



Die Polymilchsäuren RESOMER® werden im Körper vollständig resorbiert.

KNOCHEN HEILEN MIT KUNSTSTOFF

Gebrochene Knochen, abgerissene Sehnen oder kaputte Bandscheiben sind schmerzhaft und mindern die Lebensqualität. Evonik arbeitet im Projekthaus Medical Devices an Materialien, die die Heilung unterstützen und den Patienten so manche Folgeoperation ersparen. Erste Produkte kommen jetzt auf den Markt.

TEXT
KARIN ASSMANN



Perfekter Leichtbau und hohe Belastbarkeit: Knochen verbinden maximale Festigkeit mit minimalem Gewicht.

Fußballspieler leben gefährlich. Jede vierte Sportverletzung bei diesem Spiel ist ein Knochenbruch, hat der Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft (GDV) ermittelt. Damit Betroffene schnell wieder auf die Beine kommen, setzen Chirurgen häufig Schrauben, Platten, Drähte und Stifte ein. Sie richten damit die Knochenfragmente und stabilisieren sie bis zur vollständigen Heilung. Nach und nach verknöchert die Bruchstelle, das Knochengewebe regeneriert sich, und die Implantate werden überflüssig. „Implantate aus Metall werden oftmals nach zwölf bis 24 Monaten entfernt. Für den Patienten heißt das, dass er noch einmal operiert werden muss und zusätzliche Zeit zur Genesung benötigt“, sagt Dr. Andreas Karau, bei Evonik im Geschäftsgebiet Health Care verantwortlich für Biomaterials.

Ohnehin ist Metall kein ideales Material für die Versorgung von Brüchen. Denn daraus gefertigte Implantate sind viel weniger elastisch als Knochen. Sie fangen die auf die Bruchstelle wirkenden mechanischen Kräfte besonders gut auf. Im Grunde zu gut, erläutert Karau: „Knochen brauchen die ständige mechanische Beanspruchung, um sich zu regenerieren und ihre Dichte

und Festigkeit zu erhalten. Fehlt die physiologische Belastung, kann sich der Heilungsprozess verlangsamen.“ Bei Implantaten, die dauerhaft im Körper verbleiben, kann das sogar dazu führen, dass sich der entlastete Knochen im Laufe der Jahre abbaut. „In der Medizin wird das als Stress-Shielding-Effekt beschrieben. Damit es dazu nicht kommt, werden Metallimplantate häufig entfernt, wenn ein Knochenbruch nach einigen Monaten ausgeheilt ist“, so Karau.

Besser wäre es, Implantate aus einem Material zu fertigen, das die mechanischen Belastungen an den Knochen weiterleitet, statt sie abzufangen. Hier spielen Kunststoffimplantate ihre Stärken aus: Sie sind deutlich elastischer als Metalle und verhindern so den Stress-Shielding-Effekt.

Die Experten von Evonik haben die Idee sogar noch einen Schritt weiter getrieben. Implantate aus dem bioabbaubaren Polymer RESOMER® bieten den zusätzlichen Vorteil, dass sie im Zuge der Knochenheilung vom Körper resorbiert werden. Im Idealfall wird ein bioresorbierbares Polymer so ausgewählt, dass die Festigkeit des Implantats in dem Maße abnimmt, wie die Heilung voranschreitet und die Belastbarkeit der Bruchstelle wächst. So wird ein erneuter Eingriff zum Entfernen des Implantats unnötig. Das reduziert die Belastung für den Patienten, das Infektionsrisiko und nicht zuletzt die Behandlungskosten.

Im Projekthaus Medical Devices in Birmingham (USA) startete Evonik 2014 die systematische Entwicklung von verbesserten Materialien für die orthopädische Chirurgie. Die Wahl fiel auf den →



Bandscheibenprothesen aus VESTAKEEP® stellen die natürliche Höhe des Bandscheibensegments wieder her.

»Mit druckbaren Biopolymeren ließen sich Implantate maßschneidern.«

ANDREAS KARAU



Mit Schrauben und Stiften aus RESOMER® werden zum Beispiel abgerissene Sehnen fixiert.

Standort in Alabama, weil die USA mit einem Anteil von mehr als 40 Prozent der größte Markt für Medizintechnik sind. Weltweit hat der Medizintechnikmarkt eine Größe von 300 Milliarden € und wächst jährlich um rund sechs Prozent. „Wir entwickeln neue Lösungen, die helfen, zusätzliche Operationen zu vermeiden oder den Heilungsprozess zu beschleunigen“, erläutert Projektleiter Balaji Prabhu.

KUNSTSTOFFE AUF DEM VORMARSCH

Im Gesamtmarkt der Implantate liegt der Anteil von Kunststoffen erst bei rund zehn Prozent. „Für viele Anwendungen wie künstliche Hüft- und Kniegelenke oder die Stabilisierung tragender Knochen reicht die Festigkeit der verfügbaren, für Medizinprodukte zugelassenen Kunststoffe noch nicht aus“, sagt Prabhu. Bei Knochenbrüchen an Händen und Füßen, an Kiefer und Schädel, bei der Rekonstruktion von Sehnen an Schulter und Knie oder der Wirbelsäule dagegen sind Polymere auf dem Vormarsch: Hier bestehen aktuell 50 Prozent der Implantate aus Polymeren.

Evonik ist seit mehreren Jahren mit verschiedenen Polymermaterialien in diesem Markt aktiv. Dazu gehören bioabbaubare Polymere auf Polymilchsäurebasis der Marke RESOMER®. Medizinproduktehersteller fertigen daraus Schrauben, Stifte und kleine Platten, die vom Körper nach einer vorgegebenen Zeitspanne resorbiert werden. Außerdem bietet Evonik das Polyetheretherketon VESTAKEEP® an, aus dem Implantate für Wirbelsäule, Mund, Kiefer und Schädel gefertigt werden, Anwendungen, die neben einer hohen Biokompatibilität auch gute mechanische Eigenschaften erfordern.

Das Potenzial dieser Polymermaterialien für die Medizintechnik ist aber noch lange nicht ausgereizt. „Könnte man Biopolymere per 3D-Druck verarbeiten, ließen sich Implantate für jeden Patienten und jede Operation individuell maßschneidern“, sagt Karau.

ERSTES PRODUKT BEREITS MARKTREIF

Rund 25 Forscher arbeiten im Projekthaus daran, diese Vision umzusetzen. „Die meisten haben wir neu rekrutiert, denn es braucht spezifisches Know-how in unterschiedlichen Bereichen, um neue Lösungen zu entwickeln und zur Marktreife zu bringen“, erklärt Karau.

So haben einige der Forscher Erfahrungen bei namhaften Medizintechnikherstellern oder an Hochschulen gesammelt und andere als Materialentwickler in der Luft- und Raumfahrttechnik

gearbeitet. „Damit sind wir optimal aufgestellt“, ergänzt Prabhu.

Ein erstes im Projekthaus entwickeltes Produkt führt das Geschäftsgebiet Health Care nun in den Markt ein: ein Verbundmaterial, das aus den Polymilchsäuren RESOMER® und einem synthetischen Hydroxylapatit-Füllstoff besteht. Hydroxylapatit ist das häufigste Biomineral im menschlichen Körper; es macht 70 Prozent der menschlichen Knochen aus. „Indem wir Hydroxylapatit und RESOMER® zusammenbringen, können wir nun ein Verbundmaterial anbieten, dessen mechanische Eigenschaften denen der natürlichen Knochen sehr ähnlich sind. Daraus gefertigte Implantate unterstützen die Knochenregeneration und beugen dem Stress-Shielding-Effekt vor“, so Karau.

Die Eigenschaften der beiden Materialien ergänzen sich perfekt. RESOMER® sorgt für die Bioabbaubarkeit: Es wird im Körper komplett zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut, verursacht keine Entzündungsreaktion und ist vollkommen ungiftig.

Ein weiterer Pluspunkt: „Wir können die Abbauphase des Verbundmaterials genau steuern, indem wir Zusammensetzung, Kettenlänge und Kristallisationsgrad der Polymilchsäuren variieren“, sagt Prabhu. Das bioabbaubare Polymer kann sich innerhalb von wenigen Wochen oder etlichen Monaten auflösen – je nachdem, wie lange der Knochen und das umgebende Gewebe brauchen, um sich zu regenerieren.

Das sehr harte Hydroxylapatit übernimmt im Verbundmaterial gleich zwei Aufgaben: Es verbessert die mechanische Festigkeit der Polymere und fördert den Heilungsprozess, bei dem die Knochenzellen an der Implantatoberfläche anwachsen – die Osseointegration. Das Biomineral wird in den sich regenerierenden Knochen eingebaut, während das RESOMER® langsam abgebaut wird. „Gleichzeitig dient Hydroxylapatit als Puffer. Denn beim Abbau von RESOMER® könnte der pH-Wert im umgebenden Gewebe geringfügig absinken. Hydroxylapatit stabilisiert den pH-Wert und verbessert so die Osseointegration“, so Prabhu.

Derzeit gibt es im Markt keinen entsprechend vorgefertigten Verbundwerkstoff. „Bisher mussten die Medizintechnikhersteller das Compoundieren – also das Mischen der einzelnen Rohstoffe zum fertigen Verbundwerkstoff – selbst übernehmen oder einen Dienstleister damit beauftragen. Dieser Verarbeitungsschritt ist aber nicht trivial“, sagt Karau.



Balaji Prabhu, Leiter des Projekthauses Medical Devices

Kritisch sind vor allem die Prozessierungsbedingungen. Sind diese nicht optimal gewählt, wird das Hydroxylapatit nicht homogen im Polymer verteilt, oder es kommt zu einer Abbaureaktion des Polymers. Ein Problem, das das Projekthaus gelöst hat: „Mittlerweile beherrschen wir diesen Schritt im kommerziellen Maßstab“, so Karau. Das Geschäftsgebiet Health Care kann nun unterschiedlich zusammengesetzte Verbundmaterialien anbieten, die die Medizinproduktehersteller ohne weiteren Zwischenschritt direkt per Spritzgießen zum gewünschten Teil verarbeiten können. „Die Rückmeldungen von ausgewählten Partnern, die wir bereits mit dem Material bemustert haben, sind ausgesprochen positiv. Das neue Produkt stößt auf großes Interesse“, sagt Karau.

EIN KÄFIG FÜR DIE WIRBELSÄULE

Ein zweiter Schwerpunkt des Projekthauses liegt auf VESTAKEEP®. „Chemisch betrachtet handelt es sich um ein biokompatibles Polyetheretherketon“, erklärt Evonik-Experte Marc Knebel, verantwortlich für Medical Devices & Systems im Geschäftsgebiet High Performance Polymers. „Es kommt in orthopädischen Implantaten für Mund, Kiefer und Schädel und insbesondere für die Wirbelsäule zum Einsatz, die im Körper verbleiben sollen.“

Ein typisches Produkt aus VESTAKEEP® sind Bandscheibenimplantate. Im Aussehen ähneln sie kleinen Käfigen mit einem zentralen Hohl-

raum, der für die korrekte Funktion wichtig ist; daher werden sie auch Spine Cages genannt. „Bei einem Bandscheibenvorfall kann es in bestimmten Fällen sinnvoll sein, die Bandscheibe zu entfernen. Sie wird dann durch ein solches Implantat ersetzt, um den natürlichen Abstand zwischen den Wirbeln wiederherzustellen“, beschreibt Knebel. „Mit der Zeit wächst dann das Knochenmaterial in den Käfig hinein, und es entsteht eine knöcherne Verbindung zwischen den benachbarten Wirbeln.“

Dass VESTAKEEP® hier besonders gut geeignet ist, liegt an seinen Materialeigenschaften, erläutert Knebel: „Die Elastizität von VESTAKEEP® ist mit der von Knochen vergleichbar. Daraus gefertigte Implantate verhindern deshalb, dass es bei den umgebenden Wirbeln zum Stress Shielding kommt.“

Eine Herausforderung bei den Spine Cages ist, dass sie sich nach dem Eingriff setzen oder bewegen können. „Bis die Verknöcherung weit genug fortgeschritten ist, sorgt die gezahnte Oberfläche des Implantats durch ihre Klemmwirkung für eine ausreichend hohe Stabilität“, so Knebel. Die VESTAKEEP®-Experten haben aber auch einen Kniff ersonnen, um den Heilungsprozess zu beschleunigen: Ein Verbundwerkstoff aus dem Biomineral Hydroxylapatit und VESTAKEEP® soll das Anwachsen von Knochenzellen am Implantat erleichtern und die Wirbelkörper so schneller zusammenwachsen lassen. Auch hier stellte die notwendige Temperatur von mehr als 400 °C →



Erste Erfolge beim 3D-Druck: Dem Projekthaus ist es gelungen, Formteile aus RESOMER®-Pulver durch selektives Lasersintern herzustellen.



Auf dem Prüfstand: ein Spritzgussmuster des neu entwickelten Verbundmaterials aus RESOMER® und Hydroxylapatit



i NEUES KOMPETENZ-ZENTRUM

Wie alle Projekthäuser von Evonik war auch das Projektthaus Medical Devices eine zeitlich befristete Einrichtung. Es endete planmäßig am 31. März 2018 und wird nun vom Geschäftsgebiet Health Care als Hauptnutzer als Kompetenzzentrum betrieben, das auch anderen Geschäftsgebieten offensteht. Das Kompetenzzentrum soll die Vermarktung der neuen Produkte mit anwendungstechnischer Beratung begleiten, neue Projekte und Kooperationen mit Kunden anstoßen und die aktuellen Projekte weiter bearbeiten.



Das Projektthaus Medical Devices in Birmingham (Alabama, USA)

3 FRAGEN AN PROF. DR. DOMINIK MEYER

An der Zürcher Universitätsklinik Balgrist werden auch Implantate aus verschiedenen Polymeren eingesetzt. Der stellvertretende Chefarzt der Orthopädie über seine Erfahrungen mit Kunststoff-implantaten

Was hat Sie bewegt, Implantate aus Kunststoff einzusetzen?

Die meisten dieser Materialien werden schon seit den 80er-Jahren verwendet. Seitdem hat sich einiges an der Qualität getan, sodass sie in vielen Bereichen heute eine sehr gute Alternative sind. Bei Schrauben ist oft wichtig, dass sie vom Körper resorbiert werden können: Sie verschwinden innerhalb von drei bis sechs Monaten und ersparen den Patienten erneute Operationen. Hier spielen bioresorbierbare Kunststoffe ihre Stärke aus.

Was spricht noch für die Alternativen aus Kunststoff?

Implantate aus Kunststoff sind sehr nützlich, wenn zum Beispiel bestrahlt werden muss, weil die Strahlen damit weniger gestreut werden. Auch für MRTs ist der Einsatz von Kunststoff sinnvoll.

Was muss passieren, damit Kunststoffe in Zukunft noch mehr Anwendung finden können?

Die Festigkeit könnte mitunter höher sein. Für Schädel oder Hand kann man gut Kunststoffe nehmen. Aber für starke Belastungen, wie sie zum Beispiel beim Oberschenkelknochen auftreten, sind insbesondere bioresorbierbare Kunststoffe noch nicht geeignet.

im Produktionsprozess eine große Hürde dar. Die Lösung ist ein modifiziertes Hydroxylapatit, das bei hohen Temperaturen problemlos verarbeitet werden kann und sehr gutes Knochenwachstum gewährleistet. Derzeit wird der Prozess in den kommerziellen Maßstab überführt, und die Markteinführung des neuen Verbundwerkstoffs ist für 2019 geplant. Sein Name VESTAKEEP® Osteoconductive bringt die Fähigkeit des Materials zum Ausdruck, als Leitgerüst das natürliche Knochenwachstum zu erleichtern.

IMPLANTATE AUS DEM DRUCKER

Die Evonik-Forscher in Birmingham treibt noch eine weitere Idee um: Sie wollen 3D-druckbares RESOMER® für die Medizintechnik entwickeln. Benötigt etwa ein Patient mit Schädel- oder Gesichtsverletzung ein Implantat, lässt sich per Computertomografie die exakte Form ermitteln. Eine Software schickt die Daten an einen Drucker, der das Implantat anfertigt. Innerhalb weniger Stunden steht ein patientenspezifisches Implantat zur Verfügung, und der Patient kann operiert werden.

Noch ist das allerdings Zukunftsmusik. „Bisher wählen Chirurgen das am besten passende Implantat aus einer Reihe von Standardgrößen aus. Individuell angefertigte Kunststoffimplantate für einzelne Patienten sind nicht verfügbar“, beschreibt Prabhu das derzeitige Vorgehen. Ein echtes Manko, doch bislang fehlt es an implantierbaren Polymermaterialien, die sich in gleichbleibender Qualität drucken lassen und gleichzeitig den hohen regulatorischen und qualitativen Ansprüchen in der Medizintechnik genügen. So enthalten Polymilchsäuren, die heutzutage für den industriellen 3D-Druck angeboten werden, Zusatzstoffe, die sie überhaupt erst druckbar machen. In der Medizintechnik sind diese Additive aber tabu.

„Wir arbeiten daran, dass unsere bioabbaubaren RESOMER®-Polymere für den 3D-Druck in der Medizintechnik genutzt werden können“, sagt Dr. Thomas Riermeier, der bei Health Care den Produktbereich Pharma Polymers & Services leitet. Ziel sei, Materialien mit der entsprechenden Dokumentation für die gängigsten Druckverfahren in den Markt zu bringen: Pulver für das selektive Lasersintern (SLS) und dünne Stränge für den Filamentdruck.

Beim Filamentdruck wird ein dünner Strang des Polymers im 3D-Drucker einem Extruder zugeführt, auf Schmelztemperatur erhitzt und durch eine Düse gedrückt. Schicht für Schicht

entsteht so das Bauteil. „Entscheidend ist, dass das Filament eine für diesen Zweck geeignete, stabile Geometrie besitzt und sich während des Schmelzens nicht chemisch verändert. Zudem muss es auch auf Druckern unterschiedlicher Hersteller ein reproduzierbares Verhalten zeigen“, beschreibt Riermeier die Anforderungen an das Material.

Beim SLS dagegen fährt ein Laser über ein Pulverbad und schmilzt nur ganz bestimmte Bereiche der obersten Partikelschicht auf, die sich nach dem Abkühlen verfestigen – ein Prozess, der sich immerfort wiederholt und so ebenfalls schichtweise das Bauteil erzeugt. „Für ein optimales Druckergebnis sollte das Polymerpulver einen geeigneten Partikeldurchmesser besitzen und gut fließfähig sein. Gerade der letzte Punkt ist für uns eine besondere Herausforderung. In industriellen Anwendungen kommen häufig Fließmittel zum Einsatz, doch wegen der fehlenden Zulassung ist das in der Medizintechnik natürlich unmöglich“, so Riermeier.

Bei beiden Druckverfahren haben die Projekthausforscher erste Erfolge erzielt: Sie haben Prozesse entwickelt, um sowohl RESOMER®-Pulver als auch RESOMER®-Filamente in die richtige Form zu bringen, und bereits erste Testkörper gedruckt, um das Verhalten in Druckprozessen und die Eigenschaften des gedruckten Bauteils zu untersuchen. Im nächsten Schritt werden Herstellern von Medizinprodukten Forschungsmuster zur Verfügung gestellt, damit sie eigene Druckversuche durchführen können.

Bis erste Implantate im Krankenhaus aus dem Drucker kommen werden, müssen allerdings auch noch regulatorische Hürden überwunden werden: Wer druckt – Krankenhaus, Druckerhersteller oder ein Dienstleister? Wie wird eine gleichbleibende Qualität sichergestellt? Wer gibt ein frisch gedrucktes Implantat frei? „Unser Ziel ist es, mit den passenden Produkten bereitzustehen, sobald diese Fragen geklärt sind“, sagt Riermeier. Gemessen an den bisherigen Ergebnissen stehen die Chancen gut, dass der Plan aufgeht. —