreichern. Weiterhin bleiben im Prozeß der Polymerisation zwangsläufig nichtreagierte Monomere bzw. Oligomere im ausgehärteten Material erhalten und verbleiben somit im Körper, denn in der organischen Chemie durchgeführte Reinigungsoperationen, wie vielstufige Extraktions- und Fällungsreaktionen, können nicht angewendet werden. So treten z. B. nach Schultz, Arch. orthop. Unfall-Chir., 21 1971, 301–315 bei der Verwendung von Knochenzement auf der Basis von Methylmethacrylat neben Blutdruckabfall vor allem lebensbedrohliche Sofortkomplikationen durch Fettembolien auf. Weiterhin werden nach T. Okano, Polym. Journal, 10, 233 (1978), an den hydrophilen Struktureinheiten des gehärteten Materials Proteine adsorbiert, was nach M. Suzuki, J. Biomed. Mat. Res. 15, 697 (1981) bis zur Bildung von Blutgerinnsel führen kann. Generell sind ähnliche Reaktionen, die körperschädigende Prozesse bewirken und damit die geforderte hohe Biokompatibilität nicht gewährleisten, von allen organischen bzw. anorganisch-organischen Werkstoffen zu erwarten, die von niedermolekularen Verbindungen ausgehen und/oder aus anderen

als Elementen C, H, O bestehen. Das trifft z. B. für die DE-OS 2.821.354 zu. Zum Beispiel können bei einigen in der vorgenannten Offenlegungsschrift erwähnten Polymeren, wie etwa Polyurethanen, Polyamiden oder Epoxydharzen als Biomaterial schädigende Einflüsse auf das biologische Medium durch nichtreagierte Isocyanatgruppen oder gebildete Oligomere entstehen. Neben den möglichen Reaktionen von Isocyanatgruppen mit der Körperflüssigkeit, dem Körpergewebe, Blutkörperchen oder einzelnen Proteinen entstehen aus den Polyurethanen durch Hydrolyse Aminogruppen enthaltende Metaboliten, die z. B. im Fall der aromatischen Diamine potentielle Carzinogene darstellen. Auch die Oligomeren sind nach N. A. Mohamud, Physicochem. Aspects of Polymer Surfaces, Vol. 2, S. 953, Plenum Press, New York, London 1983, in der Lage, langsam an die Oberfläche des Materials zu diffundieren und unerwünschte Blutreaktionen hervorzurufen. Für extrakorporale Applikationen, aber auch für Implantate vorgesehene Containermaterial auf Polyurethanbasis, werden aufwendige Extraktionsmethoden sowie Oberflächenmodifizierungen des Materials angewendet. Mit steigender Viskosität im Härungsprozeß werden naturgemäß infolge der gebundenen Diffusion bei Makromolekülen nichtreagierte funktionelle Gruppen verbleiben, die mit der Zeit durch eindiffundierendes Wasser oder Ionen aus dem Liquor reagieren und niedermolekulare Stoffe mit Amid- bzw. Aminbindungen freisetzen. Abgesehen von ihrer möglichen Toxizität wird besonders durch die starke Basizität von Aminen und Diaminen die Blutgerinnung stark gefördert. Aus dem gleichen Grunde sollten Amine als Härungskomponenten, z. B. für Epoxydharze nicht verwendet werden, da der in Langzeitanwendungen nicht auszuschließende hydrolytische bzw. enzymatische Abbau solcher Verbunde potentielle Gefahren impliziert.

Neben der erwähnten negativen Nebenerscheinungen der bekannten intra- oder postoperativ aushärtenden Polymeren, würden diese bei der Anwendung als Matrixkomponente in Kompositwerkstoffen, welche biologisch aktive anorganische Materialien enthalten, die bioaktive Oberfläche vor den Körpermedien abschirmen und folglich die gewünschten Ionenaustauschprozesse im Interfacebereich verhindern. Weiterhin liegen die bisher angewendeten Polymere stets im amorphen Zustand vor, was insbesondere auch für die Patentschrift DD 238619 A 1 gilt, wo anwendungsspezifische Erweiterungen durch gezielte supramolekulare Strukturierung der organischen Phase nicht möglich sind. Dem gegenüber wird in den dargestellten selbsthärtenden organisch-anorganischen Verbundwerkstoffen eine erhöhte Biokompatibilität erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß die organischen Polymeren zellmembrananaloge Strukturen auf der anorganischen Oberfläche ausbilden, welche neben der prinzipiellen Fähigkeit der organischen Phase zur Ionenpermeabilität die Kontrollierbarkeit von Ionenaustauschprozessen ermöglichen. Diese Eigenschaft ist eine Voraussetzung für die Steuerung bzw. den Erhalt der Bioaktivität der verwendeten anorganischen Feststoffe.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, selbsthärtende organisch-anorganische Verbundstoffe zu entwickeln, die auf Grund ihrer großen Ähnlichkeit zum biologischen System eine breite biomedizinische Anwendung garantieren und eine hohe Gewebeverträglichkeit besitzen. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die organische Komponente ein aus partiell mit Fettsäuren oder Fettalkoholen mit 10–22 C-Atomen umgesetzter polymerer, epoxidierter Kohlenwasserstoff ist und die anorganische Feststoffkomponente Metall- und Nichtmetalloxide wie  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{TiO}_2$  und/oder biokompatible bzw. bioaktive Silikat-, Phosphosilikat- oder Phosphatgläser oder -glaskeramiken oder deren Gemische darstellt. Überraschend wurde gefunden, daß trotz stark erhöhter Epoxidäquivalentgewichte der organischen Komponente ein bei Raumtemperatur selbsthärtender völlig neuer Verbundwerkstoff entsteht, in welchem die organische Komponente partiell flüssig-kristalline Eigenschaften besitzt, zellmembrananaloge Strukturen auf der anorganischen Oberfläche ausbildet und durch die Fähigkeit zum kontrollierten Ionentransport die durch die anorganische Oberfläche induzierte biologische Reaktion (z. B. Bioaktivität) gezielt beeinflußt.

Erfindungsgemäß wird dabei ein partiell mit Fettsäuren oder Fettalkoholen umgesetzter epoxidierter, polymerer und monomerfreier Kohlenwasserstoff mit einer mittleren Molmasse  $M_n$  von 1000–8000 g und einem Epoxidäquivalentgewicht EÄG von 50–300 g verwendet, wobei gesättigte und ungesättigte Fettsäuren oder Fettalkohole mit 10–22 C-Atomen eingesetzt werden können. Die Umsetzung erfolgt dabei entweder im Lösungsmittelfreien Zustand, wobei die Schmelze einen Masseanteil von 25–80% Fettsäure bzw. Fettalkohol enthält und auf 45–100°C erhitzt wird oder unter Verwendung eines Lösungsmittels. Als Lösungsmittel werden aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzen oder Toluol, aliphatische oder cyclische Ether wie Dioxan oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform verwendet, wobei die Lösungen Masseanteile von 15–85% aufweisen und der Masseanteil zu 25–80% aus Fettsäuren bzw. Fettalkoholen besteht. Die anorganischen Festkörper stellen erfindungsgemäß pulverisierte Metall- oder Nichtmetalloxide, wie z. B.  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$  und/oder biokompatible bzw. bioaktive Silikat-, Phosphosilikat- oder Phosphatgläser oder -glaskeramiken oder deren Gemische dar, wobei die anorganischen Festkörper nach vorheriger Behandlung mit 5–50%iger Phosphorsäure bei 20–130°C und einer Dauer von 1 Minute bis 5 Stunden, zur Anwendung kommen. Erwähnenswert ist auch, daß insbesondere die Oxide lediglich einer sehr kurzen Behandlung von einer bis fünf Minuten mit nur 5–10%iger  $\text{H}_3\text{PO}_4$  bei 20°C unterzogen werden müssen, was sich hinsichtlich Material- und Zeitaufwand kostengünstig auswirken sollte.

Die Umsetzung der Komponenten erfolgt ohne oder mit einem geringen Lösungsmittelgehalt bis zu einem Masseanteil von 10% des Komposits durch Kneten oder Extrudieren des Stoffgemisches bei 20–100°C, vorzugsweise 20–30°C. Bei Verwendung eines Lösungsmittels wird die organische Komponente in einem aliphatischen oder chlorierten Kohlenwasserstoff wie Hexan, Chloroform oder einem aliphatischen Ester wie Essigsäureethylester gelöst und gelangt in dieser verdünnten Form zum Einsatz. Erfindungsgemäß kommt es 3 Minuten bis 24 Stunden nach Vermischen der Komponenten zur Aushärtung, wobei Temperaturen von 45°C nicht überschritten werden und je nach Wahl der Ausgangsstoffe, der Vorbehandlungsmethode und der Aushärtungstemperatur, druckelastische oder starre Körper entstehen, die unterschiedliche Eigenschaften wie E-Moduli, Vickers-Härten, Biegebruchfestigkeiten besitzen und z. B. zur Substitution von Knochendefekten, als Ersatz von knorpelähnlichen Körperpartien oder als Zahnfüllungs-, Befestigungs- und Wurzelkanalfüllmaterial eingesetzt werden können. Verbundstoffe mit besonders hohen Vickers-Härten und Biegebruchfestigkeiten werden erhalten, wenn die Aushärtung in geeigneten Formen bei Temperaturen von 65–100°C vorgenommen wird.

Eine hohe Körperverträglichkeit wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß die organischen Polymeren zellmembrananaloge Strukturen auf der anorganischen Oberfläche ausbilden, welche neben der prinzipiellen Fähigkeit der organischen Phase zur Ionenpermeabilität der Kontrollierbarkeit von Ionenaustauschprozessen ermöglichen. Diese Eigenschaft ist eine Voraussetzung für die Steuerung bzw. den Erhalt der biologischen Reaktion (z. B. Bioaktivität) der verwendeten anorganischen Feststoffe. Eine Erweiterung der biomedizinischen Anwendungsbreite wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß der organischen Komponente Antibiotika, Färbungskomponenten, röntgenopake oder den Heilungsprozeß begünstigende Substanzen beigemischt werden, welche bei Bedarf ab einer bestimmten Körpertemperatur dosiert freigegeben werden können. Die hierzu nötige Regulierung der Phasenübergangstemperatur des partiell flüssig-kristallinen Systems wird durch den Umsatzgrad des epoxidierten polymeren Kohlenwasserstoffs mit Fettsäuren oder Fettalkoholen oder/und die Zahl der C-Atome der Fettsäure oder des Fettalkohols erreicht.

Insgesamt besteht die organische Ausgangskomponente aus einem Masseanteil von 20–80% und die anorganische Ausgangskomponente aus einem Masseanteil von 20–80%.

#### Ausführungsbeispiele

1. In einem Masseanteil von 40% der lösungsmittelfreien organischen Komponente, die durch 30minütiges Erhitzen von 20 g Stearinsäure mit 15 g epoxidiertem, polymeren Kohlenwasserstoff hergestellt wurde, eine mittlere Molmasse  $M_n$  von 5730 und ein Epoxidäquivalentgewicht EÄG von 268 g aufweist, wird mit einem Masseanteil von 60% acidem  $\text{SiO}_2$ , hergestellt durch 5minütiges Rühren in 10%iger  $\text{H}_3\text{PO}_4$  und anschließende Filtration und Trocknung, innig vermischt. Nach 8 Minuten erreicht die Masse 80% ihrer Endhärte, wobei nach 4 Minuten ein elastischer Zustand durchlaufen wird. Nach 4 Stunden hat der erfindungsgemäße Verbundwerkstoff seine Endfestigkeit erreicht.
2. In einem Masseanteil von 40% der lösungsmittelfreien organischen Komponente, welche hergestellt wurde durch die Umsetzung eines epoxidierten polymeren Kohlenwasserstoffs mit Myristinsäure in Dioxan und eine mittlere Molmasse  $M_n$  von 4040 und ein Epoxidäquivalentgewicht EÄG von 148 g aufweist, wird mit einem Masseanteil von 60% acidem  $\text{SiO}_2$  vermischt. Die Masse erreicht nach 4 Minuten 80% ihrer Endhärte.
3. Ein Masseanteil von 60% der lösungsmittelfreien organischen Komponente, die eine mittlere Molmasse  $M_n$  von 8110, ein Epoxidäquivalentgewicht EÄG von 623 g aufweist und aus epoxidiertem polymeren Kohlenwasserstoff und Cetylalkohol hergestellt wurde, wird mit einem Masseanteil von 40% vorbehandelter Bioglaskeramik, welche 5 h mit 30%iger  $\text{H}_3\text{PO}_4$  bei 80°C gerührt wurde, vermischt. Die Masse ist 2 Stunden formbar und erreicht nach 14 Stunden die endgültige Festigkeit. Es entsteht ein Körper von knorpelähnlicher Konsistenz, der in wäßrigen Medien eine langsame  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung zeigt, welche vergleichbar mit reiner Bioglaskeramik ist.
4. Ein Masseanteil von 40% einer Lösung mit einem Masseanteil von 80% der organischen Komponente mit einer mittleren Molmasse  $M_n$  von 9790 und einem EÄG von 1530 g in Essigester wird intensiv mit phosphorsäurevorbehandeltem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  vermischt. Diese Masse ist 40 Minuten modellierbar und erreicht nach 4 Stunden eine Endhärte von 38HV und eine Biegefestigkeit von 42 MPa.
5. Ein Masseanteil von 38% der lösungsmittelfreien organischen Komponente mit  $M_n$  von 5730 und EÄG von 268 g nach Beispiel 1 wird mit einem Masseanteil von 62% acidem  $\text{SiO}_2$  vermischt und anschließend modelliert. Nach 10 Minuten wird der Formkörper für 25 Minuten bei 105°C gelagert. Es resultiert ein Produkt mit besonders hoher Härte und Biegefestigkeit.