



(12) Ausschließungspatent

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

(11) DD 296 065 A5

5(51) C 04 B 35/60
C 04 B 35/22
A 61 L 27/00
A 61 L 15/18
A 61 L 15/44
A 61 F 2/28

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 04 B / 334 529 0 (22) 13.11.89 (44) 21.11.91

- (71) Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE
(72) Berger, Georg, Dr. sc. techn.; Sauer, Renate, Dipl.-Chem.; Steinborn, Gabriele, Dipl.-Chem.; Hinkel, Jens, Dipl.-Stom.; Schubert, Roland, Dr. sc. med.; Biedermann, Manfred, Dr. rer. nat.; Winkel, Eckart, Dipl.-Chem., DE
(73) Zentralinstitut für Anorganische Chemie, O - 1199 Berlin; Humboldt-Universität zu Berlin, O - 1040 Berlin; Lederwerk „August Apfelbaum“, O - 2808 Neustadt-Glewe, DE
(74) Zentralinstitut für Anorganische Chemie, Rudower Chaussee 5, O - 1199 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung eines bearbeitbaren, festen Formkörpers und damit hergestellter Formkörper

(55) Material, glasig; Material, glasig-kristallin; Formkörper; Implantat; Knochenersatzmaterial; Kollagen; Resorbierbarkeit; Löslichkeit

(57) Die Erfindung betrifft einen bearbeitbaren, festen Formkörper, der als Implantatmaterial eingesetzt werden kann, sowie dessen Herstellung. Erfindungsgemäß werden (Ma.-%) 20–55 % CaO; 5–25 % Na₂O; 0–15 % K₂O; 0–15 % MgO; 30–50 % P₂O₅; 0–15 % SiO₂; 0–40 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄ geschmolzen, abgekühlt, gegebenenfalls ausgelaugt, mit Kollagen in Wasser suspendiert und anschließend getrocknet. Es werden 40–95 % glasiges oder glasig-kristallines Material, 3–50 % Kollagen und 2–40 % feuchtigkeitsbindendes Mittel vermischt und suspendiert. Das neue Material weist bestimmte Kristallphasen auf und wird im Zeitraum von 2 bis 20 Monaten im Körper resorbiert. Es kann zusätzlich chemisch angekoppelte Wirkstoffe tragen.

Patentanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines bearbeitbaren, festen Formkörpers, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Gemenge, bestehend aus (Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet)

20–55 % CaO; 5–25 % Na₂O; 0–15 % K₂O; 0–15 % MgO; 30–50 % P₂O₅; 0–15 % SiO₂; 0–40 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄

mindestens 10 Minuten bei einer Temperatur von 1 200 bis 1 580°C schmilzt, die Schmelze mit einer Abkühlgeschwindigkeit von größer als 160°C/min oder kleiner als 35°C/min abkühlt und das erhaltene glasige oder glasig-kristalline Material zerkleinert und gegebenenfalls auslaugt; daß man Kollagen in Wasser suspendiert, auf eine Temperatur von etwa 55 bis etwa 80°C erhitzt, mit einem feuchtigkeitsbindenden Mittel und dem glasigen oder glasig-kristallinen biokompatiblen Material vermischt; das Gemisch während des Abkühlens bis zum Gelieren in Suspension hält und anschließend das Produkt in kurzer Zeit trocknet, wobei die Anteile der Komponenten in folgenden Bereichen liegen (in Masseanteile in %):

glasig oder glasig-kristallines Material	40–95
Kollagen	3–50
feuchtigkeitsbindendes Mittel	2–40.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Anteil des glasigen oder glasig-kristallinen Materials bis zu 40%, vorzugsweise bis zu 20%, durch Tricalciumphosphat oder gemäß DD 258713 oberflächenbehandeltes Tricalciumphosphat oder gemäß DD 258713 oberflächenbehandeltes Tricalciumphosphat ersetzt ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das feuchtigkeitsbindende Mittel D-Glucit oder D-Mannitol ist, insbesondere D-Glucit.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das glasige oder glaskristalline Material als Granulat vorliegt, vorzugsweise mit einer Körnung von 63 bis 5 000 Mikrometer.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Halten in Suspension durch Rühren oder Ultraschall-Behandlung erfolgt.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Produkt nach dem Gelieren gefriergetrocknet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Suspension sprühgetrocknet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Trocknung kontinuierlich oder diskontinuierlich zu Vliesen mit einer Stärke von 0,1 bis 3,0, vorzugsweise 0,5 bis 2,0 mm erfolgt.
9. Verfahren nach Anspruch 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Anteile der Komponenten in folgenden Bereichen liegen (in Masseanteile in %)

glasiges oder glaskristallines Material	65–90
Kollagen	7–30
feuchtigkeitsbindendes Mittel	5–20.

10. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gemenge besteht aus

20–55 % CaO, vorzugsweise 21–50, insbesondere 23–50
 5–25 % Na₂O, vorzugsweise 5–20, insbesondere 6–20
 0,1–15 % K₂O, vorzugsweise 0,1–14, insbesondere 2–14
 0,1–15 % MgO, vorzugsweise 0,1–12, insbesondere 0,5–10
 30–50 % P₂O₅, vorzugsweise 32–48, insbesondere 35–48
 0,1–15 % SiO₂, vorzugsweise 2–15, insbesondere 3–15
 0,1–35 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–20, insbesondere 0,1–15.

11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gemenge besteht aus

20–50 CaO; 6–12 Na₂O; 3–14 K₂O; 2–8 MgO; 37–43 P₂O₅; 0,5–10 SiO₂; 0,5–20 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

12. Verfahren nach Anspruch 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß das spontan kristallisierte Material einem üblichen Temperungsprozeß unterzogen wird im Temperaturbereich von ca. 600–1200°C in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung, um den kristallinen Anteil noch weiter zu erhöhen, wobei die Kristallphasen des Rhenanits, Mischkristalle des Rhenanits, der Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, der Phase „X“ Mischkristalle der Phase „X“, Glaserit und/oder kristallines Kaliumsulfat in Erscheinung treten, in der Regel jedoch der Anteil der Hauptkristallphase weiter erhöht wird.

13. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das zerkleinerte Material einer Behandlung mit destilliertem Wasser über einen Zeitraum von 0,1 bis 10 Stunden bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei ca. 80 bis 100°C, ausgesetzt wird, wenn der Gehalt an Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄ etwa gleich oder größer als 3 Masseanteile in % im Ausgangsgemenge beträgt.

14. Bearbeitbarer fester Formkörper aus biokompatiblen Material, **dadurch gekennzeichnet**, daß das biokompatible Material ein glasiges oder glasig-kristallines Material mit schneller Löslichkeit ist, das im Gemenge vor dem Schmelzen folgende Zusammensetzung hat (Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet)

20–55% CaO; 5–25% Na₂O; 0–15% K₂O; 0–15% MgO; 30–50% P₂O₅; 0–15% SiO₂; 0–40% Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄

und verteilt, zusammen mit einem feuchtigkeitsbindenden Mittel, in einer Matrix aus Kollagen vorliegt, wobei der Anteil des glasigen oder glaskristallinen Materials im Bereich von etwa 40 bis etwa 85 Masseanteile in %, von Kollagen im Bereich von etwa 3 bis 50 Masseanteile in % und des feuchtigkeitsbindenden Mittels im Bereich von etwa 10 bis etwa 40 Masseanteile in % beträgt.

15. Formkörper nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß das glasige oder glasig-kristalline Material besteht aus

20–55% CaO, vorzugsweise 21–50, insbesondere 23–50
 5–25% Na₂O, vorzugsweise 5–20, insbesondere 6–20
 0,1–15% K₂O, vorzugsweise 0,1–14, insbesondere 2–14
 0,1–15% MgO, vorzugsweise 0,1–12, insbesondere 0,5–10
 30–50% P₂O₅, vorzugsweise 32–48, insbesondere 35–48
 0,1–15% SiO₂, vorzugsweise 2–15, insbesondere 3–15
 0,1–35% Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–20, insbesondere 0,1–15.

16. Formkörper nach Anspruch 14 oder 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die spontan kristallisierte Glaskeramik als kristalline Hauptbestandteile mindestens eine der Phasen des Rhenanits, Mischkristalle des Rhenanits, die Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, die Phase „X“ und/oder Mischkristalle der Phase „X“, enthält.

17. Formkörper nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß er zusätzlich Glaserit und/oder kristallines Kaliumsulfat enthält.

18. Formkörper nach Anspruch 14–17, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Anteil des glasigen oder glasig-kristallinen Materials bis zu 40%, vorzugsweise bis zu 20% durch Tricalciumphosphat oder gemäß DD 258713 oberflächenbehandeltes Tricalciumphosphat ersetzt ist.

19. Formkörper nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß das feuchtigkeitsbindende Mittel D-Sorbit, D-Glucit oder D-Mannit ist, insbesondere D-Sorbit.

20. Formkörper nach Anspruch 14 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Anteil im Bereich von (in Masseanteile in %) liegt:

glasiges oder glaskristallines Material	50 bis 80
Kollagen	5 bis 35
feuchtigkeitsbindendes Mittel	15 bis 25.

21. Formkörper nach Anspruch 14 bis 20, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verhältnis von Kollagen und feuchtigkeitsbindendem Mittel im Bereich von 2,5:1 bis 1:5, vorzugsweise 1,5:1 bis 2:3 liegt.
22. Formkörper nach Anspruch 14 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß das glasige oder glasigkristalline Material als Granulat vorliegt, vorzugsweise mit einer Körnung von 63 bis 5000 Mikrometer.
23. Formkörper nach Anspruch 14 bis 22, **dadurch gekennzeichnet**, daß er in Form eines Vlieses vorliegt, vorzugsweise in einer Stärke von 100 bis 3000 Mikrometer, insbesondere 500 bis 2000 Mikrometer.
24. Formkörper nach Anspruch 14 bis 23, **dadurch gekennzeichnet**, daß er zusätzlich einen Wirkstoff trägt, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe (1) antibiotische Arzneimittel, wie Oxytetracyclin, Sulfonamide, Gentamycin, Chinolonderivate, oder (2) Proteine oder Proteingemische, wie Enzyme, Albumine, Haptoglobine, oder (3) Antikörper, oder (4) Antigene oder Nucleinsäuren, oder (5) Zellen oder Viren oder (6) Prostaglandine der E-Reihe ausgewählt ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren eines bearbeitbaren, festen Formkörpers, der im weitesten Sinn zur Auffüllung von Hohlräumen in der Humanmedizin eingesetzt werden kann. Durch die Wahl des anorganischen Materials wird bestimmt, daß im Falle der Auffüllung von Knochendefekten an dieser Stelle neuer Knochen gebildet wird, im Falle der Auffüllung von Weichgewebdefekten sich jedoch Bindegewebe bildet, das sich nicht in Knochengewebe umwandelt.

Die Anwendungsgebiete im Fachbereich der Medizin betreffen in erster Linie die chirurgischen Disziplinen der Orthopädie, der HNO-Heilkunde, der Stomatologie (Kieferchirurgie), der Inneren Medizin und der Traumatologie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zur Auffüllung von Hohlräumen im menschlichen Organismus eignet sich Kollagen in der verschiedensten Eigenschafts- und Applikationsform. Jedoch führt ein Auffüllen von Knochendefekten mit ausschließlich Kollagen zur Bindegewebsbildung, und die erwünschte Knochenbildung bleibt aus. Dieses Problem ist seit geraumer Zeit bekannt, und es wurden in der Literatur verschiedene Varianten vorgestellt, die eine Kombination aus Kollagen mit Apatiten, Tricalciumphosphaten (TCP) bzw. allgemein mit Calciumphosphaten einschließen, damit dieser Nachteil überwunden wird. Von diesen genannten anorganischen Stoffen ist bekannt, daß sie einer Knochenneubildung in gewisser Weise förderlich sind.

Füllt man mit derartigen kombinierten Materialien Hohlräume auf, die keinen Kontakt zum Knochen haben, wird – sofern der Anteil des anorganischen Materials nicht zu hoch, d. h. etwa größer 60% ist – Bindegewebe gebildet. Es kommt zu keiner ektopischen Knochenbildung.

In diesem Sinne kann bereits hier festgestellt werden, daß ein Material, das sich zur Auffüllung von Knochendefekten eignet, prinzipiell auch in Bereichen eingesetzt werden kann, bei denen eine Bindegewebsinduktion erforderlich ist (dies gilt nicht umgekehrt).

Sieht man die vorhandene Literatur zur genannten Materialkombination durch, so ergeben sich die im folgenden dargestellten allgemeinen Gesichtspunkte.

Beispielsweise wird im EP 0030583 auf ein Knochenersatzmaterial verwiesen, daß mit Apatit-Pulver oder Apatit-Körnern gleichmäßig durchmischt wird. Es wird kein minimaler Anteil an Apatit genannt, damit diese Materialkombination überhaupt als Knochenersatz wirken kann. Es werden auch weitere Kombinationsmaterialien genannt und nicht spezifiziert, wie Kunststoffe, Textilien, Metalle, Keramiken etc. Inzwischen ist man sich jedoch darüber einig, daß sich für einen festen Knochenverbund nur ausgewählte Materialien (sog. „bioaktive“) eignen. Auch die erfindungsgemäße Verwendung von Apatit-Pulver erscheint aus heutiger Sicht bedenklich.

In DE-OS 3203957 wird auf die Zumischung von Hydroxylapatit und/oder Calciumphosphat verwiesen.

Im EP 0164483 wird ein Verfahren vorgestellt, mit dessen Hilfe ein Knochenersatzmaterial aus Kollagen und Hydroxylapatit (HAp) hergestellt wird, bei dem jedoch auf Form- oder Glutaraldehyd zurückgegriffen werden muß. Obwohl hier im Gegensatz zu noch weiter zurückliegend vorgeschlagenen Lösungen lediglich sehr geringe Mengen verwendet werden, schließt allein der Umgang mit diesen Stoffen ein, daß in einigen Fällen lokal stark vernetzte, sogar kunststoffartige Produkte entstehen, die zumindest keiner Knochenbildung förderlich sind.

Im WO 86/03671 werden Kombinationen aus TCP, Apatit, Kollagen, einem Polypeptid, Metallen bzw. beschrieben. Auch hier, – wie bei allen zuvor genannten bekannten Lösungen zum Bindegewebe- bzw. Knochenersatz – besteht jedoch der Mangel, daß die Resorption in der Regel ausnahmslos zunächst das bzw. die Kollagene betrifft und die Resorptionszeiten dieser Stoffe zwischen wenigen Tagen bis Wochen liegen. Beim Vordringen des neugebildeten (körpereigenen) Zellgewebes wird das bislang kombinierte anorganische Material einfach zusammengesoben, wodurch die weitere Resorption des anorganischen Materials verzögert wird und vor allem eine weitere Gewebeeinsprossung direkt behindert wird. Es kommt zur festen bindegewebigen oder knöchernen Einscheidung, die sich nachteilig auf die weitere Resorption des Materials und damit Gewebebildung auswirkt, da der Einheilungsprozeß zum Stoppen gebracht wird und das weitere Vordringen des Gewebes lediglich im Rahmen des natürlich ablaufenden Gewebeumbildungsprozesses erfolgt. Dies wird einfach auch daran deutlich, wenn man sich die Resorptionszeiten der verwendeten Materialien, wie Apatite, Tricalciumphosphate, Calciumphosphate etc., mit Monaten bzw. Jahren vergegenwärtigt. Dabei wurde von den aus heutiger Sicht doch mehr oder weniger abwegigen Kombinationen mit Metallen etc. überhaupt abgesehen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, die Nachteile des beschriebenen Standes der Technik zu überwinden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

In der chirurgischen Praxis der verschiedenen Fachbereiche stellt sich immer wieder die Frage nach einer geeigneten Auffüllung von Defekten. Insbesondere konzentriert sich die Suche nach einem geeigneten resorbierbaren Knochenersatzmaterial. Wesentliche Unterschiede in bezug auf die Applikation ergeben sich durch die Größe der zu füllenden Defekte. Während es bei Defektgrößen bis ca. 3 cm³ überhaupt keine Probleme mit einer knöchernen Durchwachsung gibt, ist dies bei größeren Defekten jedoch nicht der Fall. Gerade auf diese größeren Defekte konzentriert sich die vorgeschlagene Materialkombination.

Der Erfindung liegen daher mehrere Teilaufgaben zugrunde, so zunächst anorganische Materialien bereitzustellen, die eine wesentlich höhere Löslichkeit als die bislang verwendeten Apatite bzw. Tricalciumphosphat-Granulate aufweisen und im Hinblick auf die Knochenbildung ähnliche Wirkungsweise zeigen, die jedoch im Vergleich zur Kollagenresorption stabiler sind, ferner die Aufgabe einer geeigneten Kollagenbereitstellung und ein Verfahren zur applikationsgerechten Herstellung der Materialkombination.

Für die verschiedenen Applikationen bzw. Defektgrößen ergeben sich ferner unterschiedliche Anforderungen hinsichtlich der Löslichkeit an diese Materialien. Diese Stoffe müssen biokompatibel sein und dürfen einer Knochenbildung nicht entgegenwirken. Dadurch ist es z. B. nicht möglich Metaphosphatgläser einzusetzen, obwohl sie bekanntermaßen eine hohe Löslichkeit besitzen.

Erfindungsgemäß wurde dieses Ziel dadurch erreicht, daß schnell resorbierbare anorganische Materialien entwickelt wurden, deren Löslichkeit in einem weiten Bereich einstellbar ist, wobei sie stets löslicher als Apatite und/oder Tricalciumphosphat sind. Schmilzt man Gemenge der Zusammensetzung von (Angaben in Masseanteile in %):

- 22-45 CaO
- 8-20 Na₂O
- 0-14 K₂O, vorzugsweise 0,1-14;
- 0-15 MgO, vorzugsweise 0,1-15;
- 30-55 P₂O₅
- 0-15 SiO₂, vorzugsweise 0,1-15;
- 0-40 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1-35

ein, vergießt oder frittet sie, so erhält man spontan kristallisierte Glaskeramiken, die überraschenderweise eine bislang in der ASTM-Kartei sowie in der einschlägigen Fachliteratur nicht ausgewiesene kristalline Phase enthalten, die im Rahmen dieser Beschreibung mit „X“ bezeichnet wird, bzw. man erhält Mischkristalle dieser Phase „X“.

Röntgendiffraktometrisch wird diese Phase „X“ bzw. werden Mischkristalle von dieser Phase in etwa durch folgende d-Werte und Intensitäten charakterisiert:

Zusammensetzungsbeispiel c

d-Wert:	3,945	3,650	3,384	3,199	2,885	2,717	2,552	2,351	2,239	2,146	1,980	1,827	1,597	1,569	1,517
Intensitäten:	20	20	2	8	90	100	10	10	20	8	40	8	10	10	10

Zusammensetzungsbeispiel a

d-Wert:	3,904	3,618	3,347	3,189	2,851	2,679	2,529	2,321	2,209	2,141	1,953	1,808	1,578	1,547	1,498
Intensitäten:	20	20	2	8	90	100	10	10	20	8	40	8	10	10	10

Zusammensetzungsbeispiel d

d-Wert:	3,892	3,611	3,338	3,15	2,844	2,667	2,523	2,310	2,199	2,135	1,945	1,804	1,571	1,539	1,495
Intensitäten:	15	20	2	8	90	100	10	10	20	8	40	8	10	10	10

Zusammensetzungsbeispiel b

d-Wert:	3,875	3,600	3,325	3,12	2,835	2,663	2,514	2,303	2,195	2,131	1,941	1,800	1,569	1,537	1,491
Intensitäten:	20	20	2	8	90	100	10	10	20	8	40	8	10	8	8

Diese kristalline Phase ist der in der Literatur als Phase „A“ bezeichneten Phase ähnlich (vergl. hierzu: Ando, J.; Matsuno, S.: Ca₃(PO₄)₂-CaNaPO₄ System, Bulletin Chem. Soc. Japan 41 [1986] 342-347), von der sie sich jedoch durch erhebliche Linienverschiebungen und Intensitätsänderungen sowie durch das Fehlen einer starken Beugungslinie an der Netzebene (421) unterscheidet. Die Phase „A“ wurde von Ando als eine Überstruktur des hexagonalen Calciumnatriumorthosphats beschrieben, wobei er sowohl die Hoch- als auch die Tieftemperaturform des CaNaPO₄ als alpha- bzw. beta-Rhenanit bezeichnet und die bloße Formulierung Rhenanit folglich beide Formen einschließt. Diesem Sprachgebrauch bzw. dieser Definition des Rhenanits schließen wir uns in der vorliegenden Beschreibung an.

Dem Strukturtyp von „A“ ist auch die Phase „X“ zuzuordnen, wobei allem Anschein nach bis über die Hälfte des Natriums durch Kalium ersetzt werden kann und auch Calcium teilweise durch Magnesium in dieser Struktur substituiert werden kann. Diese Substitutionen werden im allgemeinen, so auch hier, als Mischkristallbildung bezeichnet.

Die diese Phase enthaltenden Materialien zeigen auch die gewünschten Eigenschaften hinsichtlich einer definiert schnellen Löslichkeit.

Die neuen Materialien liegen im abgekühlten Zustand bei Raumtemperatur als Glas oder glasigkristallines Material vor, können jedoch prinzipiell in den glaskristallinen Zustand überführt werden und weisen im wesentlichen an sich physiologische Bestandteile auf. Die Lösungsgeschwindigkeit der Materialien wird entsprechend der Anwendung in weiten Grenzen, wie weiter unten genau beschrieben, so eingestellt, daß keine toxischen Reaktionen bzw. Überkonzentrationen von jedweden Bestandteilen impliziert werden.

Eine Aufweitung des Schmelzbereiches führt über die Phase „X“ hinaus zu weiteren, an sich bekannten kristallinen Phasen. Es können zusätzlich oder jeweils für sich allein die Phase „A“ bzw. deren Mischkristalle, Rhenanit bzw. dessen Mischkristalle in dem erfindungsgemäß erzeugten Material vorhanden sein. Diese Zusammensetzungsvariationen eignen sich ebenso zur Applikation in den genannten Anwendungsgebieten im Sinne der Zielstellung wie auch die Einbeziehung der an sich bekannten Isomorphiebeziehungen der Sulfate des Kaliums und Natriums.

Dieses erweiterte Zusammensetzungsgebiet erstreckt sich damit auf die bereits eingangs genannten Komponenten in ihren Masseanteilen in %:

20–55 CaO
 5–25 Na₂O
 0,01–15 K₂O
 0–15 MgO
 30–50 P₂O₅
 0–15 SiO₂
 0–40 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄

Eine weitere Erhöhung des Calciumorthosphosphatanteils führt jedoch zu zunehmend schwerer bzw. nicht schmelzbaren und nicht gießbaren Materialien, die sich damit sowohl von ihrem Herstellungsverfahren als auch in ihren Eigenschaften (Löslichkeiten) den bekannten Materialien nähern bzw. sich von den Erfindungszielen der vorliegenden Schrift entfernen. Besonders vorteilhafte Ausführungsformen liegen daher in den Konzentrationsbereichen (Masseanteile in %)

21–50 CaO, insbesondere 23–50
 5–20 Na₂O, insbesondere 6–20
 0,1–14 K₂O, insbesondere 2–14
 0,1–12 MgO, insbesondere 0,5–10
 32–48 P₂O₅, insbesondere 35–48
 0,1–15 SiO₂, insbesondere 1–10
 0,1–35 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, insbesondere 0,1–20

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Materials besteht aus

22–55 CaO, 6–12 Na₂O, 3–14 K₂O, 2–8 MgO, 37–43 P₂O₅, 0,5–10 SiO₂, 0,5–20 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Das erfindungsgemäße Material ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur im Bereich von 1 200 bis 1 550 °C in eine gießfähige Schmelze überführt werden kann. Weitere Kennzeichen des Materials bestehen darin, daß die Schmelze bei einer Abkühlgeschwindigkeit von größer als etwa 150 °C pro Minute in den glasigen Zustand bei Raumtemperatur überführt werden kann und daß die Schmelze bei Abkühlung unter normaler Abkühlgeschwindigkeit bzw. unter einer Abkühlgeschwindigkeit, die langsamer als etwa 35 °C pro Minute erfolgt, spontan kristallisiert. Dabei bildet sich ein feinkristallines Gefüge aus.

Des weiteren wurde gefunden, daß spontan kristallisiertes Material gleicher chemischer Zusammensetzung wie das (unter extremen Abkühlbedingungen erhaltene) entsprechende Glas oder das aus dem Glas durch Temperung erzeugtes kristallines Material jeweils unterschiedliche Löslichkeiten aufweisen.

Es wurde weiterhin gefunden, daß die spontan kristallisierte Glaskeramik als kristalline Hauptbestandteile mindestens eine der Phasen des Rhenanits, Mischkristalle des Rhenanits, die Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, die bereits oben genannte neue Phase „X“ und/oder Mischkristalle der Phase „X“ enthält. Das Material kann zusätzlich noch Glaserit und/oder kristallines Kaliumsulfat enthalten.

Wenn das Material als kristalline Hauptbestandteile Rhenanit bzw. Mischkristalle des Rhenanits enthält, so liegt die Zusammensetzung des Materials im Gemenge wie folgt vor (in Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):

30–40 CaO'; 15–20 Na₂O; 0–1 K₂O, vorzugsweise 0,01–0,1 K₂O; 0–5 MgO, vorzugsweise 0,1–5 MgO; 40–55 P₂O₅; 0–15 SiO₂, vorzugsweise 0,1–8 SiO₂; 0–30 NaSO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–25 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Unter „kristalliner Hauptbestandteil“ wird verstanden, daß der prozentuale Anteile der Komponente höher liegt als der Anteil anderer im Material vorhandener Komponenten.

Wenn das Material als kristalline Hauptbestandteile die Phase „A“ enthält, so liegt die Zusammensetzung des Materials im Gemenge wie folgt vor (in Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):

40–50 CaO; 8–20 Na₂O; 0–1 K₂O, vorzugsweise 0,1–1 K₂O; 0–5 MgO, vorzugsweise 0,1–5 MgO; 40–50 P₂O₅; 3–20 SiO₂; 0–30 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–25 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Wenn das Material als kristalline Hauptbestandteile die Phase „X“ bzw. Mischkristalle der Phase „X“ enthält, so liegt die Zusammensetzung des Materials im Gemenge wie folgt vor (in Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):

22–45 CaO; 8–20 Na₂O; 0–14 K₂O, vorzugsweise 0,1–14 K₂O; 0–15 MgO, vorzugsweise 0,1–15 MgO; 30–55 P₂O₅; 0–15 SiO₂, vorzugsweise 0,1–15 SiO₂; 0–40 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–35 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Ein besonderer Vorteil der Erfindung ist es, daß das Material biokompatibel ist, teilweise sogar bioaktiv im Sinne einer direkten Knochenanlagerung oder unter ständigem Lösen die Bildung neuen Knochengewebes ermöglicht. Es fördert andererseits auch die Bindegewebsbildung. Das Material wird bei der Vliesherstellung als Granulat eingesetzt. Es können Körnungen im Bereich von 63–2000 µm Verwendung dafür finden. Für die Anwendung als Knochensubstitut kann wahlweise das anorganische Granulat bis zu 40 Ma.-% TCP und/oder HAp enthalten.

Insgesamt sollte der Anteil des anorganischen Granulats ca. 50 bis 80 Ma.-% betragen, der des Kollagens 5 bis 25, und das feuchtigkeitsbindende Mittel sollte 15 bis 25 Ma.-% betragen, wobei sich diese Angaben auf das getrocknete Material beziehen. Als Kollagen wurden überwiegend native, leicht resorbierbare Kollagenfibrillen verwendet. Lediglich 50% des Kollagenanteils darf aus vernetztem Kollagen gebildet werden.

Für die Kombinationsfähigkeit von Materialien deutlich unterschiedlicher chemischer Strukturen und physikalischer Kennwerte, die zudem keine chemischen Bindungen miteinander eingehen, jedoch bis zur rückstandslosen Resorption einen möglichst stabilen, formbaren, formbeständigen Verbund bilden sollen, dessen Komponenten homogen ineinander verteilt sind, ist auf den Erhalt weitestgehender Nativität des Skleroproteins Kollagen mit seiner Adhäsion und Gerüstbildung begünstigenden Mikro- und Makrofibrillar-Struktur größter Wert zu legen.

Eluation der Albumine und Globuline, Elimination von Lipoproteiden und anderen nichtkollagenen Bestandteilen der tierischen Ausgangsmaterialien müssen erfindungsgemäß sehr intensiv vorgenommen werden, die notwendigen chemischen Verfahrensschritte zur Isolierung gewünschter Kollagentypen dürfen jedoch nur unter Bedingungen stattfinden, die größtmögliche Nativität, allerdings auch Desantigenisierung und Blutstillung sichern. Es wurde erfindungsgemäß darauf geachtet, daß die Einzigartigkeit des kollagenen Faserflechtwerkes erhalten bleibt, die alleine die optimale Kombinationsfähigkeit mit Biokeramiken gewährleistet. Während bei jedem anderen Flechtwerk eine gewisse Regelmäßigkeit der Verflechtung erkennbar ist, freie Faserenden festgestellt und Einzelfasern isoliert werden können, sind Kollagenfasern dreidimensional so miteinander verflochten und ineinander verwachsen, daß niemals ein Anfang oder ein Ende von Fasern festgestellt werden kann und immer nur Bruckstücke von Fasern isoliert werden können. Die Kollagenfasern sind aus Faserbündeln und diese wiederum aus feinsten Kollagenfibrillen aufgebaut, in denen die parallel geordneten Fibrillen wieder in Teilbündel zusammentreten können, um sich bald darauf in neue Teilbündel zu trennen und erneut zu vereinigen. Eine durchgehende Einzelfibrille kann also bald dem einen Fibrillenbündel, also der einen Faser, bald der anderen angehören. Dieses Fasernetz wird noch weiter durch querlaufende Kollagenfibrillen, die unregelmäßig und willkürlich die einzelnen Faserbündel verbinden, vervollständigt und verfestigt.

Der Aufbau der Kollagenfaserbündel aus normalmikroskopisch sichtbaren Einzelfasern, deren Fasern aus ultramikroskopisch sichtbaren Subfibrillen oder Filamenten, der Filamente aus Protofibrillen molekularer Größenordnung ergibt für Hautkollagen eine überaus große reaktionsfähige Faseroberfläche in der Größenordnung von 500 m² bis 2500 m² pro kg Kollagen.

Erfindungsgemäß ist darauf geachtet worden, daß diese Größenordnung der Oberfläche in den aus Kollagen hergestellten Vliesen den anorganischen Anteil des Formkörpers zur physikalischen Bindung zur Verfügung steht.

Es ist weiterhin von Wichtigkeit, daß Protofibrillen aus drei zu einer Spirale verdrehten Polypeptidkette bestehen und Polypeptidketten sich selbst ebenfalls schraubenförmig anordnen, wobei durchschnittlich 3,6 Aminosäuren auf einen Schraubengang entfallen, die miteinander durch Peptidbindungen und mit anderen Aminosäuren in vorhergehenden und folgenden Gang durch Wasserstoffbrücken zwischen NH-Gruppen und den Sauerstoffatomen der CO-Gruppen verbunden sind. Die Seitenketten der Aminosäuren befinden sich außen an der Schraube radial zu deren Achse. Träger der Reaktionsbereitschaft der Proteine sind die durch polaren Charakter gekennzeichneten nebervalentig wirkenden Peptidgruppen sowie die endständigen oder in Seitenketten vorhandenen Amino- und Carboxylgruppen.

Erfindungsgemäß wird die Reaktionsbereitschaft des Kollagens gemindert, indem dessen reaktionsfähige Gruppen blockiert werden. Im übersichtlichen Falle sind durch Einbau von Methylenbrücken irreversible Verfestigungen des Molekülgitters zwischen Peptidgruppen parallel gelagerter Polypeptidketten erzielbar.

Es ist möglich, den Formkörper so herzustellen, daß er zusätzlich ein geeignetes Antibiotikum, wie zum Beispiel Gentamycin, Oxytetracyclin, Sulfonamide, Chinolonderivate, enthält.

Als feuchtigkeitsbindendes Mittel wurde D-Sorbit, D-Glucit oder D-Mannit verwendet, wobei D-Sorbit vorzugsweise zur Verwendung kam.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines glasigen oder glasigkristallinen Materials mit schneller Löslichkeit, das darin besteht, daß man ein Gemenge, bestehend aus (in Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):

20–55 CaO; 5–25 Na₂O; 0–15 K₂O; 0–15 MgO; 30–55 P₂O₅; 0–15 SiO₂; 0–40 Na₂SO₂ und/oder K₂SO₄

mindestens 10 Minuten lang bei einer Temperatur von etwa 1200 bis 1580°C schmilzt und die Schmelze abkühlt. Bevorzugt einsetzbar sind die bereits weiter obengenannten herausgehobenen Zusammensetzungen.

Wie bereits weiter oben dargestellt, kann die Abkühlung mit einer sehr hohen Abkühlgeschwindigkeit von wenigstens 150, besser jedoch $5 \cdot 10^2$ °C pro Minute erfolgen und dabei ein glasiges Material erhalten werden.

Doch der Hauptweg der Herstellung von erfindungsgemäßen schnell löslichen Materialien besteht im Schmelzen mit nachfolgender spontaner Kristallisation. Daher sollen im weiteren alle Ausführungen vorzugsweise auf diesen Verfahrensweg ausgerichtet sein. Dabei wird die Schmelze mit einer Geschwindigkeit von kleiner als ca. 35°C pro Minute abgekühlt, wobei die spontane Kristallisation auftritt. Vorteilhaft wird das spontan kristallisierte Material einem üblichen Temperungsprozeß unterzogen. Das erfolgt im Temperaturbereich von ca. 600 bis 1200°C, in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung und der zu erzeugenden Kristallphase, um den kristallinen Anteil – in der Regel handelt es sich dabei um die kristalline Hauptphase – noch weiter zu erhöhen. Der Zusammenhang von chemischer Zusammensetzung und Kristallphase wurde bereits weiter oben generell dargestellt. Es treten durch die erfindungsgemäße Behandlung die Kristallphasen des Rhenanits, der Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, der Phase „X“, Mischkristalle der Phase „X“, Glaserit und/oder kristallines Kaliumsulfat in Erscheinung.

Für das erfindungsgemäße Verfahren vorteilhaft ist es, P_2O_5 in Form von Phosphorsäure einzusetzen.

Eine vorteilhafte Materialform ist die Granulatform, so daß das aus der Schmelze abgekühlte und gegebenenfalls getemperte Material mittels üblicher Verfahren zerkleinert und klassiert wird. Dies gilt auch für die nachfolgende Vliesherstellung.

Zur Reduzierung des Sulfatanteils kann das Granulat einer Behandlung mit destilliertem Wasser über einen Zeitraum von 0,1 bis 10 Stunden bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei ca. 80 bis 100°C, unterzogen werden. Dadurch wird eine Erhöhung der inneren Oberfläche des Materials erreicht, was sich in einer Erhöhung der Löslichkeit ausdrückt. Darüber hinaus kann das auf diese Weise zurückgewonnene Sulfat dem Verarbeitungsprozeß wieder zugeführt werden.

Um einen Vergleich zur In-vitro-Löslichkeit verschiedener erfindungsgemäßer Materialien (sowie zum Tri- und Tetracalciumphosphat) ziehen zu können, wurden zwei verschiedene Wege beschritten, einmal die Löslichkeit in einer Differentialkreislaufzelle und zum anderen eine Schnellmethode, die hier zur Kenntnis gegeben werden soll: Das zu untersuchende Material wird zerkleinert, und die für die Bestimmung gewählte Kornfraktion von 315–400 µm wird entnommen. Das Probenmaterial wird mit Ethanol gewaschen und anschließend bei 110°C getrocknet. Es werden 10 Proben von jeweils ca. 2 g der Untersuchungssubstanz auf der Analysenwaage eingewogen. Bidestilliertes Wasser wird auf 37°C erhitzt, und jeweils 200 ml im Becherglas werden mit den eingewogenen ca. 2 g versetzt. Diese Probe bleibt 24 h im Brutschrank bei 37°C, abgedeckt mit einem Uhrglas, stehen. Nach dieser Zeit werden die Proben in vorher ausgewogene Fritten quantitativ überführt. Danach werden die Filter mit der Probensubstanz bei 110°C getrocknet. Nach dem Abkühlen im Exsikkator erfolgt die erneute Wägung zur Ermittlung des Gewichtsverlustes nach:

(Einwaage in mg – Auswaage in mg) · 1000/Einwaage in mg = Ergebnis in mg Substanzverlust/g Einwaage. Daraus folgt:

Material bzw. Material-Code*		mg Substanzverlust/g Einwaage
Ca ₃ (PO ₄) ₂	Charge 1	3,1 ± 0,39
	Charge 2	3,0 ± 0,63
	Charge 3	2,9 ± 0,60
	Charge 4	2,2 ± 0,16
4 CaO · P ₂ O ₅	Charge 1	1,8 ± 0,72
a	Charge 1	5,9 ± 0,27
	Charge 2	6,6 ± 0,55
	Charge 3	6,2 ± 0,28
b		5,7 ± 0,84
c		14,7 ± 0,77
d	Charge 1, unbehandelt	93,6 ± 3,57
	Charge 2, unbehandelt	87,6 ± 1,22
	Charge 1, behandelt	23,1 ± 1,23
e	unbehandelt	36,6 ± 1,68
	behandelt	3,8 ± 0,77
f	(glasig, abgeschreckt)	54,9 ± 7,12
g		9,8 ± 1,98
o	Charge 10, unbehandelt	188,0 ± 0,99 (n = 5)
p	Charge 10, unbehandelt	244,9 ± 0,5 (n = 6)

* Zusammensetzungen siehe Tabelle 1.

Nach den Ergebnissen der Schnellmethode zur Bestimmung der Löslichkeit zeichnet es sich ab, daß man eine Grobeinteilung der Materialien nach den Hauptkristallphasen vornehmen kann:

Rhenanit bzw. Mischkristalle des Rhenanits	ca. 3 ... 10 mg/g
Phase „A“ bzw. Mischkristalle der Phase „A“	ca. 1 ... 4 mg/g
Phase „X“ bzw. Mischkristalle der Phase „X“	ca. 7 ... 15 mg/g

Unter dem Zusatz der Sulfatanteile bzw. nach Durchführung einer entsprechenden Behandlung (Auslaugung) von Materialien mit hohen Sulfatanteilen besitzt diese Einteilung dann natürlich keine Gültigkeit mehr; diese Werte werden dann wunschgemäß noch erheblich übertroffen.

Festzustellen bleibt jedoch generell, daß insbesondere Materialien, die die (neue) Phase „X“ bzw. Mischkristalle der Phase „X“ enthalten, sich für die Herstellung der reinen und der mit Sulfatanteilen versehenen Mischschmelzen und daraus gewonnenen Produkten besonders gut eignen. Dies drückt sich u. a. in der guten Gießbarkeit der Schmelzen, der Homogenität der Materialien, der Auslaugfähigkeit bei Anwesenheit von Sulfaten etc. aus.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem das Verfahren zur Herstellung von Vliesen auf der Basis von Kollagen aus tierischen Sehnen, Hohlorganen und Häuten und deren Kombination mit dem erfindungsgemäß hergestellten anorganischen resorbierbaren biokompatiblen Material.

Das Wesen des Verfahrens der Vliesherstellung besteht darin, einerseits die einzigartige Makro- und Mikrostruktur des Kollagens mit seiner außerordentlich großen inneren Oberfläche von 500 m² bis 2000 m² pro kg Kollagen, dem polaren Charakter der Peptidbildung sowie den reaktionsfähigen Amino- und Carboxylgruppen in den Seitenketten in höchstmöglicher Nativität zu erhalten, andererseits durch mechanische Zerkleinerung des kompakten kollagenen Materials bis in die Größenordnung der mikroskopisch sichtbaren Einzelfasern und deren Zusammenfügung zu Vliesen Platz für die anorganischen, schnell resorbierbaren biokompatiblen Materialien zu schaffen, die an sich leichte Resorbierbarkeit des Kollagens zu erschweren, für einen Anteil von unter 50%, bezogen auf den gesamten Kollagenanteil.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß nach mechanischer Entfernung nichtkollagener Bestandteile zunächst durch milde Alkali- und Säurebehandlung Interfibrillarsubstanz aus dem Kollagen tierischer Herkunft entfernt wird, woran die Desantigenisierung mit Sauerstoff entwickelnden Substanzen, vorzugsweise Wasserstoffperoxid, anschließt. Es wurde experimentell nachgewiesen, daß das auf die bis jetzt beschriebene Weise behandelte Kollagen sehr hohe Reaktionsbereitschaft zeigt, die sich u. a. außer in der Fähigkeit, Blutungen zu stillen, auch in der für die vorgesehenen Verwendung äußerst wichtigen Eigenschaft dokumentiert, das anorganische, schnell resorbierbare, biokompatible Material mit überraschend großer Festigkeit adhäsiv zu binden.

Der Chemiker hat es in der Hand, durch Vernetzung des Kollagens mit beispielsweise Aldehyden, Phenolkondensationsprodukten und/oder anderen Substanzen, die Resorptionszeiten der aus vernetzten Kollagenen hergestellten Vliese nach Implantation in den menschlichen Körper drastisch zu verlängern.

Jedoch wurde experimentell die theoretisch ableitbare Prognose bestätigt, wonach in 100%ig vernetztem Kollagen die Fähigkeit zur adhäsiven Bindung des anorganisch, schnell resorbierbaren, biokompatiblen Materials stark verringert ist. Aus Vliesen voll vernetzten Kollagens rieselt das anorganische, schnell resorbierbare, biokompatible Material fast quantitativ heraus. Dies ist ein weiterer Grund dafür, warum mehr als 50 Ma.-% des Kollagens ein unvernetztes Kollagen sein sollte und warum ein feuchtigkeitsbindendes Mittel, das den Zusammenhalt im Verbundmaterial ebenfalls unterstützt, erfindungsgemäß zur Anwendung gebracht wird.

Es wird so vorgegangen, daß extrem schnell resorbierbares, anorganisches, biokompatibles Material praktischerweise mit Vliesen aus unvernetzten Kollagenen kombiniert wird, hingegen langsam resorbierbares, anorganisches, biokompatibles Material mit Vliesen aus anteilig vernetztem Kollagen kombiniert werden sollte.

Die Vernetzung des Kollagens erfolgt praktischerweise noch in dessen kompaktem Zustand. Der gewünschte Grad der Vernetzung kann sowohl dadurch erzielt werden, daß nur die stöchiometrisch notwendige Menge Vernetzungsmittel dem zu vernetzenden Kollagen angeboten wird, als auch dadurch, daß Kollagen bis zur vollständigen Absättigung alle Bindungsmöglichkeiten vernetzt und in nachfolgenden Arbeitsschritten mit unvernetztem Kollagen im gewünschten Verhältnis zusammengeführt wird.

Demzufolge ist kompaktes unvernetztes bzw. vernetztes Kollagen zu Fasersuspensionen zu zerkleinern, praktischerweise zunächst grob zu wolfen, dann unter Wasserzusatz mehrfach (bis zu fünffach) in Kolloridmühlen zu mahlen. Die Suspensionen vernetzten und unvernetzten Kollagens werden im gewünschten Verhältnis ineinander homogen verrührt.

Möglich ist die Isolierung einzelner Typen des Kollagens, deren getrennte Vermahlung unter Wasserzusatz zu Fasersuspensionen und deren homogene Vermischung.

Die Herstellung des bearbeitbaren Formkörpers selbst erfolgt aus dem anorganischen Granulatanteilen, bestehend aus dem schnell resorbierbaren Material und gegebenenfalls aus TCP und/oder HAp und dem Kollagen sowie feuchtigkeitsbindenden Mitteln folgendermaßen:

Es wurden native, resorbierbare Kollagenfibrillen mit D-Sorbit vermischt und in sterilem Aqua. dest. zum Quellen angesetzt oder o. g. Fasersuspension mit D-Sorbit vermischt. Die eingesetzten Mengenanteile entsprechen 5 bis 35 Ma.-% Kollagen und 15 bis 25 Ma.-% D-Sorbit, bezogen auf die Trockensubstanz des fertigen Formkörpers. Anstelle von D-Sorbit wurden in Prinzipversuchen auch D-Glucit und D-Mannit mit Erfolg getestet.

Es ist darauf zu achten, daß das verwendete Kollagen höchstens 50% vernetztes Kollagen enthält.

Nach einer Quellzeit von 0,25 bis 5 Stunden wurde das Gemisch auf die Heizplatte bei ca. 45 bis 58 Grad Celsius vollständig in Lösung überführt.

In diese Lösung werden die anorganischen Granulatpartikel, bezogen auf die Trockensubstanz des Formkörpers, in Mengengehalten von 50 bis 80 Ma.-% gegeben. Es ist jedoch auch möglich, die drei Komponenten bereits vor dem Quellen vollständig zu mischen.

Das erhitzte Gemisch wurde unter häufigem Rühren im Kühlschrank (5 bis 10°C) bis zum Gelieren abgekühlt. In der Phase des Abkühlens kann dem Gemisch zusätzlich ein Antibiotikum untergemischt werden. Der Zeitpunkt der Antibiotikum-Beigabe ist von der Temperaturempfindlichkeit der jeweiligen Antibiotika abhängig.

Beim weiteren Abkühlen ist zu beachten, daß die Mischung möglichst homogen geliert und es nicht zu übermäßigen Sedimentationserscheinungen des Granulats kommt. Das gelierte, homogene Gemisch wurde anschließend in flache, vorgekühlte Schalen gefüllt, so daß eine Schichtstärke kleiner gleich 1,5 cm nicht überschritten wurde. Diese mit dem Gemisch gefüllten Schalen wurden so dann schockgefrostet und über einen Zeitraum von 45 h gefriergetrocknet.

Die auf diese Weise hergestellten, mittels Schere und Skalpell sehr gut bearbeitbaren Formkörper lassen sich mit Hilfe von Ethylenoxid sterilisieren.

Ganz allgemein läßt sich für die Herstellung der erfindungsgemäßen abgestuft resorbierbaren Materialien feststellen, daß die Löslichkeit im Zeitraum von etwa 15 Tagen bis etwa 20 Monaten liegt, durch Zugabe von TCP und/oder HAp entsprechend dem Anteil verlängert werden kann und innerhalb des o. g. Zeitraumes in der Reihenfolge

Kristallphase „X“ → Rhenanit → Kristallphase „A“

die Löslichkeit abnimmt (siehe obige Tabelle und Schlußfolgerungen daraus). Das bedeutet, daß ein hoher Anteil an Kristallphase „X“ eine schnellere Löslichkeit gewährleistet als ein hoher Rhenanitanteil, wobei entsprechende Sulfatgehalte die Löslichkeit weiter erhöhen und TCP- und/oder HAp-Gehalte sie verlängern können. Innerhalb dieser Regeln kann der Fachmann für ihn günstige Löslichkeiten je nach Anwendungszweck einstellen.

Mit der Erfindung wird eine Kombination von Materialien bereitgestellt, bei der der Gewebbildungsprozeß dynamisch weitergeführt wird nach der zuerst erfolgenden Resorption des feuchtigkeitsbindenden Mittels und der Kollagenresorption. Dadurch stellt sich der Vorteil ein, daß die Gewebsbildung insgesamt beschleunigt wird im Vergleich zu bisherigen Lösungen, bei gleichzeitig erfolgreicher (vollständiger) Resorption neugebildeter Knochen entsteht, der sich funktionell eingliedert bzw. im Falle der Weichgewebsauffüllung in analoger Weise. Das Ziel der Anwendung der erfindungsgemäßen Lösung bezieht sich in erster Linie auf den Knochenersatz; es ist jedoch auch möglich, das Material zur Auffüllung von Hohlräumen zu verwenden, die letztlich nur durch körpereigenes Bindegewebe substituiert werden sollen, wobei in diesem Falle auf TCP- und/oder HAp-Zusätze verzichtet werden sollte.

Des weiteren werden mit dem erfindungsgemäßen Verfahren vorteilhafte Applikationsformen angeboten, die dem Operateur während des Eingriffs durch leichte Handhabung entgegenkommen.

Ausführungsbeispiele

Die vorangestellten Ausführungen, die lediglich den vollen Umfang der Erfindung erkennen lassen, werden im folgenden durch wenige Beispiele konkreter erläutert. Zunächst wurden als schnell resorbierbare Materialien die in der Tabelle 1 genannten Ansätze geschmolzen und entsprechend der nachfolgenden Anwendungstests zerkleinert. Es wurden die kristallinen Phasen bestimmt, die Löslichkeit nach der beschriebenen Schnellmethode und in der Differentialkreislaufzelle getestet. Ein Teil dieser Ergebnisse wurde bereits im vorangestellten Abschnitt dargestellt.

Beispiel 1–19 (a bis s)

Tabelle 1 – Liste der Zusammensetzungsbeispiele:

Code- Bezeichnung	Oxid-Zusammensetzung in Ma.-%						Zusätze
	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	P ₂ O ₅	SiO ₂	
a	24,0	5,4	8,3	13,3	40,1	8,9	–
b	25,11	5,52	13,70	6,94	41,48	7,38	–
c	31,5	0	8,3	13,3	40,1	8,9	–
d	24,0	5,4	8,3	13,3	40,1	8,9	10 Na ₂ SO ₄
e	25,11	5,52	13,70	6,94	41,48	7,38	10 Na ₂ SO ₄
f	26,63	6,04	9,27	14,12	34,05	9,05	–
g	18,68	6,73	10,32	15,64	38,63	10,00	–
h	25,76	4,64	11,27	17,48	40,85	–	–
i	25,76	4,64	11,27	17,48	40,85	–	8 Na ₂ SO ₄
j	32,75	–	13,7	6,94	41,48	7,38	–
k	32,75	–	13,7	6,94	41,48	7,38	4 Na ₂ SO ₄
l	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	–
m	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	4 K ₂ SO ₄
n	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	10 K ₂ SO ₄
o	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	30 Na ₂ SO ₄
p	24,0	5,4	8,3	13,3	40,1	8,9	20 Na ₂ SO ₄
q	24	5,4	8,3	13,3	40,1	8,9	10 Na ₂ SO ₄ und 10 K ₂ SO ₄
r	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	4,5 Na ₂ SO ₄ und 4,5 K ₂ SO ₄
s	25,76	4,64	11,27	17,48	40,85	–	3 Na ₂ SO ₄ und 18 K ₂ SO ₄

Beispiel 20–26

Die Mengenverhältnisse der Zusammensetzungsbestandteile der nach Beispiel 20 bis 26 hergestellten erfindungsgemäßen bearbeitbaren, resorbierbaren Formkörper sind in Tabelle 2 aufgezeigt.

Tabelle 2 – Ausschnitt aus dem Testprogramm der erfindungsgemäßen Materialkombination (Mengenanteil in %)

Beispiel Nummer	Kollagen bzw. Kollagene	D-Sorbit	schnell resorbierbare Materialien (Zusammen- setzungs-Code n. Tab. 1)	oberflächen- modifiziertes Tricalciumphosphat*
20	10	15	25 von a; 25 von d; 25 von f	–
21	10	15	25 von a; 25 von d	25
22	35	25	40 von d	–
23	35	25	33 von a	5
24	20	20	60 von c	–
25	20	20	30 von c; 20 von a; 10 von d	–
26	20	20	30 von c; 10 von a; 10 von d	10

* Material nach DD 258713 A3.

Zuerst wurde die jeweilige Menge an D-Sorbit mit dem entsprechenden Kollagenanteil vermischt und mit sterilem Aqua. dest. zum Quellen angesetzt.

Nach ca. 0,5 h wurde das Gemisch auf die Heizplatte bei ca. 55°C vollständig in Lösung übergeführt.

In diese Lösung wurden das anorganische Granulat (schnell resorbierbare Materialien und gegebenenfalls TCP entsprechend der Vorgabe in Tabelle 2) in der Partikelfraktion von 200–500 µm zugegeben. So dann wurde das Gemisch unter Rühren im Kühlschrank bis zum Gelieren abgekühlt. Es wurde darauf geachtet, daß die Granulatpartikel sich nicht absetzen.

Nach dem Schockfrost des Material wurde es danach über einen Zeitraum von 45 h gefriergetrocknet.

Der auf diese Weise erhaltene Formkörper wurde in entsprechende Folie eingeschweißt und mittels Ethylenoxid sterilisiert.

Im Tierversuch wurde das Material mit Erfolg auf seine Anwendbarkeit im Sinne der Zielstellung getestet.

Beispiel 27–30

Es wurden Materialgemische entsprechend der in Tabelle 2 angegebenen Komposition der Beispiele 20, 21, 23 und 26 hergestellt und zwar nach dem für die Beispiele 20–26 beschriebenen Verfahren, jedoch mit dem Unterschied, daß die Mischung der einzelnen Komponenten noch vor dem Quellen in sterilem Aqua. dest. erfolgt. Auch hier führten durchgeführte Tierversuche zum Erfolg.

Beispiel 31 und 32

Es wurde entsprechend der beschriebenen Verfahrensvariante die Materialien nach Beispiel 20 und 21 hergestellt, wobei in der Phase des Gelierens bei einer Temperatur von 41°C zusätzlich Gentamycin (1 mg/g Formkörper) dem Stoffgemisch beigegeben wurde.

Die Wirksamkeit des im Formkörper enthaltenen Antibiotikums (Gentamycin) wurde durch Hemmhofbildung in Bakterienkulturen nachgewiesen. Die durchgeführten Tierversuche führten zu den erwarteten guten Ergebnissen.