

Organisch modifizierte Silicate als "molekulare" anorganisch-organische Verbundwerkstoffe und ihre Anwendungsmöglichkeiten für die Medizin

A. Kaiser und H. Schmidt, Fraunhofer-Institut für Silicatforschung, Würzburg

Einleitung

Unter Verbundwerkstoffen versteht man im allgemeinen die Verbindung von mindestens zwei Werkstoffen zu einem neuen Produkt. Im üblichen Sprachgebrauch geht man davon aus, daß die miteinander verbundenen Werkstoffe im makroskopischen oder zumindest im mikroskopischen Bereich deutlich voneinander unterscheidbar sind. Durch diese Verbunde gelingt es, vorteilhafte Eigenschaften unterschiedlicher Werkstoffe in gewissen Grenzen miteinander zu kombinieren, z. B. geringes Gewicht und hohe Festigkeiten (1).

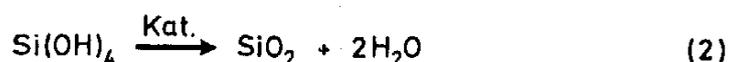
Eine zwar nicht dem allgemeinen Sprachgebrauch entsprechende, aber durchaus logische Erweiterung dieser Grundidee führt zu "Verbundwerkstoffen", die die Bauprinzipien zweier unterschiedlicher Materialien auf molekularer Ebene, d. h. im submikroskopischen Bereich miteinander verknüpfen. Handelt es sich dabei um anorganisch-oxidische Netzwerke und organische Polymerstrukturen, so spricht man von der Gruppe der ORMOCERE (organically modified ceramics = organisch modifizierte keramische Werkstoffe, wobei der Begriff "ceramics" die umfassendere angelsächsische Bedeutung hat). Das anorganische Grundgerüst solcher Werkstoffe wird durch Hydrolyse und Kondensation von Ausgangsverbindungen wie Kieselsäureestern oder verschiedenen Metallalkoholaten synthetisiert sowie von Derivaten dieser Verbindungen, die zusätzlich nicht mehr hydrolysierbare organische Reste R am Zentralatom tragen. Auf diese Weise werden anorganische oxidische Netzwerke aufgebaut, die mehr oder weniger stark durch organische Reste modifiziert sind. Diese können dem Material spezielle Funktionen verleihen, aber auch dazu genutzt werden, über bekannte Polymerisationsreaktionen zusätzlich ein organisches Netzwerk aufzubauen,

das dann kovalent mit dem anorganischen Netzwerk verknüpft ist (2 - 4). Man verfügt somit über ein neues Werkstoffverbundprinzip mit einer nahezu unbegrenzten Variationsfähigkeit, von dem erwartet werden kann, daß es sich auch im Bereich der Medizin bzw. Medizintechnik vorteilhaft einsetzen läßt. Ein entsprechender Bedarf zeichnet sich hier vor allem bei der Ausrüstung von Oberflächen mit speziellen Eigenschaften ab, wie das Beispiel der Beschichtung von Implantaten deutlich macht. Aber auch Analysetechnik und Pharmazie sind weitere Einsatzgebiete. Dabei sind Oberflächeneigenschaften (z. B. bioaktiv, hart, chemisch resistent) wie auch Bulkeigenschaften (z. B. porös, kompressibel, mit Kopplungsstellen ausgerüstet) in vielerlei Kombination erwünscht.

Im folgenden soll das Variationspotential der Werkstoffklasse der ORMOCERE dargestellt und über einige Forschungs- und Entwicklungsarbeiten berichtet werden, die am Fraunhofer-Institut für Silicatforschung in Würzburg durchgeführt wurden, und die Anwendungsmöglichkeiten im genannten Bereich aufzeigen.

Möglichkeiten zur Maßschneiderung von Werkstoffeigenschaften

Zur Synthese von ORMOCEREN werden unterschiedliche Ausgangsverbindungen, deren grundsätzliche Eigenschaften bekannt sind, im Sinne eines Baukastensystems zusammengestellt. Sie werden zunächst in Lösung miteinander gemischt, um dann z. B. nach Zugabe von Wasser über die Stufe eines Sols (kolloidale Lösung) zu einem Gel (Festkörper) abzureagieren, in dem die einzelnen Bausteine sehr homogen verteilt sein können. Der stark vereinfachte Ablauf dieser Reaktion, des sogenannten Sol-Gel-Prozesses, ist am Beispiel eines Kieselsäureesters in den Gleichungen (1) und (2) wiedergegeben.



Die wichtigsten neben SiO_2 auf analoge Weise einbaubaren anorganischen Gerüstkomponenten sind TiO_2 , Al_2O_3 , ZrO_2 , B_2O_3 und andere mehr. Einige der häufig eingesetzten organischen Reste R sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Formel	Name	hauptsächliche Wirkung
$-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ etc.	Methyl, Ethyl, Propyl etc.	Hydrophobierung der Oberfläche
$-\text{C}_6\text{H}_5$	Phenyl	Hydrophobierung; Erhöhung der Elastizität
	Amino	} Bereitstellung von Kopplungsstellen
	Anilino	
	Epoxy	} Hydrophilierung der Oberfläche (Ringöffnung zur Glykol-Einheit); } Aufbau von kovalent an das an- organische Gerüst gebundenen organischen Polymerketten
	Acrylat	

Tabelle 1: Für ORMOCERE eingesetzte organische Gruppen und deren hauptsächlichliche Auswirkung auf Produkteigenschaften

Die damit gegebene Variationsfähigkeit wird noch erweitert durch die Möglichkeit, organische Monomere oder Oligomere zuzumischen und parallel oder nachträglich zu vernetzen. Somit lassen sich an funktionelle Gruppen, die an das anorganische Netzwerk gebunden sind, längere organische Ketten knüpfen, oder es kann ein vom anorganischen Gerüst unabhängiges organisches Polymergeflecht aufgebaut werden ("interpenetrating networks"). Bild 1 zeigt schematisch den strukturellen Aufbau eines ORMOCER-Werkstoffes mit den erwähnten Modifikationsmöglichkeiten. Durch die Wahl der Zusammensetzungen läßt sich der Schwerpunkt des Eigenschaftsprofils gezielt verschieben. Darüber hinaus stellen die Reaktionsbedingungen, z. B. die Reihenfolge der Zugabe der Reaktanten zum Reaktionsgemisch, die Menge des eingesetzten Wassers, die Art und Konzentration des verwendeten Katalysators, die Trennung der Ge-

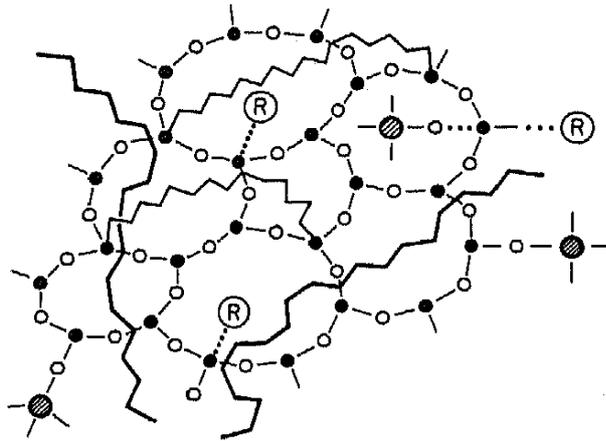


Bild 1: Schematische Darstellung eines ORMOCER-Aufbaus

● : Si O : O ⊗ : Heteroatom (z. B. Ti)
 R: s. Tabelle 1  ,  : organische Polymerketten

samtreaktion in mehrere Teilstufen sowie die thermische Nachbehandlung, wichtige Steuerungsparameter dar. Bei genauer Kenntnis der Wirkungsweise all dieser Parameter lassen sich ORMOCERE in völlig unterschiedlichen Erscheinungsformen erhalten, etwa als beschichtungsfähige Systeme, als hochporöse Materialien mit einstellbaren Porositäten und Porenradienverteilungen oder als kompakte, dichte Werkstoffe.

Beispiele für ORMOCER-Entwicklungen auf dem Gebiet der Medizin und Medizintechnik

Die Möglichkeit, ORMOCERE als beschichtungsfähige Systeme gewissermaßen auf einen Untergrund einfach "aufzulackieren" und auf diese Weise dort ganz gezielt Kopplungsstellen für biologische Makromoleküle zur Verfügung zu stellen, kann u.a. für die Fixierung von Enzymen oder Antikörpern genutzt werden, was z. B. die Entwicklung von Radioimmunoassays oder Enzymimmunoassays ermöglicht. Die Realisierbarkeit dieses Konzeptes wurde anhand eines Radioimmunoassays für T3 und T4 demonstriert. Auf der Basis eines rein silicatischen Netzwerkes mit den Komponenten SiO_2 , $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$

bzw. $(C_6H_5)_2SiO$ und $SiO_{3/2}-R'-Y$ (R' = Alkylen, Y = NH_2 , Anilino, CHO, OH) wurde ein Beschichtungssystem entwickelt, das auf der Innenseite von Glasteströhrchen aufgebracht werden kann und Kopplungsstellen für Antikörper aus dem T3- bzw. T4-Antiserum zur Verfügung stellt (5). Aus dem gleichen Grundsystem konnten aber auch Partikel mit Durchmessern im Mikrometerbereich hergestellt werden, an deren Oberfläche ebenfalls die Kopplung eines Antikörpers erfolgen kann. Auf diese Weise ließen sich stabile Suspensionen herstellen, die aufgrund ihrer höheren spezifischen Oberfläche höhere Empfindlichkeiten als die "coated tubes" aufwiesen. Bild 2 verdeutlicht die Abhängigkeit des Testergebnisses in einem T4-RIA von der Art der eingesetzten kopplungsaktiven Gruppen Y bei sonst gleichen Parametern. Es wird deutlich, daß durch entsprechende Maßschneiderung die Charakteristik eines solchen Tests erheblich verändert werden kann.

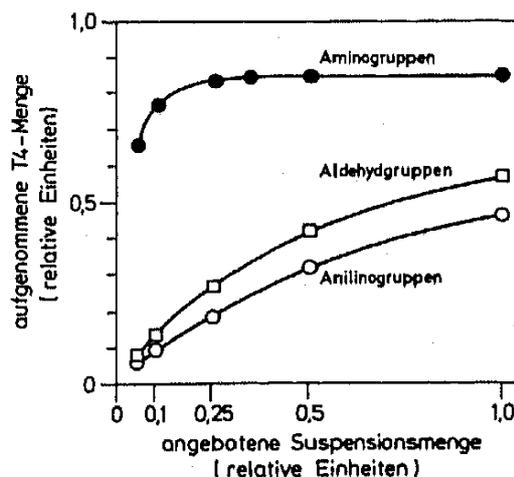


Bild 2: T4-RIA mit unterschiedlichen kopplungsaktiven Gruppen am Suspensionsgranulat

Die Möglichkeit, ORMOCERE als dichte, kompakte Werkstoffe herzustellen, deren mechanische, optische, chemische und sonstige Eigenschaften gezielt beeinflusst werden können, wurde zur Entwicklung eines Kontaktlinsematerials genutzt. Auf der Basis von TiO_2 , SiO_2 und einem Epoxysilan wurde ein Werkstoff hergestellt, der eine ausgezeichnete Benetzbarkeit gegenüber der Tränenflüs-

sigkeit, eine sehr geringe Tendenz zur Bildung von Ablagerungen aus Bestandteilen der Tränenflüssigkeit und eine hohe Sauerstoffdurchlässigkeit aufwies. Das Material kann in Form von Stangen gegossen werden, aus denen Kontaktlinsen durch spanabhebende Bearbeitung gefertigt werden können (6). Tabelle 2 gibt einige charakteristische Daten dieses Werkstoffes wieder.

Zugfestigkeit (MN·m ²)	4,85 - 5,15
E-Modul *10 ⁻² (MN·m ²)	33 - 34
Mohs'sche Härte	3
Shore D Härte	67 - 73
Benetzungswinkel mit Wasser (°)	25 ± 5
O ₂ -Permeationskoeffizient P *10 ¹¹ (ml O ₂ ·cm ² ·ml ⁻¹ ·s ⁻¹ ·mm Hg ⁻¹)	11,5 - 13,3

Tabelle 2: Wichtige Eigenschaften eines Kontaktlinsenmaterials auf ORMOCER-Basis.

Bei geänderten Reaktionsbedingungen können auch hochporöse, pulverförmige ORMOCERE hergestellt werden, wobei die mechanischen, die Gefüge- (z. B. Gesamtporosität, Porenradienverteilung) und die Oberflächeneigenschaften (Hydrophilie, Hydrophobie, funktionelle Gruppen, Biokompatibilität) in weiten Bereichen gezielt einstellbar sind. Dies wurde zur Entwicklung eines Abrasivums für die menschliche Haut genutzt, um ein eingeführtes borhaltiges Präparat zu substituieren. Die mechanischen Eigenschaften waren dabei so einzustellen, daß durch Verreibung des in eine Salbengrundlage eingearbeiteten Abrasivums auf Aknekomedonen diese zwar geöffnet werden, daß aber auch bei exzessiver Anwendung die Haut nicht geschädigt werden kann. Dies sollte dadurch erreicht werden, daß die Partikel des Abrasivums bei einem zu hohen Druck sich selbst zerreiben. Mit einem ORMOCER-Zweikomponentensystem konnte ein untoxisches Präparat entwickelt werden, das in seinen mechanischen Eigenschaften das zu substituierende Präparat sogar übertraf und arzneimittelrechtlich zugelassen ist (7, 8).

Ausblick

Neben den hier vorgestellten Beispielen bereits realisierter Produktentwicklungen auf der Basis von ORMOCERen im medizinischen und medizintechnischen Bereich sind eine ganze Reihe zusätzlicher Anwendungspotentiale denkbar. Beispielsweise kann die Oberfläche von Implantaten gezielt modifiziert werden, um entweder weitgehend "bioinerte" bzw. "biokompatible" Oberflächen zu erhalten, die eine biologische Abwehrreaktion gegen das Implantat verhindern oder um durch den Einbau funktioneller Gruppen zusätzlich biologische Komponenten wie Proteine dort fixieren zu können, die dann sogar als "bioaktive" Prinzipien erwünschte Reaktionen stimulieren.

Weitere Anwendungen für diese funktionellen Beschichtungen mit einer einstellbaren Wechselwirkung zur "Biosphäre" können sich bei biologischen bzw. biochemischen Sensoren ergeben. Dabei wird auf eine elektronische Struktur eine sensitive Schicht aufgebracht, die mit in dem zu untersuchenden Medium vorhandenen biologischen Molekülen reagieren kann. Bei dieser Reaktion (z. B. reversible Adsorption, kovalente Bindungsbildung) auftretende Änderungen von Kenngrößen der Schicht (z. B. Dielektrizitätskonstante) werden durch das Substrat registriert. Durch die Einstellung der Wechselwirkungseigenschaften der jeweiligen Schicht auf das im Einzelfall zu analysierende System wird die Entwicklung spezifischer Biosensoren ermöglicht.

Durch Betonung der anorganischen Seite des ORMOCER-Materials lassen sich auch wesentlich härtere Materialien in Form kleiner Partikel erzeugen. Zusammen mit der Möglichkeit, eine unter Licht oder UV-Bestrahlung aushärtende organische Komponente einzubauen, bieten sich damit auch Substitutionen im Dentalbereich an, z. B. der Ersatz von Amalgamzahnfüllungen. Dabei läßt sich eine herausragende Eigenschaft dieser Materialgruppe nutzen, nämlich die erstaunlich hohe Kratzfestigkeit und Abriebbeständigkeit (9).

Die Kombination von Porosität, gezielter Gestaltung der Oberflächeneigenschaften mit Wechselwirkungen zu speziellen Molekülen sowie biologischer Verträglichkeit legt die Entwicklung eines Depotwerkstoffes für kontrollierte Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen nahe. Die schonenden Herstellungsbedingungen beim Sol-Gel-Prozeß erlauben es, auch sehr empfindliche Wirkstoffe direkt bei der Synthese in poröse Materialien einzubringen. Als Fixierungsprinzip kommen unterschiedliche Wechselwirkungen (z. B. Säure/Base- oder hydrophobe Wechselwirkungen) oder auch das sogenannte Gel-Entrapment, d. h. der Einschluß in das poröse Gelgerüst, in Frage. Durch entsprechende Gestaltung des Gefüges kann die Freisetzung des Wirkstoffes in der gewünschten Geschwindigkeit gesteuert werden. Diese Möglichkeit der gezielten Wirkstoffliberation läßt sich auch mit bereits diskutierten Anwendungen kombinieren. So ist die Einbindung eines Antibiotikums in eine Beschichtung für Implantatwerkstoffe denkbar, aus der es langsam innerhalb eines einstellbaren Zeitraumes wieder freigesetzt wird.

Literatur

- (1) B. Ilschner: Ullmanns Encykl. d. techn. Chem. 23 (1983) 511.
- (2) H. Schmidt: Inorg. and Organomet. Polymers; ACS Symp. Ser. 360 (1988) 333.
- (3) H. Schmidt: FhG-Berichte 1 (1984).
- (4) H.-H. Huang, R.H. Glaser, G.L. Wilkes: Am. Chem. Soc. (1988) 354.
- (5) H. Schmidt, O. v. Stetten, G. Kellermann, H. Patzelt, W. Naegele: RIA and rel. procedure in medicine (1982) 111.
- (6) G. Philipp, H. Schmidt: J. Non-Cryst. Sol. 63 (1984) 283-292.
- (7) H.E. Kompa, H. Franz, K.D. Wiedey, H. Schmidt, A. Kaiser, H. Patzelt: Ärztl. Kosmet. 13 (1983) 193.
- (8) H. Schmidt, A. Kaiser, H. Patzelt, H. Scholze: J. Phys. 43 (1982) C9-275.
- (9) K. Hofmann, A. Kaiser: Taschenb. f. Lackierbetr. (1988) 48.