



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **258 713 A3**

4(51) C 01 B 25/32

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP C 01 B / 287 917 3

(22) 14.03.86

(45) 03.08.88

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Berger, Georg, Dr.-Ing.; Steinborn, Gabriele, Dipl.-Chem.; Köhler, Steffen, Dr. sc. med.; Kunth, Peter O.; Marx, Heidi; Sauer, Renate, Dipl.-Chem.; Schülke, Ulrich, Dr. rer. nat.; Spitzer, Andrea; Katschner, Waltraud, Dr. agr.; Apel, Hans, Dipl.-Chem.; Hungenbach, Gudrun, Dipl.-Ing.; Dressel, Horst, Dipl.-Ing.; Leuner, Barbara, Dr. rer. nat., DD

(54) **Calciumphosphathaltiger, biokompatibler Schichtkörper und Verfahren zu seiner Herstellung**

(57) Die Erfindung betrifft einen Calciumphosphat enthaltenden Schichtkörper, der mit einem biologischen Medium kompatibel ist und der aus einem Grundkörper besteht, der als Hauptbestandteil Calciumorthophosphat enthält, und auf dem sich wenigstens eine äußere, Calciumionen abgebende Schicht befindet, wobei die Calciumfreisetzung der Schicht höher ist als die Calciumfreisetzung des Grundkörpers. Der als temporärer oder permanenter Knochenersatzstoff verwendbare Schichtkörper wird durch Behandlung mit einer Säure oder Aufbringen einer Calciumverbindungen enthaltenden Schicht und anschließendem Erhitzen zwischen 400 und 1000 °C hergestellt.

Patentansprüche:

1. Calciumphosphathaltiger, biokompatibler Schichtkörper, **dadurch gekennzeichnet**, daß er aus einem Grundkörper besteht, der als Hauptbestandteil Calciumorthophosphat enthält, und aus wenigstens einer äußeren, auf dem Grundkörper befindlichen Schicht, die Calciumionen abgibt, wobei die Calciumfreisetzung der Schicht höher ist als die Calciumfreisetzung des Grundkörpers.
2. Schichtkörper nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Schicht als Hauptbestandteil beta-Calciumpyrophosphat oder beta-Tricalciumphosphat enthält.
3. Schichtkörper nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Schicht mit der erhöhten Calciumfreisetzung weiterhin einen oder mehrere Stoffe aus der Gruppe enthält, die aus Hydroxylapatit, Calciumsulfat und Calciumfluorid besteht.
4. Schichtkörper nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Grundkörper neben Calciumorthophosphat weitere Komponenten enthält, die entweder chemisch gebunden sind oder Composite mit mindestens einer Calciumorthophosphatphase bilden.
5. Schichtkörper nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Schicht eine Mehrschicht ist, deren Einzelschichten eine chemisch abweichende Zusammensetzung aufweisen und deren Calciumfreisetzung in jeder Einzelschicht höher ist als die des Grundkörpers.
6. Schichtkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Grundkörper im wesentlichen aus alpha-Tricalciumphosphat und die Schicht im wesentlichen aus β -Calciumpyrophosphat besteht.
7. Schichtkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Schicht nicht mehr als 1:5 Volumenanteile, vorzugsweise weniger als 1:10 Volumenanteile im Verhältnis zum Grundkörper einnimmt.
8. Verfahren zur Herstellung eines biokompatiblen, schichtartig aufgebauten, calciumphosphathaltigen Körpers, **dadurch gekennzeichnet**, daß
 - (a) ein Calciumorthophosphat als Hauptbestandteil enthaltender Grundkörper der Einwirkung einer Säure über einen solchen Zeitraum ausgesetzt wird, daß die gebildete Schicht nicht mehr als 1:1 Volumenanteile im Verhältnis zum Grundkörper einnimmt, wobei eine solche Säure eingesetzt wird, deren Reaktionsprodukte mit dem Grundkörper eine höhere Calciumfreisetzung als die des Grundkörpers aufweisen; oder
 - (b) ein Calciumorthophosphat als Hauptbestandteil enthaltender Grundkörper mit einer calciumhaltigen flüssigen Phase überzogen wird, deren Calciumfreisetzung über der des Calciumorthophosphates liegt, wobei die gebildete Schicht nicht mehr als 1:1 Volumenanteile im Verhältnis zum Grundkörper einnimmt; und
 - (c) der gemäß (a) oder (b) hergestellte Schichtkörper zur Verfestigung der Schicht und/oder zur Umsetzung von noch freier Säure mit dem Grundkörper bei einer Temperatur im Bereich von etwa 400°C bis etwa 1000°C, behandelt wird, wobei gegebenenfalls Haltestufen eingelegt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Einwirkung der Säure bei einer Temperatur von etwa 15 bis etwa 40°C über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten bis etwa 3 Stunden erfolgt.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Säure aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Phosphorsäure, Schwefelsäure oder dem Gemisch Phosphorsäure/Schwefelsäure/Flußsäure besteht.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8a, 9 oder 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß man mehrere Schichten auf dem Grundkörper erzeugt, durch nacheinanderfolgende Einwirkung verschiedener Säuren unter Veränderung eines der Parameter Zeit der Einwirkung, Temperatur oder Konzentration der Mineralsäuren.
12. Verfahren nach Anspruch 8b, **dadurch gekennzeichnet**, daß beim Überziehen des Grundkörpers eine wäßrige Suspension oder Lösung von Calciumpyrophosphat und/oder Calciumsulfat und/oder Calciumfluorid eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf calciumphosphathaltige Materialien und deren Herstellung, wobei diese Materialien direkt oder als Komposit- bzw. Verbundmaterial in verschiedenen Fachgebieten, insbesondere im Kontakt mit biologischen Milieu, wie z. B. beim Knochenersatz im Bereich der Humanmedizin, bei der Zellzüchtung in vitro etc. angewendet werden können.

Bekannte technische Lösungen

Die einschlägige Patentliteratur läßt sich in verschiedene Gruppen gliedern:

1. Herstellung von Calciumphosphaten
2. Herstellung von Calciumphosphatkeramiken aus Tricalciumphosphat (TCP) und Hydroxylapatit (HA)
3. nachträgliche, die Calciumorthophosphatkeramik weiterverarbeitende bzw. -veredelnde Verfahrensschritte

Es sind in der wissenschaftlichen Literatur zahlreiche Verfahren beschrieben worden, nach denen Calciumorthophosphate derzeit hergestellt werden können. Allerdings wurden diese Verfahren vielfältig verfeinert, um sie spezifischen Anwendungszwecken in optimaler Weise anzupassen. Beispielsweise werden in der US-PS 4330514 und 4448758 Verfahren beschrieben, nach denen frischgebranntes CaO unter Inertgas (N_2 , Ar, He) gelöscht und mit H_3PO_4 -Lösung zur Reaktion gebracht wurde. Ein Nachteil dieser verfeinerten Methode zur Herstellung einer Komposit-Komponente für die Implantatfertigung besteht zweifellos darin, daß alle Verfahrensschritte unter Inertgas durchgeführt werden müssen.

Die kontinuierliche Beschickung eines zweistufigen Reaktors mit CaO-Wasser-Schlamm und H_3PO_4 in US 4324772 führt lediglich zur Herstellung eines einheitlich aufgebauten Materials.

Diese Aussage trifft auch auf ein Material zu, hergestellt nach der GB-PS 1586915, die sich der Herstellung von Hydroxylapatit als „Synthetische Knochenasche“ für die Knochenporzellanherstellung widmet. In diesem Fall wird zum Erhalt des Materials ein Schlackerstrom aus Kalkhydrat mit 60%iger Phosphorsäure reagiert, analog der GB-PS 1181011, wobei es sich hier jedoch um ein Material handelt, das als Suspensionskatalysator zur Polymerisation von Styrol dient.

Bei der zweiten Gruppe (diese Verfahren gehen bereits von Calciumphosphaten aus, die z. B. nach Verfahren der o. g. Herstellungsarten erzeugt wurden), werden vielfach noch andere Komponenten vor dem Sintern hinzugefügt, wobei diese Komponenten dann im Prozeß des Sinterns chemisch mit dem Calciumphosphat-Ausgangsmaterial reagieren können, wie in GB 1487181 und GB 1548066, oder sie können auch lediglich einen vorzugsweise physikalischen Verbund eingehen, wie in DE 3301122 beschrieben. Im letztgenannten Fall handelt es sich nämlich um eine Keramik aus einer Mischung von 70–95% TiO_2 , und lediglich der Rest wird durch ein Calciumorthophosphat, hier HA, gebildet.

Die Mehrzahl der Patentschriften der jüngsten Vergangenheit in der Gruppe 2 betrifft die Anwendung in der Humanmedizin, und hierbei wird auf die Herstellung eines porigen Produktes orientiert, wie es in EP 0107476 und DE 2242867 beschrieben wird. In diesen Fällen wird durch die Überflächliche porige Struktur mit einem gewissen besseren Calciumausstoß zu rechnen sein, jedoch birgt die porige Struktur, wie leicht einzusehen, erhebliche Nachteile bezüglich der mechanischen Beständigkeit in sich.

Andere Lösungen verweisen ausdrücklich auf die Ionen-Donator-Wirkung von Calciumionen (und/oder Magnesium- und/oder Kaliumionen), wie in DE 2346739, wo ein Sinterprodukt aus Apatit, Glas/Vitrokeram, Permutit zur Verwendung als Implantatmaterial oder fernerhin auch als biologisches Schadstofffilter beschrieben wird, führen jedoch zu Materialien, die hinsichtlich der Knochenneubildung noch immer nicht völlig befriedigend sind. In der dritten Gruppe, die Calciumphosphatkeramiken betrifft, insbesondere unter dem Aspekt einer Verwendung des Materials in oder unter dem Einfluß des biologischen Milieus werden weiterverarbeitende bzw. die Materialien veredelnde Verfahrensschritte genannt, die nahezu ausnahmslos die Kompositbildung betreffen. Diese Erfindungen tangieren die vorliegende Beschreibung in keiner Weise. Lediglich in der DE 2620891 wird ein Komposit aus Calciumphosphat ($CaO:P_2O_5 = 2:1$ bis $4:1$) und abbaubarem Polymer aufgeführt, das im Oberflächenbereich Calciumphosphat mit Porenstruktur besitzt, das aber wegen dieser porigen Struktur die bereits genannten Nachteile aufweisen muß.

Schichtartig aufgebaut ist ein Material, hergestellt nach DE 3412915, gebildet dadurch, daß unter Fliehkraftwirkung eine flüssige Ausgußmasse (flüssiges Aluminium oder Plaste) mit darin dispergierten HA-Teilchen zur Erstarrung gebracht wird, denn infolge unterschiedlicher Dichte befinden sich dann die Hydroxylapatit-Teilchen vorzugsweise an der Oberfläche der Körper.

Sowohl bei diesem als auch in der US-PS 4314380, ist keine wesentliche Veränderung der Calciumelution zu erwarten.

Im letzterwähnten Falle wird nämlich denaturierter, von Tieren stammender Knochen, der ebenfalls als Calciumorthophosphat-Formkörper aufgefaßt werden muß, mit Kollagen imprägniert und beschichtet bzw. mit Polyurethan imprägniert. In diesen Fällen ist sogar mit einer Dämpfung der Calciumfreisetzung zu rechnen.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, die nachteiligen Eigenschaften von im wesentlichen aus Calciumorthophosphaten bestehenden Granulaten und/oder daraus hergestellten Formkörpern bzw. Calciumorthophosphathaltigen Materialien in granulierter oder kompakter Form zu verbessern, unter Beibehaltung der den Materialien vorher eigenen günstigen Wirkungen, insbesondere deren Anwendungseigenschaften in oder unter Einwirkung des biologischen Milieus.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen calciumphosphathaltigen, biokompatiblen Schichtkörper bereitzustellen, der unter Beibehaltung bekannter erwünschter Eigenschaften, insbesondere Stabilität, in der Anfangsphase nach Kontakt mit wäßrigen Lösungen als Implantat eine verbesserte Osteogenese bewirkt, sowie Herstellungsverfahren des Schichtkörpers bereitzustellen.

Die Erfindung betrifft einen calciumphosphathaltigen, biokompatiblen Schichtkörper, der aus einem Grundkörper besteht, dessen Hauptbestandteil Calciumorthophosphat ist, wobei der Schichtkörper wenigstens eine äußere, auf dem Grundkörper vorhandene Schicht aufweist, die Calciumionen abgibt, wobei die Calciumfreisetzung der Schicht höher ist als die Calciumfreisetzung des Grundkörpers.

Unter „Calciumfreisetzung“ oder „Calciumionenfreisetzung“ wird im erfindungsgemäßen Zusammenhang die Eluierung von Calciumionen durch ein wäßriges Medium im Temperaturbereich von etwa 15 bis etwa 50°C bei Normaldruck verstanden.

Unter „Hauptbestandteil“ im Grundkörper wird ein solcher Bestandteil verstanden, der mit wenigstens 10% an der Zusammensetzung der Gesamtmasse beteiligt ist.

Unter „Calciumorthophosphat“ sind alle zwischen Calcium und Orthophosphorsäure (H_3PO_4) möglichen Verbindungen zu verstehen (s. a. Römpps Chemie-Lexikon, 8. Aufl., Bd. 1, S. 572).

Der Grundkörper ist vorzugsweise ein Granulat oder ein kompakter Formkörper, kann aber auch ein poröser Formkörper sein, wenn geringere Festigkeiten erforderlich sind.

Der Grundkörper kann weitere Komponenten enthalten, die entweder chemisch gebunden sind, oder er kann einen Gefügebau haben, bei dem in einer Matrixphase eingebettete disperse Phasen vorliegen, z. B. durch unterschiedliche Kristallphasenanteile der Hoch- bzw. Tieftemperaturmodifikationen entsprechender Kristallphasen. Dabei muß jedoch mindestens eine Calciumorthophosphatphase vorliegen. Weitere Komponenten im Grundkörper können zum Beispiel Hydroxylapatit, Fluorapatit, Mischphosphate, β -Tricalciumphosphat-Mischkristalle usw. sein.

Wenn beispielsweise im wesentlichen alpha-Tricalciumphosphat (alpha-TCP) das Material des Grundkörpers bildet und eine Behandlung mit Phosphorsäure erfolgt, erhält man ein Material, dessen Löslichkeit im biologischen Milieu erhöht ist und das sich für den Einsatz als resorbierbarer Implantatwerkstoff besonders eignet.

Die auf dem Grundkörper vorhandene Schicht besteht vorzugsweise β -Calciumpyrophosphat oder Hydroxylapatit bei Behandlung von alpha-TCP oder HA respektive, mit Phosphorsäure.

Wenn man von einem im wesentlichen Hydroxylapatit enthaltenden Grundkörper ausgeht und mit Phosphorsäure behandelt, erhält man ein Material, dessen Löslichkeit (im biologischen Milieu) in der Oberflächenansicht erhöht ist, das dadurch in der Anfangsphase nach Implantierung besser einheilt, insgesamt jedoch ein langzeitstabiles Implantat mit entsprechend hoher Festigkeit darstellt.

Für die Erfindung ist wesentlich, daß sowohl der Grundkörper mit seinen möglichen darin enthaltenen Komponenten als auch die äußere Schicht biokompatibel ist, d. h. mit einem biologischen Medium wie Blut, Gewebe, Knochen, interstitieller Körperflüssigkeit usw. verträglich ist.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann die Schicht eine Mehrschicht sein, deren Einzelschichten eine chemisch abweichende Zusammensetzung aufweisen und deren Calciumfreisetzung in jeder Einzelschicht höher ist als die des Grundkörpers. Dabei kann jede Einzelschicht eine voneinander abweichende Calciumfreisetzung aufweisen. Das bedeutet, daß zum Beispiel die äußerste Schicht eine sehr hohe Calciumfreisetzung hat, eine darunter liegende zweite Schicht eine etwas niedrigere Calciumfreisetzung und eine dritte darunter liegende Schicht eine wiederum noch niedrigere Calciumfreisetzung aufweist, alle drei Schichten jedoch jede für sich eine höhere Calciumfreisetzung als die des unter der dritten Schicht liegenden Grundkörpers aufweisen. Ein solcher Calciumionengradient, der auch in umgekehrter Reihenfolge vorhanden sein kann, kann für besondere Zwecke sehr vorteilhaft sein.

Im allgemeinen wird davon ausgegangen, daß die Schicht nicht mehr als 1:1 Volumenanteile im Verhältnis zum Grundkörper einnimmt; bevorzugt nimmt die Schicht nicht mehr als 1:5 Volumenanteile im Verhältnis zum Grundkörper ein. Besonders bevorzugt wird eine Ausführungsform, bei der die Schicht (oder die Schichten) weniger als 1:10 Volumenanteile im Verhältnis zum Grundkörper einnimmt (einnehmen).

Der erfindungsgemäße Schichtkörper kann in oder unter Einwirkung eines biologischen Milieus verwendet werden und zeigt dabei eine erhöhte Abgabe von Calciumionen im Anfangsstadium, was insbesondere bei einem Knochenersatz von großer Bedeutung in der Einheilungsphase sein kann. Bei den nach herkömmlicher Art angesetzten Versuchen mit Agar-Kolonien wurde festgestellt, daß Humanknochenmarkzellen (HKM)-Kulturen einen sehr starken Wachstumsimpuls in Gegenwart des erfindungsgemäßen Schichtkörpers aufweisen und keinerlei Toxizität vorliegen. Die stimulierende Wirkung auf die Zellproliferation wurde auf die in Lösung gehenden Ca^{2+} -Ionen zurückgeführt.

Die Erfindung besteht weiterhin in einem Verfahren zur Herstellung eines biokompatiblen schichtartig aufgebauten, calciumphosphathaltigen Körpers, das dadurch gekennzeichnet ist, daß

- a) ein Calciumorthophosphat als Hauptbestandteil enthaltender Grundkörper der Einwirkung einer Säure über einen solchen Zeitraum ausgesetzt wird, daß die gebildete Schicht nicht mehr als 1:1 Volumenanteile im Verhältnis zum Grundkörper einnimmt, wobei eine solche Säure eingesetzt wird, deren Reaktionsprodukte mit dem Grundkörper eine höhere Calciumfreisetzung als die Calciumfreisetzung des Grundkörpers aufweisen; oder
- b) ein Calciumorthophosphat als Hauptbestandteil enthaltender Grundkörper mit einer calciumhaltigen flüssigen Phase überzogen wird, deren Calciumfreisetzung über der des Calciumorthophosphates liegt, wobei die gebildete Schicht nicht mehr als 1:1 Volumenanteile im Verhältnis zum Grundkörper einnimmt; und
- c) das gemäß a) oder b) hergestellte Material bei einer Temperatur im Bereich von etwa 400°C bis etwa 1000°C behandelt wird.

Der calciumorthophosphathaltige Grundkörper kann weitere Komponenten enthalten, die entweder chemisch gebunden sind, oder Komposite mit mindestens einer Calciumorthophosphatphase bilden. Der Grundkörper ist vorzugsweise ein Granulat oder ein kompakter Formkörper, kann aber auch porös sein. Das Granulat sollte eine Größe von mindestens 63 µm haben. Bei einem Einsatz von beispielsweise als resorbierbares Implantat zur Füllung von Knochenhöhlräumen (Zysten) hat sich ein Durchmesser von 100 bis 500 µm als zweckmäßig erwiesen. Bei einem Einsatz als langzeitstabiles Implantat, das wie bereits oben ausgeführt, im wesentlichen aus Hydroxylapatit bestehen kann, kann auch mit Granulaten gearbeitet werden, deren Durchmesser Millimetergröße aufweisen können. Granulate erhält man über übliche Granulativverfahren und durch Klassierung granulierter bzw. gemahlener Produkte. Derartige Granulativverfahren sind in Ullmann, Encyclopädie der technischen Chemie, Bd. 1, München 1951, S. 735 oder in Kirk-Othmer, Encyclopedia of chemical technology, Third Ed., Vol. 10, John Wiley & Sons, 1980, S. 84 ff. beschrieben.

Da es für die Erfindung wesentlich ist, ein biokompatibles Material zu erhalten, müssen entsprechende verdünnte Säuren vom Fachmann ausgewählt werden, deren Reaktionsprodukte biokompatibel sind. Zu diesen Säuren gehören beispielsweise Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, ein Gemisch aus Phosphor-, Schwefel- und Flußsäure oder auch organische Säure, wie z. B. Citronensäure oder Milchsäure. Im Falle des Säuregemisches sollte der Anteil an Flußsäure nicht höher als 5% sein. Bevorzugt wird als Säure Phosphorsäure, insbesondere in einer Konzentration von 40–50 Ma.-%. Diese Säure läßt man z. B. bei einer Temperatur von etwa 15 bis etwa 40°C über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten bis etwa 3 Stunden auf den Grundkörper einwirken. Allgemein kann die Temperatur bei jeder Art der Säurebehandlung des Grundkörpers im Bereich von 0 bis 100°C

liegen und ist vom Fachmann je nach Konzentration der Säure und gewünschter Schichtdicke auszuwählen. Die Schicht soll dabei nicht mehr als die gleichen Volumenanteile wie der Grundkörper einnehmen, was für den Fachmann durch Konzentration der Säure, Zeit der Einwirkung und Temperatur selbst bestimmt werden kann. Erhöhte Temperatur oder längere Einwirkzeit werden also eine größere Schichtdicke bewirken.

Die Temperaturbehandlung der erzeugten Schicht erfolgt in einem üblichen Ofen, dessen Temperatur im Bereich von ca. 300 bis ca. 1000°C regelbar ist. Mit der Höhe der Temperatur wird die Reaktion der freien Säure mit dem Material des Grundkörpers gesteuert sowie eine Verfestigung der durch die Oberflächenbehandlung aufgelockerten Struktur.

Bei der Temperaturbehandlung eines nach Variante a) hergestellten Schichtkörpers können gewünschtenfalls Haltestufen eingelegt werden. Durch diese Haltestufen wird die Struktur der sich bildenden Reaktionsprodukte erzeugt, bzw. nachhaltig beeinflusst.

So kann z. B. bei 800°C eine Haltestufe von beispielsweise 30 Minuten eingelegt werden, wodurch mit verdünnter Phosphorsäure behandeltes alpha-Tricalciumphosphat an der Oberfläche eine geschlossene Schicht ausbildet, die im wesentlichen β -Calciumpyrophosphat enthält.

Zu beachten ist dabei außerdem die Konzentration der angewandten Säure bzw. die Zusammensetzung der aufgetragenen Schicht. Im Falle der bevorzugten rein chemischen Erzeugung dieser Schicht werden Verteilungsprofile der Calciumionen erhöht freisetzenden Schicht in Form von diffusionsbedingtem Formen vorhanden sein, d. h. mit allmählichem Abfall. Im Gegensatz dazu bei der physikalischen Aubringen (Verfahren b) der Schicht ist mit einem Kastenprofil, einem abrupten Abfall dieser Schicht zu rechnen. Die Aufbringung erfolgt hier beispielsweise durch Tauchen oder Besprühen. Zur besseren Haftung ist es im letzteren Fall sinnvoll, ebenfalls eine chemische Ankopplung im Grenzflächenbereich herbeizuführen. Bevorzugt ist das Aufbringen einer wässrigen Suspension oder Lösung von Calciumpyrophosphat und/oder Calciumsulfat und/oder Calciumfluorid.

Die Erzeugung von der gewünschten Schicht für Granulate und für kompakte Formkörper kann nach beiden Methoden erfolgen.

Vorzugsweise auf die rein chemische Methode wird man dann zurückgreifen müssen, wenn es sich um ein Calciumorthophosphat enthaltendes Material mit offener Porenstruktur handelt. Dazu dient die Behandlung mit einer geeigneten Mineralsäure vorzugsweise Phosphorsäure, Schwefelsäure etc. Die offene Porenstruktur ermöglicht zusätzlich ein gutes Eindringen von z. B. Gewebe in das Material, wodurch die Zellbildung noch mehr beschleunigt wird und damit die Ziele der Erfindung noch besser erreicht werden.

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können Mehrfachschichten durch nacheinanderfolgende Einwirkung verschiedener Säuren oder deren Gemischen unter Veränderung der Parameter: Zeit der Einwirkung und Temperatur und/oder Konzentration der Säuren erhalten werden. Im Rahmen dieser Bedingungen kann der Fachmann leicht zu der gewünschten Schichtenfolge kommen. So kann z. B. ein Granulat aus alpha-Tricalciumphosphat in einer 20%igen Schwefelsäure über 10 Minuten bei 20°C behandelt werden, anschließend in einem Gemisch aus 20%iger Phosphorsäure, 20%iger Schwefelsäure und 1%iger Flußsäure über 15 Minuten bei 20°C, und daran anschließend in einer 40%igen Phosphorsäure über 30 Minuten bei 35°C. Nach dem Brennen bei z. B. 800°C erhält man auf diese Weise einen Schichtkörper, der auf dem Grundkörper drei ineinander übergehende Schichten aufweist, deren Calciumfreisetzung von innen nach außen ansteigt (Gradient), wenn sie in ein wässriges Medium eingebracht werden.

In ähnlicher Weise kann auch die Säurekonzentration mit der Zeit der Einwirkung ohne Temperaturveränderung kombiniert werden.

Diese allgemeinen Ausführungen, die lediglich den vollen Umfang der Erfindung erkennen lassen, sollen durch einige wenige Beispiele, die jedoch die Zielrichtung eindeutig markieren, anschaulicher und konkreter erläutert werden:

Beispiel 1 bis 5

Es wird ein alpha-Tricalciumphosphat-Granulat hergestellt. Diese Herstellung kann nach verschiedenen Verfahren erfolgen. Besonders vorteilhaft erwies sich jedoch die Verwendung von alpha-Tricalciumphosphat, das auf folgende Weise erzeugt wurde:

Es wird eine Mischung aus Calciumcarbonat mit einer 85%igen Phosphorsäure, die Calcium- zu Phosphorgesamtanteile entsprechend dem stöchiometrischen Verhältnis von Tricalciumphosphat aufweist, mit einem zusätzlichen Wasseranteil von ungefähr 10 Ma.-% angeteigt und in geeigneter Weise homogenisiert, bei ca. 200°C getrocknet und danach auf 1500°C so lange erhitzt, bis röntgenographisch reines alpha-Tricalciumphosphat vorliegt. Das bei hohen Temperaturen erhaltene alpha-TCP wird abgestreckt, damit keine Phasenumwandlung alpha-TCP, beta-TCP bzw. HA-Bildung stattfindet. Das Material wird entsprechend seiner spezifischen Anwendung granuliert. Dieses Granulat wird einer weiteren Behandlung zur Erzeugung der bereits erwähnten Schicht unterzogen.

In eine verdünnte Phosphorsäurelösung wird das Material eingebracht und unterliegt eine gewisse Zeit dieser Einwirkung.

Sowohl durch die Wahl der Konzentration als auch durch die Behandlungsdauer wird maßgeblich die Art, d. h. der Chemismus, und die Dicke dieser erzeugten Schicht bestimmt.

Im Anschluß an diese Behandlung wird das Material erneut gebrannt. Der Brennprozeß kann in mehreren Stufen erfolgen und braucht teilweise bei Haltetemperatur nur 5 Minuten bis max. 3 Stunden lang zu erfolgen.

In Tabelle 1 sind einige Behandlungen und Anwendungsüberprüfungen angegeben.

Tabelle 1

Beispiel	1	2	3	4	5
Konzentration an H_3PO_4 (%)	40	10	40	5	10
Behandlungsdauer (h)	0,1	0,5	0,3	2	0,3
Behandlungstemperatur (°C)	20	37	37	25	15
Brenntemperatur (°C)	1 000	900	400, 800	400, 800	300, 900

Fortsetzung der Tabelle 1

Beispiel	1	2	3	4	5
Brenndauer (h)	1	1	1 1	1 0,1	0,2 1
Anwendungsbereiche, die getestet wurden	Knochen- ersatz (tier.- exp. Über- prüfung)	Zell- züch- tung	Zellzüch- tung, Knochen- ersatz (tier. exp. Überprüfung) (Einsatz i. d. Humanmedizin)	wie 1.1	wie 1.1

Die genaue Wirkungsweise soll am Beispiel 7 noch näher erläutert werden, wozu Tab.2 dient.

Tab. 2: Calcium-Elution eines unbehandelten und eines behandelten Granulats entsprechend Ausführungsbeispiel 3
Versuchsbedingung: Granulat der Korngröße 315–500 µm, eluiert bei 80°C, in bidestilliertem Wasser, 1 h lang

	Ca ²⁺ -Ionenkonzentration (mmol/l)	
	unbehandeltes Granulat	behandeltes Granulat
Probe I	0,023	0,163
Probe II	0,028	0,222
Probe III	0,024	0,205
Probe IV	0,026	0,174

Die röntgenographische Untersuchung ergab, daß die gebildete Schicht mit dem Entstehen von geringen Mengen an HA und vor allem an β -Calciumpyrophosphat in Verbindung gebracht werden kann.

Beispiel 6:

Es wird ein Hydroxylapatitgranulat verwendet, das auf rein keramischem Wege durch geeignete Modifizierung des im Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen Herstellungsweges oder auf dem Schmelzwege erhalten wurde, wobei hier die HA-Kristalle durch geringe Mengen einer Bindephase zusammengehalten werden (Komposit). Dieses Granulat (10 g) wird mit verdünnter, d. h. 40%iger Phosphorsäure (100 ml) bei 25°C behandelt und danach auf eine Temperatur von 800°C erneut erhitzt, was schockartig erfolgen kann. Auch hier wird eine Schicht erzeugt, die insbesondere in der Anfangsphase des Kontaktes mit wäßriger Lösung, z. B. Blut, interstitieller Körperflüssigkeit, Nährlösung etc., erhebliche Calciummengen freisetzt, und zwar etwa fünfmal mehr als der unbehandelte Hydroxylapatit. Das so behandelte Material wurde bislang tierexperimentell als Knochenersatzmaterial mit Vorteil eingesetzt.

Beispiel 7:

a) Es wurde ein mit 30%iger Phosphorsäurelösung behandelter Formkörper, bestehend aus hochapatithaltigen glaskeramischem Material, eine bestimmte Zeit bei hoher Temperatur behandelt und danach 30 Minuten bei 850°C erneut getempert.

b) Es wurde ein mit 30%iger Phosphorsäurelösung behandelter Formkörper, der nur geringe Massenanteile apatitischer Materialien enthielt, die gleiche Zeit bei gleicher Temperatur wärmebehandelt und danach 50 Minuten unterhalb der höchsten Temperatur der Glaskeramik-Erzeugung, d. h. hier bei 920°C, erneut getempert.

Sowohl im Falle a) als auch im Falle b) gelang es, eine Schicht zu erzeugen, die Calcium nach der Implantation in den Organismus von Tieren erhöht freisetzt, was aus in vitro-Untersuchungen geschlossen wurde.

Die Wirkung zeigte sich im Tierexperiment so, daß eine schnellere Osteoneogenese erfolgte im Vergleich zu unbehandelten Proben.

Beispiel 8:

Analog Beispiel 7 wurden kompakte sinterglaseramische Formkörper mit unterschiedlich hohem Gehalt an apatitischen Phasen mit 40%iger Phosphorsäurelösung behandelt und nachfolgend bei 900°C gebrannt. Das Charakteristikum dieser Formkörper war ferner, daß sie eine offene Porosität besaßen, die zum Zwecke einer biomechanischen Retention erzeugt worden waren. Auch hier gelang es, diese Schicht selbst im Inneren der freien Oberfläche der Probekörper zu erzeugen. In diesem Falle war die Wirkung besonders eindrucksvoll, da das Material schneller durch Gewebe infiltriert wurde als jenes ohne diese Behandlung.

Beispiel 9 (Vergleichsbeispiel):

Ein Tricalciumphosphatgranulat der Korngröße 200–500 µm wurde 60 Minuten lang bei 37°C in einer 5%igen Schwefelsäurelösung gelagert und anschließend bei 400°C gebrannt. Durch diese Behandlung wurde die Calcium-Freisetzung, wie in Tabelle 3 dargelegt, erfindungsgemäß erhöht.

Tabelle 3: Calcium-Elution eines unbehandelten und eines behandelten Granulats entsprechend dem Ausführungsbeispiel 5
Versuchsbedingungen: Granulat der Korngröße 200–500 µm eluiert bei 80°C, in bidestilliertes Wasser

	Ca ²⁺ -Ionen Konzentration (mmol/l)	
	unbehandeltes Granulat	behandeltes Granulat
Probe I	0,07	1,73
Probe II	0,10	2,31
Probe III	0,08	1,81

Das Granulat wurde zur Knochenhohlraumfüllung im Tierexperiment — nach Überprüfung unter in vitro-Bedingungen — eingesetzt. Auch hier wurde eine erhöhte Calciumfreisetzung in der postoperativen Anfangsphase beobachtet, wodurch offensichtlich die sehr früh einsetzende und umfassende Knochenneubildung impliziert wurde.

Obgleich die Erfindung im Hinblick auf ihre bevorzugten Ausführungsformen beschrieben wurde, insbesondere Beispiel 3 und 7, die die beste, den Erfindern gegenwärtig bekannte Art darstellen, sollte klar sein, daß zahlreiche Änderungen und Modifikationen für den auf dem Fachgebiet tätigen Fachmann naheliegend sind, ohne vom Schutzbereich der Erfindung, wie sie in den folgenden Patentansprüchen dargelegt ist, abzuweichen.

Beispiel 10 (Anwendungsbeispiel):

Bei einem 80jährigen Patienten mit stark reduziertem Lückengebiß und ausgedehnter Residualzyste im horizontalen Ast des rechten Unterkiefers ($6 \times 2,5$ cm) erfolgte eine Extirpation der Zyste und Auffüllung des Defektes mit dem erfindungsgemäßen resorbierbaren, oberflächenbehandelten alpha-Tricalciumphosphat (Beispiel 3). Das Granulat wurde mit Fibrinkleber oberflächlich fixiert und die Wunde primär verschlossen.

Die Wundheilung verlief komplikationslos. Die p. o. Röntgenaufnahmen nach 6 Monaten und 18 Monaten zeigten eine Inkorporation des Materials mit deutlicher Knochenneubildung im Grenzbereich Knochen-Keramik. Die Form des Alveolarfortsatzes blieb erhalten und stellt eine gute Basis für die Prothesengestaltung dar.

Beispiel 11 (vergleichendes Anwendungsbeispiel):

a) Bei einer 43jährigen Patientin mit zwei follikulären Zysten im Kieferwinkelbereich ausgehend von 38 und 48 erfolgte eine Entoperation der Zyste 48, Extirpation und Auffüllung des Defektes mit unbehandeltem alpha-Tricalciumphosphat. Die p. o. Phase verlief komplikationslos. Die Röntgenkontrolle nach 2 Jahren zeigte nur geringe Hinweise auf einer Resorption des Materials.

b) Es erfolgte bei der gleichen Patientin eine Zweitoperation der Zyste bei 38, Extirpation und Auffüllung des Defektes mit granuliertem Material von Beispiel 3. Die Kontrolle nach einem halben Jahr zeigte eine deutlich stärkere Resorption als der Vergleichsdefekt bei 48 zum letzteren Kontrollzeitpunkt. Es zeigte sich weiterhin eine deutlich sichtbare Knochenneubildung.