



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 20 2006 008 702 U1** 2007.10.31

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2006 008 702.8**

(22) Anmeldetag: **24.05.2006**

(47) Eintragungstag: **27.09.2007**

(43) Bekanntmachung im Patentblatt: **31.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 27/28** (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Biomed Est., Vaduz, LI

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
Hübner Neumann Radwer, 10317 Berlin

(56) Recherchenergebnisse nach § 7 Abs. 2 GebrMG:

DE10 2004 012411 A1

DE 101 07 795 A1

US2006/00 69 068 A1

US2005/00 95 267 A1

US2005/00 49 693 A1

EP 15 08 343 A1

EP 12 39 791 B1

WO 06/0 07 730 A1

WO 05/0 42 045 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Beschichtung**

(57) Hauptanspruch: Beschichtung für ein enossales Implantat, die auf die Implantatoberfläche aufgetragen ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung Substanzen, deren Wirkstoffe im Bereich der Implantationsosteotomie das osteonale Remodelling des Knochens verzögern, enthält.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Beschichtung, insbesondere für enossale Implantate, die in der orthopädischen Chirurgie und in der zahnärztlichen und maxillo facialem Implantologie eingesetzt werden.

[0002] Der Erhalt der Stabilität von enossalen Implantaten gegenüber dem Knochen, in den sie eingebracht wurden, stellt häufig ein klinisches Problem dar. So werden sowohl in der orthopädischen Chirurgie, als auch in der zahnärztlichen und maxillo facialem Implantologie immer wieder Lockerungen von Implantate beobachtet. Ein gewisser Teil dieser Lockerungen ist dabei auf Infektionen zurückzuführen. Ein Grossteil der Lockerungen hat als Ursache jedoch die Überlastung des periimplantären Knochens. So lockern sich bei Knochenbruchplatten die am meisten belasteten Schrauben bzw. die Schrauben, die in den am wenigsten mineralisierten Bereichen positioniert sind, beispielsweise in Zugbereichen oder Flexionsbereichen des Knochens.

[0003] Die bisher bekannten Maßnahmen, mit denen diese unerwünschten Prozesse eingeschränkt oder verhindert werden sollen, bestehen darin, die Knochenneubildung im knöchernen Operationsgebiet zu fördern. So wurde unter anderem vorgeschlagen, durch Beschichtungen der Implantatoberfläche mit knochenfördernden Substanzen die Neubildung von Knochengewebe zu beschleunigen und zu stimulieren.

[0004] Derartige Verfahren und Vorschläge für die Beschichtung von Implantaten sind beispielsweise aus DE 600 19 752 T2, DE 196 30 034 A1 und DE 196 28 464 A1 bekannt. Die bisher bekannten Maßnahmen zur Beschichtung von Implantaten beziehen sich überwiegend auf die verbesserte Bereitstellung von Substraten für den Knochenaufbau wie beispielsweise Tricalciumphosphat, Hydroxylapatit, Ca- und P-Verbindungen aller Art. Um die Bildung von neuem Knochengewebe zu beschleunigen und zu stimulieren wurden ferner Maßnahmen zur verbesserten Versorgung des Knochens mit Blut getroffen und schließlich die vermehrte Bereitstellung von Wachstumshormonen und Peptiden aller Art, die den Knochenaufbau beschleunigen, vorgeschlagen.

[0005] Alle diese Bemühungen haben bisher nicht zu einem wirklich messbaren klinischen Ergebnis geführt und hatten in der Praxis keinen durchschlagenden Erfolg, da es mehrere Wochen bis Monate dauert, bis der neu gebildete Knochen auch wirklich mineralisiert und tragfähig geworden ist. Die erwähnten Lockerungen von Implantaten treten jedoch weitaus früher auf.

[0006] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, durch eine geänderte Beschichtung eine mi-

crotherapeutische Reduktion der osteonalen Aktivität in der unmittelbaren Umgebung von enossalen Implantaten hervorzurufen und auf diese Weise die Destabilisierung des enossalen Implantats zu verhindern.

[0007] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch eine Beschichtung für ein Implantat nach den Merkmalen von Anspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen 2 bis 10.

[0008] Gegenüber den bisher bekannten Lösungen, die zur Stabilisierung von enossalen Implantaten Substanzen verwenden, die ausnahmslos die Bildung von neuem Knochengewebe beschleunigen und stimulieren, beschreitet die erfindungsgemäße Lösung einen grundsätzlich anderen Weg.

[0009] Es sind Substanzen bekannt, die die innere Neubildung von Knochen, das sogenannte Remodelling behindern oder unterbinden. Solche Substanzen werden beispielsweise für die Behandlung der Osteoporose eingesetzt, wenn es darauf ankommt, den Remodelling bedingten Knochenabbau zu verzögern. Diese Substanzen beeinflussen die Aktivität der sogenannten Osteoklasten. Sie reduzieren die Aktivität der Osteoklasten, den knochenabbauenden Zellen, deren Vermehrung oder deren Beweglichkeit (Motilität) im Knochen. Nach dem Stand der Technik werden diese Substanzen bei allgemeinmedizinischen Problemen (z.B. bei Osteoporose) oral oder parenteral zugeführt.

[0010] Für den implantologischen Bereich haben diese Substanzen, wenn sie auf diese Weise verabreicht werden, jedoch erhebliche unerwünschte Wirkungen. So können bei Implantatpatienten, beispielsweise bei Patienten, die enossale Zahnimplantate oder chirurgisch-orthopädische Implantate erhalten, schwerste Entzündungen nach der Implantation auftreten. Die berüchtigte Osteomyelitis (Knochenmarksentzündung) und die Osteonekrose, das Absterben von Knochen ohne Einwirkung von Bakterien, sind die gefürchtetsten Komplikationen. Aus diesen Gründen gelten Implantationen bei Patienten, die solche Substanzen aus allgemeinmedizinischen Gründen zu sich nehmen, heute als sehr riskant und annähernd als kontraindiziert. Der Grund hierfür ist recht einfach: Durch die reduzierte Aktivität der Osteoklasten wird der Knochen weniger durchgebaut. In der Summe wird er stärker mineralisiert und es fehlt die für die Abwehr wichtige Blutversorgung. Wird ein solchermaßen geschädigter Knochen nun einer Operation ausgesetzt, so kann es, ungewollt, zum Eindringen von Bakterien in das knöcherne Operationsgebiet kommen. Diese Bakterien können dann vom körpereigenen Immunsystem mangels ausreichender Blutversorgung nicht mehr abgewehrt werden und können sich ausbreiten.

[0011] Gleichermaßen können auch ganze Knochenbezirke unter der Therapie mit Substanzen, die das osteonale Remodelling behindern oder verhindern, absterben. Dies oft unbemerkt, weil ja auch abgestorbener Knochen weiterhin lange Zeit seine strukturelle Integrität besitzt und die Aufgabe der Kraftübertragung und der Darstellung einer morphologischen Baueinheit auch im abgestorbenen Zustand wahrnehmen kann. Bis toter Knochen unter den Einwirkungen einer Wechsellast strukturell nachgibt, sind 1-2 Millionen Lastwechselzyklen mit einer auf den Knochen bezogenen typischer Last nötig. Bedenkt man, dass das Bein eines Erwachsenen nur rund 5000 Schritte und damit auch nur 5000 Lastwechselzyklen am Tag durchführt, wird die große potentielle Dauerhaftigkeit auch von abgestorbenem Knochengewebe deutlich.

[0012] Andererseits jedoch bricht überlasteter Knochen, in dem sich zu den Mikroschäden, die aus dem Gebrauch von Substanzen, die das osteonale Remodelling behindern oder verhindern, resultieren, auch noch die im Hinblick auf die strukturelle Integrität schädlichen Reparaturschäden addieren, bereits nach ca. 6 Wochen.

[0013] Erstaunlicher Weise hat sich in den kontrollierten, histologischen Untersuchungen, die der Erfindung zugrunde liegen, jedoch gezeigt, dass die schweren Nebenwirkungen der Substanzen, die das osteonale System an der Bildung und seiner Funktion behindern, für den implantologischen Bereich dadurch umgangen werden können, dass diese Substanzen nicht oral oder parenteral, sondern im Rahmen der eigentlichen Operation lokal, quasi mikrotherapeutisch, zugeführt werden. Eine vorteilhafte Applikationsform ist die erfindungsgemäße Beschichtung des Implantats mit der wirksamen Substanz. Da viele Implantatoberflächen ohnehin eine bestimmte Rauigkeiten aufweisen, ist das Aufbringen einer solchen Beschichtung kein Problem.

[0014] Es hat sich zudem gezeigt, dass sowohl fettlösliche als auch wasserlösliche Substanzen gleichermaßen gut zur Anwendung kommen können. Somit kann eine breite Anzahl von Substanzen für die erfindungsgemäße Lösung eingesetzt werden: Neben den Biphosphonaten, namentlich Etidronat, Clodronate, Tiludronat, Pamidronat, Alendronat, Risedroant, Ibandronat, Zoledronat, sind auch Östrogene, TGF-beta, Galluim-Nitrat, Plicamycin, Calcitriol, Calcetonin, Bafilomycin als Wirkstoffe, für die erfindungsgemäße Implantatbeschichtung geeignet.

[0015] Als Resultat der erfindungsgemäßen Beschichtung liegt nahe der enossalen Implantatoberfläche eine Situation vor, bei der der Knochen räumlich begrenzt keinerlei Reparaturanzeichen zeigt. Somit bleiben die Implantate auch stabil. Mit der Zeit lösen sich die für die erfindungsgemäße Beschichtung

verwendeten Substanzen auf: Sie werden durch die im Knochen zirkulierende Flüssigkeit und den Blutstrom so verdünnt, dass ihre Konzentration die Schwelle der therapeutischen Wirksamkeit unterschreitet und ein reguläres Remodelling langsam wieder möglich wird. Zu diesem Zeitpunkt sind die Implantate jedoch längst gut osseointegriert und Gebrauchsschäden (Mikrocracks), die auf den Knochen wirken, können nicht mehr mit Reparaturdefekten kumulieren.

[0016] Um eventuelle lokale Infektionen ebenfalls bekämpfen zu können oder derartigen Infektionen prophylaktisch vorzubeugen, kann es von Vorteil sein, die vorgenannten Substanzen für die Beschichtung mit einem Antibiotika zu kombinieren.

[0017] Eine solche vorteilhafte Sustanz besteht beispielsweise in der Kombination von einem Biphosphonat, beispielsweise Ibandronat, mit einem Antibiotikum, beispielsweise Treacyclin. Die Verwendung von Bafilomycin für sich alleine vermag hingegen beide Wirkungen zu entfalten. Es wirkt in entsprechender Konzentration als Antibiotikum und zugleich als Hemmer des osteonalen Remodellings.

[0018] Die Erfindung soll nachstehend an einem Beispiel näher erläutert werden.

[0019] Die enossale Oberfläche eines dentalen Implantates wird nach bekannten Verfahren, beispielsweise durch Aufsintern von Titankugeln, mit einer mikro-porösen Oberflächenstruktur versehen und anschließend eine haftfähige, wasser- oder fettlösliche Ibandronat- Lösung aufgetragen, wobei der Wirkstoff in einer Dosierung von 3 bis 8 mg auf die enossale Oberfläche des Implantates verteilt wird.

[0020] Bei Fortfall der mikro-porösen Oberflächenstruktur kann die haftfähige, wasser- oder fettlösliche Ibandronat- Lösung in der angegebenen Dosierung auch direkt auf die enossale Oberfläche des Implantates aufgetragen werden.

Schutzansprüche

1. Beschichtung für ein enossales Implantat, die auf die Implantatoberfläche aufgetragen ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beschichtung Substanzen, deren Wirkstoffe im Bereich der Implantationsosteotomie das osteonale Remodelling des Knochens verzögern, enthält.

2. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus der Gruppe der Biphosphonaten ausgewählt ist und die Beschichtung vorzugsweise Etidronat, Clodronate, Tiludronat, Pamidronat, Alendronat, Risedroant, Ibandronat, Zoledronat oder deren Kombinationen als wirksame Substanz enthält.

3. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus der Gruppe der Östrogene ausgewählt ist und die Beschichtung vorzugsweise, TGF-beta, Gallium-Nitrat, Plicamycin, Calcitriol, Calcetonin, Bafilomycin oder deren Kombinationen als wirksame Substanz enthält.

4. Beschichtung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die mikrotherapeutisch wirksamen Substanzen der Beschichtung mit antibiotisch wirksamen Substanzen kombiniert sind.

5. Beschichtung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer wässrigen oder fettigen Lösung vorliegt.

6. Beschichtung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie Gel oder Paste vorliegt.

7. Beschichtung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie vor Insertion auf die Implantatoberfläche aufzutragen ist.

8. Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf die Implantationswerkzeuge aufgetragen ist.

9. Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe der Beschichtung durch Konzentrationsdiffusion Knochenstruktur übergehen.

10. Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet dass, die Beschichtung ein Antibiotikum enthält, welches in der angewendeten Konzentration gleichzeitig das osteonale Remodelling hemmt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen