

Cerabone® – eine Spongiosa-Keramik bovinen Ursprungs

Cerabone® – Bovine Based Spongiosa Ceramic

P. Seidel, E. Dingeldein

Bei dem Implantatmaterial Cerabone® handelt es sich um eine Hydroxylapatitkeramik mit dem Hauptbestandteil Pentacalciumhydroxid-[tris]phosphat. Die Gewinnung des Implantates erfolgt durch die Präparation tierischer Knochen, die durch Temperaturprozesse in ihre keramische Form transformiert werden. Aufgrund des spongiösen Ausgangsmaterials besitzt Cerabone® ein interkonnektierendes makro- und mikroporöses Porensystem. Dieses liefert dem neuzubildenden Knochen eine strukturierte Leitschiene, in und um die ausgehend vom Lagerknochen neuer Knochen angelegt wird. Der durch die Herstellungsprozesse beibehaltene Aufbau der natürlichen Spongiosa wirkt sich besonders gut auf die mechanischen Eigenschaften des Implantates und das Einwachsenverhalten des neuen Knochens nach der Implantation aus.

Schlüsselworte: Keramik, Hydroxylapatit, Cerabone, Implantat

Cerabone® is a hydroxy apatite ceramic based on pentacalciumhydroxy-[tri]phosphate. The aquirement of the implant takes place by preparing bovine bones, which are transformed in their ceramic forms by using high temperature processes. Due to the spongy raw material the implant Cerabone® has a natural interconnecting macro- and micropore system. Within a cancellar structure the trabeculae form an osteoconductive guide for the new bone. Based on the production processes the natural constitution of the spongiosa is preserved, which affects positively the mechanical properties and bone ingrowth.

Keywords: Ceramic, Hydroxyapatite, Implant

1 Zielsetzung für die Entwicklung von Cerabone®

Für die Entwicklung von Cerabone® wurden folgende Spezifikationen aufgestellt, die aus eigenen experimentellen Untersuchungsergebnissen sowie aus klinischen Befunden und Erfahrungen abgeleitet wurden und die sich darüber hinaus auf die grundlegenden Untersuchungen mit Hydroxylapatitkeramiken stützen, die am IRC (Interdisciplinary Research Centre) of Biomedical Materials in London von Hing et al. erarbeitet wurden. [1, 2]

1. Für die knöcherne Integration einer Hydroxylapatitkeramik wird ein interkonnektierendes Porensystem als wesentlich erachtet.
2. Die Morphologie soll sich am spongiösen Knochen orientieren.
3. Das Material soll für die Implantation eine ausreichende mechanische Festigkeit besitzen, dabei aber möglichst wenig Masse enthalten.
4. Die Porengrößen sollen analog einer Gauß-Kurve verteilt und die Größenverteilung reproduzierbar sein.
5. Der Sintervorgang muss organische Bestandteile sicher eliminieren.
6. Das aufgrund des Sinterprozesses stattfindende Kristallwachstum muss zu einem festen Kristallverbund führen.
7. Das Endprodukt darf neben Hydroxylapatit keine Fremdphasen, insbesondere keinen nennenswerten Anteil an Calciumoxid enthalten.

Ein interkonnektierendes Porensystem mit Makroporengrößen zwischen 150 und 1500 µm führt bei stabiler Implantation in Abhängigkeit von der Implantatgröße innerhalb von 2-3 Monaten zur vollständigen knöchernen Durchbauung. Der Einbauvorgang entspricht dem Integrationsprozess eines spongiösen Knochens, sofern auch die Morphologie des Implantats dem anatomischen Aufbau von Spongiosa entspricht. Daher wurde als Ausgangsmaterial für die Herstellung der Cerabone®-Keramik spongiöser Knochen gewählt.

Da Hydroxylapatitkeramik nicht resorbiert wird, sollte die Masse des Implantats so groß wie nötig aber auch so klein wie möglich sein. Cerabone® erfüllt diese Anforderung – der feste Materialanteil liegt zwischen 35 und 60 Vol. %.

Nach der knöchernen Einheilung entsteht ein Komposit, dessen mechanische Eigenschaften gegenüber den Ausgangsmaterialien verbessert sind: höhere Elastizität im Vergleich zu Keramik, größere mechanische Festigkeit als Spongiosa.

Da die Porengrößen für die vollständige Einheilung und für die Festigkeit des Implantats ausschlaggebend sind, wurde die Bandbreite des Porenvolumens auf 40 – 65 % limitiert und eine reproduzierbare Porengrößenverteilung gewählt, die einer Gauß-Verteilung folgt.

Organische Bestandteile können unerwünschte immunologische Prozesse auslösen und bei allopathen und xenogenen Ausgangsmaterialien Krankheitserreger übertragen. Infolge des für die Cerabone®-Herstellung charakteristischen zweistufigen Erhitzungsprozesses mit einer oxidativen Verbrennung bei Temperaturen über 800 °C und dem nachfolgenden Sinterprozess bei einer Temperatur von 1250 °C werden organische Bestandteile sicher und vollständig eliminiert.

Der spezifische Herstellungsprozess bei Cerabone® verhindert eine infolge eines unvollständigen Kristallwachstums verminderte Stabilität sowie das Herauslösen von Einzelkristallen aus dem Kristallverbund nach der Implantation und damit das massive Auftreten von Einzelkristallen, die eine Invasion von Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen bewirken.

In diesem Sinne ist auch die Forderung nach Abwesenheit von Calciumoxid zu sehen, das aufgrund seiner Wasseraufnahme den Kristallverbund zerstört. Zur Wahrung der Anforderungen, die an die Reinheit einer Hydroxylapatitkeramik zu stellen sind, muss das weitgehende Fehlen von Fremdphasen gewährleistet sein.

In grundlegenden experimentellen in vitro- und in vivo-Untersuchungen haben Hing et al. [1, 2] und Revell et al. [3] die materialspezifischen Eigenschaften einer Hydroxylapatitke-

ramik und ihre Konsequenzen für deren biologisch/medizinisches Verhalten nach der Implantation eingehend untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien können ebenso für die Beurteilung des Implantatmaterials Cerabone® hinsichtlich ihres biologischen Potentials als Knochenersatzmaterialien als auch für die Bewertung einer Reihe zusätzlicher positiver Eigenschaften von Cerabone®, herangezogen werden.

Diese besonderen Eigenschaften von Cerabone® betreffen insbesondere

- die chemische Beschaffenheit der Hydroxylapatit-Matrix
- die mechanische Festigkeit des Implantat-Gerüsts
- die biologisch/morphologische Porenstruktur
- die Integration der Keramik-Matrix nach der Implantation.

2 Cerabone®-Eigenschaften

Cerabone® ist eine Hydroxylapatitkeramik, die als Formkörper (Abb. 1) und als Granulat (Abb. 2) in verschiedenen Größen zur Verfügung steht. Eine weitere mechanische Bearbeitung der Formkörper zur individuellen Anpassung an Defekte ist mit geringem Aufwand mittels Knochensägen möglich. Wegen seiner osteokonduktiven Eigenschaften ist Cerabone® als Knochenersatzmaterial zur dauerhaften Auffüllung oder Rekonstruktion angeborener oder erworbener Knochendefekte sowie zur Volumenvermehrung im Rahmen autogener Spongiosaplastiken bei den unterschiedlichsten Indikationen in der Unfallchirurgie, Orthopädie, Zahn-Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und in der plastischen Chirurgie geeignet.

Durch den besonders hohen Reinheitsgrad der Hydroxylapatitkeramik, den physiologischen pH-Wert, die Einheitlichkeit der Hydroxylapatitstruktur in den Hauptbelastungslinien und durch die interkonnektierenden Makroporen eignet sich diese Hydroxylapatitkeramik sehr gut als Implantatmaterial.

Cerabone® wird in Größen hergestellt, die von anderen aus Knochen hergestellten Hydroxylapatitkeramiken nicht erreicht werden (bis zu 20 x 20 x 40 mm, Abb. 1). So können auch langstreckige Knochendefekte mit einem zusammenhängenden Formkörper überbrückt bzw. versorgt werden statt mit zwei oder mehr aneinandergelagerten Formkörpern. Cerabone® lässt sich dem jeweiligen Knochendefekt mit Hilfe des üblichen chirurgischen Instrumentariums optimal anpassen.

Cerabone® hat eine interkonnektierende makroporöse Spongiosastruktur. Die Porenstruktur ist weitestgehend identisch mit der des menschlichen Knochens. Die Porenweite von Cerabone® liegt im Bereich von 150 - 1500 µm. Für eine problemlose knöcherne Integration von Implantaten wird in der

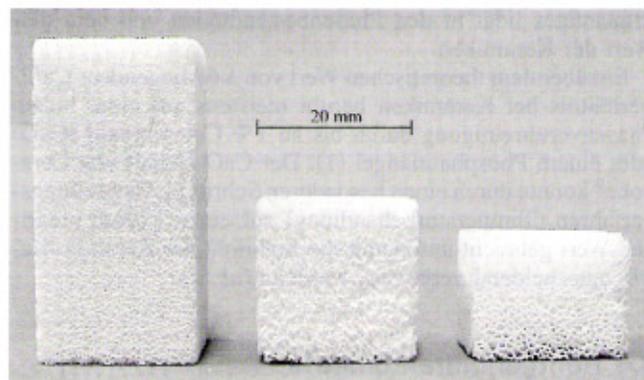


Abb. 1. Cerabone® Formkörper

Fig. 1. Cerabone® blocks

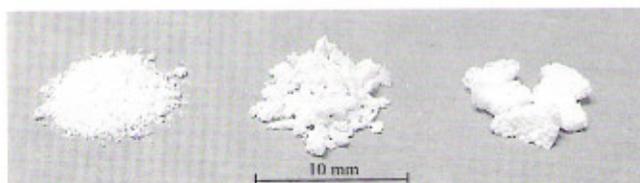


Abb. 2. Cerabone® Granulat

Fig. 2. Cerabone® granulate

Literatur eine Porenweite von mindestens 50 µm angegeben. So ist bei Cerabone® eine vollständige knöcherne Durchbauung und Integration möglich. Cerabone® enthält keine pharmakologisch wirksamen Bestandteile.

3 Experimentelle Untersuchungen mit Cerabone®

3.1 Mechanische Festigkeit

Für die mechanische Stabilität der Implantatstruktur ist der Sinter-Prozess von entscheidender Bedeutung, da dieser über die Dichte der Keramik, die Abwesenheit bzw. Verteilung von Mikroporen und die Festigkeit des Verbundes der Keramikristalle entscheidet. Auch der weitgehende Ausschluss an Calciumoxid während des Sinterprozesses führt zur Erhöhung der mechanischen Eigenschaften. Als spezifische Kennwerte der Materialstruktur können Flächenlast, Druckfestigkeit (N/cm²) und Druckkraft (N) als Vergleichsgrößen herangezogen werden [4].

Wegen der engeren Porengrößenverteilung bei Cerabone®, aus der auch eine geringere Variation im Gehalt an Hydroxylapatit resultiert, ist bei der Stabilitätsprüfung von Probekörpern nicht nur eine erhöhte mechanische Festigkeit (Tab. 1) sondern auch eine geringe Standardabweichung gegeben.

3.2 Morphologische Porenstruktur

Cerabone® ist durch eine offenporige interkonnektierende Porenstruktur gekennzeichnet (Abb 3). Diese Struktur ist identisch mit der biologischen Beschaffenheit des Ausgangsmate-

Tab. 1. Mechanische Kennwerte

Table 1. Mechanical properties

	Cerabone®	Cerabone®
Druckkraft (N)	1670 ± 120	4510 ± 770
Druckfestigkeit (N/cm ²)	420 ± 32	564 ± 96
Scherkraft (N/cm ²)	124 ± 35	338 ± 200

 L x B x H 20 x 20 x 40	 L x B x H 20 x 20 x 40
Prüfberichte/Literaturzitat	[7, 8]

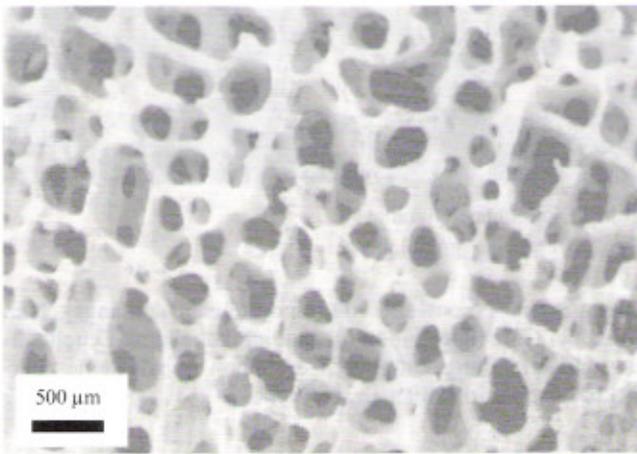


Abb. 3. REM Aufnahme einer Cerabone® Keramik mit interkonnektierendem Porensystem

Fig. 3. SEM of Cerabone® ceramic with interconnecting pores

rials, d.h. dem Spongiosagerüst des bovinen Knochens. Sie entspricht damit auch der physiologischen Struktur des menschlichen Knochens. Sie ist jedoch nicht mit makroporösen synthetisch hergestellten Keramiken (Abb. 4) zu vergleichen, deren Porensysteme nicht die offene Struktur der Spongiosa simulieren können und stets einen mehr oder weniger großen Anteil „blind endender“ Poren enthalten, die, je nach Anzahl, das Durchwachsen des Implantates durch neugebildeten Knochen erheblich stören bzw. verhindern.

Entsprechend des physiologischen Aufbaus des Knochens variieren das Porenvolumen, die Porengröße, die Porenform und die Dichte der Spongiosabälkchen. Die Selektion besonderer Knochenbezirke für die Herstellung von Cerabone® führt zu einer deutlich geringen Schwankungsbreite der Porengröße und des Porenvolumens.

Bei Cerabone® ist ein besonders günstiges Verhältnis von Porengrößen zu Dichte (d.h. der Stärke der Trabekelstege) gegeben, welches sich in einer deutlich hohen mechanischen Festigkeit ausdrückt.

Die Untersuchungen an Cerabone®-Implantaten (20x20x40 mm) weisen eine annähernde Gauß-Verteilung

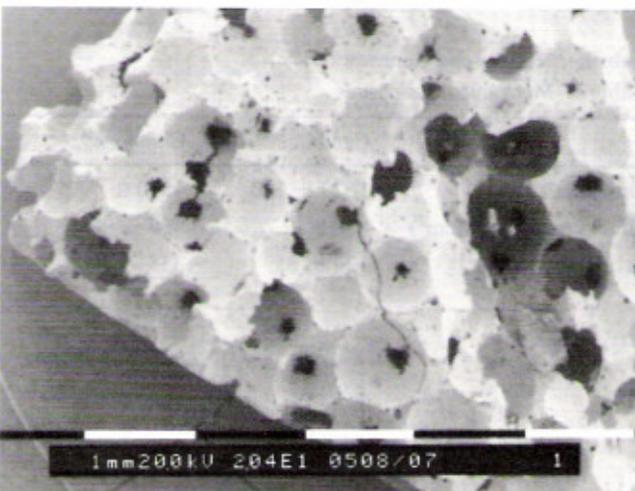


Abb. 4. REM Aufnahme einer synthetischen Keramik mit zahlreichen blindendenden Poren

Fig. 4. SEM of a synthetic ceramic with closed pores

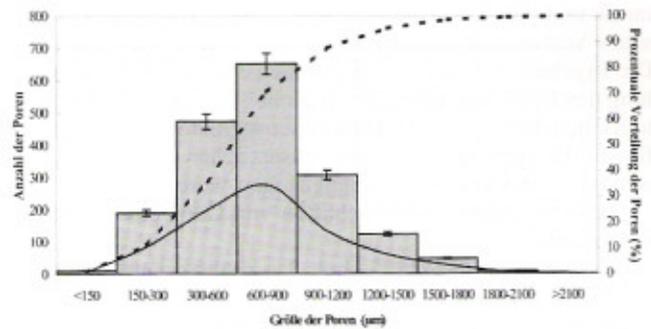


Abb. 5. Porenverteilung von Cerabone®

Fig. 5. Pore distribution of Cerabone®

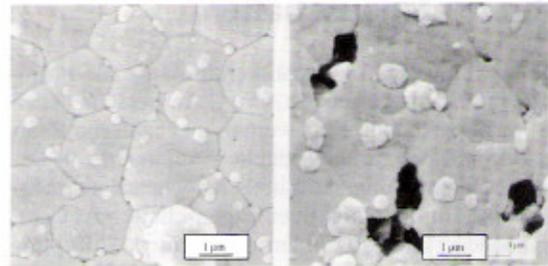


Abb. 6. a) fester Kristallverbund, b) Kristallverbund mit Mikroporen

Fig. 6. a) Stable crystal constitution, b) Crystal constitution with micropores

der Makroporen auf, mit 130 Poren pro cm^2 und einem mittleren Porendurchmesser von $700 \mu\text{m}$ (Abb. 5).

Der Hauptteil (70%) der Poren besitzt eine Größe zwischen 300 und $1200 \mu\text{m}$, wobei davon wiederum 31% eine Porengröße von 600 - $900 \mu\text{m}$ aufweisen. Die enge Verteilung der Porengrößen spricht für eine hohe Stabilität des Implantatmaterials, die durch die oben genannten Untersuchungen auch bestätigt wurde [5].

Cerabone®-Implantate zeichnen sich durch eine geringe Schwankungsbreite in der Porosität aus (Abb. 6). Durch die Selektion des Ausgangsmaterials kann die Schwankungsbreite auf 40 - 65 Vol. % reduziert werden [5, 6].

3.3 Phasenbestandteile

Ein wesentlicher Bestandteil der Charakterisierung eines Implantates liegt in den Phasenbestandteilen und dem pH-Wert der Keramiken.

Ein über dem theoretischen Wert von 1.67 liegendes Ca/P-Verhältnis bei Keramiken beruht meistens auf einer hohen Phasenverunreinigung durch bis zu 1% Calciumoxid (CaO) oder einem Phosphatmangel [1]. Der CaO-Gehalt von Cerabone® konnte durch einen besonderen Schritt im Herstellungsverfahren (Temperaturbehandlung) auf einen extrem niedrigen Wert gebracht und damit die Stabilität der Keramik-Matrix entscheidend verbessert werden (Tab. 2).

3.4 Röntgendiffraktometrie

Neben der chemischen Analyse ist die Phasenanalyse ein wichtiges Untersuchungsverfahren zur Bestimmung der Zu-

Tab. 2. Phasenbestandteile/ Elementverteilung [8, 9, 10] bei Cerabone®

Table 2. Phases and elements distribution [8, 9, 10] in Cerabone®

Alle Angaben in Massenprozent		
	Grenzwerte nach ASTM F 1581-99	Cerabone®
Ba		< 0,01
Cr		0,015
Zr		< 0,005
Co		< 0,001
Sr		0,021
Zn		0,028
As	0,0003	< 0,00005
Cd	0,0005	< 0,000005
Fe	0,04	0,0009
Hg	0,0005	< 0,000005
Pb	0,003	0,00006
Mg	1	0,00006
CaO	-	0,005
P ₂ O ₅	-	0,004

sammensetzung von Mineralien, da zwischen dem Phasenbestand und den Materialeigenschaften deutliche Zusammenhänge bestehen.

Das aufgenommene Röntgendiffraktogramm von Cerabone® zeigt eine sehr gute Übereinstimmung mit den Werten von Hydroxylapatit (Abb. 7). Der erwartungsgemäße Hauptphasenbestandteil des Produktes Cerabone® ist somit Hydroxylapatit. Der sehr geringe Anteil an CaO im Phasenbestand ist mit der Umkristallisierung des natürlichen, bovinen Knochens in synthetischen Hydroxylapatit zu erklären und für die Produktbeschreibung und Charakterisierung nicht relevant. Weitere Phasenbestandteile wurden nicht aufgefunden.

3.5 pH-Wert

Für die Verträglichkeit der Keramik, vor allem in der Frühphase der Implantation, ist auch der pH-Wert von großer Be-

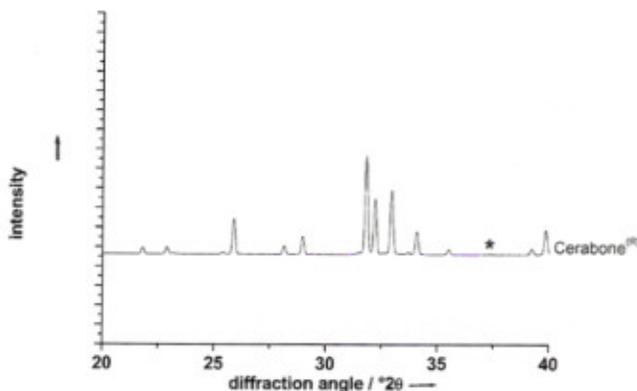


Abb. 7. Röntgendiffraktogramm von Cerabone®

Fig. 7. XRD of Cerabone®

deutung. Dieser konnte bei Cerabone® mit einem Wert von 8,2 dem physiologischen Niveau angepasst werden [11].

4 Verträglichkeit

Sensibilisierung

Um eine wie oben beschriebene Keramik als Implantat zu lassen zu können, müssen vor der Einreichung aller Unterlagen bei den jeweiligen zuständigen Behörden, umfangreiche Untersuchungen zur Verträglichkeit, Biokompatibilität etc. durchgeführt werden. Cerabone® enthält nachgewiesenermaßen keinerlei Proteine oder organische Substanzen, es enthält daher auch keinen Initiator für immunologische Prozesse. Da nur Calcium- und Phosphationen im wässrigen Medium freigesetzt werden, können immunologische Reaktionen ausgeschlossen werden.

Biokompatibilität - Cytotoxizität

Hydroxylapatitkeramik boviner Herkunft wurde mit Osteoprogenitorzellen aus humanem Knochenmark beimpft. Die Zellen besiedelten die gesamte Oberflächen der Keramik. Biochemische Untersuchungen zeigten, dass über den gesamten Untersuchungszeitraum von 28 Tagen die typischen Eigenschaften von Osteoblasten wie die Synthese von Osteocalcin und Osteonectin bei den eingesetzten Zellen erhalten blieben [13].

Verrier et al. verwendeten ebenfalls Osteoblastenprogenitorzellen aus humanem Knochenmark für die Untersuchung der Biokompatibilität einer Hydroxylapatitkeramik bovinen Ursprungs [14]. Die Untersucher konnten zeigen, dass die Zellen bereits 2 Stunden nach der Beimpfung der Keramik lange zytoplasmatische Ausläufer bildeten, die sich auf der Keramik verankerten. Weiterhin konnte eine progressive Kolonisierung der gesamten Oberfläche über den Zeitraum von 32 Tagen beobachtet werden. REM Untersuchungen zeigten auch Zellen im Inneren der porösen Keramik.

5 Zusammenfassung

Durch spezielle Herstellungsprozesse kann aus einem natürlichen Material wie bonvinem Knochen ein klinisch rele-



Abb. 8. Knöchern durchbautes Cerabone®

Fig. 8. Cerabone® with new bone formation

vantes Implantatmaterial gewonnen werden, welches für die jeweiligen Indikationen ganz spezifische Materialeigenschaften aufweist. Durch eine kontinuierlich Inprozesskontrolle mit hohen Maßstäben kann der Rohstoff zu einem Implantatmaterial verarbeitet werden, das den jeweiligen Ansprüchen der Indikation entspricht. Der durch die Herstellungsprozesse behaltene Aufbau der natürlichen Spongiosa wirkt sich besonders gut auf die mechanischen Eigenschaften des Implantates und das Einwachsverhalten des neuen Knochens nach der Implantation aus (Abb. 8).

6 Literatur

1. K.A. Hing, S.M. Best, K.E. Tanner, W. Bonfield, P.A. Revell, *J. Mater Sci., Mat. Med.* **1997**, 8, 731.
2. K.A. Hing, S.M. Best, W. Bonfield, *J. Mater Sci., Mat. Med.* **1999**, 10, 135.
3. P.A. Revell, K.A. Hing, K.E. Tanner, S. Best, W. Bonfield, *Osteointegration of porous hydroxy apatite*, in Knochenersatzmaterialien und Wachstumsfaktoren; Hrsg.: R. Schnettler, E. Markgraf; Thieme Verlag; **1997**, 28.
4. W. Plitz et al., *Mechan. Kennwerte v. Knochenersatzwerkstoffen*; in Knochenersatzmaterialien und Wachstumsfaktoren; Hrsg. R. Schnettler, E. Markgraf; Thieme Verlag, **1997**, 162.
5. Firmeninterner Prüfbericht zur Bestimmung der Porengrößen von Cerabone®, **1999**.
6. Firmeninterner Prüfbericht zur Bestimmung der Dichten von Cerabone® BK 17/99.
7. Prüfbericht der Institut Fresenius Gruppe W 10-04-0312.
8. Prüfbericht der Institut Fresenius Gruppe W 10-05-0431.
9. Prüfbericht der Institut Fresenius Gruppe W 09-08-0449.
10. Prüfbericht der Institut Fresenius Gruppe W 11-10-0016.
11. Prüfbericht der Institut Fresenius Gruppe W 09-09-0483.
12. H.J. Bauer, M. Bauer, E. Dingeldein, *Osteo. Int.* **1994**, 2, 106.
13. C. Fauchoux, R. Bareille, F. Rouais, J. Amédée, A. Liebendorfer, M. Dart, *J. Mater Sci., Mat. Med.* **1994**, 5, 635.
14. S. Verrier, R. Bareille, M. Dard, J. Amédée, *Osteoprogenitor cells from human bone marrow – isolation, characterization and colonization of a hydroxy apatite ceramic*, in Knochenersatzmaterialien und Wachstumsfaktoren; Hrsg. R. Schnettler, E. Markgraf; Thieme Verlag; **1997**, 92.

P. Seidel, Coripharm GmbH & Co. KG, Lagerstrasse 11-15, 64807 Dieburg, Tel: +49 (0)6071-929-0, Fax +49 (0)6071-929-100, e-mail: info@coripharm.de

Eingangsdatum für endgültige Form: 4.2.04 [T 734]