



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **268 114 A3**4(51) A 61 F 2/02
A 61 L 27/00
C 08 L 75/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP A 61 F / 267 202 2	(22)	11.09.84	(45)	24.05.89
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD				
(72)	Becker, Robert, Dr. sc. nat.; Neumann, Gert, Dr. rer. nat.; Berger, Georg, Dr.-Ing.; Köhler, Steffen, Dr. sc. med., DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien				

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien für den Ersatz von Hartgewebe auf der Grundlage eines synthetischen Polymerprodukts und eines calciumphosphathaltigen Materials. Gemäß dem Ziel der Erfindung, ein gut bearbeitbares Implantatmaterial mit an das körpereigene Hartgewebe angepaßten mechanischen Eigenschaften und der Fähigkeit zur komplikationslosen biologischen Integration in das Körpermedium bereitzustellen, werden erfindungsgemäß ein Polyurethan-Zweikomponentensystem, wovon eine Komponente vorzugsweise ein NCO-terminiertes Präaddukt darstellt, mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren und/oder hoher Hydrophilie, und ein bioaktives anorganisches Material im Gewichtsverhältnis Polymer zu Mineral von 4:1 bis 1:4 ausgehärtet. Die Bioaktivität der erfindungsgemäß hergestellten Implantatmaterialien erstreckt sich insbesondere auf die Induktion der Neubildung von Hartgewebe und ermöglicht damit einen bindegewebsfreien Verbund von Implantat und Hartgewebe. Speziell in der HNO-, Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde sowie in der Orthopädie ist eine breite Anwendung des gekennzeichneten Implantatmaterials gegeben.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien für den Ersatz von Hartgewebe auf der Grundlage eines synthetischen Polymerproduktes und eines calciumphosphathaltigen bioaktiven Materials, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein Polyurethan-Zweikomponentensystem mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren und/oder hoher Hydrophilie mit einem bioaktiven anorganischen Material im Verhältnis der Gewichtsteile Polymer zur Mineral von 4:1 bis 1:4 zur Aushärtung gebracht wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Polyurethan-Zweikomponentensystem ein NCO-terminiertes Präaddukt und eine Polyolkomponente mit einem Gehalt bis zu 90 Gew.-% natürlichen Fettsäuren oder ein NCO-terminiertes Präaddukt mit einem Polyethylenglykol der relativen Molmasse zwischen 300 und 2000 oder ein NCO-terminiertes Präaddukt mit einer Mischung der beiden Polyole im Verhältnis ihrer Gewichtsteile 5:1 bis 1:5 zur Reaktion gebracht werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß als NCO-terminierte Präaddukte solche auf der Grundlage von aromatischen Diisocyanaten mit bis zu 60 Gew.-% natürlichen Fettsäuren oder solche mit bis zu 40 Gew.-% Polyethylenglykol der relativen Molmasse 300 bis 2000 zur Anwendung gelangen.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Polyolkomponente partielle Ester von niedermolekularen hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen mit natürlichen Fettsäuren einer Kohlenstoffkettenlänge oberhalb 14 allein oder deren homogene Mischungen mit Rizinusöl und mehrfunktionellen Hydroxylverbindungen mit einer relativ niederen Molmasse und einem Schmelzpunkt unterhalb 90°C verwendet werden.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß als natürliche Fettsäuren Rizinolsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure oder Aminosäuren eingesetzt werden.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß das bioaktive Material ein glaskeramisches Material vom CaO-P₂O₅-SiO₂-Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase darstellt.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein gekörntes bioaktives Material mit einer mittleren Korngröße zwischen 20 µm und 500 µm, vorzugsweise zwischen 30 µm und 200 µm, verwendet wird.
8. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein bioaktives Material in Faserform mit Durchmesser toleranzen zwischen 2 µm und 100 µm, vorzugsweise zwischen 4 µm und 30 µm, verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien für den Ersatz von Hartgewebe durch Umsetzung von Polymervorprodukten mit einem calciumphosphathaltigen bioaktiven Material. Die Bioaktivität erstreckt sich insbesondere auf die Induktion der Neubildung von Hartgewebe und ermöglicht damit einen bindewebsfreien Verbund von Implantat und körpereigenem Gewebe. Damit und durch die Möglichkeit der Anpassung der mechanischen Eigenschaften des Implantatmaterials an die des körpereigenen Hartgewebes wird eine homogene Integration des Implantatmaterials erreicht, die nach Einheilung dessen volle Funktionsfähigkeit für einen langen Zeitraum gewährleistet. Auch bei größeren Hartgewebedefekten kann das Material zur Anwendung kommen. Speziell in der HNO-, Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde sowie in der Orthopädie ist eine breite Anwendung des vorgeschlagenen Implantatmaterials gegeben.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Polyurethane sind als an sich gut biokompatible Polymere bekannt. Ihre Verwendung als Implantatmaterial nimmt zu, allerdings werden diese Produkte ausschließlich in Weichgewebe implantiert. Einen Überblick über die in der Medizin verwendeten Polyurethane gibt L. KRONENTHAL „Polymers in medicine and surgery“, Plenum Press, New York, 1975. Die Anwendung von elastischen Polyurethanen, auch als Weichgewebsimplantate ist ausführlich in D. J. Lyman, Int. J. Polym. Mater., 1977/5, S. 211, dargestellt. Für die Verwendung von Polyurethanen als Hartgewebssubstitute finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. So wird z. B. in J. Dent. Res. 57 (1978) 563 ein Polyetherpolyurethan als Kieferimplantat empfohlen, ohne daß jedoch auf die Anwendung eingegangen wird. Der Einsatz eines Polyurethanschaumsystems als Knochenzement wurde schon 1960 versucht, jedoch als wenig erfolgreich nicht weiter fortgesetzt. Alle genannten Polyurethan-Systeme sind füllstofffrei. In neuerer Zeit wurde die Notwendigkeit der Mineralisierung bei der Ausbildung neuen Knochengewebes als wichtig erkannt. Dabei wurde davon ausgegangen, daß für die Regeneration von Knochensubstanzen das Material Hydroxyl-Apatit notwendig ist. Diese Substanz wirkt dabei offenbar als Ansatzpunkt für den Eiweißkörper der Knochenmasse. Ausgehend von den Apatitkeimen wird also ein vollständiger Knochen aufgebaut. Dabei werden gleichzeitig auch Verbindungen zu noch

vorhandenen Knochenfragmenten hergestellt. Es war deshalb Gegenstand einer Reihe von Erfindungen, Apatit und apatitähnliche anorganische Substanzen als Implantat zur Verfügung zu stellen, so daß einerseits ausreichend Apatitkristalle zur Knochenneubildung zur Verfügung stehen, andererseits jedoch das Implantatmaterial eine hinreichende Festigkeit hat. Eine besonders geeignete Methode ist die Herstellung eines entsprechenden Glases, das unter bestimmten Temperaturbedingungen zur Kristallisation gebracht wird.

Obwohl solche Implantatmaterialien spaltfrei ohne Bindegewebe mit dem Hartgewebe verwachsen, besteht ihr großer Nachteil in den zum natürlichen Hartgewebe sehr unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften, wie Härte und Sprödigkeit, und daraus resultierenden nichtkraftschlüssigen Verbindungen, so daß bei mechanischer Belastung Eigenbruch oder Bruch der Verbindungsstelle auftritt. Die Schwierigkeiten der Ver- und Bearbeitung sind als weitere Nachteile anzusehen. Beispiele für derartige Materialien werden in der Patentschrift nach DE-OS 23 26 100 angegeben.

Für die an sich naheliegende Überlegung, die oben beschriebenen bioaktiven mineralischen Materialien mit synthetischen Polymeren zu kombinieren, um die aufgezeigten Nachteile dieser mineralischen Materialien zu überwinden, werden verschiedene Lösungen vorgeschlagen.

So wird beispielsweise in der DE-OS 26 20 907 eine Kombination aus Tricalciumphosphat und Acrylaten, Polyamiden bzw. Polyester beschrieben, die als Knochenzement eingesetzt werden kann. Die GB-PS 2031 450 A beschreibt Kombinationen von Hydroxylapatit mit unterschiedlichen Polymeren zur Herstellung künstlicher Zähne. In der DE-OS 28 21 354 und der US-PS 4 222 128 werden Kombinationen aus Apatitmaterial und vorzugsweise Epoxidharz als Implantatmaterial beschrieben, wobei poriges gesintertes mineralisches Material mit den Polymeren imprägniert wird. Es zeigt sich allerdings, daß derartige Produkte zwar eine verbesserte Schlagzähigkeit aufweisen, aber nur eine unvollkommene Verbindung mit den Knochen eingehen oder nahezu vollständig durch Bindegewebe abgekapselt werden.

Ohne Angabe von Beispielen werden u. a. auch ohne nähere Kennzeichnung Polyurethane als Imprägniermittel beansprucht. Wie in den Beispielen der vorliegenden Schriften belegt wird, zeigt aber die Praxis, daß eine Reihe von an sich biokompatiblen Polyurethanen zwar in analoger Weise die Schlagzähigkeit verbessern, jedoch wie andere Polymere nur einen geringen Knochenkontaktgrad zulassen.

Die nurmäßige Verbindung zum Knochen wird in den Patentschriften DE-OS 28 21 354 bzw. GB-PS 2031 450 A sogar noch als Vorteil herausgestellt.

In der DE-OS 27 42 128 wird ein Knochenersatzmaterial beansprucht, das aus einer Kombination eines leicht resorbierbaren Polymeren mit Calciumphosphaten besteht. Die Nachteile dieser technischen Lösung sind darin zu sehen, daß die maximale Füllstoffmenge auf 23% des Implantatmaterials beschränkt ist und damit nur ungenügende Festigkeiten erreichbar sind, und daß als Füllstoff ausschließlich Salze Verwendung finden, die bekanntermaßen wesentlich geringere Eigenfestigkeiten besitzen als z. B. die beschriebenen bioaktiven Glaskeramiken. Ein weiterer Nachteil ist, daß ausschließlich Partikel der Größe von 1 bis 20 µm Verwendung finden, die bei der angestrebten Resorbierbarkeit des Polymeren zwangsläufig freigesetzt werden und durch Makrophagen separiert werden, was bei größeren Partikeln bekanntlich nicht der Fall ist.

Schließlich beschreibt die US-PS 3 443 261 die Bildung von knochenähnlichen Strukturen aus Collagen und Hydroxylapatit. Ein derartiges Material besitzt allerdings eine äußerst geringe Eigenfestigkeit und ist -- bedingt durch den Preis von hochgereinigtem Collagen -- auch sehr teuer. Weiterhin zeigt sich, daß die Herstellung vorgefertigter Implantate nicht möglich ist.

Der gravierende Nachteil aller dieser bekannten technischen Lösungen besteht darin, daß ein Knochenkontakt nur an den Stellen auftritt, an denen sich bioaktive mineralische Substanzen an der Oberfläche befinden, so daß die Erfüllung der Forderung nach durchgehendem Knochenkontakt nach dem geschilderten Stand der Technik ein noch ungelöstes Problem darstellt (J. Biomed. Mat. Res. 13 [1979] 89-99).

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, ein bioaktives Implantatmaterial zur Verfügung zu stellen, daß sich durch optimale Bearbeitbarkeit, dem körpereigenen Hartgewebe angepaßte mechanische Eigenschaften und die Fähigkeit einer komplikationslosen biologischen Integration in das Körpermedium auszeichnet, wodurch ein spaltfreies Anwachsen des Implantats ohne Bindegewebeinkapselung gewährleistet und gleichzeitig eine mechanische Schädigung des gewünschten Hartgewebes sowie eine gesteigerte Bruchanfälligkeit des Implantats selbst bzw. im Bereich der Verbindungsstelle durch einen an das gesunde Hartgewebe angepaßten Modul verhindert wird.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien für den Einsatz von Hartgewebe auf der Grundlage eines synthetischen Polymerproduktes und eines calciumphosphathaltigen bioaktiven Materials, indem erfindungsgemäß ein Polyurethan-Zweikomponentensystem mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren und/oder hoher Hydrophilie mit einem bioaktiven anorganischen Material im Verhältnis der Gewichtsteile Polymer zu Mineral von 4:1 bis 1:4 zur Aushärtung gebracht wird. Vorteilhaft werden als Polyurethan-Zweikomponentensysteme entweder ein NCO-terminiertes Präaddukt und eine Polyolkomponente mit einem Gehalt bis zu 90 Gew.-% natürlichen Fettsäuren oder ein NCO-terminiertes Präaddukt mit einem Polyethylenglykol der relativen Molmasse zwischen 300 und 2000 miteinander zur Reaktion gebracht. Des weiteren besteht aber auch die Möglichkeit, ein NCO-terminiertes Präaddukt mit einer Mischung der beiden vorstehend genannten Polyole im Verhältnis ihrer Gewichtsteile von 5:1 bis 1:5 miteinander reagieren zu lassen.

Als NCO-terminiertes Präaddukt kommen bevorzugt die Umsetzungsprodukte auf der Grundlage von aromatischen Diisocyanaten, wie Toluylendiisocyanat und Diphenylmethandiisocyanat, mit bis zu 60 Gew.-% natürlichen Fettsäuren oder solche mit bis zu 40 Gew.-% Polyethylenglykol der relativen Molmasse 300 bis 2000 in Betracht.

Besonders geeignete Polyolkomponenten für die erfindungsgemäße Umsetzung sind die partiellen Ester von niedermolekularen hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen, wie niedere Glykole, Hexantriol, Trimethylolpropan, Glycerol u. a., mit natürlichen Fettsäuren einer Kohlenstoffkettenlänge oberhalb 14, bevorzugt mit einer Kettenlänge zwischen 16 und 18 Kohlenstoffatomen,

beziehungsweise homogene Mischungen dieser partiellen Ester mit Rizinusöl und multifunktionalen Hydroxylverbindungen mit einer relativ niederen Molmasse und einem Schmelzpunkt unterhalb 50°C, vorzugsweise niedere Polyole, aber auch OH-terminierte Ester dieser Polyole mit Carbonsäuren mit einer Kohlenstoffkettlänge unterhalb 10. Als Beispiele hierfür seien Diethylenglykol, Dipropylenglykol, Butandiol-1,4 sowie deren partielle Ester mit niederen aliphatischen oder aromatischen Mono- bzw. Dicarbonsäuren genannt.

Typische Vertreter aus der Gruppe der natürlichen Fettsäuren sind Rizinolsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure und Aminosäuren.

Als bioaktive Materialien im Sinne der Erfindung sind solche mineralischen Produkte zu verstehen, die wegen ihres großen Gehalts an Calcium und Phosphat Bioaktivität aufweisen. Als vorteilhaft haben sich insbesondere solche Produkte erwiesen, die aus einer fraktionierten bioaktiven Glaskeramik vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase bestehen. Die Partikelgröße der mineralischen Materialien liegt bei einer Korngröße zwischen 20 µm und 500 µm, vorteilhafterweise zwischen 30 µm und 200 µm, und im Falle von bioaktiven Fasern beziehungsweise von bioaktiver Seide bei Faserdurchmessern zwischen 2 µm und 100 µm, insbesondere aber bei Durchmessern in den Grenzen von 4 µm und 30 µm.

Die hergestellten Implantatmaterialien haben sich als gut verarbeitbar und hoch bioaktiv erwiesen. Je nach dem Anteil der einzelnen gekennzeichneten Komponenten lassen sich die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Kombinationen in dem weiten Bereich zwischen den Polymereigenschaften einerseits und den Mineraleigenschaften andererseits einstellen und so an den jeweils geforderten Modul der Implantatumgebung anpassen. Beispielsweise ist es möglich, den E-Modul von $1 \cdot 10^3$ bis $60 \cdot 10^7 \text{ N/mm}^2$ zu variieren und diesen so den durchschnittlichen Werten von Knorpel und Knochen problemlos anzupassen. Die Bearbeitbarkeit der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Implantatmaterialien entspricht etwa der an sich als gut zu bezeichnenden Bearbeitbarkeit von Polyurethanwerkstoffen. Sie wird bei niedrigen mineralischen Anteilen durch diesen Anteil kaum gemindert und ist bei hohen mineralischen Anteilen durch den auch nur geringen Polymeranteil gegenüber der Bearbeitbarkeit reiner mineralischer Produkte deutlich verbessert.

Die Herstellung der bioaktiven Implantatmaterialien gemäß der Erfindung erfolgt in der Regel durch Vermischen eines oder beider Teile des Polyurethan-Zweikomponentensystems mit dem mineralischen Anteil und nachfolgende Härtung des Gesamtsystems nach den Regeln der Polyurethanchemie. Für die unterschiedlichen Formen von Implantaten sind günstigenfalls auch entsprechende Gießformen einzusetzen. Daneben ist auch die Fertigung von Halbzeugen und die nachfolgende mechanische Bearbeitung der Rohlinge möglich, so daß die Zahl unterschiedlicher Formen für verschiedene praktische Größen auf einen geringen Umfang begrenzt werden kann.

Der gravierende Vorteil der erfindungsgemäß hergestellten Implantatmaterialien ist ihre überraschend festzustellende synergistisch gesteigerte Biokompatibilität. Die aufgefundenen Materialien zeigen bei der Einbettung in Knochengewebe keine Bindegewebeinkapselung, wie sie im allgemeinen bei üblichen Verbunden beobachtet wird, sondern verwachsen innerhalb kurzer Zeit spaltfrei mit dem gesunden Hartgewebe. Der Knochenkontaktgrad liegt dabei weiter über dem, der der Fläche der freiliegenden mineralischen Substanzen entspricht, und erreicht in der Regel die bei reinen bioaktiven Stoffen beobachteten Werte. Überraschend wird sogar schon durch bioaktiven Materialien zu beobachtende spaltfreie Einwachsen in die Implantatumgebung deutlich beschleunigt. Umgekehrt zeigen Polyurethane mit geringen Anteilen bioaktiver anorganischer Materialien eine deutlich gesteigerte Gewebefreundlichkeit, die sich durch zunehmende Mineralisierung des Polyurethans offenbart und damit zu einer Erhöhung der Haftfestigkeit am Knochen führt.

Obwohl Polyurethane als an sich gut biokompatibel gelten, sind nicht alle Polyurethansysteme für die Gewinnung der erfindungsgemäß hergestellten Implantatmaterialien geeignet. Es hat sich gezeigt, daß der wichtige Effekt des spaltfreien Anwachsens besonders bei den Polyurethanen in Erscheinung tritt, die entweder natürliche Fettsäuren enthalten oder durch eine besonders hohe Hydrophilie gekennzeichnet sind, was im letzteren Falle beispielsweise durch einen großen Anteil an Polyethylenglykolesegmenten im Polymeren hervorgerufen wird. Demgegenüber tritt bei anderen Polyurethanen im allgemeinen kein homogenes Einwachsen einer entsprechenden Polymer-Mineral-Kombination auf, sondern es ist häufig eine Bindegewebskapselung zu beobachten. Es versteht sich, daß die verwendeten Polyurethansysteme für die Gewinnung der Implantatmaterialien den üblichen Bedingungen medizinischer Reinheit entsprechen müssen.

Für die Anwendung des aufgezeigten Implantatmaterials bei pathologischen Veränderungen des Hartgewebes ergibt sich als zusätzliche Möglichkeit, das erfindungsgemäß hergestellte Material durch Zugabe von entsprechend wirksamen Pharmaka zusätzlich zu erweitern. Gegenüber bekannten Verfahren, z. B. bei der Behandlung von Osteomyelitis, kann so das therapeutische System vorteilhaft im Hartgewebe verbleiben.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

40g eines nach einer üblichen Technologie hergestellten bioaktiven glaskeramischen Materials vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase einer mittleren Korngröße von 80 bis 120 µm werden mit 40 µm eines aus Rizinusöl und Toluylendiisocyanat hergestellten Präadduktes (NCO-Äquivalentgewicht 280) und 20g eines durch teilweise Umesterung von Rizinusöl mit Trimethylolpropan hergestellten Polyols (OH-Zahl 400) zu einem füllstoffhaltigen Polyurethangießharz innig vermischt. Die resultierende gießfähige Mischung wird in Formen bei 40°C gehärtet. Die nach 48 Stunden ausgeschnittenen Prüfkörper der Abmessung 5 × 5 × 5 mm werden unter sterilen Bedingungen in die Tibia von Mischschweinen implantiert. Nach einer Liegedauer von 8 Monaten ist an den Prüfkörpern eine Zone des unmittelbaren Knochenimplantatverbundes (Knochenkontaktgrad) zwischen 85 und 100% festzustellen.

Beispiel 2 — Vergleichsbeispiel

40g des in Beispiel 1 beschriebenen bioaktiven glaskeramischen Materials werden mit 60g eines für handelsübliche Knochenzemente verwendeten Polymers auf Basis Methylmethacrylat innig vermischt. Nach dem Vermischen wird die breiartige Substanz in Formen bei Raumtemperatur ausgehärtet. Die nach 24 Stunden ausgearbeiteten Prüfkörper der Größe 5 × 5 × 5 mm werden unter sterilen Bedingungen analog Beispiel 1 implantiert. Nach einer Liegedauer von 8 Monaten läßt sich am präparierten Knochen durch ESMA-Untersuchungen eine Zone des Knochenimplantatverbundes von lediglich 10% feststellen.