

## Herstellung bioaktiver Fasern auf der Basis von Calciumphosphaten für den Einsatz in der Knochenrekonstruktion (IGF 375 ZN)

**Autoren** Dr. Bernd Clauß  
Prof. Dr. Michael Doser  
Prof. Dr. Anita Ignatius

**Erschienen** 29.05.2013

### Zusammenfassung

#### Einleitung und Problemstellung

In der medizinischen Versorgung spielt der Bereich der Knochenrekonstruktion eine sehr wichtige Rolle. Verfahren bei denen fixierende Implantate wie Schrauben, Platten, Marknägel und externe Fixateure zur mechanischen Stabilisierung gebrochener Knochen verwendet werden, bezeichnet man als Osteosynthese. In vielen Fällen reicht die Fixierung der Bruchstelle aus, um ein Zusammenwachsen des Knochens zu gewährleisten. Treten aber bei komplizierten Frakturen oder bei Erkrankungen, z. B. durch Tumore, massive Schädigungen der Knochen auf, muss (zusätzlich) mit Hilfe von Knochenersatzmaterialien eine Behandlung dieser Defekte und eine Rekonstruktion der Knochensubstanz erfolgen.

In den letzten Jahren wurden für die Knochenrekonstruktion zunehmend biologisch aktive Materialien entwickelt. Ziel ist dabei der Übergang vom reinen „Reparieren“ von Defekten zur aktiven Unterstützung der Heilung. Das heißt, dass Materialien eingesetzt werden, die das Knochenwachstum fördern und beschleunigen.

Wichtiger anorganischer Bestandteil der Knochen sind Calciumphosphate (überwiegend Hydroxyapatit:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ; OHAp). Deshalb kann die Heilung zum Beispiel dadurch unterstützt werden, dass resorbierbare Materialien eingesetzt werden, die Calciumphosphate in bio-

verfügbarer Form enthalten. Dies können neben dem Hydroxyapatit selbst auch andere Calciumphosphate wie  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Tricalciumphosphat  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  sein.

Bei der Resorption entstehen Calcium- und Phosphat-Ionen, die für die Knochenbildung genutzt werden können. Es gibt bereits eine Reihe von Forschungsaktivitäten an Universitäten und in Firmen zur Herstellung von Biomaterialien für die Knochendefektbehandlung (resorbierbare oder permanente biokompatible Implantate und Knochenzemente). Einige Produkte sind mit Erfolg in den Markt eingeführt. Calciumphosphate werden dabei z. B. als poröse Formkörper oder in Knochenzementen in Pulverform eingesetzt. Allerdings wurde in den letzten Jahren erkannt, dass neben der chemischen Zusammensetzung der „Füllstoffe“ vor allem auch ihre Morphologie und ihr mechanisches Verhalten eine wichtige Rolle spielen. Die Materialien müssen zum einen vom Chirurgen leicht in die Knochendefekte eingebracht werden können, sollen aber neben dieser Verformbarkeit und einer definierten Porosität gleichzeitig eine gewisse Stabilität und Elastizität aufweisen, weil dadurch eine mechanische Stimulierung des Knochenwachstums erfolgt. Zur Erreichung dieses komplexen Eigenschaftsprofils (Porosität, elastische Verformbarkeit, mechanische Stabilität, Bioverfügbarkeit) kommen nur wenige Materialien in Frage. Im Rahmen des Kompetenznetzes für Biomaterialien Baden-Württemberg wurden beispielsweise Schaumstrukturen und keramikgefüllte Vliesstoffe untersucht. Die Ergebnisse zeigten gute Ansätze, aber nicht den erhofften Durchbruch.

Prinzipiell würden sich keramische Fasern auf der Basis von Calciumphosphaten ideal für diese Anwendung anbieten, da mit Fasern alle gewünschten Eigenschaften realisierbar sind. Aus dem Gebiet der Hochtemperaturisolation sind z. B. Aluminiumoxid- und Mullitfasern bekannt und in großer Menge kommerziell verfügbar, die poröse, elastische Vliesstrukturen ausbilden und mechanisch gut verformbar sind. Allerdings waren bisher keine Arbeiten veröffentlicht, in denen es gelungen wäre, entsprechende Fasern auf Basis von Calciumphosphaten herzustellen und auf ihre Eignung zur Knochenrekonstruktion zu untersuchen. Dies war Gegenstand eines fachübergreifenden Forschungsprojektes, das vom Institut für Textilchemie und Chemiefasern Denkendorf, vom Institut für Textil- und Verfahrenstechnik Denkendorf und vom Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik an der Universität Ulm durchgeführt wurde. Die Ergebnisse werden hier zusammenfassend dargestellt.

## Zielsetzung

Zielsetzung des Forschungsvorhabens war die Entwicklung von vollkeramischen Fasern auf der Basis von Calciumphosphaten, die als biokompatibles und osteogenes Knochenersatzmaterial in Knochendefekte eingebracht werden können.

## Ergebnisse

Für die Faserherstellung wurden in einer ersten Stufe Präkursorssysteme identifiziert, die alle Eigenschaften für die Herstellung entsprechender Fasern mit sich brachten. Wichtigste Voraussetzungen waren dabei eine für die Faserherstellung geeignete Rheologie, eine ausreichend lange Stabilität für die Verarbeitung und eine brauchbare keramische Ausbeute. Da die Endfasern aus Calciumphosphat bestehen sollten, musste die Präkursormischung eine Komponente als „Calcium-Lieferant“ und eine zweite Komponente als „Phosphat-Lieferant“ enthalten. Da von einer molekulardispersen Spinnlösung ausgegangen werden sollte, wurde Wasser bzw. Wasser/Alkohol als Lösungsmittel gewählt. Damit kamen als Hilfspolymere für die Einstellung einer geeigneten Rheologie nur wasserlösliche Polymere wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon oder Polyethylenoxid in Frage.

Als Hauptprobleme traten zu geringe Löslichkeiten oder mangelnde Kompatibilitäten der Mischungskomponenten auf (Niederschlagsbildung oder Gelbildung), die sich entweder sofort beim Mischungsvorgang zeigten oder nach so kurzer Zeit, dass eine Verarbeitung zu Fasern nicht möglich war.

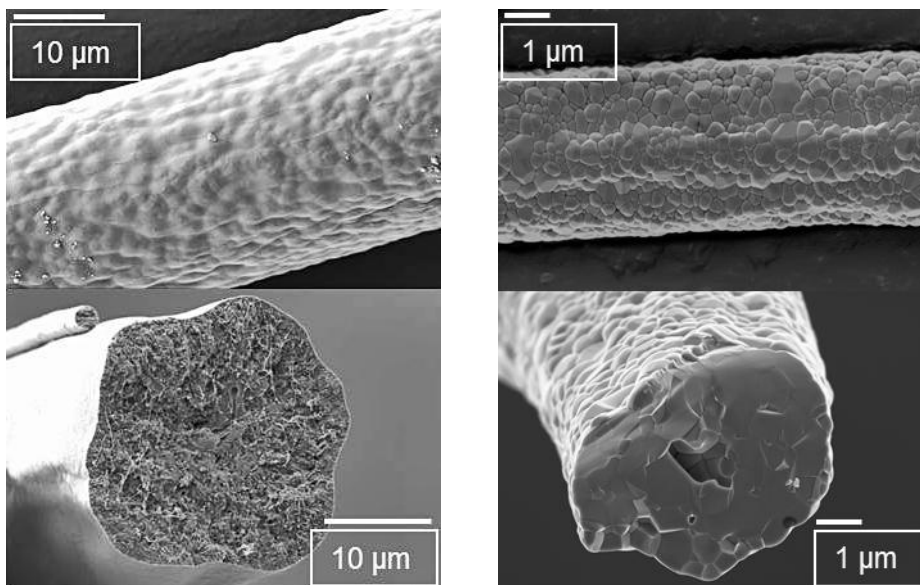
In umfangreichen Untersuchungen konnte ein Materialsystem gefunden werden, das zu fadenziehenden Spinnsystemen (Spinnmassen) mit ausreichender Stabilität verarbeitet werden konnte. Das Spinnsystem mit den besten Eigenschaften besteht aus Calciumchlorid, Phosphorsäure und Polyethylenoxid in einer Wasser/Ethanol-Mischung.

Mit diesem Spinnsystem konnten sowohl über manuelle Fadenziehversuche als auch über ein Rotations-Jet-Spinnverfahren stabile Grünfaserwatten hergestellt werden.



**Abbildung 1: Grünfasern aus einem Calciumphosphat-Prekursor, hergestellt über ein Rotations-Jet-Spinnverfahren**

Die so hergestellten Grünfasern wurden über eine definierte thermische Behandlung bei Temperaturen bis maximal 1300 °C in Calciumphosphat-Fasern umgewandelt. Alle Zwischenstufen und Endprodukte wurden mit unterschiedlichen analytischen Methoden ausführlich untersucht und charakterisiert (REM, EDX, XRD, IR etc.). Dabei konnte gezeigt werden, dass bei entsprechender Ausgangsstöchiometrie als Endprodukte Hydroxyapatit-Fasern bzw. Chlorapatit-Fasern mit nur geringen Gehalten an Fremdphasen erhalten werden können.



**Abbildung 2: Links: Oberfläche und Bruchfläche von Calciumphosphat-Grünfasern; Rechts: Oberfläche und Bruchfläche von Hydroxyapatit-Keramikfasern nach Sintern bei 1150°C.**

Damit wurde ein wichtiges Projektziel erreicht. Als problematisch erwies sich jedoch die sehr geringe mechanische Stabilität der Calciumphosphatfasern. Deshalb wurden verschiedene Ansätze zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften der Faser verfolgt: Variation der Temperaturprogramme bei der Pyrolyse, Einführung von zusätzlichen Phasen (z. B. Aluminiumoxid), Erhöhung der sogenannten „Glasbildner“-Anteile in den Fasern und Zusatz von Hydroxyapatit-Nanopartikeln in den Spinnsystemen. Keiner dieser Ansätze führte zum gewünschten Erfolg, so dass im Endeffekt kein Fasermaterial erhalten werden konnte, dass, wie ursprünglich geplant, reversibel mechanisch verformbar und gut handhabbar war. Mechanisch am stabilsten (auf niedrigem Niveau) waren Fasermaterialien aus Hydroxyapatit/Aluminiumoxid. Für die biologischen Untersuchungen wurden entweder lose Faserwatten eingesetzt (Zytotoxizität), oder es wurden Grünfaserwatten in kleine Tiegel überführt und in diesen gebrannt, so dass für die notwendigen Untersuchungen handhabbare „Wattepfropfen“ aus Calciumphosphatfasern entstanden (Untersuchungen zur osteostimulativen Wirkung).



**Abbildung 3: Formkörper aus Hydroxyapatit-Fasern für Versuche zur Zellbesiedlung**

Die Untersuchungen zur Zytotoxizität der hergestellten Materialien ergaben negative Ergebnisse für Hydroxyapatit/Aluminiumoxid-Fasern (zytotoxisch) und positive Ergebnisse für reine Hydroxyapatit-Fasern (nicht zytotoxisch). Die Untersuchungen wurden durch die Brüchigkeit des Fasermaterials erschwert.

Untersuchungen zur osteostimulativen Wirkung der Fasermaterialien zeigten, dass sowohl die Hydroxyapatit/Aluminiumoxid-Fasern als auch Tricalciumphosphatfasern oberflächlich mit humanen, mesenchymalen Stammzellen besiedelt werden können. Eine Ausweitung des Zellwachstums in das Innere der Probekörper konnte nicht festgestellt werden, was durch eine nicht optimierte Porosität erklärt werden kann. Die Untersuchung der osteogenen Differenzierung von Stammzellen auf den Keramikfaserwatten aus Tricalciumphosphat zeigte, dass sich das Material offensichtlich nicht eignet, um darauf mesenchymale Stammzellen zu Knochenzellen zu differenzieren. Dies war ein unerwarteter Befund, da ein Material auf Basis von Calciumphosphat ein positives Ergebnis erwarten ließ.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im Rahmen des Forschungsvorhabens sehr wichtige, grundlegende Erkenntnisse zur präkursorbasierten Herstellung von Calciumphosphat (-Fasern) erhalten werden konnten. Das Projektziel, vollkeramische Fasermaterialien aus Calciumphosphaten herzustellen, wurde damit erreicht. Aufgrund der speziellen Morphologie der im Projekt hergestellten keramischen Calciumphosphatfasern (Porositäten, Korngrößen...), konnten allerdings keine Fasern erhalten werden, die ausreichende mechanische Stabilitäten aufwiesen. Damit konnte die zweite Zielsetzung, Faserwatten mit reversibler mechanischer Deformierbarkeit und hoher Stabilität herzustellen, leider nicht realisiert werden. Unabhängig davon konnten aber, wie ursprünglich geplant, Untersuchungen zur Zytotoxizität und osteostimulativen Wirkung der Materialien durchgeführt werden.

## Danksagung

Gefördert durch:



Bundesministerium  
für Wirtschaft  
und Technologie

aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages

Das IGF-Vorhaben 375 ZN der Forschungsvereinigung  
Forschungskuratorium Textil e.V., Reinhardtstraße 12-14, 10117  
Berlin wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur  
Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und  
-entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und  
Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen  
Bundestages gefördert.

Der Abschlussbericht zum Vorhaben „Herstellung bioaktiver Fasern auf der Basis von Calciumphosphaten für den Einsatz in der Knochenrekonstruktion“ (IGF 375 ZN) ist am Institut für Textilchemie und Chemiefasern, Körschtalstr. 26, 73770 Denkendorf erhältlich.

## Ansprechpartner

Dr. Bernd Clauß (bernd.clauss@itcf-denkendorf.de)

Prof. Dr. Michael Doser (michael.doser@itv-denkendorf.de)

Prof. Dr. Anita Ignatius (anita.ignatius@uni-ulm.de)