



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: A 61 K 6/00
A 61 B 19/00
C 08 L 77/04
C 08 K 3/32



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11)

632 158

(21) Gesuchsnummer:	5971/77	(73) Inhaber:	Battelle-Institut e.V., Frankfurt a.M. 90 (DE)
(22) Anmeldungsdatum:	12.05.1977		
(30) Priorität(en):	12.05.1976 DE 2620890 12.05.1976 DE 2620891	(72) Erfinder:	Dr. Roland Reiner, Eschborn (DE) Dr. Helmut Heide, Schwalbach (DE) Dr. Heinrich Deibig, Frankfurt a.M. (DE) Dr. Kari Köster, Lorschbach (DE)
(24) Patent erteilt:	30.09.1982		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.09.1982	(74) Vertreter:	Bovard & Cie., Bern

(54) Knochenersatz-, Knochenverbund- oder Prothesenverankerungswerkstoff.

(57) Der Werkstoff enthält gesintertes Calciumphosphat und mindestens ein nieder- oder höhermolekulares, biologisch abbaubares oder bioresistentes organisches Material. Das Calciumphosphat ist aus CaO und P₂O₅ im Gewichtsverhältnis von 2:1 bis 4:1 zusammengesetzt.

Der Werkstoff ist implantierbar und partiell oder vollständig resorbierbar und ergibt dadurch einen hochbelastbaren Verbund zwischen dem Knochengewebe und dem implantierten Teil. Der Werkstoff in Form von festen Rohlingen kann während der Operation durch mechanische Bearbeitung angepasst oder als knetbare, plastische Masse implantiert und diese danach durch Vernetzung oder Polymerisation ausgehärtet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Knochenersatz-, Knochenverbund- oder Prothesenverankerungswerkstoff auf der Basis von Calciumphosphaten und organischen Materialien, dadurch gekennzeichnet, dass der Werkstoff mindestens ein gesintertes Calciumphosphat, das aus CaO und P_2O_5 im Gewichtsverhältnis von 2 : 1 bis 4 : 1 zusammengesetzt ist, und mindestens ein nieder- oder höhermolekulares, biologisch abbaubares oder bioresistentes organisches Material enthält.

2. Werkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er als fester implantierbarer Körper vorliegt und Calciumphosphat in Teilchenform oder in Form eines festen Calciumphosphatkörpers mit einer Porosität von 15–30 Vol.-%, der im Oberflächenbereich untereinander verbundene Poren oder Porengänge einer mittleren Weite von 0,6–2 mm aufweist, und biologisch abbaubares Polymer oder eine Vorstufe eines solchen Polymers im Gewichtsverhältnis von Phosphat zu Polymer bzw. Vorstufe davon von 10 : 1 bis 1 : 1 enthält.

3. Werkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er als knetbare, implantierbare, plastische Masse vorliegt und Calciumphosphat in Form von Pulver oder Granulat einer Korngröße von 0,3–2 mm und mindestens ein weiches, plastisches, bioresistentes Polymer oder eine Lösung davon in organischem Lösungsmittel oder mindestens ein weiches, plastisches, biologisch abbaubares organisches Material im Gewichtsverhältnis von Phosphat zu organischer Komponente von 5 : 1 bis 1 : 1 enthält.

4. Werkstoff nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das biologisch abbaubare organische Material ein Polyester der Glykol- oder Milchsäure, ein Polyamid einer α -Aminosäure, ein gegebenenfalls modifiziertes natürliches Polymer, wie Gelatine oder Stärke, oder eine niedermolekulare oder oligomere Substanz oder Lösung davon einzeln oder im Gemisch untereinander, und das niedermolekulare organische Material ein solches mit geringer bis mässiger Serumlöslichkeit, wie Triglyceride, hohe Alkancarbonensäuren oder Ester von Polyhydroxyverbindungen, ist.

5. Verfahren zur Herstellung von Werkstoffen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man einen festen Calciumphosphatkörper mit einer Porosität von 15–30 Vol.-%, der im Oberflächenbereich untereinander verbundene Poren oder Porengänge einer mittleren Weite von 0,6–2 mm aufweist, mit dem Polymer oder einer Lösung davon tränkt und die Verfestigung des Polymers in den Poren des Calciumphosphatkörpers durch Vernetzung oder Weiterpolymerisation oder durch Verdunstung des Lösungsmittels herbeigeführt.

6. Verfahren zur Herstellung von Werkstoffen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Calciumphosphatpulver mit der Schmelze oder Lösung eines Polymers oder mit noch flüssigen Vorstufen des Polymers vermischt und die erhaltene Masse in einer Form durch Erkalten, durch Verdunsten des Lösungsmittels oder durch Vernetzung oder Weiterpolymerisation aushärtet.

7. Verfahren zur Herstellung von Werkstoffen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Calciumphosphat in Form von Pulver oder Granulat einer Korngröße von 0,3–2 mm mit mindestens einem weichen, plastischen, bioresistenten Polymer oder einer Lösung des Polymers oder mit einem weichen, plastischen, biologisch abbaubaren organischen Material vermischt, um eine knetbare plastische Masse zu erhalten, die nach Implantation durch Vernetzung oder Weiterpolymerisation des Polymers gegebenenfalls aushärtbar ist.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer in einem Lösungsmittel gelöst wird, wel-

ches in Blutserum löslich ist, z. B. in Alkohol, Aceton oder Dimethylsulfoxid.

Die Erfindung bezieht sich auf einen vollständig oder partiell resorbierbaren Knochenersatz-, Knochenverbund- oder Prothesenverankerungswerkstoff auf der Basis von gesinterten Calciumphosphaten.

Als Knochenersatz- und Prothesenmaterial dienen derzeit entweder autologe, homoiologe oder heterologe Knochentransplantate oder implantierbare Teile aus Metall, Metallverbindungen, Kunststoff oder Keramiken. Alle diese Materialien sind jedoch für den hier angesprochenen Zweck mit Nachteilen behaftet. Die Verwendung von autologen Spänen bedeutet für den Patienten eine operative Doppelbelastung und ist mit beträchtlichen postoperativen Schmerzen verbunden. Homoiologe und heterologe Späne, Metalle, Kunststoffe sowie Aluminiumoxidkeramik werden häufig von Bindegewebe eingekapselt, das dann die Bildung einer knöchernen Verbundzone zwischen Implantat und Lagerknochen verhindert und dadurch einer Lockerung des Implantates Vorschub leistet. Weitere, materialbedingte Reaktionen sind Entzündungen und Fremdkörperreaktionen. Darüber hinaus ist es bei den vorgenannten Materialien und auch bei Glaskeramik wegen der Struktur der Materialien nicht möglich, resorbierbare Phasen einzulagern, obwohl dies wünschenswert wäre, weil dadurch die Oberfläche der Verbundzone vergrößert und somit ein haltbarer Verbund zwischen Implantat und dem Knochengewebe zu erwarten wäre. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass eine Nachbearbeitung der Prothesenteile während der Operation praktisch nicht möglich ist.

Die Kalziumphosphatkeramik erfüllt zwar die Forderung nach einer knöchernen Verbundbildung zwischen Prothese und Lagerknochen bzw. dem angrenzenden Knochengewebe sowie nach der Resorbierbarkeit des Materials, doch ist solche Keramik mechanisch nicht ausreichend belastbar und lässt sich nur in sehr beschränktem Masse nacharbeiten.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die geschilderten Nachteile zu überwinden und einen partiell oder vollständig resorbierbaren, implantierbaren Werkstoff auf der Basis von gesinterten Kalziumphosphaten zu schaffen, der zu einem hochbelastbaren Verbund zwischen dem Knochengewebe und dem implantierten Teil führt und der ausserdem eine Nachbearbeitung und Anpassung des Ersatzstückes an die individuellen Gegebenheiten während der Operation gestattet. Ferner sollte das Implantat mechanisch stabil sein und nach der Implantation das Nachwachsen des natürlichen Gewebes zulassen.

Es hat sich nun gezeigt, dass sich diese Aufgabe mit Hilfe des im Anspruch 1 beschriebenen Werkstoffes in sehr fortschrittlicher Weise lösen lässt.

Aus einer Ausführungsform des erfindungsgemässen Werkstoffes kann das Ersatz- bzw. Prothesenteil als Block oder Prothesenrohling geformt und von dem Chirurgen oder dessen Gehilfen während der Operation durch Sägen, Schneiden, Bohren oder Fräsen den jeweiligen Gegebenheiten optimal angepasst werden. Sowohl die anorganischen als auch die organischen Bestandteile dieser Ausführungsform des Werkstoffes sind resorbierbar und werden daher allmählich vom körpereigenen Knochengewebe ersetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Werkstoff das Gemisch von mindestens je einem Calcium-

phosphat und biologisch abbaubaren Polymer im Gewichtsverhältnis von 10 : 1 bis 1 : 1 Phosphat zu Polymer. Der erfindungsgemässe Werkstoff kann aber auch als vollständig oder partiell resorbierbare, knetbare, plastische Masse vorliegen. In diesem Fall besteht die Masse aus einer Mischung von mindestens je einem Calciumphosphat und weichen, plastischen bioresistenten Polymerisaten oder mit der Lösung eines solchen Polymers oder einer Lösung davon in organischem Lösungsmittel, oder weichem, plastischem, biologisch abbaubarem organischem Material im Gewichtsverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1.

In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung besteht das in der Masse enthaltene Calciumphosphat aus CaO und P₂O₅ im Gewichtsverhältnis von 3 : 1 und liegt in Pulver- oder Granulatform einer Korngrösse von 0,3–2 mm vor.

Bei dem bioresistenten Polymer kann es sich um einen Kunststoff handeln, der nach der Implantation der Masse durch Vernetzung oder Weiterpolymerisation aushärtet. Andererseits kann jedoch das Polymer auch in einem Lösungsmittel, wie in Alkohol, Aceton oder Dimethylsulfoxid, gelöst sein, welches im Blutserum löslich ist. Als biologisch abbaubare Polymere können insbesondere natürliche Polymere, Kollagen, Fibrinogen und synthetische Polymerisate, Cyanoacrylat, Polyglycolid, Polylaktid, deren Copolymerisate, Ester polymerer Polyole sowie deren Vernetzungsprodukte genannt werden.

Als resorbierbares Material eignet sich ein Polymer oder eine Lösung eines solchen Polymers. Als bevorzugte Beispiele sind Polyester der Glycolsäure, der Milchsäure, Polyamide der α -Aminosäuren, unmodifizierte oder modifizierte natürliche Polymere, wie Gelatine oder Stärke, zu nennen.

Als resorbierbare Materialien sind insbesondere auch niedermolekulare oder oligomere Substanzen oder Lösungen dieser Substanzen gut geeignet. Dabei ist es in vielen Fällen günstig, als niedermolekulare Substanz solche mit geringer bis mässiger Serumlöslichkeit, wie Triglyceride hoher Alkancarbonsäuren oder Ester von Polyhydroxyverbindungen, zu verwenden.

Der erfindungsgemässe Werkstoff kann je nach Zusammensetzung nach der Implantation entweder plastisch bleiben oder aushärten. Er kommt als Knochenersatzmaterial sowohl für den temporären als auch für den permanenten Knochenersatz infrage. Wie weit die implantierte Masse resorbiert und durch neugebildetes Körpergewebe ersetzt wird oder nur teilweise mit körpereigenem Gewebe durchwachsen wird, hängt von der Wahl der verwendeten organischen Bestandteile ab. Ziel ist in jedem Fall der teilweise Ersatz bzw. das periphere oder totale Durchwachsen des Implantates durch körpereigenes Gewebe.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung werden bei festen Werkstoffen im Oberflächenbereich untereinander verbundene Poren oder Porenänge mit einer mittleren Weite zwischen 0,6 und 2 mm vorgesehen. Durch diese definiert offene Makroporenstruktur des Implantates wird eine Vergrösserung der Kontaktfläche zwischen dem Knochen und dem Implantat und dadurch eine Erweiterung des Verbundbereiches erreicht. Dies unterstützt die Durchdringung des Werkstoffes mit Knochengewebe und führt zu einer zügigen Resorption des gesamten Prothesenwerkstoffes, der dabei gleichzeitig durch das Knochengewebe ersetzt wird. Weitere Gegenstände der Erfindung sind die in den Ansprüchen 5, 6 und 7 definierten Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemässen Werkstoffes.

Es ist möglich, das Calciumphosphat in Pulverform mit der Schmelze oder Lösung eines Polymers oder mit noch flüssigen Vorstufen des Polymers zu vermischen, danach das Gemisch in die gewünschte Form zu bringen und dann

durch Erkalten, Lösungsmittelverdunsten oder Weiterpolymerisation die Aushärtung herbeizuführen.

Weitere Merkmale, Vorteile und Anwendungsmöglichkeiten der Erfindung gehen aus der nachstehenden Darstellung weiterer Einzelheiten anhand spezieller Beispiele hervor, welche die Herstellung und Zusammensetzung des erfindungsgemässen Werkstoffes zeigen. Prozentuale Konzentrationsangaben sind gewichtsmässig.

Beispiel 1:

Ein Block aus Calciumphosphat mit den Abmessungen $8 \times 8 \times 3,5$ cm wurde in einem Exsikkator mit 500 ml α -Cyanoacrylsäurebutylester überschichtet und durch dreimaliges Evakuieren und Belüften mit dem Monomer getränkt. Nach der Polymerisation des Cyanoacrylestes wurde gravimetrisch festgestellt, dass ungefähr 9,3%, bezogen auf die Gesamtmasse, aus Polymer bestehen. Zur Vermeidung einer zu raschen Polymerisation ist bei diesem Verfahren von sehr trockenem anorganischen Material auszugehen. Es ist auch möglich, den Calciumphosphatblock durch Durchsaugen des Cyanoacrylats zu tränken und zu einem Composit zu polymerisieren. Dabei wird der Calciumphosphatblock zwischen zwei Glaskörper eingespannt, wovon einer mit Monomerlösung gefüllt und der andere unter Vakuum gesetzt wird.

Beispiel 2:

Ein Block aus Calciumphosphat mit den Abmessungen $8 \times 8 \times 3,5$ cm wurde in einem Autoklav zusammen mit 400 g Glykolidpulver, das 0,1% Zinkchlorid enthielt, evakuiert, dann auf 200 °C erhitzt und anschliessend unter einem Stickstoffdruck von 50 bar 3 Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten.

Bei diesem Vorgehen wird der Block mit dem Glykolid gut durchtränkt und durch Polymerisation des Glykolids zum Polyglykolid ein gut bearbeitbarer Verbundstoff erhalten. Der Polymeranteil dieses Verbundstoffes lag bei 8%.

Beispiel 3:

Eine innige Mischung von 65% feingemahlenem Calciumphosphat und 35% Poly-L-lactid wurde in einer Pressform von 6 cm Höhe und 3 cm Durchmesser bei 200 °C unter einer Belastung von 5 t zu einem zylindrischen Formkörper verpresst. Dabei kann sowohl die Korngrösse des Calciumphosphats als auch das Calciumphosphat/Polymer-Gewichtsverhältnis in relativ breiten Grenzen variiert werden. Bei dem gewählten relativ hohen Polymeranteil unterscheidet sich dieser Werkstoff von dem nach Beispiel 1 oder 2 hergestellten Material dadurch, dass das Calciumphosphat im in-vitro-Versuch durch Säurelösung weniger leicht und schnell aus der Polymerphase herauseluiert werden kann.

Zur Deckung eines Schädelkalottendefektes kann ein nach Beispiel 2 hergestellter Werkstoff der erfindungsgemässen Art unter den üblichen Bedingungen autoklaviert, aus einem zylindrischen Rohling aus diesem Werkstoff eine konische Scheibe gedreht und diese mit dem Skalpell an den Schädeldefekt angepasst, mit mässigem Druck eingefügt und darüber können das Periost und die Kopfschwarte vernäht werden.

Nach drei Wochen ist dann osteoides Gewebe in den oberflächlichen Poren des Implantates eingewachsen und die Resorption des Calciumphosphates hat bereits begonnen, dagegen noch nicht die Resorption des Polyglykolids. Das Knochenwachstum und die Materialresorption verlaufen simultan. Das polymere Material und das Calciumphosphat sind gewebeverträglich; Fremdkörperreaktionen werden nicht beobachtet.

Die Zeitdauer der Resorption und der Durchdringung der Gesamtprothese mit Knochengewebe ist abhängig von der Grösse des Implantates sowie von ihrer Makroporosität.

Ausser den bereits genannten Eigenschaften des erfindungsgemässen Werkstoffes, wie Gewebeverträglichkeit, Resorbierbarkeit, mechanische Belastbarkeit und Bearbeitbarkeit, ist es noch von Vorteil, dass das Material den Knochen zum Wachstum auf der Oberfläche der Keramik anregt. Da der Prothese bei der Herstellung eine den physiologischen Anforderungen angepasste Makroporenstruktur und -richtung gegeben werden kann, lässt sich das Knochenwachstum in eine gewünschte Vorzugsrichtung lenken.

Beispiel 4:

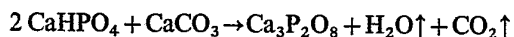
Durch Behandeln von Kollagen mit $\text{Ca}(\text{OH})_2$ -Lösung und durch Entkalken wurde eine 70prozentige Kollagenpaste hergestellt. Diese Paste wurde mit Ca-Phosphatpulver, das mit ca. 5% seines Gewichtes mit Glutaraldehyd befeuchtet war, im Verhältnis 1 : 2 innig vermischt und durch vierstündiges Erwärmen auf 60 °C zu einem gut verarbeitbaren Verbundwerkstoff ausgehärtet.

Beispiel 5:

Eine nach Beispiel 4 hergestellte Kollagenpaste wurde innig mit 5 Gew.-% Paraformaldehyd vermischt, dann bei 100 °C in einen porösen Ca-Phosphatblock mit einer Porosität von ca. 30 Vol.-% gepresst und durch Erhitzen auf 50 °C während 5 h ausgehärtet.

Beispiel 6:

Zur Synthese der Calciumphosphat-Komponente der erfindungsgemässen Masse wird in diesem Fall aus den Verbindungen CaHPO_4 und Calciumcarbonat (CaCO_3), beide in chemisch reinster Form, ein homogenes Pulvergemenge hergestellt und zu grossen, zylindrischen Tabletten verpresst. Diese Tabletten werden nun in einem Brennofen bei 1200 °C 3 Stunden lang gesintert, wobei sich nach der Formel



nahezu vollständig die Verbindung Tricalciumphosphat bildet.

Dieses Sinterprodukt wird aufgemahlen, erneut verpresst und noch einmal bei 1500 °C 1 Stunde lang gesintert. Nunmehr besteht das Material aus einer Mischung von α - und β -Tricalciumphosphat und Resten einer calciumphosphatischen Glasphase in einem bestimmten Gewichtsverhältnis, das sich bezüglich der Gewebeverträglichkeit und Resorbierbarkeit als optimal erwiesen hat. Dieses Material wird abermals aufgemahlen und in einer Grösse von ca. 0,3–0,7 mm abgesiebt.

In dieser Form wird es in der nachstehenden Weise mit der Polymerkomponente kombiniert:

50 g Trilaurin (Triglycerid der Laurinsäure) werden in einem Knetwerk bei 50 bis 55 °C mit 50 g des obengenannten Calciumphosphates zu einer homogenen Masse verarbeitet. Danach wird das Produkt keimfrei gemacht und steril verpackt.

Der Chirurg erhält das Material portionsweise abgepackt.

Die in der vorgenannten Weise hergestellte Masse kann zur Tamponade einer Knochenhöhlung nach der Zystenresektion verwendet werden. Dabei wird nach dem Herausschälen der Zyste und der üblichen Vorbereitung des Implantatlagers die Höhlung fest mit dem plastischen Material austamponiert, wobei die Nischen ausgefüllt werden. Zur Erleichterung der Verarbeitbarkeit kann das Material auf 50 °C erwärmt werden. Nach dem Glätten der Oberfläche kann das Periost über dem Implantat vernäht werden.

Je nach Grösse des Implantates wird das Ersatzmaterial innerhalb weniger Tage bis Wochen von neugebildetem Bindegewebe und zunächst osteoidem Gewebe durchwachsen. Simultan dazu erfolgt die Resorption des Materials. Das eingewachsene Knochengewebe lagert sich auf dem Calciumphosphat ohne bindegewebige Zwischenschicht auf. Das Implantat ist nach wenigen Wochen – abhängig von der Grösse des Implantates – resorbiert und durch gesundes Knochengewebe ersetzt.

Beispiel 7:

Zunächst wird die calciumphosphatische Komponente in gleicher Weise wie nach Beispiel 6 hergestellt. Danach wird eine Mischung von 50 g Calciumphosphat, 10 g Polymethylmethacrylat und 0,2 g Benzoylperoxid gassterilisiert und steril verpackt (Komponente 1). Komponente 2 besteht aus 40 g Methylmethacrylat (mit 100 ppm Hydrochinon) und 0,2 g N,N-Dimethyl-p-toluidin. Kurz vor Verwendung der Masse werden beide Komponenten vermischt und ergeben eine pastöse Masse, welche innerhalb von 15 bis 20 Minuten völlig aushärtet.

Bei komplizierten Operationen und der Notwendigkeit einer längeren Verarbeitungsdauer der pastösen Masse können Produkte mit einem geringeren Gehalt an Peroxid und Amin eingesetzt werden.

Mit einer solchen Masse kann beispielsweise der Jochbogen ersetzt werden, indem die in der beschriebenen Weise hergestellte Masse nach chirurgischer Vorbereitung beider Jochbogenenden in die gewünschte Form modelliert wird. Für durchblutete und lebensfähige Knochenstücke kann mit der Modelliermasse eine tragfähige Unterlage geschaffen werden. Der Chirurg hat für die Bearbeitung ausreichend Zeit zur Verfügung, da das Material erst nach ca. 15 Minuten hart wird.

Der histologische Befund ist analog zu Ausführungsbeispiel 6, abgesehen davon, dass die organischen Bestandteile nicht resorbiert werden.