



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 55 992 A1** 2005.06.30

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 55 992.2**
(22) Anmeldetag: **27.11.2003**
(43) Offenlegungstag: **30.06.2005**

(51) Int Cl.7: **A61L 24/04**
A61L 24/02, A61L 27/12

(71) Anmelder:
Curasan AG, 65933 Frankfurt, DE

(74) Vertreter:
Boeters & Lieck, 81541 München

(72) Erfinder:
Schnabelrauch, Matthias, Dr., 07749 Jena, DE;
Vogt, Sebastian, Dr., 99084 Erfurt, DE; Reif, Dieter,
Dr. Dr., 98553 Altendambach, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 199 39 403 A1
DE 198 18 210 A1
DE 100 18 394 A1
DE 44 35 680 A1
US 58 14 681 A

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Bioresorbierbares Kompositmaterial**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung eines selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials, das hergestellte Material und seine Anwendungsgebiete beschrieben.

Das Verfahren beruht auf den wesentlichen Verfahrensschritten

(I) Immobilisierung eines Polymerisationsinitiators in einem mikroporösen Porensystem einer ersten Teilmenge eines zur Herstellung des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials eingesetzten, bioresorbierbaren Calciumphosphates,

(II) Immobilisierung eines Polymerisationsaktivators in dem mikroporösen Porensystem einer zweiten Teilmenge des zur Herstellung des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials eingesetzten, bioresorbierbaren Calciumphosphates und

(III) homogenes Mischen der Komponenten nach (I) und (II) mit einem zur Bildung eines biokompatiblen, bioresorbierbaren Polymernetzwerkes befähigten, flüssigen oder pastösen, multifunktionalen Monomer oder einer entsprechenden Monomermischung und gegebenenfalls weiteren, die Eigenschaften des Monomers oder der Monomermischung modifizierenden Bestandteilen.

Die beschriebenen selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien sind als Knochenkleber zur Fixierung von Knochenfrakturen, als Formstücke in standardisierten Abmessungen und als patientenindividuelle Implantate bei der regenerativen Knochenheilung bei Mensch und Tier einsetzbar.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials, ein selbsthärtendes, bioresorbierbares Kompositmaterial und dessen Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin, insbesondere zur Verklebung von Knochengewebe, zur Auffüllung von Knochendefekten und zur Herstellung von implantierbaren Formkörpern.

Stand der Technik

[0002] Nicht oder nur teilresorbierbare Knochenzemente sind seit langem bekannt und wurden in einer Vielzahl von Patenten und wissenschaftlichen Publikationen beschrieben (z. B. G. Lewis, J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.) 38 (1997) 155). Sie bestehen im allgemeinen aus einer flüssigen und einer festen Komponente. Die flüssige Komponente besteht aus einem flüssigen monofunktionellen Methacrylsäureester, wobei das Methylmethacrylat bevorzugt verwendet wird. In diesem Monomer ist ein Polymerisationsaktivator, im allgemeinen N,N-Dimethyl-p-toluidin, gelöst. Die feste Komponente besteht aus einem in dem Monomer quellbaren bzw. löslichen Polymer, wobei Copolymere des Methylmethacrylates und des Methylacrylates am häufigsten eingesetzt werden. In der festen Komponente ist ein Polymerisationsinitiator, wie Dibenzoylperoxid, enthalten. Die Aushärtung dieser Knochenzemente erfolgt in der Weise, daß nach dem Vermischen der festen mit der flüssigen Komponente, der im Monomer gelöste Polymerisationsaktivator auf den in der festen Komponente enthaltenen Polymerisationsinitiator trifft. Durch Einwirkung des Polymerisationsaktivators zerfällt der Polymerisationsinitiator unmittelbar unter Entstehung von Radikalen, die sofort die Polymerisation des monofunktionellen Monomers auslösen. Es entstehen durch Polymerisation der monofunktionellen Monomere nicht vernetzte Polymere, die im noch nicht umgesetzten Monomer löslich beziehungsweise quellbar sind. Dadurch bleibt der Zement über einen Zeitraum von mehreren Minuten plastisch verformbar und kann verarbeitet werden. Die Polymerisationsgeschwindigkeit ist nur abhängig von der Initiator- und der Monomerkonzentration und verläuft daher relativ langsam.

[0003] Mit mehrfachfunktionellen Monomeren sind diese Knochenzemente nicht mehr handhabbar, weil mehrfachfunktionelle Monomere auf Grund ihrer Polymerisationskinetik extrem schnell polymerisieren und zu festen Polymernetzwerken führen, die auch schon bei geringen Vernetzungsgraden nicht mehr plastisch verformt und damit verarbeitet werden können.

[0004] Im US 5814682 wird eine Komposition beschrieben, die aus einer Paste A, bestehend aus einem Gemisch eines polymerisierbaren Monomers, eines Initiators und Calciumphosphat, und einer Paste B besteht, die aus einem Gemisch eines polymerisierbaren Monomers, eines Aktivators und Calciumphosphat gebildet wird. Nach Vermischung der Pasten A und B polymerisiert die Komposition.

[0005] Ein dem US 5814682 ähnliches Kompositsystem wird im WO 87/00058 beschrieben. Ein Knochenzement auf Basis Diacrylat oder Dimethacrylat enthält resorbierbare Partikel aus Biokeramik oder Bioglas. Die anorganischen Füllstoffpartikel sollen ein Porenvolumen von mindestens 0,2 ml/g aufweisen, da sich dies günstig auf die physikalischen Eigenschaften des Zementes auswirken soll.

[0006] Ein radikalisch polymerisierbarer Dentalwerkstoff wurde im EP 0951896A2 beschrieben. Dieser Dentalwerkstoff ist dadurch gekennzeichnet, daß der Füllstoff eine homogene Mischung aus einem ersten Teil des Füllstoffes, der mit dem Polymerisationsinitiator beschichtet ist, einem zweiten Teil des Füllstoffes, der mit dem Polymerisationsaktivator beschichtet ist, und einem dritten Teil des Füllstoffes darstellt, der keine Komponenten des Initiator-Systems enthält.

[0007] Im DE 19939403 A1 ist ein biologisch abbaubares Kompositmaterial offengelegt. Das Kompositmaterial entsteht durch Aushärten aus der Mischung einer flüssigen Komponente A, die mindestens ein polymerisierbares, bioresorbierbares Monomer sowie gegebenenfalls ein bioresorbierbares Verdickungsmittel enthält, einer festen Komponente B, die aus einem mit einem Polymerisationsinitiator beschichteten, bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff besteht sowie einer festen Komponente C, die aus einem mit einem Polymerisationsaktivator beschichteten, bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff gebildet wird. Bei diesem Kompositsystem sind der Polymerisationsaktivator und der Polymerisationsinitiator auf der Oberfläche von Füllstoffen als Beschichtung aufgebracht.

[0008] Der Stand der Technik selbsthärtender, bioresorbierbarer Kompositmaterialien wird demnach dadurch charakterisiert, dass die für eine Vernetzung der Monomere erforderlichen Polymerisationsaktivatoren und Polymerisationsinitiatoren den unterschiedlichen Komponenten des Kompositsystems untergemischt oder auf

der Oberfläche dieser Komponenten aufgebracht werden. Diese Vorgehensweisen haben den Nachteil, dass die Reaktion dieser Beschleunigerkomponenten spontan erfolgt und speziell bei mehrfach-funktionellen Monomeren sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeiten erzielt werden. Das Aushärten erfolgt dann so unmittelbar, dass eine Anwendung speziell für chirurgische Zwecke als Knochenkleber nicht mehr möglich ist.

Aufgabenstellung

[0009] Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein neues, selbsthärtendes, bioresorbierbares Kompositmaterial auf der Grundlage di-, tri- oder anderer mehrfach-funktioneller Monomere als Polymernetzwerkbildner zu schaffen. Dieses Kompositmaterial soll durch Vermischen einzelner Kompositbestandteile und/oder vorgefertigter Teilmischungen oder Teilreaktionsprodukten zu einer gieß-, spritz- oder streichfähigen Masse herstellbar sein und bei Raumtemperatur nach einer Verarbeitungszeit von 2 bis 5 Minuten zu einem festen Verbund selbständig aushärten.

[0010] Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun gemäß einer Ausführungsform durch ein Verfahren zur Herstellung eines selbsthärtenden bioresorbierbaren Kompositmaterials gelöst, bei dem man

- (i) einen Polymerisationsinitiator mit Hilfe einer ersten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (ii) einen Polymerisationsaktivator mit Hilfe einer zweiten Teilmenge des interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (iii) die bei den Stufen (i) und (ii) anfallenden Komponenten mit einem flüssigen oder pastösen multifunktionellen Monomer oder mit einer flüssigen oder pastösen Mischung multifunktioneller Monomere mischt, wobei Monomer und Monomergemisch zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisieren können, und
- (iv) das mit der erhaltenen Mischung vermischte Monomer oder Monomergemisch zu dem Polymer polymerisiert.

[0011] Die Aufgabe wird also erfindungsgemäß durch die Schaffung eines neuen Verfahrens zur Herstellung eines selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials gelöst, das drei wesentliche Verfahrensschritten umfaßt. Dabei wurde überraschend gefunden, dass durch poröse Calciumphosphate mit interkonnektierendem Porensystem bzw. einem interkonnektierend-porösem System, beispielsweise einem mikroporösen Porensystem, Polymerisationsinitiatoren und Polymerisationsaktivatoren so immobilisiert werden können, dass diese durch flüssige oder pastöse Monomere nicht spontan, sondern über einen verlängerten Zeitraum aus den Porensystemen eluiert werden.

[0012] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man Bestandteile zumischen, insbesondere bei Stufe (iii), die die Eigenschaften des Monomer, des Monomergemischs und/oder des Kompositmaterials modifizieren.

[0013] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die erste Teilmenge und die zweite Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials in einem Verhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 einsetzen und/oder den Polymerisationsinitiator und den Polymerisationsaktivator mit bzw. in den jeweiligen Teilmengen des Knochenregenerationsmaterials in einem Verhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 immobilisieren (jeweils auf Massebasis).

[0014] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Knochenregenerationsmaterial in Form von Pulver oder Granulat einsetzen.

[0015] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei Stufe (i) das Knochenregenerationsmaterial mit einer Lösung des Polymerisationsinitiators versetzen, die Lösung das Knochenregenerationsmaterial infiltrieren lassen und danach das Knochenregenerationsmaterial trocknen.

[0016] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Lösung des Polymerisationsinitiators in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% mit der zu seiner Immobilisierung vorgesehenen Menge (Teilmenge) an Knochenregenerationsmaterial vermischen (fester Initiator bezogen auf Knochenregenerationsmaterial).

[0017] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein organisches Peroxid als Polymerisationsinitiator verwenden, vorzugsweise ein aus der Dibenzoylperoxid, Lauroylperoxid und Acetonperoxid umfassenden Gruppe ausgewähltes organisches Peroxid.

[0018] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei Stufe (ii) das Knochenregenerationsma-

terial mit einer Schmelze oder einer Lösung des Polymerisationsaktivators versetzen, die Lösung das Knochenregenerationsmaterials infiltrieren lassen und danach das Knochenregenerationsmaterial trocknen.

[0019] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Lösung des Polymerisationsaktivators in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% mit der zu seiner Immobilisierung vorgesehenen Menge (Teilmenge) an Knochenregenerationsmaterial vermischen (fester Aktivator bezogen auf Knochenregenerationsmaterial).

[0020] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren einen oder mehrere Polymerisationsaktivatoren verwenden, die aus der N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin, N,N-Dimethyl-p-toluidin, N,N-Dimethyl-N,N-anilin, Ascorbinsäure und Barbitursäure umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

[0021] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren den Polymerisationsinitiator in Form einer Lösung und/oder den Polymerisationsaktivator in Form einer Lösung einsetzen und die Lösung(en) vom Knochenregenerationsmaterial vollständig aufsaugen lassen oder soweit wie möglich aufsaugen lassen und den nicht aufgesaugten Überschuß vor Stufe (iii) entfernen.

[0022] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein Erdalkaliphosphat und/oder ein Alkali/Erdalkaliphosphat als anorganisches Knochenregenerationsmaterial verwenden, insbesondere ein Erdalkali-orthophosphat und/oder Alkali/Erdalkali-orthophosphat, vorzugsweise ein Knochenregenerationsmaterial, das aus der alpha-Tricalciumphosphat, beta-Tricalciumphosphat, calciumdefizitären carbonathaltigen Hydroxylapatit, Octacalciumphosphat, Magnesiumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, Calcium/Natrium-orthophosphat und Calciumpyrophosphat umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

[0023] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren für die Immobilisierung des Polymerisationsinitiators dasselbe oder ein anderes Knochenregenerationsmaterial verwenden als für die Immobilisierung des Polymerisationsaktivators.

[0024] Dabei kann sich das Knochenregenerationsmaterial für die Immobilisierung des Initiators von dem Knochenregenerationsmaterial für die Immobilisierung des Aktivators durch seine chemische und/oder mineralogische Natur unterscheiden.

[0025] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein interkonnektierend-poröses Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, mit folgenden Kenndaten verwenden:

- Porendurchmesser von 0,1 bis 500 µm, vorzugsweise von 0,1 bis 100 µm und insbesondere von 0,1 bis 100 µm, und/oder
- Korngrößen (d_{50} -Werte) von 1 bis 500 µm, vorzugsweise 5 bis 300 µm, und/oder
- Oberfläche nach BET von wenigstens 0,1 m²/g.

[0026] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein interkonnektierend-poröses Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, mit einem für den Polymerisationsinitiator und/oder den Polymerisationsaktivator zugänglichen Porenvolumen von 0,4 cm³/g oder mehr bei Erhalt der Integrität der Teilchen des Knochenregenerationsmaterials und insbesondere von 0,4 bis 3,3 cm³/g einsetzen.

[0027] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, in kristalliner, teilkristalliner, glasiger oder amorpher Form verwenden.

[0028] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren dem Knochenregenerationsmaterial Bestandteile zumischen, die biokompatibel sind und die Eigenschaften des Regenerationsmaterials modifizieren, insbesondere Siliziumverbindungen.

[0029] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Monomer oder als Monomere des Monomergemischs ein multifunktionelles Oligomeres mit endständigen Methacrylatgruppen verwenden, insbesondere ein Oligomeres von Milchsäure und/oder Glykolsäure und/oder delta-Hydroxyvaleriansäure und/oder epsilon-Hydroxycapronsäure und/oder Trimethylencarbonat.

[0030] Dabei kann man das Monomer oder das Monomergemisch zusammen mit einem Haftvermittler verwenden, vorzugsweise einem hydroxylgruppenhaltigen Haftvermittler, insbesondere Methacrylsäure-2-hydroxyethylester.

[0031] Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Monomer oder das Monomergemisch

zusammen mit einem Verdicker verwenden, vorzugsweise Dianhydro-D-glucit-poly-D,L-lactid.

[0032] Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein selbstgehärtetes bioresorbierbares Kompositmaterial gelöst, das dadurch herstellbar ist, daß man

- (i) einen Polymerisationsinitiator mit Hilfe einer ersten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (ii) einen Polymerisationsaktivator mit Hilfe einer zweiten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (iii) die bei den Stufen (i) und (ii) anfallenden Komponenten mit einem flüssigen oder pastösen multifunktionalen Monomer oder mit einer flüssigen oder pastösen Mischung multifunktionaler Monomere mischt, wobei Monomer und Monomergemisch zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisieren können, und
- (iv) das mit der erhaltenen Mischung vermischte Monomer oder Monomergemisch zu dem Polymer polymerisiert.

[0033] Bei dem Kompositmaterial kann das Masseverhältnis von Knochenregenerationsmaterial : Monomer oder Monomergemisch 4 : 6 bis 8 : 2 betragen.

[0034] Das erfindungsgemäße Kompositmaterial kann nach einem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sein.

[0035] Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein selbsthärtendes bioresorbierbares Kompositmaterial als Set gelöst, bestehend aus oder umfassend

- (i) eine erste Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials und einen Polymerisationsinitiator, der mit Hilfe dieser ersten Teilmenge immobilisiert ist,
- (ii) eine zweite Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials und einen Polymerisationsaktivator, der mit Hilfe dieser zweiten Teilmenge immobilisiert ist, und
- (iii) ein flüssiges oder pastöses multifunktionelles Monomer oder eine flüssige oder pastöse Mischung multifunktionaler Monomere, wobei Monomer und Monomergemisch zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisieren können.

[0036] Bei dem erfindungsgemäßen Kompositmaterial kann das Masseverhältnis von Knochenregenerationsmaterial : Monomer oder Monomergemisch 4 : 6 bis 7 : 3 betragen.

[0037] Das erfindungsgemäße Kompositmaterial kann als Set nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sein.

[0038] Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe dadurch gelöst, dass man ein selbstgehärtetes erfindungsgemäßes Kompositmaterial zur maschinellen Fertigung von Implantaten als Formstücke in standardisierten Abmessungen für die Knochenregeneration oder von patientenindividuellen Implantaten verwendet.

[0039] Schließlich wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe dadurch gelöst, dass man ein selbsthärtendes Knochenregenerationsmaterial in Form eines erfindungsgemäßen Sets zur Herstellung eines Knochenklebers für die Fixierung von Knochenfrakturen verwendet.

[0040] Erfindungsgemäß wird also in einem ersten Teilschritt (I) ein Polymerisationsinitiator in einem interkonnektierenden Porensystem einer ersten Teilmenge eines zur Herstellung des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials eingesetzten, bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterial, z.B. eines Calciumphosphates immobilisiert. In einem weiteren Verfahrensschritt (II) wird in dem interkonnektierenden Porensystem einer zweiten Teilmenge des zur Herstellung des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials verwendeten bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterials, z.B. eines Calciumphosphates ein Polymerisationsaktivator immobilisiert. Die erste und die zweite Teilmenge verhalten sich dabei wie 1 : 10 bis 10 : 1 und der Polymerisationsinitiator und der Polymerisationsaktivator verhalten sich dabei wie 1 : 10 bis 10 : 1 (jeweils auf Massebasis). Die Komponenten nach (I) und (II) werden in einem dritten Verfahrensschritt (III) homogen mit einem zur Bildung eines biokompatiblen, bioresorbierbaren Polymernetzwerkes befähigten, flüssigen oder pastösen Monomer oder einer Monomermischung und gegebenenfalls weiteren, die Eigenschaften des Monomers modifizierenden Bestandteilen vermischt. Solche eigenschaftsmodifizierenden Bestandteile können z.B. sogenannte Verdicker sein, die geeignet sind, die Viskosität des Monomers einzustellen und/oder so-

nannte Haftvermittler, die das selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial z.B. hydrophiler machen. Für die Menge an Monomer oder Monomermischung sowie an modifizierenden Bestandteilen kann auf den Stand der Technik verwiesen werden.

[0041] Unter Immobilisierung wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung vorzugsweise das temporäre Fixieren einer reaktionsbeschleunigenden Substanz in dem interkonnektierenden Poren- oder Kanalsystem geeigneter, im wesentlichen nicht selbst reagierender Trägerpartikel aus Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat verstanden. Zur Größe der Trägerpartikel kann auf den Stand der Technik verwiesen werden. Grundsätzlich kann man sich auch eine Anwendung weiterer, aus Drug Delivery Systemen bekannter Prinzipien mit verzögerter Wirkstofffreisetzung in Rahmen des neuen Verfahrens vorstellen; vgl. beispielsweise Schmidt et al. in J. Controlled Release, 37 (1995) 83-94 und Cimbollek et al. in Antimicrob. Agents Chemother., 40 (1996) 1432-1437. Entscheidend für eine Anwendbarkeit ist die passende Freisetzungsgeschwindigkeit für die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe.

[0042] Werden derartige interkonnektierend-poröse Knochenregenerationsmaterialien, z.B. Calciumphosphate, in denen mindestens ein Polymerisationsinitiator immobilisiert ist, und interkonnektierend-poröse Knochenregenerationsmaterialien, z.B. Calciumphosphate, in denen mindestens ein Polymerisationsaktivator immobilisiert ist, mit flüssigen oder pastösen mehrfach-funktionellen polymernetzwerkbildenden Monomeren oder Monomermischungen vermischt, so lassen sich diese Gemische bei Raumtemperatur überraschend in einem Zeitraum von 2-10 Minuten verarbeiten. In dieser Zeit sind die Gemische plastisch verformbar und spritz-, gieß- und streichfähig. Danach setzt die Aushärtung schlagartig ein.

[0043] Dieser Befund ist auf Grund der an sich bekannten Polymerisationskinetik von mehrfach-funktionellen Monomeren überraschend. Bei der bekannten Polymerisationskinetik würde man eine Verarbeitungszeit von wenigen Sekunden erwarten.

[0044] Man kann annehmen, dass die Verarbeitungszeit des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials durch verzögerte Diffusion aus den Porensystemen der porösen Knochenregenerationsmaterialien wie z.B. Calciumphosphate bestimmt wird. Ferner wird angenommen, dass der Poren- und Kanaldurchmesser des interkonnektierenden Porensystems und die Größe der interkonnektierenden Porensysteme Einfluss auf die Diffusion haben, bestimmt durch die Partikelgrößenverteilung der bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterialien wie z.B. Calciumphosphate. Daneben wird die Diffusionsgeschwindigkeit durch die Temperatur beeinflusst.

[0045] Unter Knochenregenerationsmaterial werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung alle zur Knochenregeneration geeigneten bioresorbierbaren Materialien aus der Gruppe der Erdalkali- und Alkali-Erdalkaliphosphate verstanden, insbesondere Calciumphosphate. Die konkrete Materialzusammensetzung des bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterials, z.B. Calciumphosphates ist für das erfindungsgemäße selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial von untergeordneter Bedeutung im Vergleich zu dessen innerer Oberfläche und Porenstruktur.

[0046] Der Polymerisationsinitiator wird für seine Immobilisierung in gelöster Form mit einer ersten Teilmenge des bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterials wie Calciumphosphat in einem Mengenanteil von beispielsweise 0,1 bis 20 Masse-% vermischt und die Konzentration seiner Lösung so eingestellt, dass das Knochenregenerationsmaterial die Lösung des Polymerisationsinitiators vollständig in sein interkonnektierendes Porensystem aufsaugt. Anschließend wird das Knochenregenerationsmaterial getrocknet und steht so für weitere Herstellungsschritte, wie Konfektionierung und Sterilisation zur Verfügung. Nach der Trocknung des mit der Lösung des Polymerisationsinitiators getränkten Knochenregenerationsmaterials füllt dieser die Porensysteme des Knochenregenerationsmaterials ganz oder wenigstens teilweise aus.

[0047] Als Polymerisationsinitiator haben sich Materialien aus der Gruppe der organischen Peroxide, vorzugsweise Dibenzoylperoxid, Lauroylperoxid und/oder Acetonperoxid besonders bewährt. Geeignete Lösungsmittel für den Polymerisationsinitiator sind verschiedene Ketone, vorzugsweise Aceton. Sie zeichnen sich einerseits durch gutes Lösungsverhalten, andererseits durch ein gutes Trocknungsverhalten aus und lassen sich restlos aus dem Porensystem des Knochenregenerationsmaterials, z.B. des Calciumphosphates entfernen, ohne das Reaktionsverhalten des Polymerisationsinitiators zu beeinträchtigen.

[0048] Der Polymerisationsaktivator wird in analoger Weise immobilisiert, indem dieser in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird, oder indem er geschmolzen wird, wobei er beispielsweise in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% bezogen auf eine zweite Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials, z. B. Calciumphos-

phates, mit diesem vermischt wird. Die Konzentration der Lösung wird dabei so eingestellt, dass diese ebenfalls vollständig in das Porensystem des Knochenregenerationsmaterials eingesaugt wird. Anschließend wird das Knochenregenerationsmaterial getrocknet und steht für weitere Herstellungsstufen, wie Konfektionierung und Sterilisation zur Verfügung. Nach der Trocknung des mit der Lösung des Polymerisationsaktivators getränkten Knochenregenerationsmaterials füllt dieser die Porensysteme des Knochenregenerationsmaterials ganz oder wenigstens teilweise aus.

[0049] Geeignete Lösungsmittel finden sich z.B. im Stand der Technik.

[0050] Als Polymerisationsaktivator haben sich Materialien aus der Gruppe N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin, N,N-Dimethyl-p-toluidin, N,N-Dimethyl-N,N-anilin, Ascorbinsäure und Barbitursäure einzeln oder als Mischung bewährt. Geeignete Lösungsmittel für den Polymerisationsaktivator sind verschiedene Alkohole oder Ketone, vorzugsweise Ethanol. Sie zeichnen sich einerseits durch gutes Lösungsverhalten, andererseits durch ein gutes Trocknungsverhalten aus und lassen sich restlos aus dem Mikroporensystem des Calciumphosphates entfernen, ohne das Reaktionsverhalten des Polymerisationsaktivators zu beeinträchtigen.

[0051] Geeignete Knochenregenerationsmaterialien wie beispielsweise Calciumphosphate sind für die Knochenregeneration erfolgreich angewendete, bioresorbierbare Materialien aus der Gruppe der Erdalkaliphosphate oder der Alkali-Erdalkaliphosphate, insbesondere ihrer Orthophosphate, wie Alpha-Tricalciumphosphat oder Beta-Tricalciumphosphat, Magnesiumphosphat, Calcium-Natrium-Orthophosphat, calciumdefizitäre, carbonathaltige Hydroxylapatite, Octacalciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat und/oder Calciumpyrophosphat. Die verwendete erste Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials zur Immobilisierung des Polymerisationsinitiators kann chemisch und mineralogisch identisch der zweiten Teilmenge zur Immobilisierung des Polymerisationsaktivators sein. Die beiden Teilmengen können aber auch unterschiedlicher chemischer oder mineralogischer Natur sein, wenn dies die Eigenschaften des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials nicht negativ, vielmehr gar günstig beeinflusst.

[0052] Das interkonnektierende Porensystem der bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterialien, z.B. Calciumphosphate weist bevorzugt Porenquerschnitte im Bereich von 0,1 bis 100 μm , vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 10 μm auf. Die Korngrößenverteilung der bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterialien wirkt sich dabei so auf die Freisetzung des Polymerisationsinitiators und des Polymerisationsaktivators aus, dass mit zunehmender Korngröße die Freisetzungsgeschwindigkeit, und damit die Polymerisationsgeschwindigkeit verlangsamt wird. Erfindungsgemäß haben sich für die gewünschten Reaktionszeiten Korngrößen (als d_{50} -Werte) in einem Bereich von 1 bis 500 μm , vorzugsweise von 5 bis 300 μm bewährt. Das Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat kann dabei in kristalliner, glasig-kristalliner oder amorpher Form eingesetzt werden. Die Materialmodifikation ist für die Immobilisierungsaufgabe von untergeordneter Bedeutung im Vergleich zur interkonnektierenden Porenstruktur und Korngrößenverteilung der Knochenregenerationsmaterial-Partikel.

[0053] Die interkonnektierende Porenstruktur des Knochenregenerationsmaterials, z.B. Calciumphosphates weist vorteilhaft eine hohe innere Oberfläche bei kleinen Poren-/Kanaldurchmessern auf. Eine bevorzugte Ausführungsform weist eine Oberfläche nach BET von wenigstens 0,1 m^2/g bei mittleren Porendurchmessern im Bereich von 0,1 bis 20 μm auf.

[0054] Zur Modifizierung ihrer Eigenschaften können den Knochenregenerationsmaterialien, z.B. Calciumphosphaten weitere biokompatible, eigenschafts- und/oder strukturmodifizierende Bestandteile zugesetzt werden, z.B. Siliziumverbindungen.

[0055] Der polymere Anteil des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials wird aus einem, zur Bildung eines biokompatiblen, bioresorbierbaren Polymernetzwerkes befähigten, flüssigen oder pastösen Monomer oder einer Mischung von derartigen Monomeren und deren Polymerisation unter Einsatz der o.g. Polymerisationsinitiatoren und Polymerisationsaktivatoren hergestellt. Erfindungsgemäß besteht dieses flüssige oder pastöse Monomer oder die Monomermischung aus einem Material der Gruppe der multifunktionellen, methacrylat-terminierten Oligomere, bevorzugt auf Basis von Milchsäure und/oder Glykolsäure und/oder δ -Hydroxyvaleriansäure und/oder ϵ -Hydroxycaprönsäure und/oder Trimethylencarbonat.

[0056] Das selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial, wird aus 40 bis 80 Masse-% eines Knochenregenerationsmaterials, z.B. Calciumphosphat oder Calciumphosphat-Mischung, und 20 bis 60 Masse-% eines flüssigen oder pastösen, bioresorbierbaren, multifunktionellen Monomers oder einer Monomermischung und gegebenenfalls, weiteren, die Eigenschaften des Monomers modifizierenden Bestandteilen gebildet. Sei-

ne Rezeptur besteht aus einer Mischung wenigstens einer Ausgangskomponente A, bestehend aus einem interkonnektierend-porösen Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat, in dessen Porensystem ein Polymerisationsinitiator immobilisiert ist, einer Ausgangskomponente B, bestehend aus einem interkonnektierend-porösen Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat, in dessen Porensystem ein Polymerisationsaktivator immobilisiert ist und einer Ausgangskomponente C, bestehend aus einem flüssigen oder pastösen, bioresorbierbaren, multifunktionellen Monomer oder einer entsprechenden Monomermischung und gegebenenfalls weiteren, die Eigenschaften des Monomers oder der Monomermischung modifizierenden Bestandteilen.

[0057] Solche eigenschaftsmodifizierenden Bestandteile sind zum Beispiel Haftvermittler, vorzugsweise OH-Gruppen-haltige Haftvermittler, wie Methacrylsäure-2-hydroxyethylester, die das selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial bei seiner Verwendung als Knochenkleber hydrophiler machen und die Haftkräfte verstärken. Als weitere, eigenschaftsmodifizierende Bestandteile werden sogenannte Verdicker eingesetzt. Diese dienen vorrangig der Einstellung einer geeigneten Ausgangsviskosität des multifunktionellen Monomers und dienen somit der Optimierung der Verarbeitbarkeit des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials. Ein geeigneter Verdicker ist beispielsweise das Dianhydro-D-glucit-poly-D,L-lactid mit einer Molmasse $M_{th} = 17.442 \text{ g/mol}$.

[0058] Das selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial wird durch Polymerisation einer Mischung einer Ausgangskomponente A, bestehend aus einem interkonnektierend-porösen Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat, in dessen Porensystem ein Polymerisationsinitiator immobilisiert ist, einer Ausgangskomponente B, bestehend aus einem interkonnektierend-porösen Knochenregenerationsmaterial z.B. Calciumphosphat, in dessen Porensystem ein Polymerisationsaktivator immobilisiert ist und einer Ausgangskomponente C, bestehend aus einem flüssigen oder pastösen, bioresorbierbaren, multifunktionellen Monomer oder einer multifunktionellen Monomermischung hergestellt. Optional können weitere, die Eigenschaften des Monomers, der Monomermischung oder des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials selbst modifizierende Bestandteile enthalten sein.

[0059] Das selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial wird dabei aus 40 bis 80 Masse-% Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat, und 20 bis 60 Masse-% eines flüssigen oder pastösen, bioresorbierbaren, multifunktionellen Monomers oder einer multifunktionellen Monomermischung und gegebenenfalls, weiteren, die Eigenschaften des Monomers modifizierenden Bestandteilen gebildet.

[0060] Die Verwendung des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials erfolgt je nach Vorgehensweise im Rahmen der Knochenheilung in zwei Richtungen. Bei Nutzung einer In-vivo-Polymerisation ist eine Anwendung als selbsthärtender, bioresorbierbarer Knochenkleber möglich, während bei einer In-vitro-Polymerisation aus kompakten Kompositkörpern durch geeignete Bearbeitungsverfahren Implantate erzeugt werden können.

[0061] Der bioresorbierbare Knochenkleber dient vorzugsweise zur Fixierung von Splitterfrakturen im wenig oder nicht belasteten Skelettbereich und kann, kombiniert mit Osteosynthesemaßnahmen, im gesamten Skelettbereich Verwendung finden.

[0062] Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Knochenklebers ausgehärtete Materialien, z.B. in Form zylindrischer Körper, eignen sich zur Fertigung von Implantaten für die Knochenregeneration. Sie sind sehr gut und mit hoher Genauigkeit maschinell zu bearbeiten. Es können sowohl Formkörper in standardisierten Abmessungen als auch patientenindividuelle Formkörper hergestellt werden, die als bioresorbierbare Implantate im Rahmen der Knochenheilung einsetzbar sind.

Ausführungsbeispiel

[0063] Die Erfindung wird nachfolgend an Beispielen erläutert.

[0064] Für die Herstellung des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials kommen drei Ausgangskomponenten A, B und C sowie optional zur Verbesserung der Verarbeitungseigenschaften und/oder der physikalischen Eigenschaften des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials geeignete Haftvermittler und Verdicker zur Anwendung:

Ausgangskomponente A:	Phasenreines β -Tricalciumphosphat, Korngröße < 50 μm , 0,2 m ² /g Oberfläche nach BET, die Porosität liegt zu 90% im Durchmesserbereich $2 \pm 1 \mu\text{m}$ und enthält immobi- lisierten Polymerisationsinitiator
Ausgangskomponente B:	Phasenreines β -Tricalciumphosphat, Korngröße < 50 μm , 0,2 m ² /g Oberfläche nach BET, die Porosität liegt zu 90% im Durchmesserbereich $2 \pm 1 \mu\text{m}$ und enthält immobi- lisierten Polymerisationsaktivator
Ausgangskomponente C:	Bifunktionelles Monomer Dianhydro-D-glucit-bis-[(oli- go-L-lactyl)-methacrylat] (theoretisch 2 L-Milchsäure-Einheiten pro Hydroxyl- gruppe des Dianhydro-D-glucit)
Haftvermittler:	Methacrylsäure-2-hydroxyethylester (HEMA)
Verdicker:	Dianhydro-D-glucit-poly-D,L-lactid; $M_{\text{th}} = 17442 \text{ g/mol}$

1. Herstellung der Ausgangskomponente A:

[0065] Es werden 1,706 g Dibenzoylperoxid (phlegmatisiert mit 25 Masse% Wasser) in 15 ml Aceton gelöst. Diese Lösung wird mit 38,72 g CERASORB (β -Tricalciumphosphat, 0,2 m²/g, Porendurchmesser 90% bei $2 \pm 1 \mu\text{m}$) vermischt. Dabei saugt das CERASORB die Lösung vollständig in die Porensysteme auf. Nach Verdampfung des Acetons erhält man ein rieselfähiges Pulver.

2. Herstellung der Ausgangskomponente B:

[0066] Es werden 1,280 g N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin in 15 ml Ethanol gelöst. Diese Lösung wird mit 38,72 g CERASORB (β -Tricalciumphosphat, 0,2 m²/g, Porendurchmesser 90% bei $2 \pm 1 \mu\text{m}$) vermischt. Dabei saugt das CERASORB die Lösung vollständig in die Porensysteme auf. Nach Verdampfung des Ethanols erhält man ein rieselfähiges Pulver.

3. Herstellung der Ausgangskomponente C:

[0067] Ein Gemisch aus 18,26 g (0,125 mol) Dianhydro-D-glucitol, 36,02 g (0,25 mol) L-Lactid und 220 mg Zinn(II)-2-ethylhexanoat wird unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden bei 140°C gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches auf Raumtemperatur erhält man einen transparenten zähen Feststoff, der in 120 ml Methylenchlorid gelöst und anschließend in 1200 ml Heptan umgefällt wird. Das gereinigte Produkt löst man in 40 ml Methylenchlorid. Dazu werden 50,6 g (0,5 mol) Triethylamin gegeben. Unter Eiskühlung, Feuchtigkeitsausschluß und Rühren werden 39,2 g (0,375 mol) Methacrylsäurechlorid vorsichtig zugetropft. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Extraktion gereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und mit 40 mg p-Methoxyphenol versetzt. Im Vakuumrotationsverdampfer wird bei einer Badtemperatur von 30-35°C das Methylenchlorid abgezogen. Nachfolgend entfernt man noch verbliebene letzte Spuren von Methylenchlorid im Ölpumpenvakuum. Man erhält ein hellgelbes Öl, Ausbeute: $m = 38,7 \text{ g}$ (54,3 %) IR (cm⁻¹): 3110 (νCH sp²), 2994 (νCH sp³), 2945 (νCH sp³), 2879 (νCH sp³), 1757 (C=O), 1722 (C=O), 1639 (C=C).

4. Herstellung des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials:

[0068] Mit den Ausgangskomponenten A und B wurden unter Verwendung Ausgangskomponente C, die selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien R1 bis R4 hergestellt (s. Tab.1). Diese weisen eine Verarbeitungszeit von 2-10 Minuten auf und härten dann innerhalb von 30 bis 60 Sekunden aus.

[0069] Mit den selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien wurden Klebeversuche unter Verwendung von entfetteten Rinderknochen durchgeführt. Es wurden dazu quadratische Knochenplättchen (7 × 7 × 3 mm) mittig auf rechteckige Knochenplättchen (20 × 10 × 3 mm) geklebt. Nach 18 Stunden Lagerung der verklebten Knochenplättchen in Raumluft erfolgte die Bestimmung der Zugscherfestigkeit mit einer Zugprüf-

maschine der Firma Instron. Weiterhin wurden mit den selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien unter Verwendung von Silikongummiformen zylinderförmige Probekörper (Höhe 10 mm, Durchmesser 10 mm) hergestellt. Die Druckfestigkeit dieser Probekörper wurde ebenfalls mit einer Zugprüfmaschine der Firma Instron bestimmt (s. Tab. 2).

Tab. 1: Zusammensetzung der selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien R1-4

Komposition n	Zusammensetzung
R1	25,0 Masse-% Ausgangskomponente A 25,0 Masse-% Ausgangskomponente B 36,0 Masse-% Ausgangskomponente C 9,0 Masse-% Haftvermittler 5,0 Masse-% Verdicker
R2	27,5 Masse-% Ausgangskomponente A 27,5 Masse-% Ausgangskomponente B 32,4 Masse-% Ausgangskomponente C 8,1 Masse-% Haftvermittler 4,5 Masse-% Verdicker
R3	30,0 Masse-% Ausgangskomponente A 30,0 Masse-% Ausgangskomponente B 28,8 Masse-% Ausgangskomponente C 7,2 Masse-% Haftvermittler 4,0 Masse-% Verdicker
R4	30,0 Masse-% Ausgangskomponente A 32,5 Masse-% Ausgangskomponente B 25,2 Masse-% Ausgangskomponente C 6,3 Masse-% Haftvermittler 3,5 Masse-% Verdicker

Tab.2: Zugscherfestigkeit der mit den selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien R1-4 verklebten Knochenplättchen und Druckfestigkeit der aus R1-4 hergestellten Probekörper.

Komposition	Zugscherfestigkeit [MPa]	Druckfestigkeit [MPa]
R1	13,9 ± 8,1	74,4 ± 6,1
R2	5,5 ± 2,6	78,1 ± 5,0
R3	11,0 ± 2,8	83,9 ± 5,4
R4	16,6 ± 8,3	79,1 ± 13,8

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines selbsthärtenden bioresorbierbaren Kompositmaterials, bei dem man (i) einen Polymerisationsinitiator mit Hilfe einer ersten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert, (ii) einen Polymerisationsaktivator mit Hilfe einer zweiten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert, (iii) die bei den Stufen (i) und (ii) anfallenden Komponenten mit einem flüssigen oder pastösen multifunktionalen Monomer oder mit einer flüssigen oder pastösen Mischung multifunktionaler Monomere mischt, wobei Monomer und Monomergemisch zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisieren können, und (iv) das mit der erhaltenen Mischung vermischte Monomer oder Monomergemisch zu dem Polymer polymerisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem man Bestandteile zumischt, insbesondere bei Stufe (iii), die die Eigenschaften des Monomer, des Monomergemischs und/oder des Kompositmaterials modifizieren.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und/oder 2, bei dem man die erste Teilmenge und die zweite Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials in einem Verhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 einsetzt und/oder den Polymerisationsinitiator und den Polymerisationsaktivator mit den jeweiligen Teilmengen des Knochenregenerationsmaterials in einem Verhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 immobilisiert (jeweils auf Massebasis).
4. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man das Knochenregenerationsmaterial in Form von Pulver oder Granulat einsetzt.
5. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man bei Stufe (i) gemäß Anspruch 1 das Knochenregenerationsmaterial mit einer Lösung des Polymerisationsinitiators versetzt, die Lösung das Knochenregenerationsmaterial infiltrieren lässt und danach das Knochenregenerationsmaterial trocknet.
6. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man eine Lösung des Polymerisationsinitiators in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% mit dem Knochenregenerationsmaterial vermischt (fester Initiator bezogen auf Knochenregenerationsmaterial).
7. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man ein organisches Peroxid als Polymerisationsinitiator verwendet, vorzugsweise ein aus der Dibenzoylperoxid, Lauroylperoxid und Acetonperoxid umfassenden Gruppe ausgewähltes organisches Peroxid.
8. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man bei Stufe (ii) gemäß Anspruch 1 das Knochenregenerationsmaterial mit einer Schmelze oder einer Lösung des Polymerisationsaktivators versetzt, die Lösung das Knochenregenerationsmaterial infiltrieren lässt und danach das Knochenregenerationsmaterial trocknet.
9. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man eine Lösung des Polymerisationsaktivators in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% mit dem Knochenregenerationsmaterial vermischt (fester Aktivator bezogen auf Knochenregenerationsmaterial).
10. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man einen oder mehrere Polymerisationsaktivatoren verwendet, die aus der N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin, N,N-Dimethyl-p-toluidin, N,N-Dimethyl-N,N-anilin, Ascorbinsäure und Barbitursäure umfassenden Gruppe ausgewählt sind.
11. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man den Polymerisationsinitiator in Form einer Lösung und/oder den Polymerisationsinitiator in Form einer Lösung einsetzt und die Lösung(en) vom Knochenregenerationsmaterial vollständig aufsaugen lässt oder soweit wie möglich aufsaugen lässt und den nicht aufgesaugten Überschuss vor Stufe (iii) gemäß Anspruch 1 entfernt.
12. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man ein Erdalkaliphosphat und/oder ein Alkali/Erdalkaliphosphat als anorganisches Knochenregenerationsmaterial verwendet, insbesondere ein Erdalkali-orthophosphat und/oder Alkali/Erdalkali-orthophosphat, vorzugsweise ein Knochenregenerationsmaterial, das aus der alpha-Tricalciumphosphat, beta-Tricalciumphosphat, calciumdefizitären car-

bonathaltigen Hydroxylapatit, Octacalciumphosphat, Magnesiumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, Calcium/Natrium-orthophosphat und Calciumpyrophosphat umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

13. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei man für die Immobilisierung des Polymerisationsinitiators dasselbe oder ein anderes Knochenregenerationsmaterial verwendet als für die Immobilisierung des Polymerisationsaktivators.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem sich das Knochenregenerationsmaterial für die Immobilisierung des Initiators und das Knochenregenerationsmaterial für die Immobilisierung des Aktivators durch ihre chemische und/oder mineralogische Natur voneinander unterscheiden.

15. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man ein interkonnektierend-poröses Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, mit folgenden Kenndaten verwendet:

- Porendurchmesser von 0,1 bis 500 μm , vorzugsweise von 0,1 bis 100 μm und insbesondere von 0,1 bis 100 μm , und/oder
- Korngrößen (d_{50} -Werte) von 1 bis 500 μm , vorzugsweise 5 bis 300 μm , und/oder
- Oberfläche nach BET von wenigstens 0,1 m^2/g .

16. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14, bei dem man ein interkonnektierend-poröses Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, mit einem für den Polymerisationsinitiator und/oder den Polymerisationsaktivator zugänglichen Porenvolumen von 0,4 cm^3/g oder mehr bei Erhalt der Integrität der Teilchen des Knochenregenerationsmaterials und insbesondere von 0,4 bis 3,3 cm^3/g einsetzt.

17. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man das Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, in kristalliner, teilkristalliner, glasiger oder amorpher Form verwendet.

18. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, insbesondere nach Anspruch 2, bei dem man dem Knochenregenerationsmaterial Bestandteile zumischt, die biokompatibel sind und die Eigenschaften des Regenerationsmaterials modifizieren, insbesondere Siliziumverbindungen.

19. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man als Monomer oder als Monomere des Monomergemischs ein multifunktionelles Oligomeres mit endständigen Methacrylatgruppen verwendet, insbesondere ein Oligomeres von Milchsäure und/oder Glykolsäure und/oder delta-Hydroxyvaleriansäure und/oder epsilon-Hydroxycapronsäure und/oder Trimethylencarbonat.

20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem man das Monomer oder das Monomergemisch zusammen mit einem Haftvermittler verwendet, vorzugsweise einem hydroxylgruppenhaltigen Haftvermittler, insbesondere Methacrylsäure-2-hydroxyethylester.

21. Verfahren nach Anspruch 19 und/oder 20, bei dem man das Monomer oder das Monomergemisch zusammen mit einem Verdicker verwendet, vorzugsweise Dianhydro-D-glucit-poly-D,L-lactid.

22. Selbstgehärtetes bioresorbierbares Kompositmaterials, dadurch herstellbar, daß man

- (i) einen Polymerisationsinitiator mit Hilfe einer ersten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (ii) einen Polymerisationsaktivator mit Hilfe einer zweiten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (iii) die bei den Stufen (i) und (ii) anfallenden Komponenten mit einem flüssigen oder pastösen multifunktionellen Monomer oder mit einer flüssigen oder pastösen Mischung multifunktionaler Monomere mischt, wobei Monomer und Monomergemisch zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisieren können, und
- (iv) das mit der erhaltenen Mischung vermischte Monomer oder Monomergemisch zu dem Polymer polymerisiert.

23. Kompositmaterial nach Anspruch 22 mit einem Masseverhältnis von Knochenregenerationsmaterial : Monomer oder Monomergemisch von 4 : 6 bis 8 : 2.

24. Kompositmaterial nach Anspruch 22 und/oder 23, erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens

einem der Ansprüche 2 bis 21.

25. Selbsthärtendes bioresorbierbares Kompositmaterial als Set, bestehend aus oder umfassend
(i) eine erste Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials und einen Polymerisationsinitiator, der mit Hilfe dieser ersten Teilmenge immobilisiert ist,
(ii) eine zweite Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials und einen Polymerisationsaktivator, der mit Hilfe dieser zweiten Teilmenge immobilisiert ist, und
(iii) ein flüssiges oder pastöses multifunktionelles Monomer oder eine flüssige oder pastöse Mischung multifunktionaler Monomere, wobei Monomer und Monomergemisch zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisieren können.

26. Kompositmaterial nach Anspruch 25 mit einem Masseverhältnis von Knochenregenerationsmaterial : Monomer oder Monomergemisch von 4 : 6 bis 7 : 3.

27. Kompositmaterial als Set nach Anspruch 25 und/oder 26, erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 2 bis 17.

28. Verwendung eines selbstgehärteten Kompositmaterials gemäß mindestens einem der Ansprüche 22 bis 24 zur maschinellen Fertigung von Implantaten als Formstücke in standardisierten Abmessungen für die Knochenregeneration oder von patientenindividuellen Implantaten.

29. Verwendung eines selbsthärtenden Knochenregenerationsmaterials in Form eines Sets gemäß mindestens einem der Ansprüche 25 bis 27 zur Herstellung eines Knochenklebers für die Fixierung von Knochenfrakturen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen