



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) DD (11) 268 113 A3

4(51) A 61 F 2/02
A 61 L 27/00
C 08 L 75/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP A 61 F / 267 201 4	(22)	11.09.84	(45)	24.05.89
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD
(72)	Becker, Robert, Dr. sc. nat.; Neumann, Gert, Dr. rer. nat.; Berger, Georg, Dr.-Ing.; Köhler, Steffen, Dr. sc. med.; Retemeyer, Klaus, Dr. sc. med., DD

(54) Bioaktives Implantatmaterial für den Ersatz von Hartgewebe

(57) Die Erfindung betrifft ein leicht zu bearbeitendes bioaktives Implantatmaterial, das innerhalb kurzer Zeit spaltfrei ohne Bindegewebskapselung mit dem körpereigenen Hartgewebe verwächst und zur Anwendung in der HNO-, Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde sowie in der Orthopädie gut geeignet ist. Das bioaktive Implantatmaterial besteht aus 1 bis 90 Ma.-% eines Polyurethans mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren zwischen 15 und 50 Ma.-% oder einem Polyethylenglykolgehalt zwischen 10 und 50 Ma.-% sowie aus 99 bis 10 Ma.-% eines calciumphosphathaltigen bioaktiven Materials. Es werden drei mögliche Herstellungsverfahren beschrieben.

Erfindungsanspruch

1. Bioaktives Implantatmaterial für den Ersatz von Hartgewebe, bestehend aus einem synthetischen Polymeren und einem calciumphosphathaltigen bioaktiven Material, gekennzeichnet dadurch, daß das bioaktive Implantatmaterial aus 1 bis 90 Masse% eines Polyurethans mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren zwischen 15 und 50 Masse% oder einem Polyethylenglykolgehalt zwischen 10 und 50 Masse% sowie aus 99 bis 10 Masse% des calciumphosphathaltigen bioaktiven Minerals besteht.
2. Bioaktives Implantatmaterial nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als natürliche Fettsäuren Rizinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure oder Aminosäuren enthalten sind.
3. Bioaktives Implantatmaterial nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Polyethylenglykolsegmente der relativen Molmasse zwischen 200 und 3000 enthalten sind.
4. Bioaktives Implantatmaterial nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als bioaktives Mineral ein glaskeramisches Material vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase einer mittleren Korngröße von 10 bis 200 μm Verwendung findet.
5. Verfahren zur Herstellung des bioaktiven Implantatmaterials nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß in einem Extruder in das geschmolzene Polyurethan das bioaktive Mineral eingearbeitet und daraus thermoplastisch Implantate geformt werden.
6. Verfahren zur Herstellung des bioaktiven Implantatmaterials nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß das bioaktive Mineral mit dem in einem polaren Lösungsmittel gelösten Polyurethan getränkt wird und dieses Gemenge nach vollständigem Verdampfen des Lösungsmittels

in der Wärme bei Temperaturen zwischen 50 bis 220 °C und Drücken zwischen 10 bis 500 kp/cm² zu Implantaten verpreßt wird.

7. Verfahren zur Herstellung des bioaktiven Implantatmaterials nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß das in einem polaren Lösungsmittel gelöste Polyurethan mit dem bioaktiven Mineral vermengt, dieses Gemenge auf einer Glasplatte zu einer dünnen Schicht zwischen 0,05 bis 1,5 mm ausgezogen, zur Gewinnung einer Folie das Lösungsmittel durch Verdampfen oder durch Eintauchen in Wasser bei Koagulation des Polymeren entfernt, die entstandene Folie abgezogen, gewaschen und getrocknet wird.

Titel der Erfindung

Bioaktives Implantatmaterial für den Ersatz von Hartgewebe

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein bioaktives Implantatmaterial für den Ersatz von Hartgewebe, das aufgrund seiner ausgezeichneten Eigenschaften, wie dem Bindegewebefreien Verbund mit dem körpereigenen Hartgewebe, der Möglichkeit der Anpassung seines mechanischen Verhaltens an das des körpereigenen Hartgewebes sowie seiner einfachen Verarbeitbarkeit, zur Anwendung in der HNO-, Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und in der Orthopädie gut geeignet ist.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Als bioaktive Implantatmaterialien zum Ersatz von Hartgewebe sind sowohl bioaktive mineralische Materialien als auch Kombinationen dieser Materialien mit synthetischen Polymeren bekannt.

Obwohl mineralische Implantatmaterialien, z. B. glaskeramische Materialien (DE-AS 23 26 100, DD-Patentanmeldung WP A 61 F/254 974-2), ohne Bindegewebekapselung mit dem Hartgewebe verwachsen, besteht ihr Nachteil vor allem in den zum natürlichen Hartgewebe sehr unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften, wie Härte und Sprödigkeit. Daraus resultieren nichtkraftschlüssige Verbindungen, so daß bei mechanischer

Belastung Eigenbruch oder Bruch der Verbindungsstelle auftritt. Die Schwierigkeiten der Ver- und Bearbeitung sind als weitere Nachteile anzusehen.

Durch Kombination dieser bioaktiven mineralischen Materialien mit synthetischen Polymeren wurde versucht, die genannten Nachteile zu beseitigen. Als Implantatmaterialien werden Kombinationen von Hydroxylapatit mit unterschiedlichen Polymeren, wie Polymethacrylaten, Polyestern, Polyamiden, Polyethylen oder deren Copolymeren, beschrieben (GB-PS 2 031 450 A), Kombinationen aus Apatitmaterial und Epoxidharz (DE-OS 28 21 354, US-PS 4 222 128) und Kombinationen von Tricalciumphosphat mit Polyacrylaten, -methacrylaten, Polyacrylnitril, Polyestern, Polyamiden oder dergleichen (DE-OS 26 20 907). Derartige Implantatmaterialien besitzen eine bessere Schlagzähigkeit als rein mineralische Materialien, gehen aber eine nur unvollkommene Verbindung mit dem Knochen ein oder werden nahezu vollständig durch Bindegewebe abgekapselt.

In DE-OS 28 21 354 und US-PS 4 222 128 wird als Imprägniermittel für ein gesintertes Apatitmaterial neben einer Reihe anderer thermoplastischer und wärmeleitender Harze auch Polyurethan beansprucht, ohne daß jedoch charakteristische Angaben zum Polyurethan gemacht werden. Allen Implantatmaterialien dieser Erfindung ist eigen, daß sie ebenfalls nur eine mäßige Affinität zum Hartgewebe besitzen.

Der wesentliche Nachteil aller bisher bekannten Verbunde Polymeres/bioaktiver Stoff besteht darin, daß Knochenkontakt nur an den Stellen erzielt wird, an denen bioaktive Partikel die Grenzfläche Implantat/Gewebe bilden (J. Biomed. Mat. Res. 13 (1979) 89-99). Der durchgehende Knochenkontakt stellt damit bei diesen Implantaten ein bisher noch ungelöstes Problem dar.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist, durch geeignete Kombination bioaktiver mineralischer Stoffe mit synthetischen Polymeren ein leicht zu bearbeitendes bioaktives Implantatmaterial für den Ersatz von Hartgewebe zu entwickeln, das innerhalb kurzer Zeit spaltfrei ohne Bindegewebekapselung mit dem körpereigenen Hartgewebe verwächst.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt deshalb die technische Aufgabe zugrunde, den Knochenkontaktgrad des Implantatmaterials von der zugesetzten Füllstoffmenge weitgehend unabhängig zu machen. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst, indem Polyurethane, die natürliche Fettsäuren oder Polyethylenglykol enthalten, mit bioaktiven Mineralien kombiniert werden.

Das erfindungsgemäße Implantatmaterial besteht aus 1 bis 90 Masse% eines Polyurethans mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren zwischen 15 und 50 Masse% oder einem Polyethylenglykolgehalt zwischen 10 und 50 Masse% und aus 99 bis 10 Masse% eines bioaktiven Minerals. Natürliche Fettsäuren im Sinne der Erfindung sind Rizinolsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure und auch Aminosäuren. Vorteilhafterweise wird Rizinolsäure verwendet. Die relative Molmasse der Polyethylenglykolsegmente liegt zwischen 200 und 3000; vorzugeweise werden solche mit einer Molmasse zwischen 400 bis 2000 verwendet.

Als bioaktives Mineral im Sinne der Erfindung können alle Materialien eingesetzt werden, die aufgrund ihres hohen Gehalts an Calcium und Phosphat Bioaktivität aufweisen. Als besonders günstig hat sich ein glaskeramisches bioaktives Material vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase erwiesen. Die vorteilhafte Partikelgröße des mineralischen Materials liegt bei einer mittleren Korngröße von 10 bis 200 μm .

Es ist zu beobachten, daß schon durch geringe Anteile an Polyurethanmatrix zwischen 1 und 4 % das spaltfreie Einwachsen des Implantats deutlich beschleunigt wird. Umgekehrt zeigen Polyurethane mit geringen Anteilen bioaktiver Mineralien zwischen 10 und 15 % eine deutlich gesteigerte Gewebefreundlichkeit, die sich durch zunehmende Mineralisierung des Polyurethans offenbart und damit zu einer Erhöhung der Haftfestigkeit am Knochen führt.

Die verwendeten Polyurethansysteme werden in bekannter Weise nach DD-WP 156 872 oder DD-WP 151874 hergestellt, indem Polyisocyanate mit Polyolmischungen auf der Grundlage von natürlichen Fettsäuren umgesetzt oder Polyethylenglykolsegmente in ein PUR-System eingebaut werden.

Die Polyurethane müssen den üblichen Bedingungen medizinischer Reinheit entsprechen, wie sie u. a. durch die Bestimmungen des 2. Arzneimittelbuches der DDR vorgegeben sind.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen Implantats kann auf sehr einfache Art und Weise erfolgen, indem in einem Extruder in das geschmolzene Polyurethan das bioaktive Mineral einer mittleren Korngröße von 50 bis 100 μm eingearbeitet und daraus thermoplastisch Implantate geformt werden.

Auch das Tränken des mineralischen Anteils (mittlere Korngröße 100 bis 200 μm) mit dem in einem polaren Lösungsmittel gelösten Polyurethan und die anschließende Verdampfung des Lösungsmittels führt zu einer innigen Verbindung der Komponenten. Die weitere Formgebung wird durch Verpressen in der Wärme erzielt, wobei das Verpressen in Abhängigkeit von dem eingesetzten Polyurethan bei Temperaturen zwischen 50 und 220 $^{\circ}\text{C}$ und Drücken zwischen 10 bis 500 kp/cm^2 erfolgt. Dieses Verfahren ist besonders zur Herstellung von Implantaten mit einem hohen Anteil an bioaktivem Mineral geeignet.

Eine dritte Möglichkeit zur Herstellung des erfindungsgemäßen Implantats besteht darin, daß das in einem polaren Lösungsmittel gelöste Polyurethan mit dem bioaktiven Mineral einer mittleren Korngröße von 10 bis 50 μm vermischt, dieses

Gemenge auf einer Glasplatte zu einer dünnen Schicht zwischen 0,05 bis 1,5 mm ausgezogen, zur Gewinnung einer Folie das Lösungsmittel durch Verdampfen oder durch Eintauchen in Wasser bei Koagulation des Polymeren entfernt und die entstandene Folie abgezogen, gewaschen und getrocknet wird. Dieses Verfahren ist zur Herstellung solcher Implantate mit geringem Anteil an bioaktivem Mineral besonders geeignet.

Das erfindungsgemäße Implantatmaterial besitzt die gegenüber den mineralischen Implantatmaterialien vorteilhaften mechanischen Eigenschaften aller Verbunde Polymeres/bioaktives Mineral. Es lassen sich je nach dem Anteil der beiden Komponenten die mechanischen Eigenschaften in dem weiten Bereich zwischen den Polyurethaneigenschaften und den Mineraleigenschaften einstellen und so an den Modul der Implantatumgebung anpassen. So kann z. B. der Modul von 1×10^3 bis $60 \times 10^3 \text{ N/mm}^2$ variiert und so den durchschnittlichen Werten von Knorpel und Knochen problemlos angepaßt werden.

Die Verarbeitbarkeit des erfindungsgemäßen Implantats entspricht der an sich guten Verarbeitbarkeit von Polyurethansystemen. Sie wird bei niedrigen mineralischen Anteilen durch diesen Anteil kaum gemindert, bei hohen mineralischen Anteilen ist sie durch den Polymeranteil gegenüber der Verarbeitbarkeit reiner mineralischer Produkte deutlich verbessert.

Neben diesen günstigen Eigenschaften besteht der Hauptvorteil des erfindungsgemäßen Implantats darin, daß sein Knochenkontaktgrad weit über dem liegt, der der Fläche der freiliegenden mineralischen Partikel entspricht. Gegenüber allen bisher bekannten Implantaten aus Polymer und bioaktivem Mineral verfährt das erfindungsgemäße Implantat innerhalb kurzer Zeit spaltfrei mit dem gesunden Hartgewebe, und es erfolgt keine Abkapselung durch Bindegewebe.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

100 g eines nach einer üblichen Technologie hergestellten bioaktiven glaskeramischen Materials vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase einer mittleren Korngröße von 100 bis 200 μm werden mit 40 g einer 10 %igen DMF-Lösung eines in bekannter Weise aus 1 Mol Polyethylenglykol (Molgewicht 600), 3 Mol Diphenylmethandiisocyanat und 2 Mol Diethylenglykol hergestellten linearen hydrophilen Polyurethans getränkt. Nach vollständigem Verdampfen des Lösungsmittels wird das entstandene Granulat bei 150 °C und 100 kp/cm^2 zu 5 mm dicken Prüfplatten gepreßt. Die daraus geschnittenen Prüfkörper der Größe 5 x 5 x 5 mm, die 96 % des bioaktiven Füllstoffs und 4 % Polyurethan enthalten, werden unter sterilen Bedingungen in die Tibia einer Ratte implantiert. Bereits nach 10tägiger Liegedauer lassen fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen eine nahezu vollständige Mineralisation der Übergangszone Knochen-Implantat erkennen.

Beispiel 2 - Vergleichsbeispiel

Vergleichsweise aus dem in Beispiel 1 verwendeten bioaktiven glaskeramischen Material gefertigte Prüfkörper ohne Polyurethananteil, die gleichzeitig mit den Prüfkörpern nach Beispiel 1 in die Tibia einer Ratte implantiert werden, zeigen nach 10tägiger Liegezeit lediglich eine beginnende Mineralisation der Übergangszone Knochen und Implantat. Erst nach 30 Tagen ist die Mineralisation nahezu vollständig.

Beispiel 3

In ein Polyurethan, hergestellt in bekannter Weise aus 1,1 Mol Ethylenglykol, 1 Mol Rizinolsäure und 1,02 Äquivalenten Diphenylmethandiisocyanat, werden bei seiner Schmelztemperatur von 150 °C bis 180 °C in einem Extruder 30 % des

in Beispiel 1 verwendeten bioaktiven Füllstoffe einer mittleren Korngröße von 50 bis 100 μ m eingearbeitet. Aus dem Gemenge thermoplastisch geformte Prüfkörper werden unter sterilen Bedingungen in die Tibia von Minischweinen implantiert. Nach einer Liegedauer von 13 Wochen ist mittels ESMA-Untersuchungen ein Knochenkontaktgrad von 85 % festzustellen (ausgedrückt durch die vorhandene Kontaktfläche zwischen Knochen und Implantat).

Beispiel 4 - Vergleichsbeispiel

Vergleichsweise hergestellte Prüfkörper aus einem hydrophoben Polyurethan aus Polytetrahydrofuran, in das bei der Plastifizierung 30 % des in Beispiel 1 verwendeten bioaktiven Materials eingearbeitet werden, zeigen nach einer 13-wöchigen Liegezeit in einer Minischwein-Tibia Bindegewegebildung und nur einen Knochenkontaktgrad von 40 %.

Beispiel 5

50 g der in Beispiel 1 hergestellten Polyurethanlösung werden mit 1 g des in Beispiel 1 verwendeten bioaktiven Füllstoffs einer mittleren Korngröße von 10 bis 50 μ m vermischt und mit einem Ziehlineal auf einer Glasplatte zu einer dünnen Schicht von ca. 300 μ m ausgezogen. Nach kurzer Abdunstzeit wird die Glasplatte zur Koagulation des Polyurethans eine Minute lang in eine Wanne mit Wasser getaucht. Es entsteht eine poröse füllstoffhaltige Folie, die abgezogen, mit Methanol gewaschen und getrocknet wird. Diese flexible Folie, die 12 % des bioaktiven Füllstoffs enthält, erweist sich bei der Implantation als gut biokompatibel. Sie verwächst nahezu spaltfrei ohne Bindegewebskapselung mit dem Hartgewebe.