



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1565 71

Int.Cl.³

3(51) A 61 F 1/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21) WP A 61 F/ 2276 84 8 (22) 18.02.81 (44) 08.09.82

- 71) ADW DER DDR, BERLIN;DD;
72) BERGER, GEORG,DR. DIPL.-ING.;MARX, HEIDI;KUNTH, PETER-OLAF;
POMPE, WOLFGANG,PROF. DR. SC. NAT. DIPL.-PHYS.;DD;
MUELLER, THOMAS,DR. RER. NAT. DIPL.-PHYS.;KOEHLER, STEFFEN,DR. MED.;
RETEMAYER, KLAUS,DR. MED.;BAJDALA, PETER,DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.;DD;
SOLOW, GERHARD;DD;
73) siehe (72)
74) ADW DER DDR, ZI F. ANORG. CHEMIE, PAT. BUERO, 1199 BERLIN, RUDOWER CHAUSSEE 5

54) LANGZEITSTABILE, BIOAKTIVE GLAESER

57)Die Erfindung betrifft neuartige Glaeser mit einem hohen Grad an Bioaktivitaet gegenueber lebendem Hartgewebe und hohem Widerstand gegenueber Angriffen der Koerperfluessigkeit und sind als Implantatmaterial verwendbar. Erfindungsziel ist, mit den neuartigen Glaesern als Implantatmaterial, das fuer sich allein, in Verbindungssystemen (Compositen) mit Polymeren oder Metallen oder als Beschichtungsmaterial fuer Implantatmaterialien aus Metallen oder Keramiken verwendbar ist, eine feste Knochen/Implantat-Verbindung und eine extrem hohe Langzeitstabilitaet gegenueber Angriffen der Koerperfluessigkeit zu erreichen. Erfindungsaufgabe ist das Entwickeln alkalifreier Phosphatglaeser, die einen hohen Grad an bioaktivem Verhalten aufweisen und gegenueber Angriffen der Koerperfluessigkeit extrem hoch langzeitstabil sind, zur Verwendung als Implantatmaterial fuer sich allein, in Verbundsystemen (Komposition) mit Polymeren oder Metallen oder als Beschichtungsmaterial fuer Implantatmaterialien aus Metallen oder Keramiken. Die langzeitstabilen, bioaktiven Glaeser, die hydrolytisch bestaendig sind, bestehen aus (in Mol-%)45 bis 80 P₂O₅ - SiO₂, 5 bis 30 Al₂O₃ und 5 bis 55 CaO + ZnO; fuer die einzelnen Komponenten gilt: 40 bis 75 SiO₂, 5 bis 30 Al₂O₃, 5 bis 50 CaO, 0 bis 15 ZnO und 0 bis 12 SiO₂.



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1565 71

Int.Cl.³

3(51) A 61 F 1/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 F/ 2276 84 8

(22) 18.02.81

(44) 08.09.82

(71) ADW DER DDR, BERLIN;DD;

(72) BERGER, GEORG,DR. DIPL.-ING.;MARX, HEIDI;KUNTH, PETER-OLAF;

POMPE, WOLFGANG,PROF. DR. SC. NAT. DIPL.-PHYS.;DD;

MUELLER, THOMAS,DR. RER. NAT. DIPL.-PHYS.;KOEHLER, STEFFEN,DR. MED.;

RETEMAYER, KLAUS,DR. MED.;BAJDALA, PETER,DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.;DD;

SOLOW, GERHARD;DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW DER DDR, ZI F. ANORG. CHEMIE, PAT. BUERO, 1199 BERLIN, RUDOWER CHAUSSEE 5

(54) LANGZEITSTABILE, BIOAKTIVE GLAESER

(57)Die Erfindung betrifft neuartige Glaeser mit einem hohen Grad an Bioaktivitaet gegenueber lebendem Hartgewebe und hohem Widerstand gegenueber Angriffen der Koerperfluessigkeit und sind als Implantatmaterial verwendbar. Erfindungsziel ist, mit den neuartigen Glaesern als Implantatmaterial, das fuer sich allein, in Verbindungssystemen (Kompositen) mit Polymeren oder Metallen oder als Beschichtungsmaterial fuer Implantatmaterialien aus Metallen oder Keramiken verwendbar ist, eine feste Knochen/Implantat-Verbindung und eine extrem hohe Langzeitstabilitaet gegenueber Angriffen der Koerperfluessigkeit zu erreichen. Erfindungsaufgabe ist das Entwickeln alkalifreier Phosphatglaeser, die einen hohen Grad an bioaktivem Verhalten aufweisen und gegenueber Angriffen der Koerperfluessigkeit extrem hoch langzeitstabil sind, zur Verwendung als Implantatmaterial fuer sich allein, in Verbundsystemen (Kornpostion) mit Polymeren oder Metallen oder als Beschichtungsmaterial fuer Implantatmaterialien aus Metallen oder Keramiken. Die langzeitstabilen, bioaktiven Glaeser, die hydrolytisch bestaendig sind, bestehen aus (in Mol-%)45 bis 80 P₂O₅ + SiO₂, 5 bis 30 Al₂O₃ und 5 bis 55 CaO + ZnO; fuer die einzelnen Komponenten gilt: 40 bis 75 P₂O₅, 5 bis 30 Al₂O₃, 5 bis 50 CaO, 0 bis 15 ZnO und 0 bis 12 SiO₂.

Zur PS Nr. 1.565.71

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

Erfinder:

Berlin, den 18.02.1981
253/4110/111

Dr.-Ing. Georg Berger

Chem.-Ing. Heidi Marx

Chem.-Ing. Peter-Olaf Kunth

Prof. Dr. sc.nat. Wolfgang Pompe

Dr. rer.nat. Thomas Müller

Dr. med. Steffen Köhler

Dr. med. Klaus Retemeyer

Dr. rer.nat. Peter Bajdala

Chem.-Ing. Gerhard Solow

-1-

227684 8

Langzeitstabile, bioaktive Gläser

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neuartige Gläser, die sich in hohem Grade bioaktiv gegenüber Hartgewebe verhalten, hohen Widerstand gegenüber Lösungsangriffen durch Wasser, simulierte Körperflüssigkeit (RINGER-Lösung) und insbesondere gegenüber der Körperflüssigkeit nach erfolgter Implantation aufweisen und die demzufolge vorteilhaft als Implantationswerkstoff Verwendung finden können. Dieses erfindungsgemäße Implantatmaterial ist seinen Eigenschaften entsprechend vorzugsweise als Knochenersatzstoff anwendbar und zwar sowohl im tierischen als auch menschlichen Organismus. Es kann für sich allein, in Verbundsystemen (Kompositen) oder als Beschichtungsmaterial für andere Implantatwerkstoffe mit dem Ziel der Vergütung der Oberfläche, d.h. der Verbesserung der Grenzflächeneigenschaften Implantat/Gewebe, Verwendung finden. Die Hauptanwendungsgebiete dieser bioaktiven, langzeitstabilen Gläser bzw. der davon abgeleiteten Verbunde bzw. Überzugsschichten für andere Implantatwerkstoffe sind die Traumatologie, zahnärztliche Prothetik und weitere Spezialgebiete mit ähnlichen Problemstellungen, die der Erhaltung oder Wiederherstellung bestimmter Körperfunktionen dienen, die durch traumatische Einwirkungen, aber auch durch pathologische Prozesse gestört wurden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Als Implantatwerkstoffe wurden bislang Metalle, Kunststoffe und verschiedene anorganisch-nichtmetallische Stoffe eingesetzt. Die Mehrzahl dieser Materialien, insbesondere die traditionellen Implantatwerkstoffe, zeichnen sich durch einen hohen Grad an Biokompatibilität aus, d.h. sind körperverschmelzbar und führen zu keinen unerwünschten Neben- bzw. Spätreaktionen. Jedoch werden diese Materialien vom Organismus als körperfremd erkannt und durch Bindegewebe abgekapselt. Eine derartige bindegewebige Umhüllung des Implantats führt nach gewisser Zeit stets zur Lockerung desselben, bzw. es entsteht mit noch vorhandenem Knochen keine Verbindung. Erst die Arbeiten von HENCH und Mitarbeitern (beispielsweise Material Science Research 7 (1973), 265 bis 282; I. Biomed. Mater. Res. Symposium Nr. 5 (Part. 1), 49 bis 64 (1974) zeigten, daß im Gegensatz zu den traditionellen Materialien Bio-Gläser bzw. -Vitrokerame mit dem Knochen im Organismus verwachsen können.

In der DE-AS 2.326.100 wird jedoch herausgestellt, daß der von HENCH gewählte Zusammensetzungsbereich der glasigen bzw. glaskeramischen Materialien (Calciumsilicophosphate mit erheblichen Alkalianteilen), insbesondere im Hinblick auf mögliche Konzentrations- bzw. Gleichgewichtsverschiebungen der Na^{1+} - und K^{1+} -Ionen sowie der Mg^{2+} - und Ca^{2+} -Ionen im Organismus und damit verbundene negative Auswirkungen auf die Wundheilung, nicht als optimal anzusehen ist.

Die in der erwähnten DE-AS 2.326.100 für prothetische Zwecke vorgeschlagenen glaskeramischen Materialien mit Apatit-Kristallphase sind durch einen Bereich der chemischen Zusammensetzung in den Grenzen von (Masse-%) 20-60 SiO_2 , 5-40 P_2O_5 , 2,7-20 Na_2O , 0,4-20 K_2O , 2,9-30 MgO , 5-40 CaO und 0,05-3 F gekennzeichnet, wobei sich die Gläser dieses Zusammensetzungsbereiches durch gezielte Rekristallisation in entsprechende Glaskeramikmaterialien mit Apatitstruktur um-

wandeln lassen, die beim Auslaugen in RINGER-Lösung Na^{1+} - und K^{1+} -Ionen bzw. Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Ionen im gewünschten Verhältnis abgeben und sich durch eine verbesserte Langzeitstabilität auszeichnen sollen.

In der DE-AS 2.349.859 (Zusatzanmeldung zur vorstehend genannten DE-AS 2.326.100) wird mit dem Ziel einer verbesserten mechanischen Festigkeit eine Anreicherung von K^{1+} -Ionen in den Oberflächenschichten der gemäß DE-AS 2.326.100 hergestellten glaskeramischen Materialien mit Apatitstruktur vorgeschlagen, wobei das Einbringen der K^{1+} -Ionen durch Ionenaustauschprozesse erfolgen kann.

Unabhängig von den gegenüber den Materialien von HENCH möglicherweise erreichbaren Verbesserungen wird ein Mangel der in den o.g. DE-AS vorgeschlagenen glaskeramischen Zusammensetzungen, insbesondere in Bezug auf ihre Langzeitstabilität, darin gesehen, daß die in den angegebenen Zusammensetzungsbereichen vorliegenden SiO_2 -Gehalte auf eine mehr oder weniger ausgeprägte Invertstruktur der jeweils zugrundeliegenden Gläser schließen lassen, die in aller Regel mit einer wenig ausgeprägten chemischen Stabilität einhergeht.

Zusätzlich kritisch im Sinne der angestrebten Langzeitstabilität ist die Verwendung einer durch "ion-stuffing" mittels K^{1+} -Ionen verfestigten Glasoberfläche einzuschätzen, wie dies in der DE-AS 2.349.859 vorgeschlagen wird. Die bekanntlich geringere hydrolytische Beständigkeit von durch "ion-stuffing" mechanisch verfestigten Glasoberflächen dürfte eine kontrollierte Abgabe von Alkali- bzw. Erdalkalitionen in gewünschten Verhältnissen (als Kriterium der angestrebten Langzeitstabilität in Verbindung mit biologischen Bedingungen) nicht eben begünstigen.

Schließlich wird in der DE-OS 2.606.540 eine biologisch verträgliche Glaskeramik vorgeschlagen, die aus einer Mischung von Oxiden im Bereich der chemischen Zusammensetzung (Mol-%) SiO_2 35-50, Na_2O 20-30, CaO 10-30, P_2O_5 2,5-10 sowie Oxide

der Seltenen Erden bzw. Yttriumoxid 3-10 erschmolzen und durch gezielte thermische Behandlung in ein zumindest teilweise kristallines Material umgewandelt wird, wobei es zur Kristallisation einer isomorphen Verbindung des Hydroxylapatits kommt. Die Anwesenheit von Oxiden der Seltenen Erden soll erfindungsgemäß zu einer besonders wirksamen festen Verbindung zwischen dem Implantaten und der lebenden Knochenhaut führen. Neben der Tatsache, daß die Seltenen Erden sowie Yttrium vergleichsweise teure Rohstoffe darstellen und darüber hinaus auch die nicht toxische Wirkung dieser Substanzen, mit Ausnahme des Lanthans, als noch nicht geklärt gelten muß, wie auch in der g. DE-OS zum Ausdruck gebracht wurde, ist ferner herauszustellen, daß mit 20-30 Mol-% Na_2O der Alkalianteil bei verhältnismäßig geringem SiO_2 -Anteil von nur 35-50 Mol-% als hoch einzuschätzen ist, was einerseits negative Auswirkungen auf die chemische Stabilität insgesamt hat und andererseits in ähnlicher Weise wie die Bio-Gläser von HENCH zu überhöhte Alkalidepots in Wundnähe führen dürfte.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, mit neuartigen bioaktiven Gläsern als im tierischen und menschlichen Organismus einsetzbarem Implantatmaterial, das für sich allein, in Verbundsystemen (Kompositen) mit Polymeren oder Metallen oder als Beschichtungsmaterial für Implantatmaterialien aus Metallen oder Keramiken verwendbar ist, eine feste Knochen/Implantat-Verbindung und eine extrem hohe Langzeitstabilität gegenüber Angriffen der Körperflüssigkeit zu erreichen und eine Überhöhung der Alkalikonzentration in Wundnähe zu vermeiden.

Die technische Aufgabe, die durch die Erfindung gelöst wird

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, alkalifreie Phosphatgläser zu entwickeln, die einen hohen Grad an bioaktivem Verhalten aufweisen, d.h. eine bindegewebige Umhüllung im tierischen und menschlichen Organismus ausschließen bzw.

weitestgehend unterdrücken und somit ...

Körperflüssigkeit extrem hoch langzeitstabil sind, zur Verwendung als Implantatmaterial für sich allein, in Verbundsystemen (Kompositen) mit Polymeren oder Metallen oder als Beschichtungsmaterial für Implantatmaterialien aus Metallen oder Keramiken.

Merkmale der Erfindung

Es wurden langzeitstabile, bioaktive Gläser mit hydrolytischer Beständigkeit, zur Verwendung als Implantatmaterial und/oder als Verbundwerkstoff (Komposit) mit Polymeren oder Metallen und/oder als Beschichtungsmaterial für Implantatmaterialien aus Metallen oder Keramiken gefunden. Diese Gläser sind dadurch gekennzeichnet, daß sie aus

45 bis 80 Mol-% P_2O_5 + SiO_2
5 bis 30 Mol-% Al_2O_3 und
5 bis 55 Mol-% CaO + ZnO

bestehen, wobei für die einzelnen Komponenten gilt:

40 bis 75 Mol-% P_2O_5
5 bis 30 Mol-% Al_2O_3
5 bis 50 Mol-% CaO
0 bis 15 Mol-% ZnO und
0 bis 12 Mol-% SiO_2 .

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind Gläser, die aus

55 bis 70 Mol-% P_2O_5
10 bis 25 Mol-% Al_2O_3
10 bis 35 Mol-% CaO
0 bis 10 Mol-% ZnO und
0 bis 8 Mol-% SiO_2

bestehen.

Eine extrem hohe hydrolytische Beständigkeit und zugleich eine gute Biokompatibilität besitzen Gläser aus dem Zusammensetzungsbereich (in Mol-%) 45 bis 75 P_2O_5 , 5 bis 30 Al_2O_3 und 5 bis 50 CaO .

Durch zelltoxikologische Untersuchungen konnte belegt werden, daß die Biokompatibilität der Gläser der der anerkannten Al_2O_3 -Keramik-Implantate gleicht. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß sich das Material bioaktiv verhält, d.h. eine Bindegewebsbildung weitestgehend unterdrückt. Allerdings ist, im Vergleich zu bekannten Materialien, der Grad der Bioaktivität nicht so stark herausgebildet wie die hohe Langzeitstabilität.

Eine weitere Verbesserung der Bioaktivität wird durch einen Zusatz von bis 15 Mol-% ZnO bzw. durch einen teilweisen Ersatz des CaO durch ZnO erreicht.

Es wurde überraschend gefunden, daß die ZnO-Zusätze bei gleichbleibend hoher bzw. für einige Zusammensetzungen sogar verbesserter hydrolytischer Beständigkeit zu sehr bioaktiven Gläsern führen. Zelltoxikologische Untersuchungen zeigten, daß hier eine deutliche Stimulierung des Zellwachstums zu beobachten ist. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten könnte darin bestehen, daß einerseits ZnO in $\text{ZnO-P}_2\text{O}_5$ -Gläsern zu einem hohen Vernetzungsgrad führen kann, d.h. auch bei weiterem Zusatz an ZnO Gläser extrem hoher hydrolytischer Beständigkeit erhältlich sind und andererseits Zn^{2+} leicht anstelle von Ca^{2+} in apatitische Strukturen - so in die Mineralsubstanz des Knochens - eintreten kann.

Allerdings ist der Zusatz von ZnO insbesondere bei hohen Gehalten von CaO infolge der Überschreitung des Glasbildungsbezirktes begrenzt.

Durch einen Zusatz von SiO_2 wird bewirkt, daß der P_2O_5 -Mindestgehalt bis auf 40 Mol-% gesenkt werden kann. Tierexperimentelle Untersuchungen an Gläsern mit einem Zusatz von bis 10 Mol-% zeigten, daß bei nahezu gleichbleibender Bioaktivität und geringfügig verminderter hydrolytischer Beständigkeit die Reaktivität in der Anfangsphase des Einheilungsprozesses positiv stimuliert wird. Darüber hinaus führten

die Untersuchungen zu dem überraschen Ergebnis, daß derartige Materialien im Gegensatz zu bekannten Materialien mit extrem hoher Bioaktivität und geringer Langzeitstabilität vom Weichgewebe besonders gut toleriert werden, wofür insbesondere die Untersuchungen nach Subcutanimplantation sprechen.

Die erfindungsgemäßen Gläser können im wesentlichen nach den in der Glastechnik üblichen Verfahren hergestellt und verarbeitet werden. Eine Ober- bzw. Unterschreitung der Konzentration auch nur einer Komponente des angegebenen Zusammensetzungsbereiches der Gläser hat jedoch nachteilige Veränderungen hinsichtlich ihrer material-technischen und Bio-Eigenschaften zur Folge. Beispielsweise führt eine Überschreitung des Al_2O_3 -Gehaltes von 30 Mol-% bzw. des CaO -Gehaltes von 50 Mol-% dazu, daß die Glasbildungsgrenze entsprechend der in der Glastechnik üblichen Herstellungsverfahren überschritten wird. Es muß jedoch ein Mindestgehalt von jeweils 5 Mol-% dieser beiden Komponenten garantiert sein, da durch den Mindestgehalt von CaO die erfindungsgemäße biologische Anwendung erst ermöglicht wird sowie der Mindest- Al_2O_3 -Gehalt eine wünschenswerte Strukturstabilisierung darstellt und sich positiv bezüglich der mechanischen Festigkeit und chemischen Stabilität der Gläser auswirkt. Bei Unterschreitung des Al_2O_3 -Gehaltes von 5 Mol-% und bei gleichzeitig hohem P_2O_5 -Gehalt von größer als 65 Mol-% entstehen hygroskopische Gläser.

Zur P_2O_5 -Komponente ist noch zu bemerken, daß zu geringe Gehalte von kleiner als ca. 45 Mol-% bei Abwesenheit von SiO_2 (im Zusammenwirken mit den CaO - bzw. Al_2O_3 -Anteilen) keine Glasbildung im üblichen Sinne ermöglichen. Zum Beispiel führt eine Schmelze der Zusammensetzung (in Mol-%) 43 P_2O_5 , 10 Al_2O_3 , 47 CaO , 0 ZnO und 0 SiO_2 zu während des Verarbeitungsvorganges spontan kristallisierendem Material. Zu hohe P_2O_5 -Gehalte von ca. 75 Mol-% ab führen während des Schmelzens zu extremen P_2O_5 -Verdampfungsverlusten und sind in der Schmelzföhrung mit üblichen Mitteln schwer zu hand-

haben. Ferner ist zu bedenken, daß in diesen Fällen der Phosphatanteil erheblich über die mit Vorteil einzusetzenden Metaphosphate als Gemengebestandteil hinausgeht, was die Gemengebereitung und das Einschmelzen des Gemenges problematisch macht.

Die erfindungsgemäßen Gläser sind als Implantatmaterial für sich allein einsetzbar und als Verbundwerkstoff (Komposit) mit Polymeren, vorzugsweise mit Polymethylmethacrylat, mit Metallen, vorzugsweise mit Titan oder Tantal, und als Beschichtungsmaterial für Implantatmaterialien aus Metall, vorzugsweise aus Titan oder Tantal, und aus Keramik, vorzugsweise aus Al_2O_3 -Keramik, verwendbar.

Der Tabelle 1 sind von ausgewählten Gläsern die Zusammensetzungen und einige Eigenschaftsangaben zu entnehmen.

Der in dieser Tabelle aufgeführte thermische Ausdehnungskoeffizient (AK) soll auf einige der Möglichkeiten der Verwendbarkeit der erfindungsgemäßen Gläser als Verbundwerkstoff und als Beschichtungsmaterial für Implantatmaterialien hinweisen. So sind beispielsweise Gläser mit einem AK von ca. $55 \text{ bis } 60 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$ der unter den Proben 30, 50 und 70 aufgeführten Zusammensetzung als Beschichtungsmaterial für Al_2O_3 -Keramik-Implantate oder als Verbunde (Komposite) mit Tantal (AK ca. $65 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$) verwendbar. Hingegen sind Gläser mit einem AK zwischen $75 \text{ und } 85 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$, entsprechend der Zusammensetzung um die Proben 90 und 120, als Verbunde (Komposite) mit Titan (AK ca. $83 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$) verwendbar. Bei Gläser, die als Verbunde (Komposite) mit Polymeren, vorzugsweise mit Polymethylmethacrylat, verwendbar sind, ist jedoch der AK-Wert von untergeordneter Bedeutung.

Tab. 1 Zusammensetzungen und einige Eigenschaftskennwerte von ausgewählten Gläsern

Probe	Zusammensetzung (Mol-%)					Tg	Mg
	P ₂ O ₅	CaO	Al ₂ O ₃	ZnO	SiO ₂	[°C]	[°C]
30	70	5	25	0	0	738	765
50	70	25	5	0	0	590	637
70	60	15	25	0	0	578	625
80	60	25	15	0	0	583	624
90	60	35	5	0	0	564	604
120	50	35	15	0	0	500	558
130	50	45	5	0	0	533	559

Ausführungs-
beispiel

1	62	26	12	0	0	n.B.	n.B.
2	41	36	12	0	11	n.B.	n.B.
3	51,65	17,15	23,58	7,60	0	593	625
4	46	28	10	3	3	n.B.	n.B.

Probe	Ak ₅₀₋₁₀₀	HK	Zelltoxikologische	Bioaktivität
	[·10 ⁻⁷ K ⁻¹]	1)	Untersuchungen 2)	3)
30	56	1	-	+
50	56	1	-	+
70	62	1	keine Beeinflussung (wie Al ₂ O ₃ -Keramik)	++
80	74	1		+++
90	78	1	-	+
120	80	1	-	+
130	87	1	-	+

Ausführungs-
beispiel

1	n.B.	1	keine Beeinflussung (wie Al_2O_3 -Keramik)	++
2	n.B.	1	keine Beeinflussung (wie Al_2O_3 -Keramik)	+ (mit verkürzter Einheilphase)
3	66	1	starke Stimulierung des Zellwachstums	+++
4	n.B.	1	Stimulierung des Zellwachstums	(+)*+

- 1) nach TGL 14 809
- 2) Prüfung der akuten Zelltoxizität mit Hilfe eines permanenten Amnionzellstammes (Ausführliche Darstellung der Untersuchungsmethodik in Zahn-, Mund- u. Kieferheilkd. 68 (1980) 14-19)
- 3) Prüfung der Bioaktivität an Kaninchen und Schweinen, makroskopische Befunde, histologische Untersuchungen, spezielle Untersuchungen der Grenzfläche Implantat/Gewebe (EMA-, REM-Untersuchungen etc.)

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele noch näher erläutert, wobei die Erfindung aber nicht auf diese Beispiele beschränkt ist.

Beispiel 1:

Es wurde ein Phosphatglas geschmolzen, das aus

62 Mol-% P_2O_5
26 " CaO und
12 " Al_2O_3

besteht.

Vorteilhafterweise wird hierbei von einem Gemenge ausgegangen, das nur die Metaphosphate mit

44,85 Masse-% $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ und

als Bestandteile enthält.

Das Gemenge wird sodann bei einer Temperatur von 1400°C geschmolzen. Das so erhältliche Glas läßt sich gut nach in der Glastechnik üblichen Verfahren verarbeiten, z.B. Fritten, Ziehen von Stäben usw.

Neben der Untersuchung der werkstoff-technischen Parameter interessieren hier besonders die Tests zur Ermittlung der Bio-Eigenschaften.

Prinzipielle Untersuchungen an diesem Glas ergaben, daß z.B. die Einlagerung in RINGER-Lösung zur Simulierung des Angriffs der Körperflüssigkeit auf das Glas in keinem Falle wesentliche Resultatsveränderungen gegenüber der nach TGL 14 809 ermittelten Werte der hydrolytischen Klasse (HK) ergaben, d.h. die HK-Werte spiegeln gut die Resistenz gegenüber Angriffen durch die Körperflüssigkeit wieder.

Zelltoxikologische Tests führten zu dem Ergebnis, daß das Material keine Beeinflussung des Zellwachstums bewirkt und sich analog zur bioinerten Al_2O_3 -Keramik verhält.

Die in-vivo-Tests an Ratten, Kaninchen und Schweinen belegen, daß trotz dieses zelltoxikologischen Ergebnisses eine bioaktive Reaktion dieses Materials zu verzeichnen ist.

Im Gegensatz zur Al_2O_3 -Keramik, die zu Vergleichszwecken ebenfalls implantiert wurde, ist bei dem Glas der Zusammensetzung des Ausführungsbeispiels 1 deutliches bioaktives Verhalten insbesondere nach Liegezeiten von 16 Wochen nachzuweisen, und das Implantat ist vollständig mit neu gebildetem Knochen überzogen. Noch eindrucksvoller als die makroskopischen Befunde sind die Ergebnisse von EMA-Untersuchungen, die verdeutlichen, daß es weitestgehend zum randständigen Anwachsen des Knochens am Implantat kommt und eine breite bindegewebige Umhüllung des Implantats wie im Falle der Al_2O_3 -Implantate nicht beobachtet werden kann. Auch histologische Befunde ergaben befriedigende Ergebnisse, so daß das Material durchaus zum Einsatz in der Human-Medizin geeignet ist.

Beispiel 2:

Es wurde ein Phosphatglas geschmolzen, das aus

41 Mol-% P_2O_5
36 Mol-% CaO
12 Mol-% Al_2O_3
11 Mol-% SiO_2

besteht.

Das Gemenge wurde aus folgenden Komponenten bereitet:

73,12 Masse-% $Ca(PO_3)_2$
12,89 Masse-% $AlPO_4$
7,19 Masse-% Al_2O_3
6,80 Masse-% SiO_2

und bei $1400^{\circ}C$ geschmolzen.

Das danach erhältliche Glas ist nicht extrem kristallisations- bzw. entmischungsstabil. Es lassen sich jedoch aus der Schmelze Platten herstellen und zur Anwendung in Verbundsystemen wird das Glas gefrittet.

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Bio-Eigenschaften des Materials führte zu annähernd den gleichen Ergebnissen entsprechend dem Ausführungsbeispiel 1, jedoch mit dem Unterschied, daß beim vorliegenden Material in der ersten Phase des Einheilprozesses stärkere Fortschritte zu verzeichnen sind.

Beispiel 3:

Es wurde ein Phosphatglas bei $1300^{\circ}C$ geschmolzen, das aus

51,65 Mol-% P_2O_5
17,15 Mol-% CaO
23,58 Mol-% Al_2O_3
7,60 Mol-% ZnO

besteht und dessen Gemenge aus

55 Masse-% $Al(PO_3)_3$
15 Masse-% $Zn(PO_3)_2$
30 Masse-% $Ca(PO_3)_2$

zusammengestellt wurde.

Das danach erhältliche Glas läßt sich in einem weiten Verarbeitungsbereich formen und es kann natürlich ebenso gefrittet werden.

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Bio-Eigenschaften dieses Materials führten zu überraschenden Ergebnissen. So zeigten zelltoxikologische Untersuchungen eine deutliche Stimulierung des Zellwachstums im Vergleich zur bioinerten Al_2O_3 -Keramik, wie es in der Abbildung dargestellt wurde. Dieses Verhalten steht mit den in-vivo-Tests an Schweinen in guter Übereinstimmung, denn die Implantate sind mit neugebildetem Knochen nach Liegezeiten von 14-16 Wochen überzogen. Versuche zur Bestimmung der Grenzflächenhaftung Implantat/Gewebe ergaben günstige Werte.

Beispiel 4:

Es wurde ein Phosphatglas bei 1350°C geschmolzen, das folgende Zusammensetzung hatte:

46 Mol-%	P_2O_5
28 "	CaO
10 "	Al_2O_3
3 "	ZnO
3 "	SiO_2

Das Gemenge für diese Schmelze wurde aus

58,09 Masse-%	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$
27,64 "	$\text{Al}(\text{PO}_3)_3$
7,03 "	$\text{Zn}(\text{PO}_3)_2$
1,89 "	SiO_2
und 8,68 "	$(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$

zusammengestellt.

Diese Komponenten wurden zunächst vorsichtig bis auf 300°C und später auf 500°C erhitzt, um die Zersetzung des $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$ abzuwarten und die Reaktion der so freiwerdenden P_2O_5 -Anteile mit den übrigen Gemengebestandteilen zu ermöglichen. Nachdem das so vorbehandelte Gemenge eingeschmolzen wurde und die daraus hergestellte Schmelze blank war, wurde sofort die Fritzbildung bzw. das Fritzen vorgenommen.

- 14 - 227684 8

Die diesem Glas eigenen Bio-Eigenschaften entsprechen etwa einer Kombination der Bio-Eigenschaften der Gläser der Ausführungsbeispiele 2 und 3; allerdings treten die Reaktionen jeweils in leicht geschwächter Form ein.

Erfindungsanspruch

1. Langzeitstabile, bioaktive Gläser mit hydrolytischer Beständigkeit, zur Verwendung als Implantatmaterial und/oder als Verbundwerkstoff (Komposit) mit Polymeren oder Metallen und/oder als Beschichtungsmaterial für Implantatmaterialien aus Metallen oder Keramiken, gekennzeichnet dadurch, daß die Gläser aus

45 bis 80 Mol-% P_2O_5 + SiO_2
5 bis 30 Mol-% Al_2O_3 und
5 bis 55 Mol-% CaO + ZnO

bestehen, wobei für die einzelnen Komponenten gilt:

40 bis 75 Mol-% P_2O_5
5 bis 30 Mol-% Al_2O_3
5 bis 50 Mol-% CaO
0 bis 15 Mol-% ZnO und
0 bis 12 Mol-% SiO_2

2. Gläser nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß sie vorzugsweise aus

55 bis 70 Mol-% P_2O_5
10 bis 25 Mol-% Al_2O_3
10 bis 35 Mol-% CaO
0 bis 10 Mol-% ZnO und
0 bis 8 Mol-% SiO_2

bestehen.

3. Verwendung der Gläser nach Punkt 1 und 2 als Verbundwerkstoff (Komposit) mit Polymeren, vorzugsweise mit Polymethylmethacrylat.
4. Verwendung der Gläser nach Punkt 1 und 2 als Verbundwerkstoff (Komposit) mit Metallen, vorzugsweise mit Titan oder Tantal.
5. Verwendung der Gläser nach Punkt 1 und 2 als Beschichtungsmaterial für Implantatmaterialien aus Metall, vorzugsweise aus Titan oder Tantal, und/oder aus Keramik, vorzugsweise aus Al_2O_3 -Keramik.

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

Ergebnisse einiger zelltoxikologischer Untersuchungen

(Fi 194/4-Stamm; Muskel-Haut-Fibroblasten,
Zellzahl/Protein-Bestimmung)

