

EUROPÄISCHE EIGNUNGSPRÜFUNG 2010

Aufgabe A(Ch)

Chemie

Diese Prüfungsaufgabe enthält:

- | | | |
|---|-------------------------|--------------------|
| * | Schreiben des Anmelders | 2010/A(Ch)/DE/1-10 |
| * | Dokument D1 | 2010/A(Ch)/DE/11 |
| * | Dokument D2 | 2010/A(Ch)/DE/12 |

SCHREIBEN DES ANMELDERS

Boney Materials PLC

Babylon Street 1

Riverside

Wir sind ein kleines Unternehmen, das im Bereich der anorganischen Stoffe forscht. Unser Spezialgebiet ist die Entwicklung neuer Glas- und Keramikmaterialien. Im Zuge von Forschungsarbeiten für einen unserer Kunden sind wir eher zufällig in das Gebiet der bioaktiven Gläser eingestiegen.

Wir glauben, dass sich die in diesem Schreiben erläuterten Materialien eventuell auch für den Einsatz außerhalb des Bereichs der bioaktiven Materialien eignen. Wir untersuchen dies gerade, sind aber noch zu keinem Ergebnis gekommen. Uns ist bekannt, dass eine Patentanmeldung nicht nachträglich erweitert werden kann. Daher bitten wir Sie, die Ansprüche so abzufassen, dass sie auch solche Erzeugnisse einschließen. Wir bitten zu beachten, dass wir aus finanziellen Gründen keine Anspruchsgebühren für diese Patentanmeldung zahlen werden.

Unsere Forschung konzentriert sich primär auf bioaktive Gläser, die zur Bildung neuen Knochengewebes beitragen können; dies ist im Bereich der orthopädischen Chirurgie von großer Bedeutung. Die Bildung von neuem Knochengewebe wird auch als Ossifikation bezeichnet.

Es ist allgemein bekannt, dass rostfreier Stahl, Titan und Aluminiumoxid für Prothesen oder für die Befestigung von Prothesen am Knochen verwendet werden. Diese Materialien verbinden sich nicht mit dem Knochen und sind daher infektionsanfällig. Sie werden auch als bio-inerte Materialien bezeichnet. Dagegen können sich bioaktive Gläser nicht nur mit dem Knochen verbinden, sondern können auch fest daran anwachsen. Es sind verschiedene Arten von bioaktiven Gläsern bekannt; alle beruhen auf anorganischen Stoffen, die Calcium und Phosphate enthalten.

Seit Anfang der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts wird im Bereich der bioaktiven Gläser geforscht, nachdem diese von Larry Hench an der Universität Florida entdeckt wurden.

Wird ein bioaktives Glas in einen menschlichen oder tierischen Körper eingebracht, so kommt es zur Ossifikation oder Knochenbildung. Diese Ossifikation ist ein recht komplizierter Prozess, der noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Allerdings glauben wir, dass dies für die Abfassung der Anmeldung auch nicht relevant ist.

Bei der Bildung von Knochen im Körper ist es erstrebenswert, dass sich das prothetische Glasimplantat abbaut und schließlich vollständig auflöst, während sich der Knochen langsam neu bildet. Die einzige Möglichkeit, die bekannten Gläser für prothetische Implantate zu verwenden, besteht darin, sie zu Pulver zu zermahlen. Diese Pulver werden mit einem Binder zu einer Paste verarbeitet und dann an der Stelle eingebracht, wo das Knochenwachstum benötigt wird. Die Partikel des Pulvers haben keineswegs eine einheitliche Größe und sind teilweise zu groß. Große Partikel werden normalerweise nicht vollständig in die Knochenstruktur aufgenommen. Außerdem sind die Partikel des Pulvers von ihrer Form her unregelmäßig und zwischen einigen und mehreren hundert Mikrometern groß. Aufgrund der uneinheitlichen Partikelgröße werden bei der Knochenneubildung die kleinsten Partikel meist vollständig absorbiert, während die größten Partikel nicht absorbiert oder abgebaut werden und zu unerwünschten Glaseinschlüssen im neu gebildeten Knochen führen. Der neu gebildete Knochen weist infolgedessen Unregelmäßigkeiten auf.

Zudem veranlasst die zufällige Anordnung der unterschiedlich großen Partikel das Knochengewebe dazu, in einer ebenfalls zufälligen Anordnung zu wachsen, während es im Hinblick auf die mechanische Festigkeit des Knochens sehr viel erstrebenswerter wäre, wenn die Neubildung des Gewebes in einer regelmäßigen Anordnung erfolgen würde. Der mithilfe dieser bioaktiven Gläser erzeugte Knochen ist daher in seiner Struktur ungleichmäßig und nicht so fest, wie man erwarten würde.

In bestimmten Fällen ist die Verwendung eines Pulvers bei einem prothetischen Implantat sogar gefährlich, weil einerseits das Blut mit dem Pulver ein Gemisch bilden kann, das das Knochenwachstum behindert, und andererseits die Pulverpartikel vom Blutfluss mitgerissen werden und Thrombosen bilden können.

Aus diesen Zusammensetzungen wurden auch Glasfasern erzeugt, die allerdings sehr schwierig herzustellen waren und nicht sehr gut absorbiert wurden.

In unseren Labors haben wir jetzt eine Glaszusammensetzung gefunden, die sich leicht zu Fasern mit kleinem Durchmesser ziehen lässt. Zudem sind die Fasern sehr gleichmäßig in ihrer Größe. Die Verwendung dieser Fasern hat mehrere Vorteile. Sie können als Bündel oder in anderen Formen verwendet werden, in denen die Fasern in einer bestimmten Richtung angeordnet sind. Selbst wenn sie in kleinere Partikel zerschnitten werden, besteht der Vorteil darin, dass Form und Größe dieser Partikel sehr viel gleichmäßiger sein können.

Ein herkömmliches, aus dem Stand der Technik bekanntes bioaktives Glas hat die folgende Zusammensetzung:

Substanz	Menge (nach Gewicht)
SiO ₂	40-55%
P ₂ O ₅	4-8%
CaO und/oder MgO	10-40%
Na ₂ O	bis zu 30%

In Versuchen hat sich herausgestellt, dass sowohl K₂O als auch Al₂O₃ verwendet werden können, um qualitativ höherwertige Glasfasern aus bioaktivem Glas herzustellen. Wird ein Teil des Na₂O durch diese beiden Substanzen ersetzt, so kann das Glas in einem amorphen Zustand gehalten werden, wenn es zu einem Faden gezogen wird, sodass es nicht in einen kristallinen keramischen Zustand übergeht. Dieser amorphe Zustand bleibt dann während der Lebensdauer des Fadens bestehen.

Das Vorhandensein von K₂O in einer bioaktiven Glaszusammensetzung ist der Bioaktivität förderlich. Deshalb ist - insbesondere bei Patienten mit Bluthochdruck - K₂O auch als Ersatz für Na₂O interessant.

Beliebig hoch darf die K_2O -Konzentration jedoch nicht sein, weil eine Erhöhung der K_2O -Menge die Zusammensetzung wasserlöslicher macht. Das bedeutet, dass eine Glaszusammensetzung mit einem zu hohen prozentualen Anteil von K_2O bei Aufbewahrung unter Umgebungsbedingungen durch die Hydrolyse des K_2O mit der Luftfeuchtigkeit weich oder sogar zu einem Gel wird. Daher können Fäden aus Glaszusammensetzungen mit einem zu hohen K_2O -Anteil nur in einer absolut trockenen Atmosphäre gelagert und verarbeitet, z. B. gewebt, werden, was jedoch aus gewerblicher Sicht ziemlich unpraktisch wäre.

Die unerwünschten Wirkungen von K_2O können erfolgreich vermieden werden, indem man der Glaszusammensetzung Al_2O_3 hinzufügt. Zusammensetzungen mit höheren Anteilen von Al_2O_3 weisen allerdings eine geringere Reaktivität mit dem Knochengewebe auf.

Es wurde festgestellt, dass eine Glaszusammensetzung, die K_2O und Al_2O_3 in einem bestimmten Mengenverhältnis und in bestimmten Konzentrationsbereichen enthält, hinsichtlich der vollkommenen Vermeidung einer Kristallisation der gezogenen Fäden wie auch hinsichtlich der vollen Bewahrung ihrer Affinität zum Knochengewebe gut funktioniert.

Die Zusammensetzung kann zu Fasern mit Durchmessern zwischen 10 und 50 μm geformt werden. Aus diesen Fasern lassen sich verschiedene Erzeugnisse herstellen, z. B. Faserbündel, Gazeen oder Netze. Durch Schneiden der Fasern in Teilstücke von maximal 100 μm können außerdem Pulver hergestellt werden. Es ist technisch nicht möglich, durch Schneiden eine Faserlänge von weniger als 10 μm zu erzielen.

Damit aus der Zusammensetzung Fasern gezogen werden können, muss diese zwischen 2 und 9 Gew.-% des Gemisches aus K_2O und Al_2O_3 enthalten. Der Anteil von Al_2O_3 sollte mindestens 0,5 Gew.-% und höchstens 2,5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung, betragen.

Ein Bündel von Fasern aus der beschriebenen Zusammensetzung kann als Implantat verwendet werden, indem es so in einen Knochendefekt eingebracht wird, dass die Fäden in die Richtung ausgerichtet sind, in die das Knochengewebe wachsen soll. Dadurch ist die mechanische Festigkeit des Knochens viel höher als im Stand der Technik.

Der geringe Durchmesser der Fäden oder Fasern von unter 50 µm ist ausschlaggebend dafür, dass diese vollständig absorbiert, d. h. durch Knochengewebe ersetzt werden.

Die Gewebe, insbesondere die aus den erfindungsgemäßen Glasfasern hergestellten Netze und Gazen, verhalten sich in Bezug auf die Absorption genauso wie die Faserbündel, ermöglichen aber ein Knochenwachstum in mehrere gewünschte Richtungen. So kann ein Netz oder eine Gaze das Knochengewebe dazu anregen, eine dem ursprünglichen Knochengewebe ähnliche Netzstruktur zu bilden.

Netze und Gazen können in Form von Bandagen zum Zusammenfügen des gebrochenen Knochenareals verwendet werden.

Ein pulverförmiges Erzeugnis, das durch Schneiden der Fasern erhalten und eventuell mit einem Binder zu einer Paste verarbeitet wurde, kann unter Verwendung bekannter Techniken implantiert werden. Da das Pulver aus Partikeln mit einheitlicher Größe besteht, ist gewährleistet, dass sich das Implantat im Laufe der Zeit abbaut und vollständig durch Knochengewebe ersetzt wird. Ein geeigneter Binder ist eine wässrige Lösung von Dextran. Die Paste wird hergestellt, indem das bioaktive Glas zu dieser wässrigen Lösung von Dextran hinzugegeben wird. Das Dextran muss ein durchschnittliches Molekulargewicht von 10 000 bis 100 000 Dalton haben und in einer Konzentration von 0,5 bis 2,0 g/ml Wasser verwendet werden. In der Regel wird zu 1 g einer solchen Lösung etwa 1 g bioaktives Glas hinzugefügt, was aber je nach Verwendungszweck etwas variiert werden kann. Bioaktives Glas kann in einer Menge von 0,5 bis 1,5 g pro Gramm Dextranlösung zugegeben werden. Dextran, ein verzweigtes Polysaccharid, ist für die Verwendung im Körper sehr gut geeignet, weil der Körper es innerhalb von wenigen Tagen absorbieren kann.

Natürlich kommt diese Anwendung, wie bereits im Zusammenhang mit dem Stand der Technik angeführt, nur dann infrage, wenn kein Thromboserisiko vorliegt, d. h. wenn keine Gefahr einer Blutverklumpung und/oder eines Mitreißens der Pulverpartikel durch den Blutfluss besteht.

Vorzugsweise aber ist es vorgesehen, das pulverförmige Material aus der erfindungsgemäßen Glaszusammensetzung als Beschichtung auf eine dauerhafte Prothese aufzubringen. Eine solche Beschichtung kann z. B. durch Plasmaspritzen erfolgen. So wird beispielsweise eine aus Titan hergestellte Hüftprothese mit der Glaszusammensetzung beschichtet. Die Prothese wird vom umliegenden Knochen wesentlich besser angenommen, weil die Glasbeschichtung letztendlich vollständig durch Knochengewebe ersetzt wird. Da sich die hier beschriebenen Glasfasern zu gleichmäßigen Pulvern verarbeiten lassen, kann auch die Beschichtung sehr gleichmäßig sein. Dies sorgt für eine wesentlich bessere Verankerung im umliegenden Knochen.

Die Zusammensetzung kann auch zur Herstellung von Implantaten für die Dentalchirurgie verwendet werden. Eine sehr nützliche dentale Anwendung ist die Beschichtung der Wurzel eines Dentalimplantats mit der Zusammensetzung.

Wir haben folgende Versuche durchgeführt:

Beispiele

Um die Vorteile unserer Zusammensetzungen zu belegen, haben wir zahlreiche Versuche durchgeführt. In diesen Versuchen wurden drei verschiedene Zusammensetzungen verwendet. Einige der Versuche haben wir zudem mit Zusammensetzungen aus dem Stand der Technik wiederholt.

Soweit möglich, wurden aus den Zusammensetzungen Fasern gezogen. Dies war bei allen unseren Zusammensetzungen möglich. Bei den Zusammensetzungen aus dem Stand der Technik ließen sich keine guten Fasern erzeugen. Maschinen für das Ziehen solcher Fasern sind allgemein bekannt und kommerziell erhältlich. Sie müssen lediglich für das Ziehen von Fasern mit den benötigten kleinen Durchmessern geeignet sein. Entsprechende Angaben sind den Spezifikationen der Maschine zu entnehmen. Bei unseren Versuchen haben wir eine Glassfiber2000[®] verwendet.

Die Fasern wurden zu Bündeln, Netzen und Gazen verarbeitet. Außerdem wurden sie in kleine Partikel geschnitten. Diese Partikel wurden mithilfe eines Binders, der zu gleichen Teilen aus Dextran und Wasser bestand, zu einer Paste verarbeitet.

	Zusammensetzung 1	Zusammensetzung 2	Zusammensetzung 3
SiO ₂	46%	50%	54%
P ₂ O ₅	7%	6%	5%
CaO	19%	16%	15%
Na ₂ O	20%	15%	19%
K ₂ O	3%	5%	1%
MgO	3%	2%	4%
Al ₂ O ₃	2%	1%	2%
B ₂ O ₃	-	5%	-

Folgende Vergleichszusammensetzungen wurden hergestellt:

	Vergleichszusammensetzung C1	Vergleichszusammensetzung C2
SiO ₂	46%	54%
P ₂ O ₅	7%	5%
CaO	19%	15%
Na ₂ O	25%	22%
K ₂ O	-	-
MgO	3%	4%
Al ₂ O ₃	-	-
B ₂ O ₃	-	-

Aus den Zusammensetzungen 1 und 3 wurden bei einer Temperatur von 900 °C Fasern mit einem Durchmesser von 15 µm gezogen.

Die Zusammensetzung 2 enthält etwas Boroxid (B₂O₃). Das Vorhandensein von B₂O₃ erweitert den Temperaturbereich, innerhalb dessen die Zusammensetzung zu Fasern gezogen werden kann, ohne kristallin zu werden, auf 800 °C bis 1050 °C. Boroxid ist in einer Menge von 2 bis 7 Gew.-% hilfreich. Es wurden Fasern mit einem Durchmesser von 20 µm gezogen.

Wie bereits ausgeführt, waren die Vergleichszusammensetzungen nicht geeignet, um daraus gute Fasern zu ziehen. Diese Zusammensetzungen konnten nur zu einem eher inhomogenen Pulver verarbeitet werden.

Beispiel 1

In einem ersten Versuch wurden die Fasern in kleine Partikel geschnitten. Diese Partikel wurden mit einem Binder zu einer Paste gemischt. Das Pulver der Vergleichszusammensetzungen wurde mit demselben Binder gemischt, um eine ähnliche Paste herzustellen.

An Ratten und Kaninchen wurden Versuche mit diesen Pasten durchgeführt. Vor dem Einbringen und unmittelbar danach wurde eine Röntgenmikroanalyse der Knochen durchgeführt.

Die betreffenden Knochenpartien wurden während 4 Monaten regelmäßig mittels Röntgenmikroanalyse überprüft.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Versuche. In der Tabelle haben wir den Knochenindex für die Knochen aufgeführt. Der Knochenindex ist ein von uns entwickelter Index, in den verschiedene Eigenschaften des wachsenden Knochens einfließen. Er berücksichtigt die Wachstumsrate, die Aufnahme der Glasphase im Knochen usw. Hat sich das Material vollständig in Knochenmaterial umgewandelt, so beträgt der Index 10. Liegt der Knochenindex bei 8 oder höher, so ist der neue Knochen sehr gut und fest.

	Zusammen- setzung 1	Zusammen- setzung 2	Zusammen- setzung 3	Vergleichs- Zusammensetzung C1	Vergleichs- Zusammensetzung C2
7 Tage	1	1	1	1	1
14 Tage	3	4	4	2	1
28 Tage	5	6	5	3	2
56 Tage	8	9	8	4	4
112 Tage	9	9	9	4	5

Beispiel 2

In diesem Beispiel wurde die Eignung der Zusammensetzungen für dentale Anwendungen getestet. Die Wurzel eines Dentalimplantats wurde mit geschnittenen Fasern der Zusammensetzung 3 beschichtet. Die Beschichtung wurde mittels Plasmaspritzen aufgebracht. Zum Vergleich wurden auch Dentalimplantate mit der Vergleichszusammensetzung C2 beschichtet.

Die Implantate wurden an einer Gruppe von Freiwilligen in einer auf Dentalimplantate spezialisierten Zahnklinik getestet. Es wurden auch nicht beschichtete Implantate getestet. Die Patienten wurden zwei Mal mittels Röntgenmikroanalyse untersucht. Der Knochenindex wurde wie in Beispiel 1 bestimmt. Die Ergebnisse lassen sich der folgenden Tabelle entnehmen:

	Zusammensetzung 3	Vergleichs-Zusammensetzung C2	ohne Beschichtung
1 Monat	6	3	1
4 Monate	9	5	3

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, wird das Dentalimplantat vom Kiefer wirklich gut angenommen. Auch gegenüber der Beschichtung mit der Vergleichszusammensetzung hat die neue Zusammensetzung eindeutige Vorzüge. Der Vorteil besteht darin, dass die Wahrscheinlichkeit wesentlich geringer ist, dass der Patient das Implantat verliert.

Beispiel 3

In einem dritten Versuch wurden Hüftprothesen mit geschnittenen Fasern der Zusammensetzungen 1 und 2 und Partikeln gemäß Vergleichszusammensetzung C1 beschichtet. Diese Prothesen wurden Freiwilligen implantiert, die ohnehin eine neue Hüftprothese erhalten sollten. Die Wirkung der Beschichtungen wurde wiederum durch Röntgenuntersuchungen kontrolliert. Diese Röntgenuntersuchungen ergaben eindeutig, dass sich bei Verwendung der Zusammensetzungen 1 und 2 eine wesentlich bessere Adhäsion erreichen ließ als bei Verwendung der aus dem Stand der Technik bekannten Vergleichszusammensetzung C1.

Im vorliegenden Schreiben sind nur drei Zusammensetzungen angegeben, die auf ihre Bioaktivität getestet wurden. Wir haben innerhalb der von uns beschriebenen Grenzen zahlreiche weitere Zusammensetzungen hergestellt, die sich alle leicht zu Fasern verarbeiten lassen. Aus finanziellen Gründen war es aber nicht möglich, auch diese Zusammensetzungen auf ihre Bioaktivität zu testen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Zusammensetzungen eine ähnliche Bioaktivität haben wie die Zusammensetzungen in den Beispielen.

DOKUMENT D1

Bioaktive Gläser wurden von Larry Hench an der Universität Florida entdeckt. Seither wurde viel geforscht, wie diese Gläser bei Knochenbehandlungen eingesetzt werden könnten.

Wie sich herausgestellt hat, sind diese Gläser für zahlreiche Anwendungen von Nutzen. Die erste Anwendung ist die Beschichtung von Prothesen. Insbesondere die Beschichtung von Knie- und Hüftprothesen findet in der Chirurgie breite Anwendung. Aufgrund der Verwendung solcher beschichteten Prothesen werden immer weniger Prothesen vom Körper abgestoßen. Ein anderer Prothesentyp, der dank dieser bioaktiven Gläser enorm verbessert wurde, ist das Dentalimplantat. Die Wurzel, die in den Kiefer implantiert wird, wird ebenfalls mit dem bioaktiven Glas beschichtet. Auch in diesem Fall wird eine bessere Fixierung des Implantats erreicht. Die für dentale Anwendungen eingesetzten Zusammensetzungen enthalten in der Regel eine Fluorverbindung, z. B. Calciumfluorid.

Die meisten in der Literatur beschriebenen Glaszusammensetzungen fallen unter folgende Bereiche:

Substanz	Menge (nach Gewicht)
SiO ₂	40-55%
P ₂ O ₅	4-8%
CaO und/oder MgO	10-40%
Na ₂ O	bis zu 30%

Häufig werden diese bioaktiven Gläser in Form einer Paste verwendet. Solche Pasten werden in der Regel hergestellt, indem das bioaktive Glas in Pulverform mit einer Mischung aus Dextran und Wasser vermengt wird. Das Dextran sollte ein durchschnittliches Molekulargewicht von 10 000 bis 100 000 Dalton haben. Das Dextran sollte in einer Konzentration von 1 g/ml Wasser verwendet werden. Zu 1 g einer solchen Lösung wird in der Regel etwa 1 g bioaktives Glas hinzugefügt.

DOKUMENT D2

GLASS TIMES

- 5 In unserer zweimonatlichen Reihe über erstaunliche Glaszusammensetzungen stellen wir diesmal einen Beitrag aus dem Bundesstaat Washington (USA) vor.

Dr. William I. Neglas hat folgende Glaszusammensetzungen hergestellt:

	Zusammensetzung 1	Zusammensetzung 2	Zusammensetzung 3
SiO ₂	46 %	50 %	54 %
P ₂ O ₅	7 %	6 %	5 %
CaO	19 %	16 %	15 %
Na ₂ O	20 %	15 %	19 %
K ₂ O	3 %	5 %	1 %
MgO	3 %	2 %	4 %
Al ₂ O ₃	2 %	1 %	2 %
B ₂ O ₃	-	5 %	-

- 10 Dr. Neglas berichtet, dass er aus diesen Zusammensetzungen schönes Glas herstellen konnte und derzeit mit Zusammensetzungen auf dieser Grundlage experimentiert. Wozu sich diese Glaszusammensetzungen letztlich verwenden lassen könnten, ist ihm nicht bekannt. Wer eine sinnvolle Verwendung für diese interessanten Zusammensetzungen findet, kann uns eine E-Mail schicken unter surprising@glasstimes.com.

15

Wie immer erhält der Einsender der interessantesten Idee als Preis einen Satz von 6 Weingläsern.