



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

5(51) A 61 F 2/02
A 61 C 8/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 F / 334 530 5	(22)	13. 11. 89	(44)	21. 11. 91
(71)	Zentralinstitut für Anorganische Chemie, O - 1199 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.; Wüstenberg, Mabel, DE				
(73)	Zentralinstitut für Anorganische Chemie, O - 1199 Berlin; Humboldt-Universität zu Berlin, O - 1040 Berlin; VEB Lederwerk „August Apfelbaum“, O - 2808 Neustadt-Glewe, DE				
(74)	siehe (71)				
(54)	Resorbierbarer, phosphathaltiger Formkörper und Verfahren zu seiner Herstellung				

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

(57) Die Erfindung betrifft einen resorbierbaren phosphathaltigen Formkörper und dessen Herstellung. Der als Implantatmaterial einzusetzende Formkörper besteht aus 10 bis 90 Masseanteile in % Kollagen und 90 bis 10 % eines glasigen oder glasigkristallinen Materials mit schneller Löslichkeit, das vor dem Schmelzen auf ein Gemenge zurückgeht, bestehend aus 20–55 % CaO; 5–25 % Na₂O; 0–15 % K₂O; 0–15 % MgO; 30–50 % P₂O₅; 0–15 % SiO₂; 0–40 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄. Der Formkörper wird im Zeitraum von 2 bis 20 Monaten im menschlichen/tierischen Körper resorbiert. Die Herstellung erfolgt durch Aufbereitung des Kollagens, Suspendieren des geschmolzenen und zerkleinerten Materials in einer wäßrigen Kollagensuspension und Trocknen des Materials.

Patentansprüche:

1. Resorbierbarer phosphathaltiger Formkörper, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Formkörper 10 bis 90 Masseanteile in % Kollagen oder Kollagene auf Basis tierischer Sehnen, Hohlorgane und Häute enthält und 90 bis 10 Masseanteile in % eines glasigen oder glaskristallinen Materials mit schneller Löslichkeit, das vor dem Schmelzen auf ein Gemenge zurückgeht, bestehend aus (in Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet)

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

2. Formkörper nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kollagen unvernetztes und vernetztes Kollagen vom Typ I, II und/oder III ist.
3. Formkörper nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das resorbierbare biokompatible Material ein glasiges oder glaskristallines Material mit schneller Löslichkeit ist, das sich aus dem Schmelzen eines Gemenges mit folgenden Bestandteilen ergibt (Masseanteile in %)

CaO	21–50 %, insbesondere 23–50 %
Na ₂ O	5–20 %, insbesondere 6–20 %
K ₂ O	0,1–14 %, insbesondere 2–14 %
MgO	0,5–15 %, insbesondere 0,5–10 %
P ₂ O ₅	32–48 %, insbesondere 35–48 %
SiO ₂	0,1–15 %, insbesondere 2–15 %
Na ₂ SO ₄	0,1–20 %, insbesondere 0,1–12 %

und nachfolgender Abkühlung.

4. Formkörper nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gemenge folgende Zusammensetzung aufweist

CaO	22–50 %	P ₂ O ₅	37–43 %
Na ₂ O	6–12 %	SiO ₂	0,5–10 %
K ₂ O	3–14 %	Na ₂ SO ₄	0,5–12 %
MgO	2–8 %		

5. Formkörper nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das glaskristalline Material als kristalline Hauptbestandteile mindestens eine der Phasen aus der Gruppe Rhenanit, Mischkristalle des Rhenanits, Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, Phase „X“ oder Mischkristalle der Phase „X“ enthält.
6. Formkörper nach einem der Ansprüche 3 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Formkörper weiterhin reines alpha-Tricalciumphosphat und/oder Hydroxylapatit enthält, deren Teilchengrößen im Bereich von 63 bis 800 Mikrometer liegen.
7. Formkörper nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das resorbierbare biokompatible Material ein durch Oberflächenmodifizierung erhaltenes alpha-Tricalciumphosphat ist, dessen Calciumfreisetzung der Oberflächenschicht höher ist als die Calciumfreisetzung des Grundkörpers.
8. Formkörper nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß er weiterhin reines alpha-Tricalciumphosphat und/oder Hydroxylapatit enthält.
9. Formkörper nach Anspruch 2 bis 5 und 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das resorbierbare biokompatible Material sich aus dem schnell resorbierbaren Material und dem durch Oberflächenmodifizierung erhaltenen alpha-Tricalciumphosphat zusammensetzt.
10. Formkörper nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß das resorbierbare biokompatible Material sich aus dem schnell resorbierbaren Material, dem durch Oberflächenmodifizierung erhaltenen alpha-Tricalciumphosphat sowie reinem alpha-Tricalciumphosphat zusammensetzt.
11. Formkörper nach Anspruch 7, 9 oder 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Material weiterhin Hydroxylapatit enthält.
12. Formkörper nach Anspruch 8, 10 oder 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Teilchengröße von reinem alpha-Tricalciumphosphat oder Hydroxylapatit im Bereich von 63 bis 1000 Mikrometer liegt.

13. Formkörper nach Anspruch 3 bis 5, 7 oder 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß das resorbierbare biokompatible Material eine Teilchengröße im Bereich von 63 bis 1000 Mikrometer aufweist.
14. Formkörper nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Resorbierbarkeit im Bereich von 15 Tagen bis 52 Wochen liegt.
15. Formkörper nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Resorbierbarkeit, ausgehend von unvernetztem Kollagen mit steigendem Anteil an vernetztem Kollagen und/oder schnell resorbierbarem Material und/oder oberflächenmodifiziertem alpha-Tricalciumphosphat und reinem alpha-Tricalciumphosphat und Hydroxylapatit in dieser Reihenfolge abnimmt.
16. Formkörper nach Anspruch 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß er als Vlies oder geschnittenes Vlies vorliegt oder eine kissen- oder quaderförmige Form aufweist.
17. Verfahren zur Herstellung resorbierbarer, phosphathaltiger Formkörper auf der Basis des Kollagens von tierischen Sehnen, Hohlorganen und Härten, die auf übliche Weise entfettet, chemisch behandelt, gegebenenfalls enthaart wurden, gekennzeichnet dadurch, daß die tierischen Ausgangsmaterialien mechanisch von ungeeigneten Bestandteilen gesäubert, anschließend gewaschen, einer Alkalibehandlung unterzogen, anschließend gewaschen, einer Säurebehandlung mit anorganischen und/oder organischen Säuren und/oder Lösungen von sauren Salzen unterzogen, wiederum gewaschen, mit Sauerstoff entwickelnden Substanzen versetzt und nach nochmaligem Waschen mechanisch unter Wasserzusatz fein zerkleinert werden, die erhaltene Proteinfasersuspension gegebenenfalls mit Suspensionen von vernetztem bzw. unvernetztem Kollagen weiterer Typen bis zur Homogenität gemischt wird, in der nunmehr vorliegenden Suspension ein durch Schmelzen eines Gemenges und nachfolgender Abkühlung der Schmelze erhaltenes glasiges oder glaskristallines, biokompatibles Material mit schneller Löslichkeit und/oder ein oberflächenmodifiziertes alpha-Tricalciumphosphat jeweils der Korngröße bis etwa 1000 Mikrometer homogen verteilt werden und die Aufbereitungen in vorgekühlte Formen aus physiologisch unbedenklichem Material überführt und gefriergetrocknet werden.
18. Verfahren nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem Material mit schneller Löslichkeit und/oder dem Oberflächenmodifizierten alpha-Tricalciumphosphat zusätzlich Hydroxylapatit und/oder reines alpha-Tricalciumphosphat hinzugesetzt werden.
19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß das glasige oder glaskristalline Material mit schneller Löslichkeit ein Material ist, das sich aus dem Schmelzen eines Gemenges mit folgenden Bestandteilen ergibt (Masseanteile in %)

CaO	21-50 %, insbesondere 23-50 %
Na ₂ O	5-20 %, insbesondere 6-20 %
K ₂ O	0,1-14 %, insbesondere 2-14 %
MgO	0,5-15 %, insbesondere 0,5-10 %
P ₂ O ₅	32-48 %, insbesondere 35-48 %
SiO ₂	0,1-15 %, insbesondere 2-15 %
Na ₂ SO ₄	0,1-20 %, insbesondere 0,1-12 %

und nachfolgender Abkühlung.

20. Verfahren nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gemenge folgende Zusammensetzung aufweist

CaO	22-50 %
Na ₂ O	6-12 %
K ₂ O	3-14 %
MgO	2-8 %
P ₂ O ₅	37-43 %
SiO ₂	0,5-10 %
Na ₂ SO ₄	0,5-12 %

21. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 17 bis 20, **dadurch gekennzeichnet**, daß das glaskristalline Material als kristalline Hauptbestandteile mindestens eine der Phasen aus der Gruppe: Rhenanit, Mischkristalle des Rhenanits, Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, Phase „X“ oder Mischkristalle der Phase „X“ enthält.

22. Verfahren nach Anspruch 17 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Falle der Verwendung tierischer Häute die Narbenmembran durch Abspalten mit einer Bandmesserspaltmaschine in einer Dicke von 0,1 bis 0,3 mm entfernt wird.
23. Verfahren nach Anspruch 17 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Falle der Verwendung tierischer Häute das Unterhautbindegewebe vollständig durch Abspalten mit einer Bandmesserspaltmaschine entfernt wird.
24. Verfahren nach Anspruch 17 bis 23, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Alkalibehandlung etwa 0,001 bis etwa 5 N wäßrige Lösungen, ausgewählt aus der Gruppe Alkalihydroxide, Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat, Alkalihydrogenkarbonate, Ammoniak, Alkaliborate, verwendet werden, insbesondere Alkalihydroxide, vorzugsweise von Natriumhydroxid.
25. Verfahren nach Anspruch 17 bis 24, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Dauer der Alkalibehandlung von zwei Stunden bis zu 12 Tagen, vorzugsweise von 18 Stunden bis zu 48 Stunden beträgt.
26. Verfahren nach Anspruch 17 bis 25, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Temperatur der Alkalibehandlung maximal 35°C, vorzugsweise 20°C bis 25°C beträgt.
27. Verfahren nach Anspruch 17 bis 26, **dadurch gekennzeichnet**, daß nach der Alkalibehandlung mit destilliertem Wasser bis zur Alkalität von kleiner als pH 8,5 gewaschen wird.
28. Verfahren nach Anspruch 17 bis 27, **dadurch gekennzeichnet**, daß die erfindungsgemäß behandelten Proteine, mit physiologisch unbedenklichen Säuren, insbesondere Chlorwasserstoffsäure der Konzentration 0,01 Mol/l bis 5 Mol/l behandelt werden.
29. Verfahren nach Anspruch 17 bis 28, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Säurebehandlung über 30 Minuten bis 48 Stunden, vorzugsweise 18 Stunden bis 36 Stunden, vorgenommen wird.
30. Verfahren nach Anspruch 17 bis 29, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Temperatur der Säurebehandlung maximal 35°C, vorzugsweise 10°C bis 25°C beträgt.
31. Verfahren nach Anspruch 17 bis 30, **dadurch gekennzeichnet**, daß nach der Säurebehandlung mit destilliertem Wasser bis zur Azidität von größer als pH 4,2 gewaschen wird.
32. Verfahren nach Anspruch 17 bis 31, **dadurch gekennzeichnet**, daß die erfindungsgemäß behandelten Proteine mit Lösungen von Sauerstoff entwickelnden Substanzen, vorzugsweise Peroxiden, insbesondere mit Lösungen von Wasserstoffperoxide der Konzentration von 0,5 Mol/l bis 10 Mol/l behandelt werden.
33. Verfahren nach Anspruch 17 bis 32, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Behandlungsdauer mit Sauerstoff entwickelnden Substanzen 10 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis zwei Stunden beträgt.
34. Verfahren nach Anspruch 17 bis 33, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Temperatur der Lösungen von Sauerstoff entwickelnden Substanzen maximal 35°C, vorzugsweise 20°C bis 28°C beträgt.
35. Verfahren nach Anspruch 17 bis 34, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Anschluß an die Behandlung mit Sauerstoff entwickelnden Substanzen mit destilliertem Wasser bis zur Peroxidfreiheit gewaschen wird.
36. Verfahren nach Anspruch 17 bis 35, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Falle der Mitverwendung vernetzten Kollagens eine anteilige bzw. volle Vernetzung mit Phenolkondensationsprodukten und/oder aliphatischen mono- bzw. polyfunktionellen Aldehyden und/oder aliphatischen Alkylsulfaten erfolgt.
37. Verfahren nach Anspruch 36, **dadurch gekennzeichnet**, daß die erfindungsgemäß behandelten unvernetzten oder vernetzten Proteine unter Zusatz von 100% bis 8000%, vorzugsweise 1000% destillierten Wassers, bezogen auf die Masse der Proteine, in Stufen mechanisch zu Proteinfasersuspensionen zerkleinert werden.
38. Verfahren nach Anspruch 17 bis 37, **dadurch gekennzeichnet**, daß gegebenenfalls Proteinfasersuspensionen aus verschiedenen Typen Kollagens im gewünschten Verhältnis gleichmäßig ineinander verrührt werden.
39. Verfahren nach Anspruch 17 bis 38, **dadurch gekennzeichnet**, daß vernetzte und unvernetzte Proteinfasersuspensionen in gewünschtem Verhältnis gleichmäßig ineinander verrührt werden.
40. Verfahren nach Anspruch 17 bis 39, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Abkühlung der Schmelze mit einer Geschwindigkeit von kleiner als etwa 25 K pro Minute erfolgt.
41. Verfahren nach Anspruch 17 bis 39, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Abkühlung der Schmelze mit einer Geschwindigkeit von wenigstens etwa 100 K pro Minute erfolgt.
42. Verfahren nach Anspruch 17 bis 41, **dadurch gekennzeichnet**, daß das biokompatible, schnell resorbierende Material im Verhältnis von 10 Ma.-% bis 90 Ma.-%, bezogen auf die Gesamttrockenmasse der herzustellenden Formkörper homogen in der Proteinfasersuspension verteilt wird.

43. Verfahren nach Anspruch 17 bis 42, **dadurch gekennzeichnet**, daß das biokompatible, schnell resorbierbare Material mit oberflächenmodifiziertem, pulverisiertem alpha-Tricalciumphosphat im Verhältnis von 95 zu 5 bis 95 gemischt und im Verhältnis von 10 Ma.-% bis 90 Ma.-% bezogen auf die Gesamttrockenmasse der herzustellenden Formkörper homogen in der Proteinfasersuspension verteilt wird.
44. Verfahren nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Aufbereitungen in auf – 10 bis – 35°C, vorzugsweise – 25 bis – 30°C, gekühlte Negativformen aus physiologisch inertem Material, vorzugsweise Edelstahl, überführt werden.
45. Verfahren nach Anspruch 44, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Aufbereitungen mindestens 2 Stunden bei – 38°C bis – 40°C und anschließend mindestens 30 Stunden bei 25°C und einem Druck von 5 Pa bis 100 Pa, vorzugsweise von 15 Pa, gefriergetrocknet werden.
46. Verfahren nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Formkörper strahlensterilisiert werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft einen abgestuft resorbierbaren, phosphathaltigen Formkörper, der im weitesten Sinn zur Auffüllung von Hohlräumen in der Humanmedizin eingesetzt werden kann, insbesondere in den 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 gewünschte 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 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 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 usw. beschrieben. Auch hier, – wie bei allen zuvor genannten Lösungen zum Bindegewebs- 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 zusammengeschoben, 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

Es muß daher das Ziel der Erfindung sein, eine Kombination von Materialien anzustreben, bei der der Gewebbildungsprozeß dynamisch weitergeführt wird nach der zuerst erfolgenden 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. 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.

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

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 Größen der zu füllenden Defekte. Während es bei Defektgrößen bis ca. 3 m³ 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 Masseteile 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	2,164	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 damit 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 [1968] 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 Calciumnatriumorthophosphats 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 glaskristallines 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 Calciumorthophosphatanteils 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 1200°C bis 1550°C in eine gießfähige Schmelz 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 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–25 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Unter „kristalliner Hauptbestandteil“ wird verstanden, daß der prozentuale Anteil 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 kann beispielsweise als Granulat eingesetzt werden mit einer Körnung im Bereich von 63–500 µm.

Das erfindungsgemäße Ziel wurde weiterhin dadurch erreicht, daß außer schnell resorbierbaren anorganischen Materialien auch Kollagenaufbereitungen entwickelt wurden, deren Resorptionsverhalten in einem weiten Bereich regulierbar ist und deren Resorptionszeiten mit denen der schnell resorbierbaren anorganischen Materialien in gewissem Umfang übereinstimmen. Die Übereinstimmung der Resorptionszeiten der Kollagene und der anorganischen Materialien verhindert die in älteren Präparaten durch vorzeitige Resorption des Kollagens entstehende Struktur- und Haltlosigkeit des anorganischen Anteils von Kollagen-Keramik-Kombinationen und das somit verbundene Zusammenschieben des anorganischen Materials beim Vordringen des neugebildeten körpereigenen Zellgewebes.

Wenn auch das in weiten Bereichen regulierbare rückstandslose Resorptionsverhalten des kollagenen Anteils in den abgestuft resorbierbaren phosphathaltigen Formkörpern wesentliches Kriterium für dessen Eignung als Materialmix-Komponente darstellt, so ist die problemlose Applikation der Formkörper an weitere Qualitätsmerkmale des Kollagens gebunden. 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.

Elution 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 Bruchstücke 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. Nach vielen Untersuchungen ist die Erkenntnis gefestigt, daß z. B. Aldehyd-Vernetzungen des Kollagens sowohl mit den Aminogruppen der Seitenketten als auch mit den Peptidgruppen stattfinden.

Mit dem Grad der Blockierung von reaktionsfähigen Gruppen im Kollagen ist es nunmehr möglich, in Bereiche der Resorbierbarkeit von Kollagen zu gelangen, die den Resorptionszeiten der besonders schnell resorbierbaren anorganischen phosphathaltigen Anteile im erfindungsgemäßen Formkörper entsprechen. Damit ist insgesamt gesehen auch das Ziel der abgestuften Resorbierbarkeit der Formkörper erreicht. Annähernd vergleichbare Resorptionszeiten der organischen makrostrukturierten und den anorganisch mikrostrukturierten Anteile bewirken Formstabilität während der gesamten Einwirkungszeit der Keramik-Kollagen-Kombinationen und damit einen günstigen Verlauf der Osteogenese.

Gegebenenfalls ist es ferner möglich, einen Teil des schnell resorbierbaren, erfindungsgemäßen Materials durch reines und/oder oberflächenmodifiziertes Tricalciumphosphat und/oder Hydroxylapatit zu ersetzen. Damit wird das Konzept der abgestuften Resorbierbarkeit nicht durchbrochen. Der Zusatz dieser Stoffe kann in der Teilchengröße von 63 bis 1000 µm erfolgen, wobei die Partikelgröße von 100 bis 200 µm bevorzugt ist.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines abgestuft resorbierbaren, phosphathaltigen Formkörper, das darin besteht, das erfindungsgemäße glasige oder glasigkristalline Material mit schneller Löslichkeit homogen in einem Kollagen zu verteilen. Die Herstellung des glasigen oder glasigkristallinen Materials erfolgt, indem 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 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄

mindestens 10 Minuten lang bei einer Temperatur von etwa 1 200 bis 1 580°C schmilzt und die Schmelze abkühlt. Bevorzugt einsetzbar sind die bereits weiter oben genannten bevorzugten 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 1 200°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, P₂O₅ 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.

Wenn der Gehalt an Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄ etwa gleich oder größer als 3 Masseanteile in % im Ausgangsgemenge beträgt, ist es vorteilhaft, 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 auszusetzen. Dadurch wird eine Erhöhung der inneren Oberfläche des Materials erreicht, was sich in einer Erhöhung der Löslichkeit ausdrückt, und der Sulfatanteil kann, – wenn er nicht erwünscht ist –, reduziert 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 2g der Untersuchungssubstanz auf der Analysenwaage eingewogen. Bidestilliertes Wasser wird auf 37°C erhitzt, und jeweils 200ml im Becherglas werden mit den eingewogenen ca. 2g versetzt. Diese Probe bleibt 24h 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

Sodann wird die Standardabweichung berechnet.

Nach dieser Methode ergeben sich folgende Werte:

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.

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 Hydroxylapatit (HAp) entsprechend dem Anteil verlängert werden kann und innerhalb des o. g. Zeitraums 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. 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, daß die Resorptionszeiten des Kollagens denen des besonders schnell resorbierbaren, biokompatiblen Materials entsprechen und schließlich durch Desantigenisierung Unverträglichkeitserscheinungen, beispielsweise Antikörperbildung im menschlichen Körper nach Implantation zu vermeiden. 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. Als Nachteil der hohen Reaktionsbereitschaft des Kollagens hat sich die relativ kurze Resorptionszeit der aus reinem Kollagen hergestellten Vliese nach deren Implantation in den menschlichen Körper gezeigt. Die osteogenetische und formbildende Wirksamkeit der in der Regel schwerer resorbierbaren anorganischen biokompatiblen Materialien würde in diesem Falle infolge der zu schnell eingetretenen Struktur- und Haltlosigkeit der Implantatgranulate stark reduziert sein. Der Chemiker hat es jedoch in der Hand, durch Vernetzung des Kollagens mit beispielsweise Aldehyden, Phenolkondensationsprodukten und/oder anderen Substanzen, die Resorptionszeiten der aus vernetzten Kollagen 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 vollvernetzten Kollagens rieselt das anorganische, schnell resorbierbare, biokompatible Material fast quantitativ heraus.

Unter der Prämisse der weitgehenden Übereinstimmung der Resorptionszeiten von anorganischen und organischen Bestandteilen bzw. der abgestuften Resorbierbarkeit der erfindungsgemäßen Formkörper ist es nunmehr möglich, optimal wirksame Kombinationen zu erstellen. Extrem schnell resorbierbares, anorganisches, biokompatibles Material wird also praktischerweise mit Vliesen aus unvernetzten Kollagen kombiniert, während langsam resorbierbares, anorganisches, biokompatibles Material mit Vliesen aus anteilig vernetztem Kollagen kombiniert werden sollte. Entsprechend verhält es sich auch, wenn anorganische, biokompatible Materialien mit abgestufter Resorbierbarkeit kombiniert werden.

Der scheinbare Nachteil der verringerten adhäsiven Bindung von schwerer resorbierbarem, anorganischem, biokompatiblen Material in einer Kombination, die größere Anteile vernetzten Kollagens enthält, wird dadurch ausgeglichen, daß das vernetzte Kollagen Teilfunktionen des anorganischen Materials übernimmt.

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 wölfen, dann unter Wasserzusatz mehrfach (bis zu fünffach) in Kolloidmühlen 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. In den auf beschriebene Weise angefertigten Suspensionen wird das gekörnte, anorganische, schnell resorbierbare, biokompatible Material gleichmäßig im Verhältnis von 10 Ma.-% bis 90 Ma.-% bezogen auf die Gesamttrockenmasse der herzustellenden Formkörper gleichmäßig verteilt. Gegebenenfalls wird vor der Vermischung mit der Fasersuspension das granuliertes, anorganische, schnell resorbierbare, biokompatible Material mit

schwerer löslichen Komponenten, bestehend aus reinem und/oder oberflächenmodifiziertem alpha-Tricalciumphosphat und/oder Hydroxylapatit, vermischt. Das Verhältnis zwischen den anorganischen schnell resorbierbaren Komponenten und den anorganischen langzeitstabilen Komponenten sollte sich in der Regel in den Grenzen von 80 zu 5 bis 5 zu 95 bewegen. Alle diese Aufbereitungen sind in vorgekühlten Formen aus physiologisch unbedenklichem Material zu überführen, gefrierzutrocknen und in bekannter Weise doppelt in Polyethylenfolie einzuschweißen und zu sterilisieren.

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. Im folgenden werden nun Beispiele zu einigen Untersuchungen im Hinblick auf die Anwendung gegeben. Einen Überblick über einen Teil der getesteten Materialkombinationen gibt Tabelle 2.

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	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	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 20–27 (I bis V und VII bis IX)

Aus einer beim Abkühlen spontan kristallisierenden Schmelze der Zusammensetzung c wurde eine Kornfraktion von 200 bis 500 µm hergestellt. Dieses Material wurde mit einem oberflächenmodifizierten Tricalciumphosphat (TCP) gleichen Kornbandes vermischt und entsprechend oben gegebener Angaben zusammen mit Kollagen zu einem Vlies verarbeitet, wobei der Mengenanteil der Komponenten der Materialkombination I (vergl. Tab. 2) entspricht.

Das erhaltene Vlies wurde in künstlich gesetzte Knochendefekte von Versuchstieren (Ratten, Kaninchen und Schweine) implantiert. Es zeigte sich nach einer Liegedauer von 12 Wochen, daß im Vergleich zur Implantation von reinen TCP-Produkten ein höherer Resorptionsgrad und ein höherer Knochendurchbau erfolgt war.

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

Code der Material- kombination	Kollagen bzw. Kollagene	schnell resorbierbare Materialien (Zusammen- setzungs-Code n. Tab. 1)	oberflächen- modifiziertes Tricalciumphosphat*
I	20	10 von c	70
II	40	5 von c	55
III	40	50 von c und 10 von a	–
IV	20	20 von d	60
V	80	20 von d	–
VII	20	60 von a und 20 von c	–
VIII	25	20 von a und 25 von c	30
IX	50	40 von o und 10 von r	–

* Material nach DD 258713 A3

Beispiel 28

Ein Vlies entsprechend der Materialkombination II wurde in künstlich gesetzte Knochendefekte von Schweinen implantiert. Nach einer Liegedauer von 30 Wochen waren kaum noch TCP-Reste nachweisbar.

Beispiel 29

Vlies entsprechend der Materialkombinationen III, V und IX wurde in das Weichgewebe von Schweinen implantiert und an Stellen, an denen zuvor Organteile entfernt wurden. Es zeigte sich nach 15 Wochen, daß das Vlies jeweils vollständig resorbiert war und im Falle der Auffüllung der Hohlräume durch das Vlies diese mit Bindegewebe ausgefüllt waren.

Beispiel 30

Vlies entsprechend der Materialkombinationen IV und VII wurde in künstlich gesetzte Knochendefekte in Schweine implantiert. Nach einer Liegedauer von 30 Wochen waren die Defekte weitestgehend mit neugebildeten Knochen ausgefüllt. Lediglich bei sehr großen Defekten konnten im Falle der Materialkombination IV noch Materialreste vorgefunden werden.