

## ChinaBone

Calcium phosphate silicate-based ceramics for making advanced bone replacement materials

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Produktion der Zukunft, Produktion der Zukunft, 29. AS Produktion der Zukunft 2019 China CAS	<b>Status</b>	abgeschlossen
<b>Projektstart</b>	01.01.2020	<b>Projektende</b>	31.03.2023
<b>Zeitraum</b>	2020 - 2023	<b>Projektlaufzeit</b>	39 Monate
<b>Keywords</b>	3D-Printing, Lithography, Ceramics, Characterization, Bone Replacement Materials		

### Projektbeschreibung

Knochenkrankheiten und altersbedingte Verletzungen sind ein zunehmendes Problem in der heutigen Gesellschaft. Die Knochenregeneration mit autologem Knochen oder Allotransplantaten hat viele Nachteile. Alternative Strategien, insbesondere für hierarchische Knochenstrukturen, setzen Gerüste aus synthetischem, biokompatiblen Knochenersatzmaterial (bone replacement material, BRM) ein. Von besonderem Interesse sind BRMs, welche mittels 3D-Drucktechniken hergestellt werden können und so eine Möglichkeit zur maßgeschneiderten Formgebung bieten, um die speziellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten optimal zu versorgen. Eine additive Fertigungstechnologie (3D-Druck), nämlich das vom Projektleiter Lithoz etablierte LCM-Verfahren (Lithography-based Ceramic Manufacturing) wird in diesem Projekt zur Herstellung bioresorbierbarer keramischer Gerüste als BRMs eingesetzt. Ausgangsstoffe sind spezielle keramische Pulver, die vom Partner SICCAS (China) synthetisiert und aufbereitet werden. Diese Pulver sind bioaktiv und besitzen vielversprechende Eigenschaften um als leistungsfähiges Material für die Knochenregeneration zu fungieren. Um einen optimierten Herstellungsprozess zu erzielen wird ein dynamischer und iterativer Entwicklungsprozess im Austausch zwischen Produktion und Charakterisierung etabliert werden. Die Struktur-Material-Korrelation der resultierenden BRMs wird auf verschiedenen Längenskalen (mm bis atomarem Maßstab) durch fortschrittliche 3D-Bildgebungsverfahren wie Röntgen-Computertomographie, elektronenmikroskopische Untersuchungen, Ramanspektroskopie (MCL) sowie hochauflösende 2D-Transmissions-elektronenmikroskopie und Röntgenbeugung, durchgeführt von SICCAS, validiert werden. Darüber hinaus wird vom Partner MCL ein fortschrittlicher Bildanalyse-Workflow für die strukturelle Segmentierung poröser Strukturen entwickelt werden, wodurch eine verbesserte Darstellung der BRMs ermöglicht wird. Für die Biokompatibilitätstests (Uni Salzburg) wird der sich etablierende Hühnerei-Test (HET-CAM) gemeinsam mit kultivierten Zellen zur Beurteilung der Knochenbildung und des Knochenbaus durch Osteoblasten und Osteoklasten verwendet. Die Beurteilung der mechanischen Eigenschaften der gedruckten Keramiken auf der Makroskala wird schließlich von SICCAS durchgeführt werden; mechanische Eigenschaften und physikalisch-chemische Charakterisierung im  $\mu\text{m}$ - und  $\text{nm}$ -Maßstab werden durch MCL mittels Raman-Spektroskopie und Tip-enhanced Raman-Spektroskopie (TERS) durchgeführt. Ein finales Projektergebnis ist dann die optimierte Herstellung von biokompatiblen BRMs, die hierarchische Strukturen des natürlichen Knochens mit spezifischen Resorptionseigenschaften für den zukünftigen klinischen Einsatz nachbilden. Das Nachprojekt-Ziel (>2 Jahre) ist es, 3D-gedruckte BRMs durch das LCM in präklinischen Modelle zu verwenden, um deren

Wirkung und Stabilität nachzuweisen. Langfristiges Ziel ist dann die Herstellung von patientenspezifischen Implantaten zu erschwinglichen Kosten und in kurzen Vor- und Durchlaufzeiten.

## **Abstract**

Bone pathology and age-related injuries are an increasing concern. Bone restoration using autologous bone or allografts have major drawbacks. Alternative strategies especially for hierarchical bone structures employ scaffolds made of synthetic, biocompatible Bone Replacement Material (BRM). Even more desirable would be BRM materials that can be 3D-printed, thus providing means for specific shaping, fitting the patient's needs and intrinsic properties to optimally restituting the lost bone. Additive manufacturing (AM) technologies such as Lithography-based Ceramic Manufacturing (LCM), which has been established by project leader Lithoz (Austria), will be used in this project to produce bioresorbable BRM ceramics. Starting materials will be silicon-containing powders synthesized, refined and purified by partner SICCAS (China). These are bioactive and promising for bone regeneration. For an optimized manufacturing process, a dynamical iterative exchange process between production and characterization needs to be established. The structure - material correlation of the resulted BRM prints will be validated on different length scales (mm to atomic scales) through advanced 3D imaging methods, such as micro-X-ray computed tomography ( $\mu$ XCT), nano-scanning electron microscopy/focused ion beam (nano-REM/FIB) tomography, Raman spectroscopy (performed by MCL), as well as 2D high resolution transmission electron microscopy (TEM) and X-ray diffraction (XRD), performed by SICCAS. In addition, a stringent guidance by establishing advanced image analysis workflow for the structural segmentation of porous structures permissive for enhancing the osseous functionalities of BRM will be established by partner MCL. For the bio-compatibility testing (Uni Salzburg) the developing hen's egg test (HET-CAM) and cultivated cells to assess bone formation and remodeling by osteoblasts and osteoclasts will be used. The mechanical testing will be performed on the macro scales by SICCAS. Mechanical property and physico-chemical characterization on  $\mu$ m and nm scale will be done by MCL using Raman spectroscopy and tip-enhanced Raman spectroscopy (TERS). A final project outcome is the optimized production of biocompatible advanced BRMs emulating hierarchical structures of natural bone with specific resorption characteristics for future clinical use. The past-project goal (>2 years) is to graft 3D-printed BRM by LCM into preclinical models to prove efficacy and stability. The long-term goal is production of truly patient-specific implants at affordable costs and short lead times.

## **Projektkoordinator**

- Lithoz GmbH

## **Projektpartner**

- Universität Salzburg
- Materials Center Leoben Forschung GmbH