

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten  
der Universität Würzburg

Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde

Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. B. Klaiber

**3D-Pulverdruck von Calciumphosphat-Keramiken  
mit polymeren und anorganischen Bindersystemen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Michael Klarner  
aus Köln, Deutschland

Würzburg, März 2009

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. Uwe Gbureck

**Korreferent:** Prof. Dr. Dr. Alexander C. Kübler

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2009**

**Promovend ist Zahnarzt**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>KENNTNISSTAND</b>	<b>4</b>
2.1	Biologie des Knochens	4
2.2	Knochenersatzwerkstoffe	4
2.3	Calciumphosphate als Knochenersatzwerkstoffe	6
2.4	Applikationsformen von Calciumphosphaten	7
2.5	Gesinterte Calciumphosphate	8
2.6	$\beta$ -TCP als Knochenersatzwerkstoff	8
2.7	Calciumphosphat-Zemente (CPC)	10
2.8	Tissue Engineering	11
2.9	Rapid-Prototyping (RP) Verfahren	12
2.9.1	Abtragende Verfahren	13
2.9.2	Stereolithographie	13
2.9.3	Fused Deposition Modelling (FDM)	14
2.9.4	Selective Laser Sintering (SLS) / Selective Laser Melting (SLM)	15
2.9.5	3D-Pulverdruck	16
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODE</b>	<b>22</b>
3.1	Formgebung durch 3D-Drucken	22
3.1.1	Funktionsweise des Druckers	22
3.1.2	Druckereinstellungen	24
3.1.3	Pulver-Binder-Systeme	24
3.1.4	Herstellung von $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver	25
3.1.5	Herstellung von TTCP-Pulver	25
3.1.6	Herstellung von Pulver mit 1,8mol bzw. 1,7mol Calciumhydrogenphosphat und 1mol Calciumcarbonat	26
3.2	Charakterisierung	26
3.2.1	Mechanische Eigenschaften	26
3.2.2	Phasenanalyse durch Röntgendiffraktometrie (XRD)	27
3.2.3	Bestimmung der spezifischen Oberfläche	28
3.2.4	Rasterelektronenmikroskop - Aufnahmen	28

3.2.5	Minimaler Tunneldurchmesser.....	28
3.2.6	Errechnete Porosität .....	30
3.2.7	Weitere Charakterisierungsmethoden .....	30
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
4.1	Eigenschaften verschiedener Pulver-Binder-Systeme .....	31
4.1.1	Auswirkung von hydrophilen organischen Zusätzen.....	31
4.1.2	Binderabgabe des Druckkopfes.....	32
4.2	3D-Druck von $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver mit Phosphorsäure .....	33
4.3	3D-Druck von organisch modifiziertem $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver mit Phosphorsäure .....	37
4.3.1	Verschiedene organische Zusätze.....	37
4.3.2	Druck mit 5%CM-Cellulose .....	37
4.3.3	Druck mit 2% Polyacrylsäure .....	38
4.3.4	Druck mit 2% Hydroxyethyl-Methyl – Cellulose .....	38
4.3.5	Druck mit Hydroxypropyl-Methyl – Cellulose .....	39
4.4	Herstellung phasenreiner $\beta$ -TCP-Strukturen mit $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver .....	41
4.4.1	$\alpha/\beta$ -TCP-Pulver und Citronensäure .....	41
4.4.2	$\alpha/\beta$ -TCP-Pulver und HPM - Cellulose mit wässrigem Binder.....	43
4.5	Herstellung phasenreiner $\beta$ -TCP - Strukturen mit TTCP/Calciumhydrogenphosphat - Pulver und Citronensäure .....	46
4.6	Herstellung phasenreiner $\beta$ -TCP-Strukturen mit Ca/P > 1,5 und H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> .....	50
4.6.1	Druck mit 1,8mol Calciumhydrogenphosphat und Phosphorsäure .	51
4.6.2	Druck mit 1,7mol Calciumhydrogenphosphat und Phosphorsäure .	53
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>61</b>
5.1	Synthesestrategien .....	62
5.2	Druckqualität und Auflösung.....	64
5.3	Mechanische Eigenschaften.....	65
5.4	Ausblick .....	67
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>71</b>

## Abkürzungen

CAD	Computer aided design
CAM	Computer aided manufacturing
CaHPO <sub>4</sub>	Calciumhydrogenphosphat
CaCO <sub>3</sub>	Calciumcarbonat
CaP	Calciumphosphat(e)
CPC	Calciumphosphat-Cement
CPP	Calciumpyrophosphat
DCPA	Calciumhydrogenphosphat (Monetit)
DCPD	Calciumhydrogenphosphat Dihydrat (Bruschit)
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Phosphorsäure
HA	Hydroxylapatit
HEMC	Hydroxyethylmethyl-Cellulose
HPMC	Hydroxypropylmethyl-Cellulose
PLA	Polylactic acid
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RP	Papid Prototyping
TTCP	Tetracalciumphosphat
TCP	Tricalciumphosphat
XRD	X-ray diffraction (Röntgendiffraktometrie)

## 1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Knochenersatzwerkstoffe werden für verschiedene medizinische Anforderungen entwickelt. Sie werden in Stoffe für lasttragende und nicht-funktionell belastete Defektversorgung unterteilt. Lasttragende Defekte befinden sich im skelettalen System des Bewegungsapparats, etwa bedingt durch Traumata oder medizinische Eingriffe. Sie erfordern primär stabile Implantate, die den Belastungen auch unter dynamischen Bedingungen standhalten und zwar langfristig oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem körpereigenes Gewebe die Funktion wieder aufnehmen kann. Beispiele hierfür sind metallische Werkstoffe (Titan, CoCr-Legierungen), deren Oberflächen für Gewebsintegration gezielt modifiziert werden [1]. Die Regeneration von körpereigenem Gewebe kann durch sekundäre Knochenersatzwerkstoffe gefördert und die Stabilität auf Dauer wieder vom Organismus übernommen werden. Nach Tumorresektion im Bereich der Mandibula gilt es als gängige Methode nach belastungs-stabiler Versorgung durch Titan-Platten zusätzlich das Gewebe mittels autologen Transplantaten plastisch zu rekonstruieren [2]. Dies führt zum zweiten Anwendungsgebiet. Primäre Anforderung an Knochenersatzwerkstoffe in nicht-funktionell kraftbelasteten Bereichen des Skeletts ist das bindegewebsfreie Anwachsen von Hartschubstanz ohne Fremdkörperreaktion. Zu wünschen wäre die Resorption des Implantats und Regeneration durch spezialisiertes körpereigenes Gewebe. Zum Einsatz kommen hier vorwiegend mineralische Werkstoffe aus Calciumorthophosphaten [3, 4], neben Biopolymeren wie nativem oder denaturiertem Kollagen [5] oder vollsynthetischen Polymeren aus degradierbaren Polymilchsäure / Polyglycolsäureblends [6, 7]. Neben der direkten Defektversorgung mit den genannten Werkstoffen, befindet sich auch die Gewebeanzucht *in vitro* mit anschließender Implantation der Strukturen in der Entwicklung. Dieser als Geweberegeneration (Tissue Engineering) bezeichnete Ansatz erfordert ebenfalls Werkstoffe, die als makroporöse Trägerstruktur (Scaffold) eine räumlich gezielte Besiedelung mit Zellen erlauben [8]. Neben der biologischen Kompatibilität mit dem Trägerwerkstoff, ist hierbei vor allem eine gerichtete Porenstruktur notwendig [9]. Gängige Herstellungstechniken poröser

Calciumphosphat-Strukturen für das Tissue Engineering umfassen die Sinterung von Calciumphosphat - Schlickern mit vollständig verbrennbaren [10, 11] oder bei Raumtemperatur auswaschbaren [12] Platzhaltern. Diese hinterlassen allerdings eine ungerichtete Porosität. Daneben sind verschiedene Ansätze zur Darstellung makroporöser Calciumphosphatkeramiken über eine Zementabbindereaktion beschrieben, etwa durch Verwendung von Mannitol- oder Eiskristallen als Porenbildner oder mit Hilfe Schaum bildender Zusätze [13-16].

Bei ausgeprägten Defekten ist die Formpassung des Implantates bisher unzureichend gelöst. Die Werkstoffe der Hersteller in Form von Zementpulver, Granulat oder Formkörper (Zylinder, Quader) müssen im klinischen Gebrauch dem Defekt angepasst werden. Dies benötigt Zeit, ergibt oft nur eine geringe Passgenauigkeit und wird somit nur bei kleineren Defekten eingesetzt. Das Anmischen von TCP Granulat mit Eigenblut oder plättchenreichem Plasma und anschließende Einbringung in den Defekt ist eine der gängigen Verarbeitungsmethoden [17]. Zementpasten werden ähnlich verarbeitet. Aktuelle Entwicklungen zu injizierbaren Werkstoffen eröffnen hier die Möglichkeit der minimalinvasiven Applikation [18-22] wie etwa in der Vertebroplastie oder Kyphoplastie [23-27]. Zur Knochenaugmentation werden Granulate in bereits gestützte Defekte eingebracht. Formkörper aus Calciumphosphat eignen sich für regelmäßige Defekte, etwa Bohrlöcher. Bei unregelmäßiger Defektausprägung muss der Werkstoff vor Einbringung mit Hilfe eines Skalpells in Form gebracht werden. In klinischen Langzeitstudien wurde gezeigt, dass  $\beta$ -Tricalciumphosphat-Granulate resorbiert und durch körpereigenen Knochen ersetzt werden können [28]

Für geometrisch anspruchsvolle Defekte wären Patienten-spezifische Individualimplantate wünschenswert. Eine Fertigung derselben durch traditionelle Verarbeitungstechniken, wie Schlickerguss oder Spanabhebender Bearbeitung gepresster Grünlinge gestaltet sich schwierig und würde die kosten- und zeitaufwendige Fertigung von Werkstoffmatrizen erfordern.

Vereinfachungen würden sich durch den Einsatz von Rapid Prototyping Technologie ergeben. Patientenspezifische 3D-Daten können von Computertomographien oder Kernspintomographien gewonnen werden. Mittels vorhandener Technik, welche im Bereich der Prototypen-Fertigung im Maschinen- oder Automobilbau Anwendung findet, könnten diese Daten einfach verarbeitet werden. Beispiele sind etwa der lagenweise Aufbau beliebig geformter Strukturen durch Stereolithographie, CAD-gesteuerte Schmelzextrusion, selektives Lasersintern oder 3D-Pulverdruck-Verfahren [29]. Eine Anwendung dieser Techniken auf die Herstellung von Individualimplantaten erfordert die Anpassung an biokompatible und für eine Defektversorgung im Knochenbereich geeignete Werkstoffsysteme, wie etwa Titan, Hydroxylapatit(HA) oder Tricalciumphosphat(TCP)-Keramiken. Entsprechende Ansätze sind Gegenstand aktueller Forschung. Beschrieben ist die Herstellung von Implantatstrukturen aus HA durch Lasersintern [30] oder 3D-Druck [31]. Auch andere Pulver-Binder-Systeme auf Tetracalciumphosphat(TTCP)-Basis wurden erprobt und hinsichtlich Biokompatibilität untersucht [32,33]. Kraniofaziale Knochendefekte wurden erfolgreich mittels individuellen CAD/CAM - gefrästen Titanimplantaten rekonstruiert [34].

Die vorliegende Arbeit hatte die Herstellung phasenreiner  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) - Implantate durch 3D-Pulverdruck zum Ziel. Variiert wurden hierbei die zum Druck verwendeten Pulver-Binder-Systeme. Als Verfestigungsmechanismen wurden hydraulisch abbindende Pulver-Binder-Systeme aus Tricalciumphosphat / Phosphorsäure bzw. Tetracalciumphosphat / Citronensäure untersucht, sowie der Zusatz quellfähiger Polymere zum Pulver, etwa Polyacrylsäure oder Hydroxypropylmethyl-Cellulose. Die gedruckten Strukturen wurden anschließend in Hinblick auf die zu erreichende Auflösung, die mechanischen Eigenschaften und die Zusammensetzung des Endproduktes verglichen.



## **2 KENNTNISSTAND**

### **2.1 Biologie des Knochens**

Histologisch gibt es zwei Arten von Knochen, die Spongiosa (ca. 20% des gesamten Skeletts) und die Kompakta (ca. 80% des gesamten Skeletts). Spongioser Knochen besitzt mit 50-90% Porosität etwa um ein 20faches weniger Druckfestigkeit als die Kompakta mit 10% Porosität. Die Knochenmasse setzt sich aus Zellen verschiedener Typen und extrazellulärer Matrix zusammen. Die Hauptkomponenten der extrazellulären Matrix sind nanokristalliner Hydroxylapatit (ca. 65-70%) und Kollagenfibrillen (Kollagen Typ1). Weiterhin kommen kleinere Mengen von Ionen (z.B. Magnesium, Fluorid, Carbonat) und verschiedenen Glykoproteine sowie Proteoglykane vor. Aufgrund der Affinität zu den Kollagenmolekülen lagern diese sich dem Kollagen an. Diese Verbundstruktur aus druckfesten Kristallen und zugfestem Kollagen verleiht dem Knochen seine hohe Stabilität.

Der Knochen unterliegt ständigen Umbau- und Umstrukturierungsvorgängen durch die Knochen-spezifischen Zellen. Osteoklasten, zu Monozyten gehörend, bauen die Knochenmatrix ab und Osteoblasten, welche sich von mesenchymalen Stammzellen ableiten, bilden diese erneut. Jährlich werden 4% der Kompakta und 28% der Spongiosa auf diese Art umgebaut und somit einer Materialermüdung vorgebeugt und kleinere Schäden repariert. Weiterhin wird so das Skelettsystem veränderten Beanspruchungen angepasst.

### **2.2 Knochenersatzwerkstoffe**

Es handelt sich um eine Untergruppe der Biowerkstoffe. Auf Grund der vielseitigen Einsatzgebiete von Knochenersatzwerkstoffen, müssen die Werkstoffe den Einsatzgebieten entsprechend verschiedenen Anforderungen genügen. Es gibt Werkstoffe, die zur Wiederherstellung nach Defekten genutzt werden, wie auch solche, die dazu genutzt werden das Knochenvolumen zu erhöhen um eine zukünftige Weiterversorgung möglich zu machen. In der Zahnheilkunde reicht gelegentlich das Knochenangebot für ein zukünftiges

Implantat nicht aus. Für diesen Zweck werden spezielle Knochenersatzmaterialien gebraucht, welche zu körpereigenem organisierten Knochen umgewandelt werden (Augmentation). Sie müssen also vom Körper verstoffwechselt werden können und zudem als Leitschiene für knochenbildende Zellen dienen (Osteokonduktivität). Im Gegensatz dazu werden zur Rekonstruktion von Last-tragenden Knochen Materialien benötigt, die eine hohe Primärstabilität aufweisen und auf Dauer den Beanspruchungen standhalten können. Ein schnell resorbierbares Material wäre für diesen Zweck nicht geeignet oder müsste zumindest initial von einem anderen Werkstoff entlastet werden.

Weiterhin können die Knochenersatzwerkstoffe auf Grund ihrer Herkunft eingeteilt werden:

- Xenogene (vom anderen Lebewesen stammend, z.B. denaturierter Rinderknorpel)
- Allogene (vom Lebewesen gleicher Spezies, z.B. Knochenspender)
- Isogen (zwischen histokompatiblen Individuen gleicher Spezies, z.B. Zwillinge)
- Autogen/autolog (vom Individuum selbst, z.B. Beckenkamm)
- Alloplastisch (synthetische Werkstoffe, z.B.  $\beta$ -TCP, Titan)

Bei xenogenen und allogenen Knochenersatzwerkstoffen wurde das Risiko einer immunologischen Abstoßung oder Krankheitsübertragung beschrieben [35, 36]. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Gruppe der alloplastischen Werkstoffe.

### 2.3 Calciumphosphate als Knochenersatzwerkstoffe

Nahe liegend für den Knochenersatz ist die Anwendung von Werkstoffen die den körpereigenen Stoffen entsprechen oder ähneln. Das menschliche Knochengewebe besteht aus verschiedenen Zelltypen und mineralisierter Extrazellulärmatrix, welche sich wiederum aus Kollagenfibrillen und anorganischen Stoffen zusammensetzt. Den Hauptbestandteil der anorganischen Stoffe bildet nanokristalliner Hydroxylapatit (HA) in dessen Kristallgitter Natrium, Magnesium, Carbonat, Fluorid und Chloridionen eingebaut sind, sowie aus geringen Mengen weiterer Calciumphosphate, wie Brushit oder Calciumpyrophosphat [37]. Aufgrund des Fehlens von Kollagen und somit geringer mechanischen Stabilität, eignen sich rein mineralische Knochenersatzwerkstoffe aus Calciumphosphaten nur für den Einsatz in nicht funktionell belasteten Bereichen. Beispielsweise im maxillo-facialen Bereich und der Orbitaregion. Sie wirken vor allem als Stütze für das Gewebe. Neben Volumenwerkstoffen werden Calciumphosphate auch als Beschichtungen auf metallischen Implantaten im Skelettsystem angewandt [38]. Vorteile ergeben sich hierbei durch das direkte und schnelle Anwachsen von Knochengewebe ohne die Bildung einer fibrillären Bindegewebsschicht, sodass eine kraftschlüssige Verbindung zwischen Implantat und Hartgewebe resultiert. Ebenso wird die Freisetzung von Ionen aus dem metallischen Implantat minimiert [39].

Die als Knochenersatzwerkstoffe eingesetzten Calciumphosphate sind meist alloplastischen oder xenogenen Ursprungs und leiten sich von der Orthophosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) ab, die als dreibasige mittelstarke Säure, je nach pH-Wert zu  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  und  $\text{PO}_4^{3-}$  Ionen und  $\text{H}^+$ -Protonen dissoziiert. Die pKs-Werte haben bei 18°C die Werte  $\text{pK}_1 = 1.96$ ,  $\text{pK}_2 = 6.92$  und  $\text{pK}_3 = 11.74$  [40]. Während bei  $\text{pH} = -0.5$  nahezu reine Phosphorsäure  $\text{H}_3\text{PO}_4$  vorliegt, ist bei  $\text{pH} = 2$  eine äquimolare Mischung an Phosphorsäure und Dihydrogenphosphat vorhanden. Mit zunehmendem pH-Wert nimmt das Mol-Verhältnis  $\text{H}_3\text{PO}_4 : \text{H}_2\text{PO}_4^-$  infolge der Verschiebung des Gleichgewichts ab. Es können sich drei

Reihen von Salzen bilden. Die wichtigsten Calciumverbindungen der Orthophosphorsäure sind in Tabelle 1 enthalten.

Verbindung	Summenformel	Ca/P Verhältnis	log(Ksp) bei 37 °C
Calcium-bis-dihydrogenphosphat Monohydrat (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	löslich
Calcium-bis-dihydrogenphosphat (MCPA)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.5	löslich
Calciumhydrogenphosphat Dihydrat (DCPD, Bruschit)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.0	6.63
Calciumhydrogenphosphat (DCPA, Monetit)	$\text{CaHPO}_4$	1.0	7.04 [41]
Octacalciumphosphat (OCP)	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33	95.9 [42]
$\alpha$ -Tricalciumphosphat ( $\alpha$ -TCP)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	25.5*
$\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	29.5 [43]
Hydroxylapatit (HA)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	1.67	58.6 [44]
Tetracalciumphosphat (TTCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2^\circ$	2.0	37.4 [45]

**Tabelle 1:** Löslichkeitsprodukt und Summenformel verschiedener Calciumphosphate

Yamada et al. zeigten im Tierversuch jedoch, dass reines  $\beta$ -TCP trotz höherer Löslichkeit schlechter resorbiert wurden als ein biphasisches Calciumphosphat mit einem HA/TCP Verhältnis von 25/75. Bei einem HA/TCP Verhältnis von 75/25 traten hingegen keine Resorptionslakunen auf [46].

## 2.4 Applikationsformen von Calciumphosphaten

Calciumphosphat-Werkstoffe finden in unterschiedlicher Applikations-Form als Biomaterial Anwendung. Neben gesinterten Formkörpern aus HA oder TCP [47], nanokristallinen HA-Pasten [48] und in Situ härtenden Zementen [49] werden vor allem Pulver und Granalien aus phasenreinem  $\beta$ -TCP und/oder HA klinisch angewandt [28]. Keiner dieser Werkstoffe genügt allen medizinischen Anforderungen. Mechanische Stabilität steht guter Applikationsfähigkeit und möglicher Formgebung gegenüber. Sehr gut resorbierbaren TCP Granulaten und HA-Suspensionen fehlt die mechanische Stabilität, da diese nur durch schwache Adhäsionskräfte, koagulierte Gewebsflüssigkeit oder mit Hilfe

weiterer Werkstoffe stabilisiert werden. Zur Stabilisierung können klinisch Membranen oder Titannetze verwandt werden [50]. Diesem Nachteil stehen die hervorragenden klinischen Erfolge in weitgehend gestützten Anwendungsgebieten gegenüber. Klinische Studien zeigen bei Anwendung von CeraSorb (Curasan AG, Kleinostheim) [28, 51] die Resorption des  $\beta$ -TCP-Granulates und das Entstehen von neu organisiertem Knochen an dem Applikationsort, welches eine hohe sekundäre Stabilität zur Folge hat. Dagegen besitzen abbindefähige Zemente aus Calciumphosphaten [52], welche am Applikationsort zu nanokristallinem HA oder Brushit aushärten, hinreichende Primärstabilität um auch an exponierten Defekten, wie etwa der Schädelkalotte, eingesetzt werden zu können. Allerdings macht es das gängige Verarbeitungsverfahren, wobei der Zement mittels eines Spatels angemischt und verarbeitet wird, schwer, geometrisch anspruchsvolle Defekte zu versorgen. Verfahren zur Herstellung von individuellen Implantaten mittels CAD und Rapid-Prototyping-Techniken befinden sich in der Entwicklung.

### **2.5 Gesinterte Calciumphosphate**

Aus Binder und Calciumphosphatpulver wird ein instabiler Grünling hergestellt. Dieser wird im anschließenden Sinterungsprozess bei sehr hohen Temperaturen zum eigentlichen Hydroxylapatit-Implantat mit hoher Festigkeit und geringer Porosität. Die hohe Schrumpfung während des verdichtenden Sintervorgangs macht die Herstellung von komplexen dimensionsgetreuen Strukturen schwer möglich. Rapid-Prototyping-Techniken können zur Herstellung des Grünlings herangezogen werden [31].

### **2.6 $\beta$ -TCP als Knochenersatzwerkstoff**

In der Literatur wurde der Knochenersatzwerkstoff  $\beta$ -TCP schon in den 70er Jahren beschrieben und findet heutzutage vielfach klinisch Anwendung. Am weitesten verbreitet ist  $\beta$ -TCP als Granulat [53-56]. Calc-i-oss™ ist ein Granulat der Firma Degradable Solution AG (Schweiz). Unter dem Handelsnamen Cerasorb® vertreibt die deutsche Firma Curasan (Kleinostheim, Deutschland)

die am weitesten verbreiteten  $\beta$ -TCP Knochenersatzwerkstoffe. Es sind Granulate in verschiedenen Größen und mit unterschiedlichen Porositäten verfügbar. Die ermöglicht die Anwendung für unterschiedliche Zwecke. Die einfachste Art der Anwendung ist das Auffüllen von vorgegebenen Knochenhöhlräumen, wie etwa nach Zystektomie. Weiterhin wird es augmentativ bei Alveolarkammdistraktion [57] oder Sinuslift [58] verwandt. Im Vergleich zu anderen Knochenersatzmaterialien zeigt sich, dass phasenreines  $\beta$ -TCP vollständig, aber etwas langsamer als autologer Knochen, resorbiert und durch eigenen Knochen ersetzt wird [59]. Neben der Anwendung im menschlichen Femur [60] wird auch die Anwendung als Matrix für das Tissue Engineering beschrieben [61]. Die Firma Curasan bietet mittlerweile auch Formteile wie Keile, Quader, Würfel oder Zylinder an [62]. Diese Formteile sind seit Oktober 2002 in Europa für die klinische Anwendung zugelassen. Die Makroporen besitzen Durchmesser zwischen 1000 und 1400 $\mu$ m, sollen eine Vaskularisierung und somit auch die Defektversorgung von größeren Defekten ermöglichen. Die Herstellung solcher Formteile kann über abtragende Verfahren oder 3D-Pulverdruck erfolgen [63]. Die Porosität dieser Körper unterscheidet sich bei diesen Herstellungsverfahren. Mit CNC-Maschinen gefräste Strukturen weisen Porosität von 25 Vol.-% auf. Dem gegenüber ist die Porosität von 35-40 Vol.-% der gedruckten Proben mit organischem Binder deutlich höher und demzufolge schneller resorbierbar. Die gefrästen Körper weisen jedoch mit etwa 110MPa gegenüber 3-4MPa eine höhere mechanische Stabilität auf. Die Dimensionstreue der in der Veröffentlichung von Peters et al. gedruckten Proben ist als schlechter zu bezeichnen. Beide Herstellungsverfahren sind für den Einsatz als Knochenersatzwerkstoffe zertifiziert. Zusammenfassend ist zu sagen, dass  $\beta$ -TCP ausgezeichnete Biokompatibilität besitzt, resorbiert wird und als Leitschiene zur Bildung neuen körpereigenen Knochens dient.

## 2.7 Calciumphosphat-Zemente (CPC)

Abbindefähige CPC werden ähnlich wie Gips verarbeitet. Nach dem Anmischen erfolgt die Insertion und Formgebung einhergehend mit dem Aushärten. Die Aushärtung erfolgt durch eine Lösungs- / Präzipitations - Reaktion auf Grundlage von spezifischen pH-Wert abhängigen Löslichkeiten der Calciumphosphate. Nach Vermischen mit der wässrigen Phase gehen die Reaktanden in Lösung und bilden gegenüber dem Produkt eine stark übersättigte Lösung, was wiederum das Ausfällen des Produktes zur Folge hat. Die dabei entstehende räumliche Verfilzung bewirkt ein stabiles Zementgefüge. Die Paste bestimmt über den pH-Wert die Zusammensetzung des Endproduktes. Nanokristalliner Hydroxylapatit bildet sich wenn der pH-Wert größer 4.2 ist. Ist der pH kleiner 4.2 bildet sich Brushit ( $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ). HA ist bei einem physiologischem pH von etwa 7.4 nur schwer löslich und muss deshalb durch Osteoklasten über einen langen Zeitraum hinweg von der Oberfläche her resorbiert werden. Bei guter Zugänglichkeit für Osteoklasten ist die Größe der spezifischen Oberfläche entscheidend für die Resorptionsgeschwindigkeit. Brushit hingegen kann unter physiologischen Bedingungen gelöst werden und wird folglich schneller resorbiert [64]. Hydroxylapatit-Zemente erreichen höhere Festigkeiten als Brushit-Zemente, wobei neben der Umsetzungsrate auch die Porosität und Beschaffenheit der Zementmatrices für die Festigkeit von CPC entscheidend ist (bedingt durch die Anmischflüssigkeit) [65]. Auf dem Markt befinden sich schon seit vielen Jahren eine Reihe von Calciumphosphat-Zement-Formulierungen, etwa Biobon (Biomet Merck) [66-68], Biopax (Mitsubishi Materials) [69, 70], BoneSource (Stryker-Leibinger) [71,72] oder Norian SRS (Synthes-Stratec) [73-76]. Bis auf wenige Ausnahmen, z.B. Chronos Inject der Fa. Mathys Medical (Brushit-Zement) [77], sind fast alle Zemente HA-bildend. Eine Implantatinfektion darf nicht riskiert werden. Damit die körpereigenen Abwehrmechanismen greifen können, muss die Durchblutung des Implantats gewährleistet sein. Deshalb beschränkt sich die Indikation auf Defektgrößen von weniger als  $25\text{cm}^2$ . Poren, die eine zügige Gefäßeinsprossung gewährleisten könnten, sind bei dieser Applikationsform bislang nicht realisiert.

## 2.8 Tissue Engineering

Hierbei handelt es sich um ein interdisziplinäres Forschungsfeld. Es wird versucht neue funktionsfähige Gewebe herzustellen. Man benötigt ein temporäres Gerüst um die optimalen Voraussetzungen für das Wachstum der Knochen-Bildenden Zellen zu schaffen. Das Gewebe kann unter optimalen Bedingungen in vitro angezüchtet werden und wird dann implantiert. Das Gerüst muss biokompatibel sein und sollte die Form des späteren Gewebes bestimmen. Durchgehende Poren zwischen 0,2-0,9mm sollen neue Gefäßeinsprossung begünstigen [78, 79]. Holly et al. [80] hingegen meinen ein Durchmesser von 1,2-2mm sei nötig um Gewebeneubildung zu bewirken. Weiterhin soll das Gerüst als Leitschiene für die Knochenbildung wirken (Osteokonduktivität) und wenn möglich sogar die Vorläuferzellen zur Differenzierung anregen (Osteoinduktivität) [81]. Die Oberfläche soll positiven Einfluss auf die, der Zell-Migration vorausgehenden, Bildung einer temporären Fibrin-Matrix haben und somit osteokonduktiv wirken [81]. Dies wird durch raue Oberflächen begünstigt [82]. Das Gerüst muss primär den mechanischen Belastungen standhalten und sollte idealer Weise erst nach Entstehung eines stabilen Gewebes an Eigenstabilität verlieren [83].

Als Werkstoffe werden neben Keramiken wie HA oder TCP auch natürliche oder synthetische resorbierbare Polymere beschrieben [78]. Keramische Werkstoffe eignen sich auf Grund ihrer Biokompatibilität sehr gut, jedoch werden beim Abbau hohe Konzentrationen an Calcium und Phosphat freigesetzt. Dies kann zum Absterben der Zellkulturen führen [84].



## 2.9 Rapid-Prototyping (RP) Verfahren

„Rapid Prototyping“ (PR) – Verfahren zählen zu den generativen Fertigungsverfahren und finden in nahezu allen Industriezweigen Anwendung. Mittels 3D-„Computer Aided Design“ (CAD) werden die Konstruktionsunterlagen erstellt. Im nächsten Schritt, dem „Computer Aided Manufacturing“ (CAM), werden die 3D-Daten mittels verschiedener Verfahren in ein Produkt umgesetzt. Es gibt kein standardisiertes Datenformat, jedoch findet bei den meisten Rapid-Prototyping-Techniken das SLT („Surface Tessellation Language“) - Datenformat Anwendung. Patientenspezifische 3D-Datensätze können aus Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) gewonnen und in weiteren CAD-Verfahren modifiziert werden [85]. Die Vielzahl der PR-Verfahren wird in additive und subtraktive Verfahren unterteilt.

Rapid Prototyping	subtraktiv		CNC-gestützte abtragende Verfahren	aus einem Festkörper wird das Produkt gefräst.	
	additiv/subtraktiv		Shape Deposition Manufacturing	Kombination zwischen CNC-Fräsen und Auftragenden Verfahren	
	additiv	flüssig	Photo-polymere	Stereolithografie (SLA oder STL)	durch Polymerisation per Laser entsteht aus einem flüssigen Körper schichtweise das Produkt
				Polyjet	in flüssiges Medium wird schichtweise erhärtender Binder aufgetragen.
			thermische Materialien	Multi-Jet-Modelling (MJM), Modelmaker	Düsen tragen schichtweise Material auf (Stützfunktion nötig).
				Fused Layer Modelling (FLM)	geschmolzenes Material wird mittels Düse an definierte Stellen abgegeben. (z.B. FDM der Firma Stratasys)
		Pulver		Selective Laser Sintering (SLS) / Melting (SLM)	im Pulverbett wird mittels Laser schichtweise das Produkt aufgebaut.
				3D-Powder-Printing	im Pulverbett wird mittels Binder schichtweise das Produkt aufgebaut.
		Schichten		Laminated Layer Modelling (LLM)	Schichten werden einzeln hergestellt und im zweiten Schritt aufeinander gesetzt. (z.B. LOM der Firma Helisys)

**Tabelle 2:** Unterteilung verschiedener Rapid-Prototyping - Verfahren

### 2.9.1 Abtragende Verfahren

Die Maschinen der subtraktiven RP - Verfahren werden unter dem Begriff „Computerized Numerical Control“ (CNC) zusammengefasst. Das Produkt entsteht aus einem Rohling durch Materialabtrag. Meist werden CNC-Fräsmaschinen eingesetzt. Weiter Möglichkeiten bieten Dreh- und Graviermaschinen. CNC-Maschinen finden neben RP auch in der Serienproduktion Anwendung. Nahezu jedes Material ist zu verarbeiten. In der Zahnmedizin werden verschiedene CNC-Verfahren zum Herstellen von prothetischen Versorgungungen genutzt. Fortschrittliche Dental-Systeme bestehen aus Scanner, Verarbeitungseinheit und Fräsmaschine und produzieren Restaurationen mit einer mittleren Abweichung von weniger als 70µm zum Restaurationsobjekt [86].

Abtragende Verfahren haben den Nachteil, dass jeder abzutragende Punkt von dem Werkzeuge erreicht werden muss. Probleme entstehen bei konkaven Stellen des Objektes oder



**Abbildung 1:** Querschnitt einer kaum per CNC-Technik zu konstruierenden Kugel mit innerem Hohlraum

bei schwerer Zugänglichkeit für das abtragende Werkzeug, wie in Abbildung 1 gezeigt. Die Genauigkeit ist zudem durch die Dimension des Schleifkörpers limitiert.

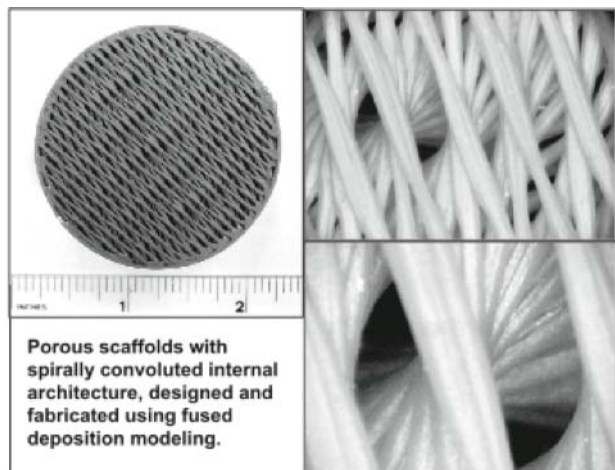
### 2.9.2 Stereolithographie

Die Stereolithographie (STL) zählt zu den ältesten und meist angewandten Verfahren in der Industrie. Flüssige Ausgangsstoffe werden mit einem Laserstrahl durch Photopolymerisation gezielt verfestigt. Mögliche Werkstoffe sind somit Harze [87]. Biokompatible Implantate können nur indirekt hergestellt werden. Chu et al. stellten mittels SLT individuelle Epoxidharz-Formen her, in welche eine fließfähige Hydroxylapatit-acrylat-Suspension gegossen wurde [88]. Die anschließende thermische Behandlung bei 85°C hat eine Polymerisation des Acrylates zur Folge und führt zu einem form-stabilen Gebilde. Während des Sintervorgangs werden die organischen Anteile durch

Pyrolyse entfernt. Dies geht mit einer Schrumpfung von etwa 26% einher. Es konnten Körper mit zusammenhängenden Kanälen zwischen  $366\mu\text{m}$  und  $968\mu\text{m}$  und einer Porosität von 26-52% hergestellt werden. A. Woesz et al. stellten in einem ähnlichen Verfahren HA-Gerüste mit Kanäle von etwa  $450\mu\text{m}$  Durchmesser her und beobachteten ein gutes Wachstum von MC3T3-E1 Zellen (Mäuse-Osteoprogenitorzellen) an der HA-Oberfläche dieser Tunnel [89]. Da mit Hilfe von RP-Technik nur das Gerüst hergestellt werden kann, ist diese Technik zeitintensiver und aufwendiger als andere direkte RP-Techniken.

### 2.9.3 Fused Deposition Modelling (FDM)

Das Produkt wird durch definierten Auftrag von Material hergestellt. Der thermoplastische Werkstoff wird erhitzt und verflüssigt sich. In dieser Form appliziert eine Düse das Material tröpfchenweise. Die hohen Temperaturen schränken die Auswahl der verwendbaren biologischen Materialien besonders in der Medizintechnik



**Abbildung 2:** PP-TCP-Körper,  
Quelle: Samar et al.

stark ein [29]. Ein dennoch geeigneter Werkstoff wäre Polycaprolacton (PCL) mit einem Schmelzpunkt von  $60^{\circ}\text{C}$ . Zudem ist PCL biokompatibel und resorbierbar. Zein et al. gelang es auf diese Weise wabenförmige Körper mit Tunneldurchmessern von  $160-770\mu\text{m}$  zu erstellen [90]. Die Druckfestigkeiten liegen abhängig von der Porosität zwischen  $4-77\text{MPa}$ .

Samar et al. stellten ebenfalls wabenförmige poröse Implantate her, jedoch aus Polypropylen-Tricalciumphosphat (PP-TCP) - Kompositen [91]. Als Ausgangsmaterial dienten Pellets aus einer homogenen Mischung von TCP und Polypropylen (PP). Die Strukturen zeigten Porositäten von 36%, 48% und 52%, die spezifische Dichte lag bei  $0,82-0,59\text{ g/cm}^2$  und die durchschnittliche

Porengröße betrug  $160\mu\text{m}$ . Bei geringster Porosität von 36% konnten Druckfestigkeiten von ca.  $12,7\text{MPa}$  erreicht werden. Bei in-vitro Versuchen über einen Zeitraum von zwei Wochen zeigten diese Proben gute Biokompatibilität.

### 2.9.4 Selective Laser Sintering (SLS) / Selective Laser Melting (SLM)

Die „Selective Laser Sintering“ ähnelt vom Prinzip her dem 3D-Pulverdruck. Schichtweise baut hier der Laser in einem Pulverbett das Produkt auf. Der Laser bringt das Pulver punktweise zum schmelzen oder leitet eine thermische Reaktion ein. Aus dem Verschmelzen mehrere Partikel entsteht das Produkt. Diesen entsprechenden Temperaturbereich beschreibt der  $T_g$ -Wert. Ist eine Schicht fertig wird die nächste Schicht Pulver mit definierter Dicke aufgetragen. Je nach Energie des Lasers können eine Vielzahl an Materialien verwendet werden [29]. Auch Calciumphosphat-Keramiken lassen sich mittels SLS herstellen. Eine Möglichkeit ist das Pulver mit Polymerbinder, welcher einen  $T_g$ -Wert von  $55,5^\circ\text{C}$  besitzt, zu modifizieren. Auf diese Weise gelang es Vail et al. einen Implantat-Grünling mit durchgehenden hexagonalen Poren herzustellen [30]. Dieser wurde im weiteren Verfahren zur Erhöhung der Dichte mit Calciumphosphatlösung infiltriert und abschließend gesintert. Entscheidend für die Sinterschrumpfung war die vorherige Infiltration. Schrumpfungswerte von  $1,6 \pm 0,3\%$  in x-y-Ebene und  $3,0 \pm 0,5\%$  konnten bei 12%iger Calciumphosphatlösung erreicht werden. Die Druckfestigkeit lag bei dieser Herstellungsmethode bei  $48,3 \pm 7,3\text{MPa}$ . C. K. CHUA et al. benutzten Polyvenyl-Alkohol (PVA) als Zusatz zu Hydroxylapatit-Pulver [92]. PVA (Aldrich Chemical Company, Inc.) besitzt einen  $T_g$ -Wert von  $58$  und  $85^\circ\text{C}$ , die Korngröße betrug  $50-100\mu\text{m}$  und zeigt gute Biokompatibilität. Polyetheretherketone (PEEK) ( $T_g \approx 143^\circ\text{C}$ ) können in Mischung mit HA benutzt werden [93]. PCL (Polycaprolactone) und PLLA (poly-L-lactic-acid) sind ebenfalls Materialien die via SLS erfolgreich verarbeitet werden können [93]. Marktreife SLM - Verfahren zum Herstellen von Metallelementen aus Cobalt-Chrom-Legierungen werden von Firmen wie Bego und Infinident bereits angewandt [94]. Die Verwendung von reinen Calciumphosphaten und anderen rein anorganischen Werkstoffen ist noch nicht beschrieben.

2.9.5 3D-Pulverdruck

Ähnlich dem Selective Laser Sintering wird das Produkt schichtweise aus Pulver aufgebaut. Die Verfestigung der Pulverpartikel geschieht allerdings nicht durch die thermische Aktivierung per Laser sondern durch die definierte Abgabe von Binder. Verschiedene 3D-Pulverdrucker sind auf dem Markt erhältlich. Die Binderabgabe kann über handelsübliche Druckköpfe erfolgen. Mit der Entwicklung eines speziellen Druckkopfes für den Pulverdruck beschäftigten sich Sachs et al. [95]. Die Schichtdicke muss so gewählt werden, dass ein Verbund zwischen den einzelnen Schichten entsteht. Es kommen prinzipiell verschiedene Verbundmöglichkeiten in Betracht.

	Arbeitsgruppe	Pulver	Flüssigkeit	Nachbehandlung
organische Verfestigung	Lee et al.	TCP + „arabic gum“ + Cellulose	wässrig (ZB7™)	Sintern (1200 bzw. 1300°C)
	Seitz et al.	HA + V5.2 + V12	Wasser + Schelofix	Sintern (1350°C)
	Chumnanklang et al.	HA + Maltodextrin	wässrig	
	Roy et al.	HA	PAS	1400°C
	Simon et al.	TCP + PLGA	Keine Angaben	keine Angaben
	Simon et al.	Poly-DTE-carbonate	Keine Angaben	keine Angaben
anorganische Verfestigung	Schnabelrauch et al.	TTCP + TCP	Citronensäure	Sintern (vers. Temp.)
	Gbureck et al.	TCP	Phosphorsäure	Nachhärten und Sintern

**Tabelle 3:** Pulverdrucksysteme in der Literatur

- Organische Verbindungen führen zur Verfestigung beim Druck

Polymere führen zusammen mit einem wässrigen Binder zu einem festen Gefüge. Dieser „Verkleisterung“ liegen zwei Reaktionen zu Grund. Zum einen erfolgt eine chemische Reaktion zwischen Wasser und dem Polymer. Es kommt somit zur Hydratbildung. Zum anderen verquellen die Polymere im wässrigen Medium. Bei polymeren Pulver-Binder-Systemen werden dem Pulver Polymere zugesetzt, welche beim Druck mit wässrigem Binder zu einer primären Stabilität des Objektes führen. Somit ist die Zusammensetzung des anorganischen Pulvers für die Verfestigung nur sekundär entscheidend. Nach dem Druck muss meist eine Trocknungszeit eingehalten werden. Seitz et al. [31] produzierten, wie bereits erwähnt, ein Implantat aus Hydroxylapatit über 3D-Drucken mit modifiziertem Hydroxylapatit-Pulver und einer Polymerlösung als Binder. Der Binder bestand aus Wasser mit 10 bzw. 14% Schelofix (Friedrich-Baur-Institut, Bayreuth). Dem Pulver wurde V5.2 und V12 (Friedrich-Baur-Institut, Bayreuth) beigelegt. Durch Sintern des Grünkörpers bei 1250°C wird der Polymerbinder pyrolysiert und das Implantat bekommt die notwendige mechanische Festigkeit und Stabilität. In den gedruckten Strukturen liegt der minimale Durchmesser der erzeugten Kanäle bei 450µm. Die minimale Wandstärke beträgt 330µm. Durch Sinterung der Strukturen tritt eine Schrumpfung von 18 bis 20% auf und die Druckfestigkeit erreicht einen Wert von  $21.2 \pm 2.2$ MPa.

„Arabic gum“ (Merck) und Cellulose („medium fibers“, Sigma) dienten Lee et al. als Zusatz zum TCP-Pulver [96]. Es wurden zwei Pulver mit 15 bzw. 5% Celluloseanteil getestet. Der Gehalt an „arabic gum“ blieb mit 20% konstant. Um die Pyrolyse einzuleiten wurden die gedruckten Proben für eine Stunde auf 700°C erhitzt und anschließend für 3 Stunden bei 1200 bzw. 1300°C gesintert. Die gesamte Porosität variierte zwischen 60 und 75%. Ein höheres Binder-Volumen-Verhältnis hatte eine geringere Porosität der gedruckten und gesinterten Proben zur Folge. Das Pulver mit 75% TCP wies gegenüber dem 65%-igen Pulver geringere Porosität auf. Bei maximalem Binder-Volumen-Verhältnis und 1300°C Sintertemperatur wiesen die Proben Druckfestigkeiten von bis zu 2,99 MPa auf. Das E-Modul betrug 0,151GPa. Es wurden keine

durchgehenden Kanäle gedruckt. Chumnanklang et al. stellten aus Hydroxylapatit, Maltodextrin (Shandong Duqing, Inc., China) und Wasser fünf Pulver her (Tabelle 4) [97].

Mischung	HA/ Maltodextrin	Maltodextrin/ Wasser	HA/Wasser	durchschnittliche Partikelgröße (µm)
1	5,36	1,59	8,52	38
2	2,39	6,33	15,13	65
3	1,79	7,12	12,74	67
4	1,07	10,13	10,84	79
5	1,07	13,24	14,17	83

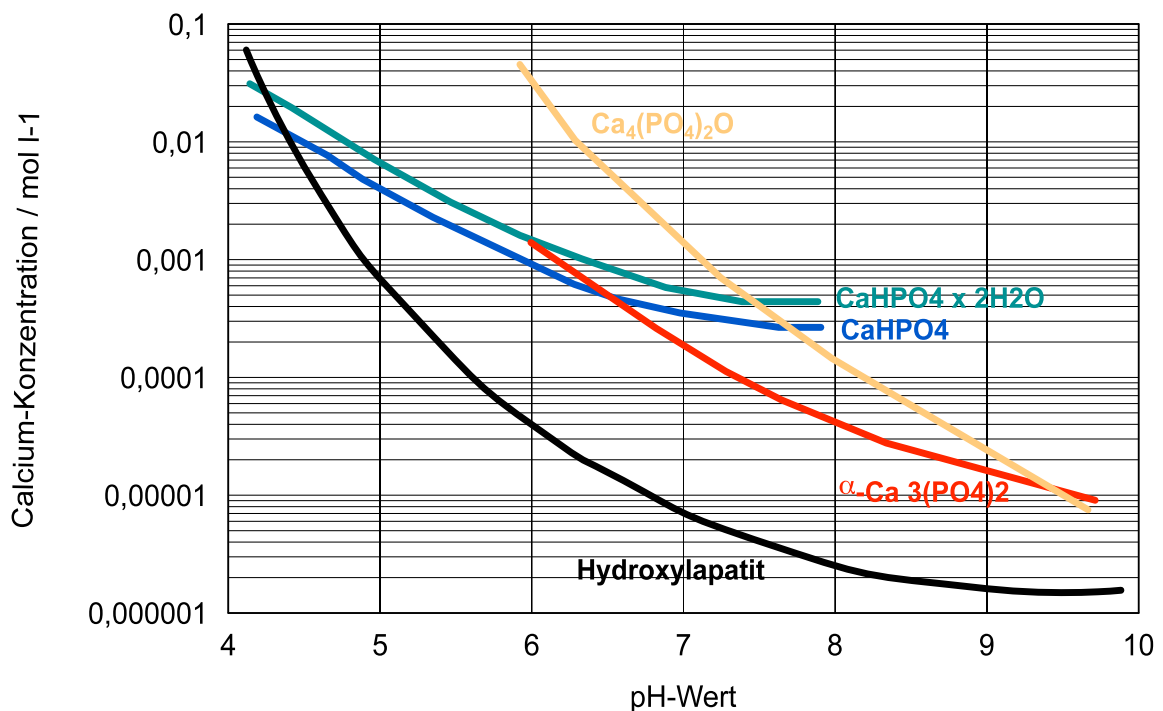
*Tabelle 4: Formulierungen für sprüh-getrocknete HA-Maltodextrin-Partikel*

Der Maltodextrinanteil der sprüh-getrockneten Partikel variierte zwischen 16 und 52%. Um verschiedene Partikelgrößen zu erzeugen wurde der Wasseranteil ebenfalls variiert. Ein höherer Wasseranteil hatte kleinere Partikelgrößen zur Folge. Die Mittlere Partikelgröße konnte so zwischen 38 und 83µm variiert werden wobei die kleinsten Partikel nicht für den 3D-Druck geeignet waren. Die gedruckten und für 3 Stunden bei 1300°C gesinterten Proben wiesen Porositäten zwischen 59 und 64% auf, wobei höhere Partikelgrößen geringere Porositäten zur Folge hatte. Die Interpretation ist in Frage zu stellen, da kein konstantes HA/Maltodextrin - Verhältnis zugrunde liegt. Die maximalen 3-Punkt-Biegefestigkeiten von ungesintert 0,75MPa und gesintert 1,4MPa weisen die Proben mit höchstem Maltodextrin/Wasser - Verhältnis auf. Wiederum zu beachten ist das variiierende HA/Maltodextrin - Verhältnis.

T. D. Roy et al. benutzten Polyacrylsäure in wässrigem Binder (PAS, Acumer 1510, Rohm and Haas Corp., Philadelphia, PA) und druckten auf HA-Pulver mit mittlerer Partikelgröße von 40µm [98]. Mit Polylactic/glycolic-acid (PGLA) und Poly(DTE-carbonate) beschreibt Simon et al. weitere Möglichkeiten der Gerüsterstellung mittels 3D-Druck [99]. Der Gebrauch von organisch löslichen Bindern kann zu Problemen führen weil sie mit den Plastikteilen des Druckers reagieren oder nur schwer aus dem gedruckten Gegenstand zu entfernen sind.

- anorganische Verbindungen führen zur Verfestigung beim Druck

Das Prinzip welches der zweiten Gruppe an Pulverdruck-Systemen zu Grunde liegt ist das einer hydraulischen Abbindereaktion bei Reaktion der Pulverkomponente mit der Binderflüssigkeit. Tetracalciumphosphat (TTCP) wird in einigen anorganischen Knochenzementen als reaktive, die Aushärtung bewirkende Komponente verwendet und ist daher auch als Bestandteil von Pulver-Binder-Systemen für das 3D-Printing von potentiellm Interesse.



**Abbildung 3:** Löslichkeit der Calciumphosphate in Abhängigkeit des pH-Wertes [37]

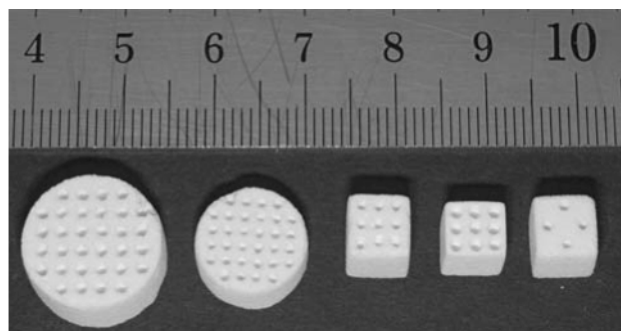
Aus der Literatur ist bekannt, dass TTCP mit Wasser unter Bildung von Hydroxylapatit reagiert, allerdings verläuft die Hydrolyse bei Raumtemperatur relativ langsam [100]. Die Aushärtungszeit mit wässrigem Binder mit 10-40Ma% Citronensäure kann auf bis zu 0,5min gesenkt werden und selbst bei nur 10% Citronensäure liegt die Aushärtungszeit bei nur 3min [101]. Phosphorsäure, Schwefelsäure und Milchsäure verkürzen die Aushärtungszeit ebenfalls, jedoch nicht in dem Maß der Citronensäure. Schnabelrauch et al. [32] beschreiben den Druck mit TTCP und Citronensäure. TTCP wird durch eine Festkörperreaktion



einer äquimolaren Mischung von Calciumcarbonat (Fluka, Schweiz) und Calciumhydrogenphosphat (Riedel-de-Haen, Deutschland) bei 1400°C für 6 Stunden hergestellt. Anschließend wird der Sinterkuchen bei Raumtemperatur abgeschreckt und das XRD zeigt nur noch Rückstände von Calciumoxid und  $\alpha$ -TCP. Es wurden zwei Pulver hergestellt. Zum einen 30% TTCP mit 70%  $\beta$ -TCP und zum anderen 30% TTCP mit 70% Calciumsulfat-Dihydrat (Fluka). Als Flüssigkeit diente jeweils 25%ige Citronensäure. Zur Nachbehandlung wurden die Proben bei verschiedenen Temperaturen gesintert. Es konnten durchgehende Kanäle von etwa 500 $\mu$ m Durchmesser gedruckt werden. Die Nachbehandlung für 6 Stunden bei 1200°C hatte beim TTCP-TCP-Gemisch 14,5% Schrumpfung zur Folge. Die Porosität der Proben liegt bei 36%, die Druckfestigkeit beträgt 1,3  $\pm$  0,1 MPa und das XRD zeigt neben HA auch TTCP- und Calciumoxid-Peaks. Durch Steigerung der Sintertemperatur auf 1400°C können Druckfestigkeiten von 4,3  $\pm$  0,3 MPa erreicht werden. Die mit TTCP und Calciumsulfat-Dihydrat gedruckten Proben weisen ungenügende mechanische Stabilität auf (Druckfestigkeit 0,1MPa).

Die Herstellung von Calciumpyrophosphat (CPP) Gerüsten wird von Gbureck et al. beschrieben [102]. Als Pulver wird gemahlenes Tricalciumphosphat mit einer mittleren Partikelgröße von 30 $\mu$ m verwendet. Zur Herstellung werden Calciumcarbonat und Monetit von Merck (Darmstadt, Deutschland) verwendet.

Als Druckflüssigkeit wird Phosphorsäure in Konzentrationen von 5-30% verwendet. Die Schichtdicke wird auf 0,1mm, das Binder-Volumen-Verhältnis auf 0,28 für die Hülle und 0,14 für den Kern eingestellt.



**Abbildung 4:** CPP-Gerüste

Die Reaktion von Phosphorsäure mit TCP hat Brushit zur Folge. Die Druckfestigkeit der gedruckten ungesinterten Prüfkörper ist abhängig von der Phosphorsäure-Konzentration. Durchgängige Porendurchmesser von weniger als 1mm konnten gedruckt werden. Druckfestigkeiten von 5 MPa werden bei

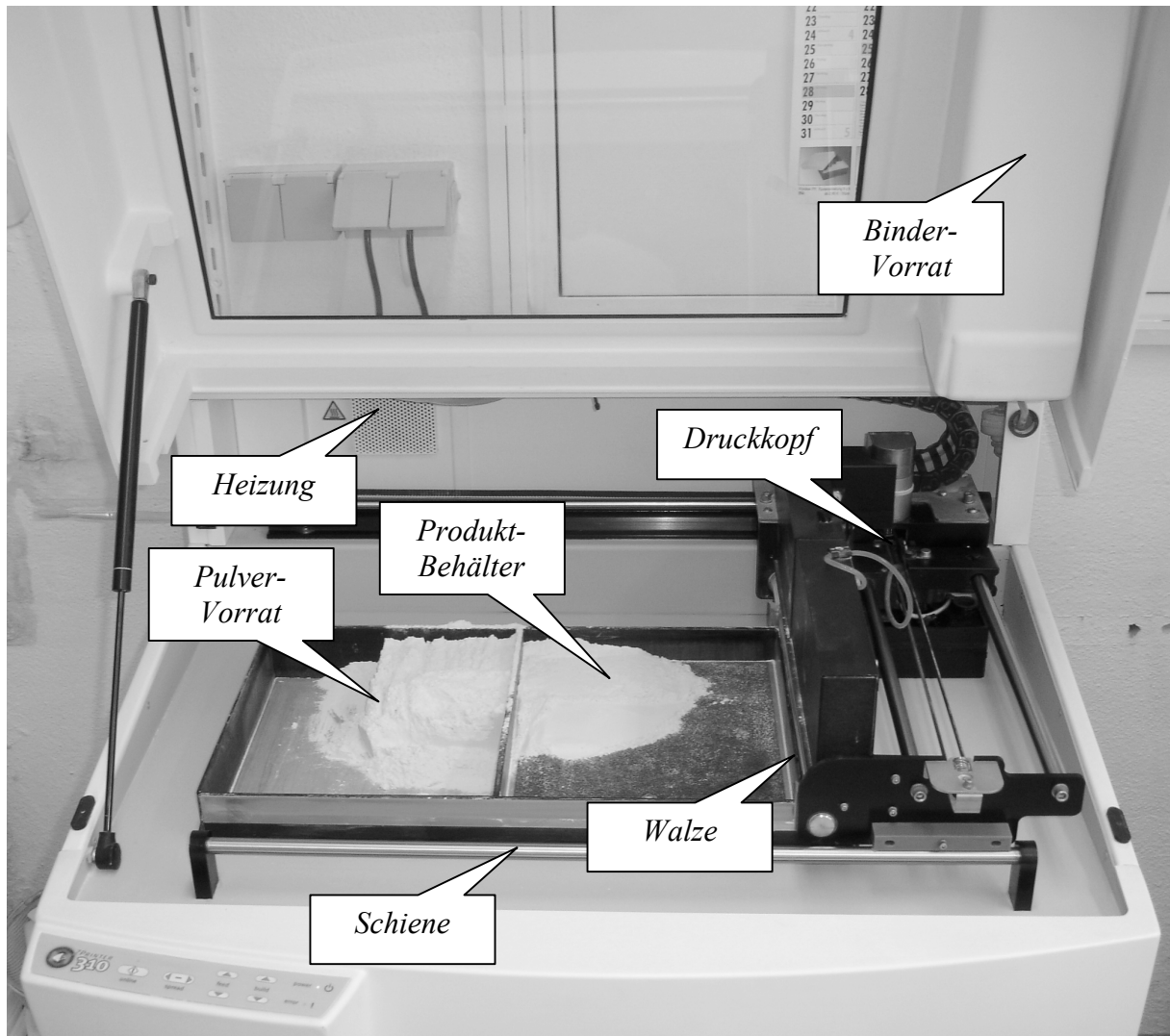
5% Phosphorsäure erreicht. Eine Steigerung der Konzentration hat höhere Festigkeiten zur Folge. 30% Phosphorsäure ergibt eine mittlere Druckfestigkeit von etwa 9MPa. Zudem wurden weitere Nachbehandlungsmöglichkeiten durchgeführt. So hat etwa ein Sinterungsprozess bei 1250°C zur Folge, dass weniger Bruscht und dafür mehr CPP nachgewiesen wird. Druckfestigkeiten von bis zu 40MPa können durch Kombination aus Nachätzen mit Phosphorsäure und Sintern erreicht werden. Die Biokompatibilität der gedruckten Proben wurde von Klammert et al. untersucht [103]. Zuletzt müssen noch die Formkörper aus phasenreinem  $\beta$ -TCP der Firma Curasan genannt werden. Das von Peters et al. [63] beschriebene Verfahren wurden zuvor unter Punkt „2.6“ bereits beschrieben.

### 3 MATERIAL UND METHODE

#### 3.1 Formgebung durch 3D-Drucken

##### 3.1.1 Funktionsweise des Druckers

Die Formgebung der Proben erfolgte durch den 3D-Printer „Z-Printer 310“ der Firma Z-Corporation (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Z-Printer 310 der Firma Z-Corporation

Sowohl der Produkt- als auch der Vorratsbehälter sind höhenverstellbar. Zur Vorbereitung wird das Pulver überwiegend in den Vorratsbehälter gefüllt. In dem Produktbehälter befindet sich eine dünne gleichmäßige Schicht Pulver als Unterlage für das zu druckende Objekt. Das Pulver beider Behälter wird kondensiert und, mit Hilfe der Glattstreich-Automatik des Druckers, plan

gestrichen. Der Druckkopf wird geöffnet, die Tinte ausgewaschen und mit individuellem Binder gefüllt. Die Leitungen und der Binderbehälter werden ebenfalls mit dem jeweiligen Binder gespült und gefüllt. Am Steuerungs-PC wird nun der Druckkopf nochmals über die Funktion „Purge Print Head“ nachgespült. Nun ist der Drucker funktionsbereit.

Gedruckt werden können alle gängigen Vektor-Grafik-Dateien, überwiegend jedoch SLT-Datensätze. Über die zum Drucker gehörige Software können die zu druckenden 3D-Objekte angeordnet und skaliert werden. Jetzt kann mit dem Druck begonnen werden. Für den Druckvorgang werden die 3D-Daten in Schichten der eingestellten Höhe zerlegt. Der Druckkopf gibt den Binder an den Stellen ab, an denen das Produkt entstehen soll. Nun fährt der Vorratsbehälter um eine Schichtdicke nach oben und der Produktbehälter um den Betrag nach unten. Jetzt streicht die Walze eine neue Schicht Pulver vom Vorratsbehälter in den Produktbehälter. Es folgt wieder die Abgabe des Binders. Dieser Vorgang wird beliebig oft wiederholt. Somit entsteht das 3D-Objekt Schicht für Schicht.

Damit ein guter Verbund zwischen den Schichten erfolgen kann muss der Abbindevorgang so erfolgen, dass die Schichten miteinander reagieren können. Die Schichtdicke muss also möglichst gering sein und die Verfestigungsreaktion darf nicht zu schnell erfolgen. Es können Schichtstärken zwischen 0,075mm und 0,2mm gewählt werden. Das Binder/Volumen-Verhältnis kann für die Außenhülle und den Kern der Objekte getrennt eingestellt werden. Beim kommerziellen System wird das Innere eines Objektes mit einer niedrigeren Konzentration gedruckt als dessen Hülle.

### 3.1.2 Druckereinstellungen

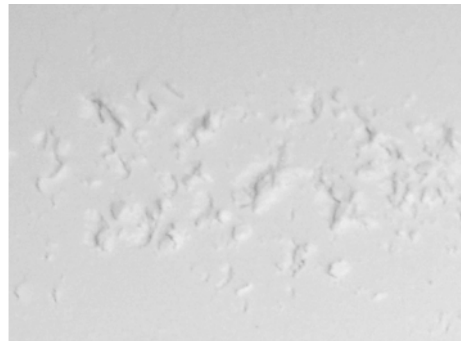
Über die Software werden folgende Pulver-Einstellungen erstellt. Entscheidend hierbei sind gleiche Binder/Volumen-Verhältnisse für Kern und Hülle. Es werden verschieden Einstellungen generiert (siehe Tabelle 5). Mit „100% Binder“ wird das maximale Binder/Volumen-Verhältnis des Druckers von 0,42 bezeichnet. Somit wurde bei „50% Binder“ die Hälfte an Binder aufgetragen. „Bleed Compensation“ war für alle Einstellungen: X – 0,23622mm; Y – 0,18034mm; Z – 0,12192mm. „Fixture Clearance“ wurde auf 3,81mm und die Schichtdicke auf 0,1mm eingestellt.

Name	Binder/Volume -Ratio	
	Shell	Core
100% Binder	0,415524	0,415733
75% Binder	0,309921	0,309713
50% Binder	0,206614	0,206197
40% Binder	0,165291	0,165291

**Tabelle 5:** „Powder-Settings“

### 3.1.3 Pulver-Binder-Systeme

Die Pulver-Binder-Systeme müssen bestimmte Eigenschaften erfüllen. Das Pulver muss in dünnen Schichten (ca. 0,1mm) gut glatt zu streichen sein und eine hohe Schüttdichte ergeben. Entscheidend dafür ist die Körnung und die Adhäsionskräfte der Pulver. Zu grobe Pulver bilden keine glatte Schicht und zu feine Pulver verklumpen (Abbildung 6) beim Streichvorgang und führen somit zu keiner gleichmäßigen Fläche. Die Binder-Flüssigkeit muss genügend viskös sein, um nur bei Aktivierung des Druckkopfes auszutreten, darf jedoch auch nicht zu viskös sein oder einen zu hohen Salzgehalt haben. Dies würde zur Kristallbildung am Druckkopf führen und den Austritt des Binders beeinträchtigen. Pulver und Binder müssen zusammen ein festes Gebilde entstehen lassen. Hierfür kommen verschiedene Reaktionstypen in Frage. Ebenso sind die Geschwindigkeit der Reaktion, die Schichtdicke und das Binder-Pulver-Verhältnis entscheidend. All diese Parameter müssen spezifisch für das jeweilige System angepasst werden.



**Abbildung 6:** feine Körnung

#### 3.1.4 Herstellung von $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver

Es wurde eine Pulvermischung mit dem Calcium-Phosphor-Verhältnis von 1,5 aus 2339,2g Calciumhydrogenphosphat (Merck, Darmstadt) und 800,8g Calciumcarbonat (Merck) hergestellt. Diese Mischung wurde 1 Stunde im Pflugscharmischer durchgemengt und anschließend für 5 Stunden bei 1400°C gesintert.



Nach der Sinterdauer wurde der Sinterkuchen an Luft abgeschreckt um die Zusammensetzung der metastabilen Phasen zu erhalten. Die thermische Zersetzung dieser Phasen tritt gewöhnlich bei 1100-1200°C ein. Der Mahlprozess des Sinterkuchens bestand aus drei Schritten. Zuerst wurde der Sinterkuchen mit dem Mörser auf Korngrößen kleiner 2mm zerkleinert. Danach wurde die Korngröße mittels Kaffeemühle weiter verringert und das gemahlene Pulver auf unter 160 $\mu\text{m}$  gesiebt. Im letzten Schritt wurde das Pulver mit Achat-Mahlwerkzeugen (500ml-Becher, vier 30mm Kugeln) in einer Planetenmühle (PM400, Retsch, Haan) gemahlen. Die Becher wurden mit 125g Pulver befüllt und die Maschine auf 200 U/min mit minütlich wechselnder Drehrichtung eingestellt. Die Mahldauer betrug 10Minuten.

#### 3.1.5 Herstellung von TTCP-Pulver

Tetracalciumphosphat besitzt ein Calcium-Phosphor-Verhältnis von 2. Als Ausgangssubstanzen wurden Calciumhydrogenphosphat (DCPA, Baker, Griesheim, 1430-07) und Calciumcarbonat (Merck, Darmstadt) im entsprechenden Verhältnis genutzt. Die beiden Pulver wurden in Isopropanol gelöst, mit einem Magnetrührer dispergiert und anschließend in einem Rotationsverdampfer eingedampft. Der Sintervorgang bei 1500°C dauerte 18 Stunden. Der Sinterkuchen wurde mit dem Mörser auf Korngrößen kleiner 160 $\mu\text{m}$  zerkleinert und anschließend in der Planetenmühle wie beim TCP-Pulver gemahlen. Die Mahldauer betrug jedoch im Gegensatz zum TCP-Pulver 30 Minuten.

### 3.1.6 Herstellung von Pulver mit 1,8mol bzw. 1,7mol Calciumhydrogenphosphat und 1mol Calciumcarbonat

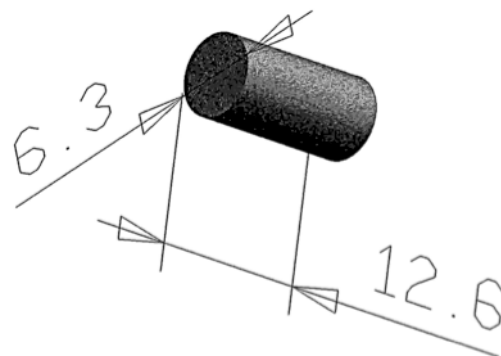
Es werden zwei Pulver mit unterschiedlichem Calcium-Phosphor-Verhältnis hergestellt. Das erste Pulver wird mit 1,8mol Calciumhydrogenphosphat (Merck) auf 1mol Calciumcarbonat (Merck) hergestellt. Dies ergibt ein Ca/P-Verhältnis von 1,56. Beim zweiten Pulver wird ein Ca/P-Verhältnis von 1,59 eingestellt. Die Sinterdauer beträgt 6 Stunden bei 1100°C mit Abschrecken auf Raumtemperatur um die metastabile und reaktionsfreudige  $\alpha$ -Phase des Tricalciumphosphates zu erhalten. Die anschließenden Mahlvorgänge entsprechen denen der Herstellung von  $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver.

## 3.2 Charakterisierung

### 3.2.1 Mechanische Eigenschaften

Um die Festigkeitsprüfungen im trockenen Zustand durchzuführen wurden erst 24 Stunden nach dem Druck die Dimensionen der einzelnen Prüfkörper mit einer Schieblehre auf +/- 0,01mm bestimmt. Nach der Vermessung der Proben wurden diese mit einer Universalprüfmaschine (Zwick 440, Fa. Zwick, Ulm) und einer 5kN Kraftmessdose bestimmt. Die Vorschubrate wurde auf 1mm/min eingestellt. Es wurden Druckfestigkeit und diametrale Zugfestigkeit bestimmt.

Für die Bruchfestigkeit (CS = compression strength) wurden die in konstruierten Zylinder (Abbildung 7) auf Durchmesser (r) 6mm und Höhe (h) 12mm skaliert und gedruckt. Die Proben wurden nach der Vermessung in die Prüfmaschine gestellt und bis zum Bruch (Fmax) belastet. Mit folgender Formel wurde die Druckfestigkeit errechnet:



**Abbildung 7:** Druckfestigkeits-Prüfkörper

$$CS \text{ [MPa]} = F_{\max} \text{ [N]} / ( r \text{ [mm]}^2 * \pi )$$

Zur Bestimmung der diametralen Zugfestigkeit (DTS = diametral tension strength) wurden die zylindrischen Prüfkörper mit etwa 10mm Durchmesser (r) und 5mm Höhe (h) vermessen und auf die runde Außenfläche gestellt. Die Kraft wirkte auf die entgegen gesetzte Seite. Es wurde die Kraft bis zum Bruch der Probe bestimmt (Fmax). Die Zugfestigkeit errechnet sich nach:

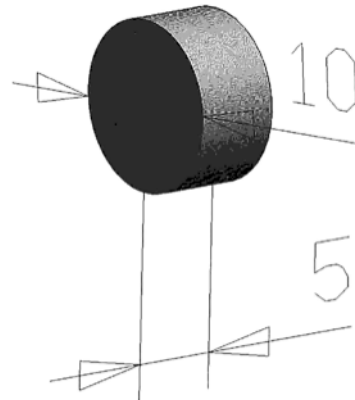


Abbildung 8: Zugfestigkeitsprüfkörper

$$DTS \text{ [MPa]} = F_{max} / (\pi * r \text{ [mm]} * h \text{ [mm]})$$

Bei beiden Verfahren wurden für jede Probe durch die gemessenen Maße und Kräfte die zugehörige Bruch- bzw. Zugfestigkeit errechnet. Es wurden jeweils sechs Proben geprüft und sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung (STD) errechnet.

### 3.2.2 Phasenanalyse durch Röntgendiffraktometrie (XRD)

Die zu bestimmenden Proben wurden mittels Mörser zermahlen und im Röntgendiffraktometer (Siemens D5005, Fa. Siemens, Karlsruhe) analysiert. Die Röntgen-Pulver-Diffraktogramme wurde in Theta/2Theta Geometrie mit Cu K $\alpha$  Strahlung aufgenommen. Die Beschleunigungsspannung betrug 40kV, der Emissionsstrom lag bei 50mA und es wurden zwischen 20° und 40° in 0,02° Schritten gemessen. Bei jedem Schritt wurden 0,1s aufgenommen und auf 1s

Messzeit normiert. Die Diffraktogramme wurden anschließend mit JCPDS Referenzmustern verglichen (siehe Tabelle 6) und somit die qualitative Zusammensetzung der Proben bestimmt.

Material	PDF-Ref.
$\alpha$ -Tricalciumphosphat	09 - 0348
$\beta$ -Tricalciumphosphat	09 - 0169
Tetracalciumphosphat	25 - 1137
Hydroxylapatit	09 - 0432
Bruschit	09 - 0077
Monetit	09 - 0080
$\beta$ -Calciumpyrophosphat	09 - 0346

Tabelle 6: PDF - Referenzmuster



#### 3.2.3 Bestimmung der spezifischen Oberfläche

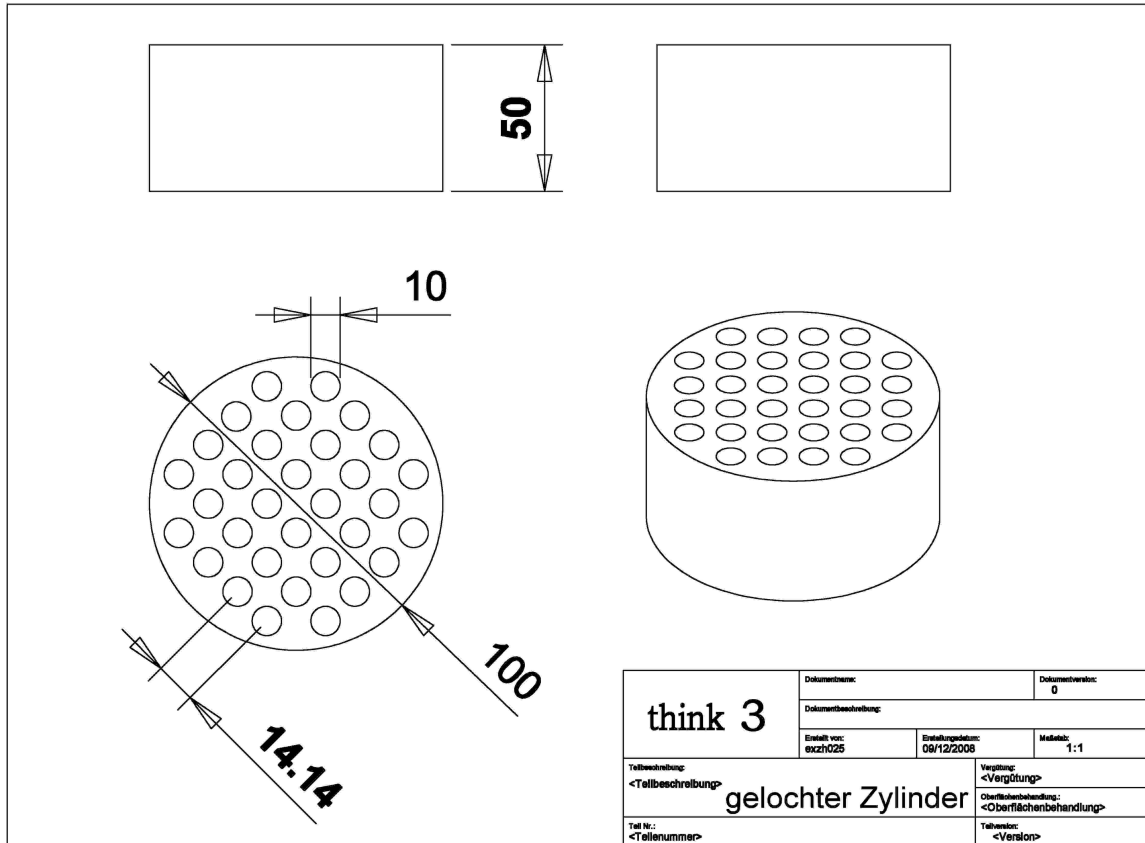
Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche wurde am Department of Chemical Engineering, University of Birmingham, mittels BET (Brunauer Emmet Teller) - Verfahren bestimmt. Um die Feuchtigkeit zu entfernen wurden die Proben für 4 Stunden in einen Strom von trockenem Stickstoff gehalten. Als Testmolekül wurde Propan verwendet und die Daten wurden durch ein DVS (dynamic vapour sorption) – System (Advantage 2, Fa. Surface Measurement Systems, Middlesex, UK) erfasst. Der Partialdruck wurde in 3%-Schritten von 0% auf 96% gesteigert. Der Vorgang wurde für jede Probe dreimal durchgeführt.

#### 3.2.4 Rasterelektronenmikroskop - Aufnahmen

Zur Darstellung der gedruckten Strukturen wurden Aufnahmen der Bruchstellen nach den mechanischen Prüfungen angefertigt. Vor der Messung wurden die Proben durch den Sputter Coater K550 (Fa. Emitech) mit Gold bedampft und im Rasterelektronen-Mikroskop DSM 940 (Fa. Zeiss, Oberkochen) platziert. Bei Beschleunigungsspannungen von bis zu 10kV und variabler Vergrößerung wurden die Aufnahmen durchgeführt.

#### 3.2.5 Minimaler Tunneldurchmesser

Es wurden Testkörper mit durchgängigen Kanälen in Z-Richtung gestaltet und gedruckt. Diese Kanäle müssen nach dem Druckvorgang von Pulver befreit werden. Ist die Entfernung des Pulvers mit Druckluft nicht mehr möglich oder kommt es bei diesem Vorgang zur Beschädigung des gelochten Zylinders, so gilt dieser Tunneldurchmesser als nicht möglich.



**Abbildung 9:** Konstruktion „gelochter Zylinder“ im Program „ThinkDesign“

Mit der Software „ThinkDesign“ der Firma „think3“ (Oberhaching b. München, Deutschland) wurde der in Abbildung 7 dargestellte gelochte Zylinder gestaltet. Der Durchmesser der durchgängigen Tunnel beträgt 10% vom Außendurchmesser und der Abstand zwischen zwei Tunneln 4,12%. Nach dem Importieren in die Druckersoftware der Z-Corporation wird das Objekt unter Beibehaltung der Proportionen in verschiedene Außendurchmesser skaliert. Es werden Außendurchmesser von 25mm, 20mm, 17,5mm, 15mm, 12,5mm, 10mm, 7,5mm und 5mm gedruckt. Der Tunneldurchmesser beträgt 10% des Außendurchmessers und somit beim gelochten Zylinder mit 10mm Außendurchmesser genau 1mm. Mit Hilfe einer Schieblehre wird nach dem Druck der minimal mögliche Tunneldurchmesser mit der Genauigkeit von  $\pm 100\mu\text{m}$  bestimmt.

#### 3.2.6 Errechnete Porosität

Bei phasenreinen  $\beta$ -TCP – Strukturen kann die Porosität über die Feststoffdichte von  $\beta$ -TCP (auch als Whitlockite bezeichnet) errechnet werden. Es wurde mit einer Feststoffdichte von  $3,14 \text{ g/cm}^3$  für  $\beta$ -TCP gerechnet.

#### 3.2.7 Weitere Charakterisierungsmethoden

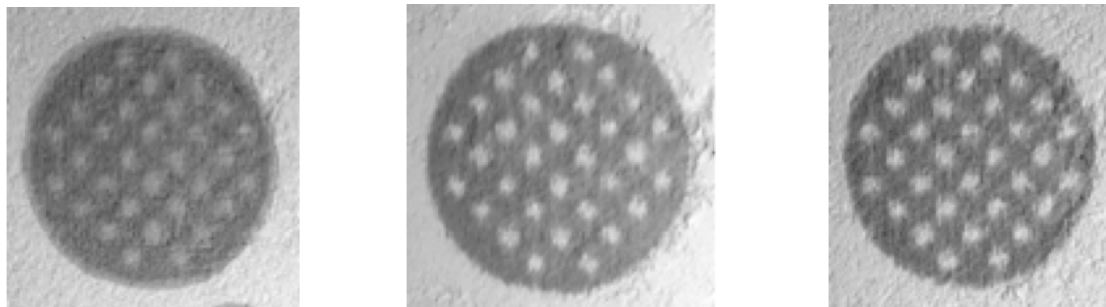
Durch visuelle und taktile Begutachtung wurde die Beschaffenheit der Oberfläche und die Druck-Genauigkeit beschrieben. Schon während des Drucks ließen sich Aussagen über Probleme oder andere Auffälligkeiten des Druckvorgangs machen. Dimensionsänderungen wurden durch Vermessung von zylindrischen Proben mit einer Schieblehre beobachtet. Auch das Gewicht und die errechnete Feststoffdichte wurden zur weiteren Charakterisierung der Proben heran gezogen. Die Feststoffdichte konnte auf Grund der spezifischen Dichte bei gegebener Zusammensetzung errechnet werden.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Eigenschaften verschiedener Pulver-Binder-Systeme

#### 4.1.1 Auswirkung von hydrophilen organischen Zusätzen

Beim Test-Druck eines gelochten Zylinders (Außendurchmesser: 25mm) mit Superhartgips (GC FujiRock EP) und Wasser (100% Binder) wurde beobachtet, dass der Binder im Gips verläuft und somit die Druckobjekte unscharf und größer gedruckt werden. Um dies zu verhindern und somit eine höhere Auflösung erzielen zu können wurden dem Pulver verschiedene Polymere beigemischt. Sie sollen das Wasser ortständig halten bis die Gips-Abbindereaktion abgeschlossen ist. Abbildung 7 zeigt am Beispiel des 25mm gelochten Zylinders die Verbesserung der Auflösung durch Zusatz von 5% PAS (Polyacrylsäure, Aldrich, M.W. 750000) oder 5% HE-Cellulose (Hydroxyethyl-Cellulose, Merck).



**Abbildung 10:** GC Fujirock; Fujirock mit 5% PAS; Fujirock mit 5% HE-Cellulose (Durchmesser 25mm)

Ein anderer Ansatz wäre ein Pulver-Binder-System mit sehr hoher Reaktionsgeschwindigkeit und begrenztem Angebot des an der Verfestigungsreaktion beteiligten, Stoffes im Binder zu verwenden. Am Beispiel des  $\alpha/\beta$ -TCP – Phosphorsäure - Systems würde dies bedeuten, dass die reaktionsfähige Phosphorsäure sofort reagiert und die Kapillarkräfte nur das nicht-reaktionsfähige Wasser verlaufen lassen. Dieses verdunstet und das Pulver an diesen Stellen kann im weiteren Produktionsverfahren entfernt werden.

## 4.1.2 Binderabgabe des Druckkopfes

Vermutet wurde, dass die Abgabe an Bindermenge von der Beschaffenheit des Binders abhängig ist. Der Z-Printer besitzt einen thermischen Druckkopf, deshalb sollten Oberflächenspannung und Siedepunkt entscheidenden Einfluss auf die Binderabgabe haben. Um dies zu Überprüfen wurde die abgegebene Menge an Flüssigkeit innerhalb von zwei Minuten im „Purge Print Head“ – Modus gemessen.

<b>Binder</b>	<b>Versuch 1 (ml)</b>	<b>Versuch 2 (ml)</b>	<b>Versuch 3 (ml)</b>	<b>Mittelwert (ml)</b>	<b>Standard- Abweichung</b>
Kommerzieller Binder	8	8,5	8,4	<b>8,3</b>	0,26
H <sub>2</sub> O + 10% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5,7	6,5	6,6	<b>6,27</b>	0,49
H <sub>2</sub> O + 9% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> + 10% Glycerin	7	6,8	6,9	<b>6,9</b>	0,1
H <sub>2</sub> O + 8% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> + 20% Glycerin	6,2	4,7	3,6	<b>4,83</b>	1,31
H <sub>2</sub> O	7,8	7,8	7,8	<b>7,8</b>	0
H <sub>2</sub> O + 0,1% C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NaO <sub>4</sub> S + 10% Glycerin	7	7	6,7	<b>6,9</b>	0,17

**Tabelle 7:** Binderabgabe bei verschiedenen Binderzusammensetzungen

Tabelle 7 zeigt ähnliche Werte an abgegebener Flüssigkeit für den kommerziellen Binder und destilliertes Wasser. 10%-ige Phosphorsäure bewirkt einen Abfall der abgegebenen Bindermenge. Dem kann in gewissem Maße durch Beigabe des hygroskopischen Stoffes Glycerin entgegen gewirkt werden. Höhere Glycerin - Konzentrationen haben jedoch eine niedrigere Abgabe an Flüssigkeit zur Folge. Beim Druck mit 10%-iger Phosphorsäure ohne Zusätze ist eine Standard-Abweichung von 0,49 zu beachten. Zu vermuten ist, dass die Druckergebnisse verschiedener Chargen nicht konstant sein werden.

### 4.2 3D-Druck von $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver mit Phosphorsäure

Diesem Pulver-Binder-Mechanismus liegt eine Lösungs/Fällungsreaktion zu Grunde. Die Phosphorsäure reagiert besonders mit  $\alpha$ -TCP zu Brushit. Dies führt zur Härtung in den Bereichen der Binderabgabe.

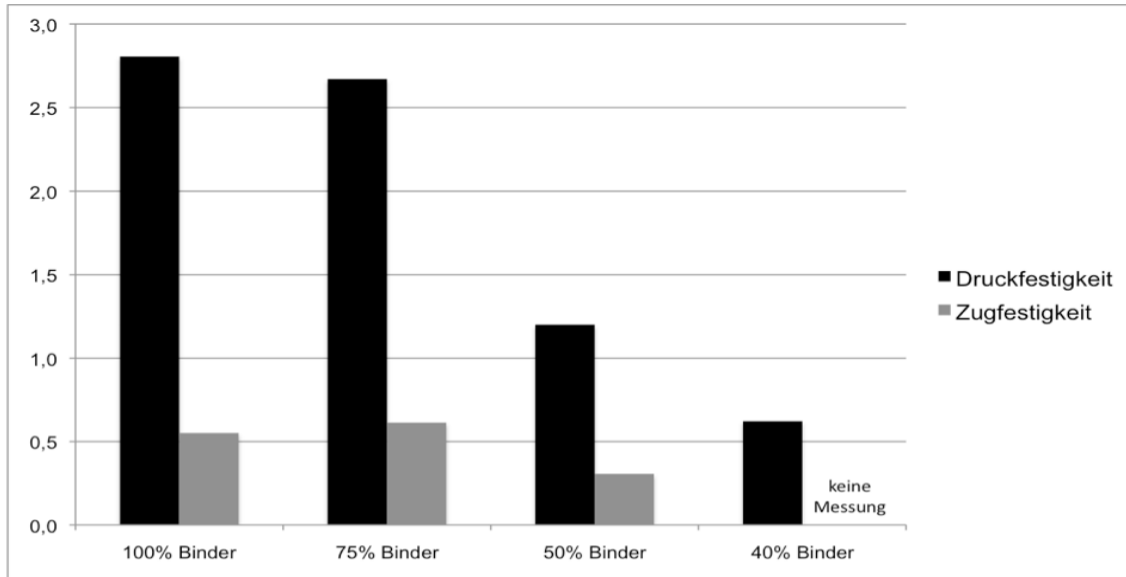


Abbildung 11: Festigkeiten in MPa bei verschiedenem Binder/Volumen-Verhältnis

a:  $\alpha$ -TCP  
 b:  $\beta$ -TCP  
 c: Brushite

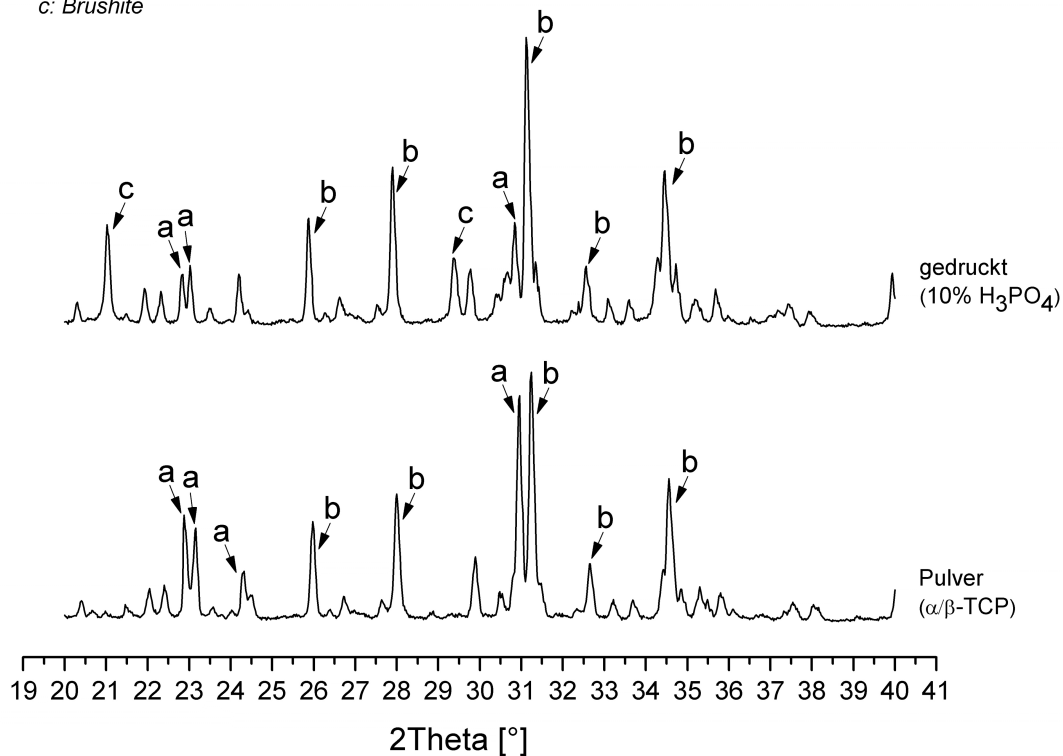
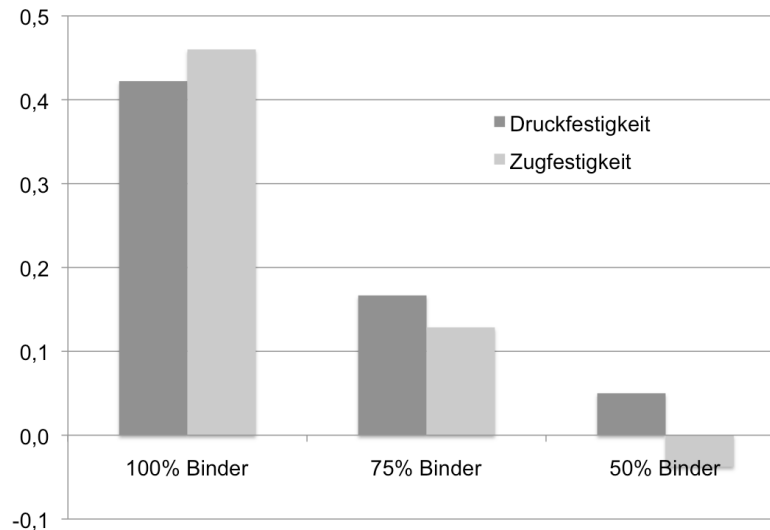


Abbildung 12: Druck von  $\alpha/\beta$ -TCP mit 100% Binder (10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) im XRD

Das wie im Teil „Material und Methode“ hergestellte Pulver ist gut für den 3D-Druck geeignet. Bei hohem Binder/Volumen-Verhältnis ist das gedruckte Objekt größer als im Computer per CAM erstellt. Dies ist durch das Wirken von Kapillarkräften zu erklären.



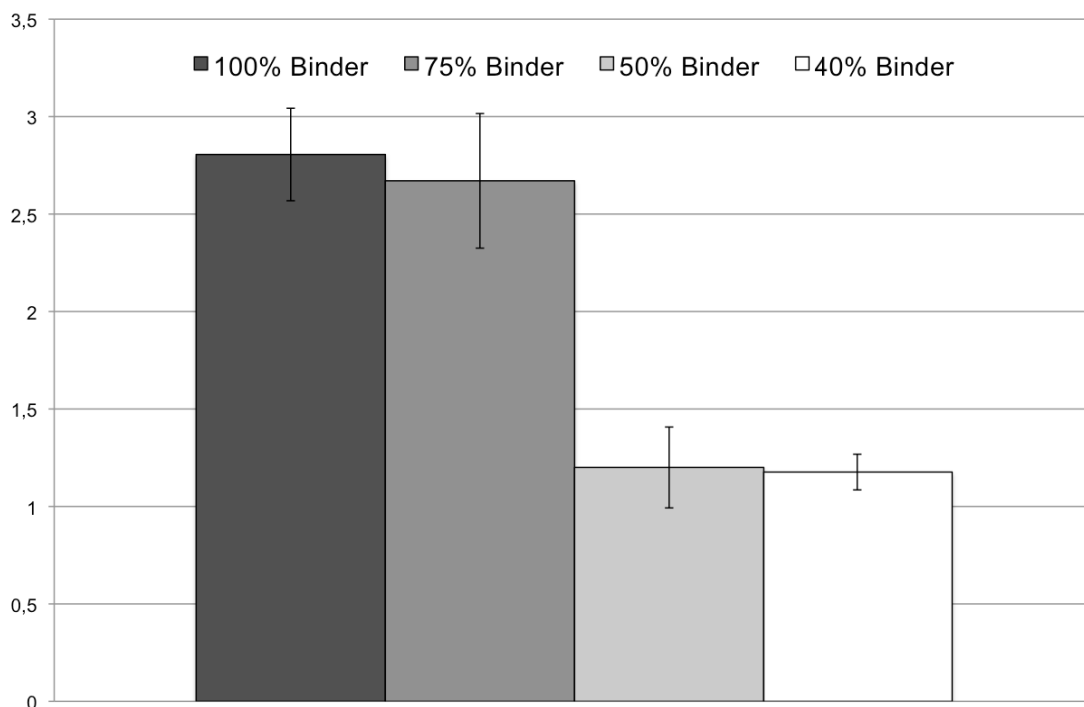
**Abbildung 13:** Abweichung (mm) vom Durchmesser des Computermodells

Die Binderflüssigkeit verläuft im Pulverbett und führt im Randbereich zu Unschärfe, welche eine Überdimensionierung des gedruckten Körpers zur Folge hat. Wichtig ist das Verlaufen des Binders für die Verbindung zwischen den einzeln gedruckten Schichten. Liegt die Schichtdicke bei 0,1mm muss der Binder um etwa diesen Betrag der Schichtdicke in Z-Richtung verlaufen. Es handelt sich somit um keine Expansion die abhängig von der Objektgröße ist, sondern um einen zu addierenden Betrag im Randbereich. Dieser Betrag richtet sich nach dem Binder/Volumen-Verhältnis und ist ebenfalls von der Beschaffenheit des Pulver-Binder-Systems abhängig. In Abbildung 13 ist die Abweichung der gedruckten Druck- und Zugfestigkeits-Prüfkörper zum Computermodell dargestellt. Gemessen wurde der mittlere Durchmesser von jeweils 6 Prüfkörpern.

Im Computermodell beträgt der Durchmesser beim Zugfestigkeits-Prüfkörper 10mm, beim Druckfestigkeits-Prüfkörper 6mm. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Binder/Volumen-Verhältnis und Expansion beim Druckvorgang, jedoch kein Zusammenhang zwischen Durchmesser und Expansion. Ein

höheres Binder/Volumen-Verhältnis hat mehr Expansion im Randbereich der gedruckten Körper zur Folge. Bei 100% Binder ist die Expansion pro Randfläche in der Größenordnung von 0,21 mm, bei 75% Binder beträgt sie etwa 0,07 mm.

Der minimal mögliche Tunneldurchmesser ist abhängig vom Binder/Volumen-Verhältnis und beträgt für 75% Binder etwa 500 $\mu$ m. Die Expansion beim Druckvorgang führt zu geringeren Tunneldurchmessern als im Computer konstruiert. Ein im Computer konstruierter Tunneldurchmesser von 500 $\mu$ m ist nach dem Druck nicht durchgängig von ungebundenem Pulver zu befreien.



**Abbildung 14:** Druckfestigkeiten der mittels  $\alpha/\beta$ -TCP und 10%iger Phosphorsäure gedruckten Proben

Die Druckfestigkeit der mit 100% Binder gedruckten Proben beträgt  $2,81 \pm 0,24$ MPa und ist mit den aus der Literatur bekannten Werten vergleichbar. Eine Reduktion des Binder-Volumen-Verhältnis auf 0,31 (75% Binder) hat keine signifikante Auswirkung auf die Druckfestigkeit. Bei 50% Binder beträgt sie nur noch  $1,20 \pm 0,21$  MPa. Es ist zu beobachten, dass die Proben für die Druckfestigkeit in Längsrichtung brechen. Die Proben wurden so gedruckt, dass die Höhe der Zylinder in X-Y-Ebene liegt. Die gemessene Ausdehnung von



0,07mm pro Randfläche ist geringer als die Schichtdicke von 0,1mm. Es wird vermutet, dass die Bruchlinien entlang der Druckschichten verlaufen. Dies könnte auf eine ungenügende Verbindung zwischen den einzelnen Schichten zurückzuführen sein.

### 4.3 3D-Druck von organisch modifiziertem $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver mit Phosphorsäure

#### 4.3.1 Verschiedene organische Zusätze

Nach den Vorversuchen mit Gips wurden dem TCP-Pulver verschiedene organische Zusätze mit Hilfe einer Kaffeemühle beigemischt. Bei den Voruntersuchungen wurden auf einer Glasplatte verschiedene Konzentrationen mit definierten Mengen Wasser angemischt und auf Verformbarkeit, Benetzbarkeit und Aushärtung untersucht. Aus diesen Vorversuchen ergaben sich die in Tabelle 8 dargestellten Pulver. Um eine homogene Verteilung der Zusätze zu gewährleisten wurden die Pulvermischungen für eine Stunde im Pflugschaarmischer durchgemengt.

Zusatz		Abkürzung
5%	Carboxymethylcellulose (SIGMA High viscosity)	5%CM-Cellulose
2%	Polyacrylsäure MW 750000 (Aldrich 306207-100G)	2%PAS
5%	Hydroxyethyl-Methyl – Cellulose (Merck 8.22068.0500)	5%HEM-Cellulose
2,5%	Hydroxypropyl-Methyl – Cellulose (Fluka 09963 - 500g)	2,5%HPM-Cellulose
5%	Hydroxypropyl-Methyl – Cellulose (Fluka 09963 - 500g)	5%HPM-Cellulose
7,5%	Hydroxypropyl-Methyl – Cellulose (Fluka 09963 - 500g)	7,5%HPM-Cellulose

**Tabelle 8:** Modifikation des  $\alpha/\beta$ -TCP-Pulvers mit organischen Zusätzen

Es wurden pro Pulver gelochte Zylinder mit 25 mm, 20 mm, 17,5 mm, 15 mm, 12,5 mm, 10 mm, 7,5 mm und 5 mm Außendurchmesser gedruckt. Für die Messung der diametralen Zugfestigkeit wurden Zylinder mit 10 mm Durchmesser und 5 mm Höhe gedruckt. Die 12 mm hohen Zylinder mit einem Durchmesser von 6 mm dienten der Druckfestigkeitsprüfung. Gedruckt wurde mit 10%iger in Wasser gelöster Phosphorsäure.

#### 4.3.2 Druck mit 5%CM-Cellulose

Es wurde mit einem Binder/Volumen-Verhältnis von 100% „Binder“ (0,43) gedruckt. Das Material ist druckbar, jedoch ist schon während des Druckvorgangs zu erkennen, dass der Binder im Pulver verläuft und es keine Verbesserung der Auflösung zur Folge haben wird. Die gedruckten Körper zeigten eine filzige Oberfläche und waren taktil zerbrechlich. Es konnte beim 25mm und 20mm gelochten Zylinder soweit mit Luftdruck loses Pulver

ausgeblasen werden, dass die Löcher durchgängig waren. Beim gelochten Zylinder mit 17,5mm war dies nicht mehr möglich. Die Druckfestigkeit der getrockneten Proben beträgt 7,64MPa (+/- 0,57) und die diametrale Zugfestigkeit 1,81MPa (+/-0,10). Die Modifikation mit CM-Cellulose brachte somit in Hinsicht Genauigkeit und mechanischer Eigenschaften keine Vorteile.

### 4.3.3 Druck mit 2% Polyacrylsäure

Bei dem Druckvorgang mit 100%Binder verfestigen sich nicht nur die zu druckenden Objekte, sondern das komplette Pulverbett im Umfeld von ca. 2cm um die Zylinder. Die Zylinder sind jedoch etwas fester und können vom restlichen Umfeld gelöst werden. Die Kanten der Objekte sind deutlich abgerundet und müssen durch beschleifen mit Schmirgelpapier in die entsprechende Form für die mechanischen Prüfungen gebracht werden. Selbst die Tunnel des größten gelochten Zylinders mit 25mm Außendurchmesser können mit Druckluft nicht durchgängig gemacht werden. Der Druck mit 2%PAS ist daher nur bedingt möglich und bringt nur Nachteile in Hinsicht der in dieser Dissertation zu beobachtenden Eigenschaften.

### 4.3.4 Druck mit 2% Hydroxyethyl-Methyl – Cellulose

Die mit 2% HEM – Cellulose gedruckten Prüfkörper weisen eine deutlich bessere Auflösung als die vorhergehenden Modifikationen auf. Jedoch sind die Proben bröselig und sehr zerbrechlich. Dies macht sich auch beim Ausblasen der Löcher mit Druckluft bemerkbar. Es kam zum Zerfall einiger Körper. Die anschließenden Druckfestigkeitsprüfungen sind schwer durchzuführen und bestätigen mit Festigkeiten unter 1MPa die Vermutungen. Auf Grund von unzureichender Primärstabilität ist das mit HEM - Cellulose modifizierte Pulver nicht für den Druck geeignet. Es kommt anscheinend weder durch die Reaktion zwischen Cellulose und Wasser noch durch die Zementabbindereaktion zwischen Phosphorsäure und der  $\alpha$ -Phase des TCP zur Verfestigung. Vermutet wird, dass die stark hydrophile Eigenschaft der Hydroxyethyl-Methyl – Cellulose die wässrige Phosphorsäure bindet und es kaum zur Abbindereaktion mit TCP kommen kann. Ebenso scheint kaum Verkleisterung durch Wasser und die Cellulose zu entstehen.

### 4.3.5 Druck mit Hydroxypropyl-Methyl – Cellulose

Der erste Druck mit 5%HPM-Cellulose und 100%Binder zeigte vielversprechende Ergebnisse. Die Tunnel des 17,5mm gelochten Zylinders sind durch-blasbar und die gedruckten Objekte zeigen eine homogene Struktur. Von den getesteten Modifikationen stellt sich HPM – Cellulose als beste Möglichkeit heraus. Um den Druck weiterhin zu optimieren werden zwei neue Pulvermischungen mit 2,5% HPM und 7,5% HPM hergestellt. Zudem wird infolge der Annahme, dass ein geringeres Binder-Volumen-Verhältnis die Auflösung weiter verbessern könnte, die abgegebene Menge an Binder auf 75%, 50% bzw. 40% reduziert.

Beim Druck mit 7,5% HPM - Cellulose stellen sich Probleme dar. Das aufgenommene Wasser bewirkte ein Quellen des Pulvers über die Pulverschicht hinaus. Beim Aufbringen der nächsten Schicht Pulver werden die aufgequollenen Stellen von der Walze berührt und im Pulverbett verschoben. Um diesem Problem entgegen zu wirken wird die Binderabgabe reduziert und somit das Aufquellen reduziert. Beim Druck mit 75% Binder zeigt sich dasselbe Problem. Die weitere Reduktion auf 50% Binder löst das Problem und macht das Pulver druckbar. Die gelochten Zylinder mit 17,5mm Durchmesser sind durch-blasbar, beim Ausblasen der Löcher kommt es jedoch zu Abplatzungen. Die Oberfläche ist porös-pulverig und die Druckfestigkeit beträgt 2,87MPa (+/- 0,45). Beim Druck mit 40% Binder lassen sich selbst beim Zylinder mit 15mm Durchmesser die Tunnel von Pulver befreien, jedoch weisen diese Körper mit 1,31MPa (+/-0,25) eine zu geringe Druckfestigkeit auf und zerfallen selbst beim Auspusten mit Druckluft.

HPM-Konz.	Binder/Volumen	Auflösung	CS	DTS
0%	100%	++	2,81 +/-0,24	0,55 +/-0,06
	75%	++	2,67 +/-0,35	0,61 +/-0,05
	50%	+++	1,20 +/-0,21	0,31 +/-0,04
	40%	+++	0,62 +/-0,09	----
2,5%	100%	+	3,07 +/-0,63	0,73 +/-0,06
	75%	++	3,28 +/-0,55	0,71 +/-0,08
	50%	++	3,30 +/-0,42	0,74 +/-0,08
	40%	++	1,97 +/-0,37	0,51 +/-0,05
5%	100%	++	5,06 +/-0,37	1,31 +/-0,10
	75%	+++	3,07 +/-0,46	0,78 +/-0,08
	50%	+++	3,22 +/-0,34	0,83 +/-0,05
	40%	+++	3,00 +/-0,31	0,79 +/-0,06
7,5%	100%	Aufquellen macht Druckvorgang unmöglich		
	75%	Aufquellen macht Druckvorgang unmöglich		
	50%	+++	2,87 +/-0,45	----
	40%	+++	1,31 +/-0,25	----

**Tabelle 9:** Druckverhalten verschiedener HPM - Cellulose - Konzentrationen

Tabelle 9 zeigt zusammenfassend, dass eine Erhöhung der HPM-Konzentration zwar höhere Auflösungen ermöglicht, jedoch nur noch mit geringerem Binder-Volumen-Verhältnis druckbar ist. Dies führt zu deutlich geringerer Festigkeit. Mit 5%HPM-Cellulose sind die besten Druckergebnisse zu erzielen und somit zeigt sich HPM-Cellulose von den getesteten Materialien als am besten geeignet. Es können durchgehende Tunnel mit einem Durchmesser von weniger als 1mm gedruckt werden. Die Bruchfestigkeit liegt über 5MPa und die diametrale Zugfestigkeit konnte auf 1,31MPa gesteigert werden.

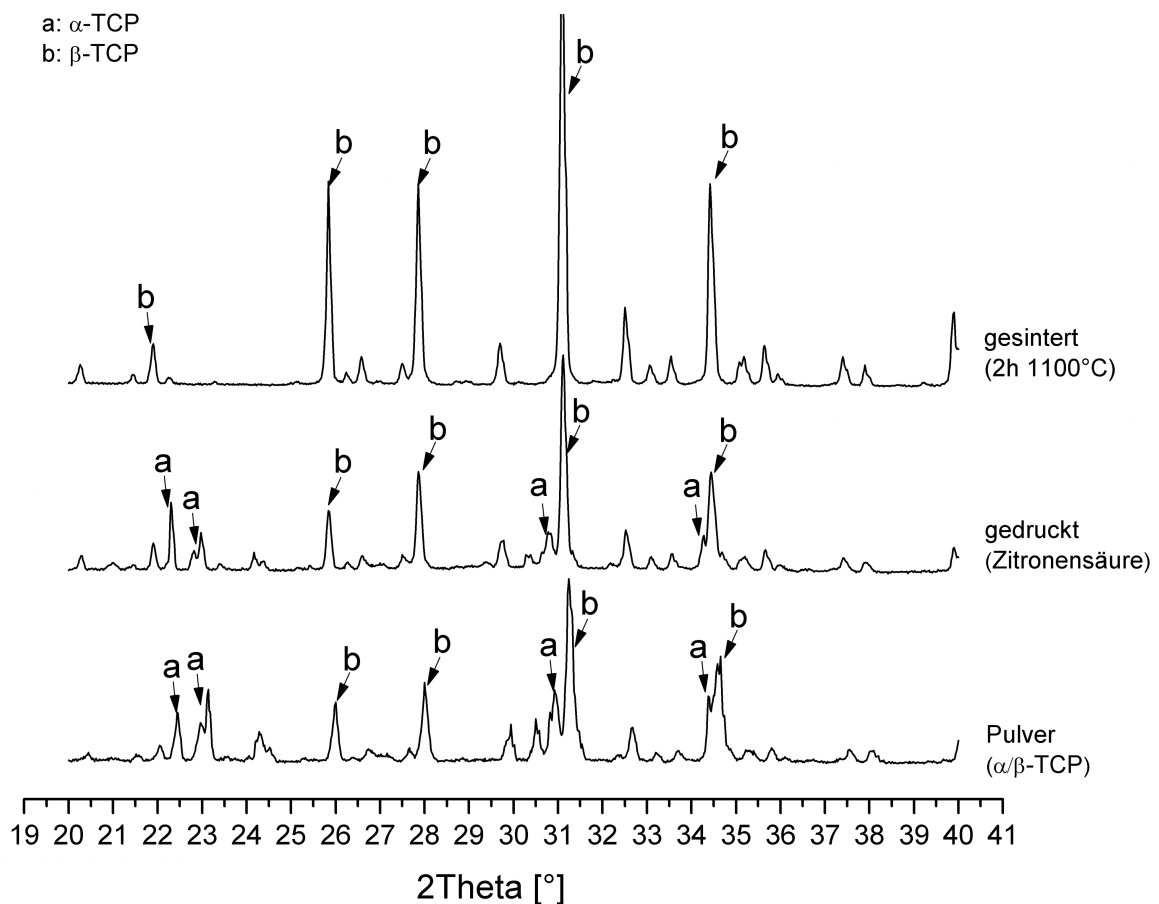
#### 4.4 Herstellung phasenreiner $\beta$ -TCP-Strukturen mit $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver

Bindersysteme auf Basis von TCP-Pulver und Phosphorsäure bilden durch die Erhöhung des Phosphat-Gehalts während des Druckvorgangs keine phasenreine  $\beta$ -TCP Körper. Phasenreines  $\beta$ -TCP ist in der Literatur oft beschrieben und zeichnet sich durch gute Biokompatibilität, Resorbierbarkeit und Osteokonduktivität aus. Wie im Teil „Kenntnisstand“ beschreiben, wird es weit verbreitet als Knochenersatzmittel klinisch angewandt. Das hergestellte  $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver kann gut vom 3D-Drucker verarbeitet werden. Um auf der Basis dieses Pulvers reine  $\beta$ -TCP-Strukturen herzustellen muss ein anderer Binder verwandt werden. Dieser darf das Ca/P-Verhältnis nicht beeinflussen und muss vollständig entfernbar sein. Organische Stoffe eignen sich in diesem Zusammenhang gut, da durch Hitzebehandlung, die so genannte Pyrolyse, die rückstandslose Verbrennung dieser Bestandteile bewirkt werden kann. In dieser Arbeit werden zwei Bindermöglichkeiten beschrieben und getestet. Es handelt sich um einen polymeren und ein sauren Binder.

##### 4.4.1 $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver und Citronensäure

Um das Calcium-Phosphor-Verhältnis nicht zu beeinflussen wurde als Binderflüssigkeit Citronensäure und keine Phosphorsäure verwandt. Angenommen wurde, dass der niedrige pH-Wert zur Fällungsreaktion und zur Verfestigung der  $\alpha/\beta$ -TCP - Partikel führt. Schnabelrauch et al. [32] beschreiben Probleme beim Druck mit hochprozentiger Citronensäure. Konzentrationen von mehr als 25 Gewichtsprozent führen zu Kristallbildung am Druckkopf. Dies verhindert die gleichmäßige Abgabe an Binder. In dieser Arbeit wird wässrige 25%ige Citronensäure verwandt. Sie kann durch anschließende thermale Behandlung der gedruckten Strukturen pyrolysiert und somit rückstandslos entfernt werden. Die Sinterdauer beträgt 2 Stunden bei 1100°C. Anschließend werden die Proben langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Proben besitzen nach dem Druckvorgang wenig mechanische Festigkeit und eine pulverig kristalline Oberfläche. Durch leichtes Reiben konnten große Mengen an Partikeln von der Oberfläche abgelöst werden. Die Konsistenz nach dem Druck ist als suboptimal zu bezeichnen. Auch die Form der gedruckten

Proben entspricht nicht den Computervorlagen. In Z-Richtung zum Boden des Pulverbettes hin ist der Binder besonders stark verlaufen und hat das Pulver verfestigt. Die eigentlich plane Unterseite der Zugfestigkeits-Prüfkörper ist somit stark konvex und muss vor der Festigkeitsprüfungen beschliffen werden. Die Auflösung ist als unzureichend. Selbst die Tunnel der gelochten Zylinder mit 25mm Außendurchmesser können nicht durchgängig von Pulver befreit werden. Die Druckfestigkeit der gesinterten Proben beträgt weniger als 1,3MPa.



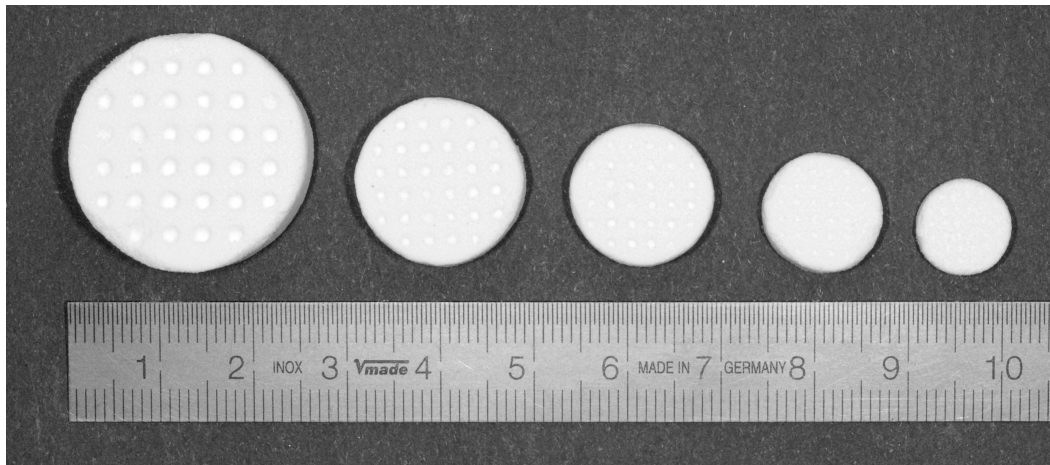
**Abbildung 15:** Druck mit  $\alpha/\beta$ -TCP und Zitronensäure im XRD

Die XRD-Analyse der Proben zeigt nach dem Druck eine Verschiebung des  $\alpha/\beta$ -TCP – Verhältnisses in Richtung  $\beta$ -TCP. Durch den anschließenden Sintervorgang mit langsamem Abkühlen geht die metastabile  $\alpha$ -Phase in die  $\beta$ -Phase über. Die gedruckten und gesinterten Proben bestehen somit aus reinem  $\beta$ -TCP, besitzen jedoch zu geringe mechanische Festigkeit. Es ist kaum

möglich durchgehende Tunnel zu produzieren. Die fehlende Dimensionstreuung in Z-Richtung spricht ebenfalls gegen dieses Pulver-Binder-System. Runde Zylinder werden in Z-Richtung deutlich oval.

#### 4.4.2 $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver und HPM - Cellulose mit wässrigem Binder

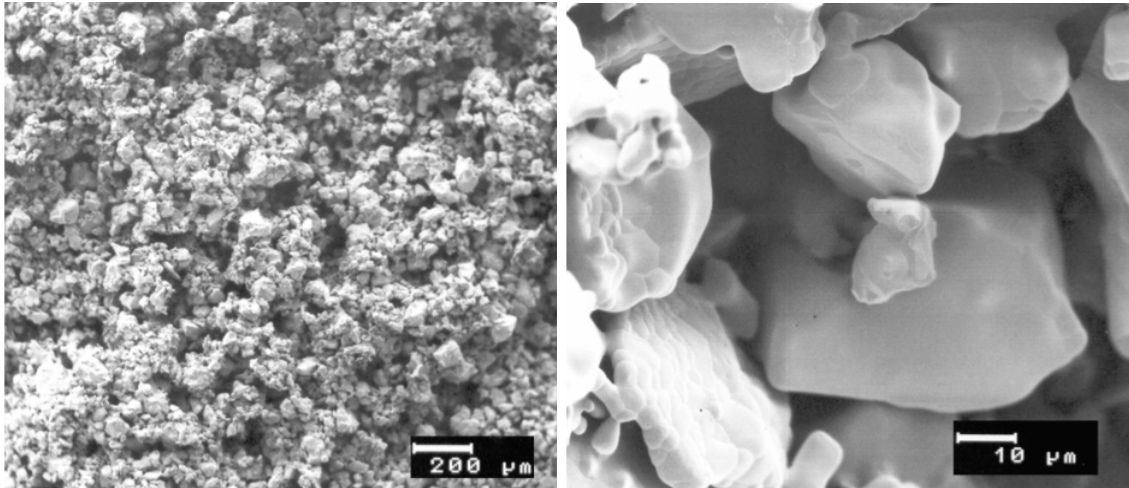
Das  $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver wird wie zuvor im Teil 4.3.5 beschrieben mit 5% Hydroxypropyl-Methyl – Cellulose vermengt. Um das Calcium-Phosphor-Verhältnis nicht zu beeinflussen wird als Binderflüssigkeit destilliertes Wasser und keine Phosphorsäure verwendet. Die Reaktion zwischen Cellulose und Wasser führt beim Druck und nach einer gewissen Trockenzeit zur Verfestigung. Nach 12 Stunden werden die Proben durch Druckluft von ungebundenem Pulver befreit.



**Abbildung 16:** Mittels HPM-Cellulose hergestellte gelochte Zylinder nach Sintern

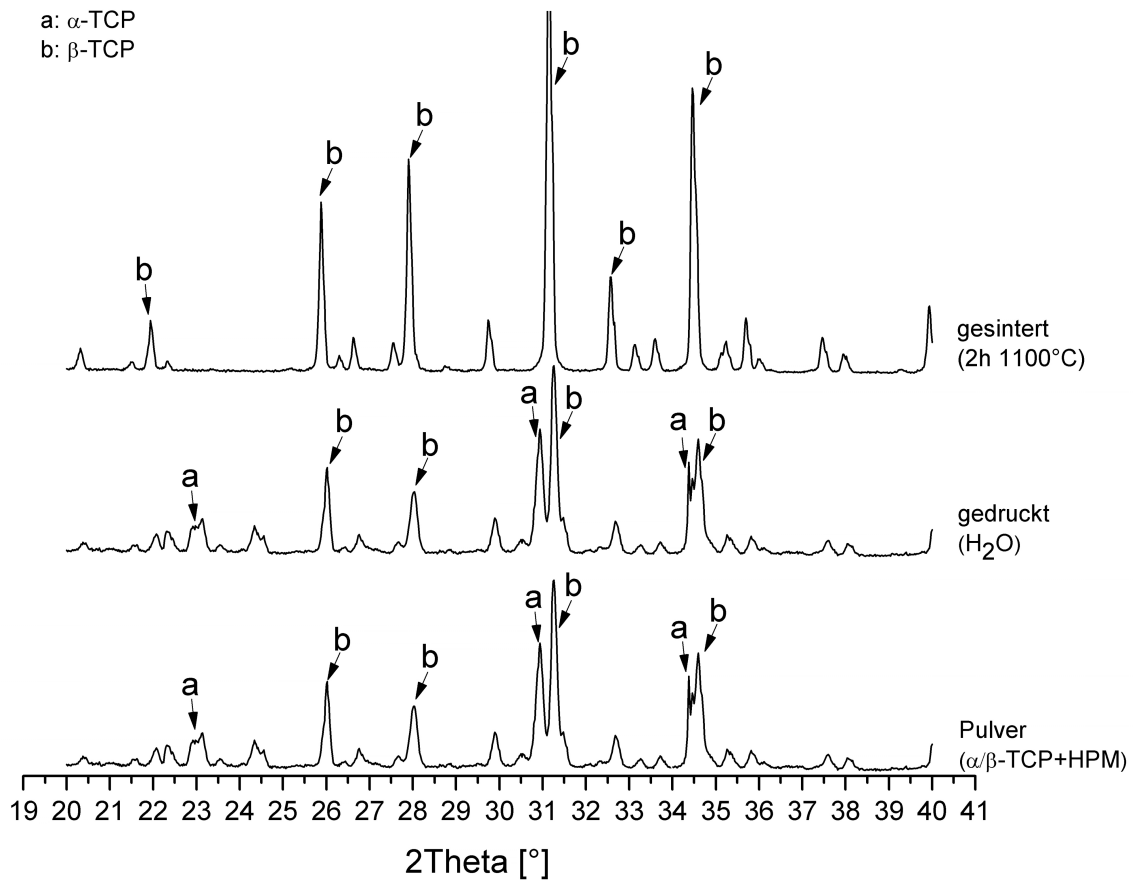
Die Tunnel der gelochten Zylinder können nicht durchgängig ausgepustet werden, aber besitzen genügend mechanische Stabilität. Selbst die gelochten Zylinder mit 25mm Außendurchmesser und somit einem Soll-Tunneldurchmesser von 2,5mm können nicht durchgängig von Pulver befreit werden. Die Proben werden für 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert, anschließend für 2 Stunden bei 1100°C gesintert und dann langsam abgekühlt.





**Abbildung 17:** Mittels HPM-Cellulose hergestellte Probe in der REM-Aufnahme

Im Rasterelektronenmikroskop zeigen sich größere Partikel mit kaum Quervernetzungen. Diese Makropartikel könnten Folge von Pulveragglomeration durch HPM-Cellulose sein. Eine andere Erklärung wäre die Pyrolyse der Cellulose während des Sintervorgangs. Dies könnte zu den großen Räumen zwischen den Partikeln geführt haben. Die geringe mechanische Stabilität und der pulverige Charakter der Proben lassen sich somit gut erklären. Der Sintervorgang führt zur Pyrolyse der organischen Anteile und die metastabile  $\beta$ -Phase des TCP ist im XRD nicht mehr nachzuweisen.

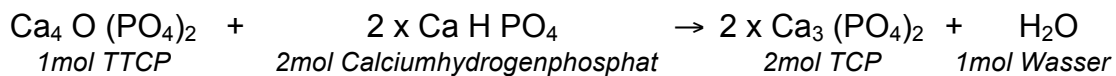


**Abbildung 18:** XRD-Analyse des Drucks von  $\alpha/\beta$ -TCP + HPM mit  $H_2O$

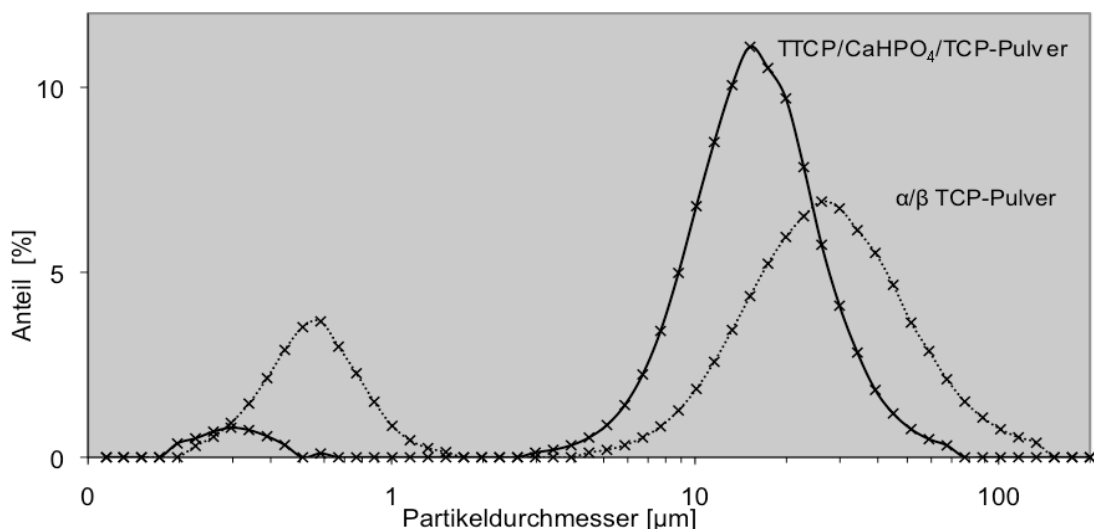
Die gesinterten Proben besitzen mit  $1,20 \pm 0,16$  MPa unzureichend mechanische Stabilität. Schon bei der Entnahme aus dem Sinterofen brechen einige Proben. Die Konsistenz der Proben lässt sich als pulverig beschreiben. Die Kanten der Proben sind sehr stark abgerundet, dies macht ein Vermessen der zylindrischen Proben mit der Schieblehre und somit die Dichte- und Volumen-Schrumpf-Bestimmung unmöglich. Die Spezifische Oberfläche beträgt  $26,1\text{m}^2/\text{g}$ .

#### 4.5 Herstellung phasenreiner $\beta$ -TCP - Strukturen mit TTCP/Calciumhydrogenphosphat - Pulver und Citronensäure

Es wird angenommen, dass bei gegebenem Ca/P-Verhältnis von 1,5 ein Sintervorgang bei 1100°C mit langsamem Abkühlen zur Umwandlung verschiedener Calciumphosphate hin zu phasenreinem  $\beta$ -TCP führt. Der Druck mit Pulver aus 30% Tetracalciumphosphat und 70%  $\beta$ -TCP und 25%iger Citronensäure als Binder ist in der Literatur beschrieben [32]. Die Verfestigung entsteht überwiegend durch die Bildung von Calciumcitrat aus TTCP und Citronensäure. Citronensäure kann durch thermale Nachbehandlung pyrolysiert werden, aber die in der Literatur verwendete Kombination aus 30%TTCP und 70%TCP hat ein Ca/P-Verhältnis von 1,65 zur Folge. Deshalb ist das Pulver für die Herstellung von phasenreinen  $\beta$ -TCP-Strukturen ohne Zugabe von weiteren Phosphatgruppen ungeeignet. In der vorliegenden Arbeit wird die Pulvermischung wie folgend modifiziert:



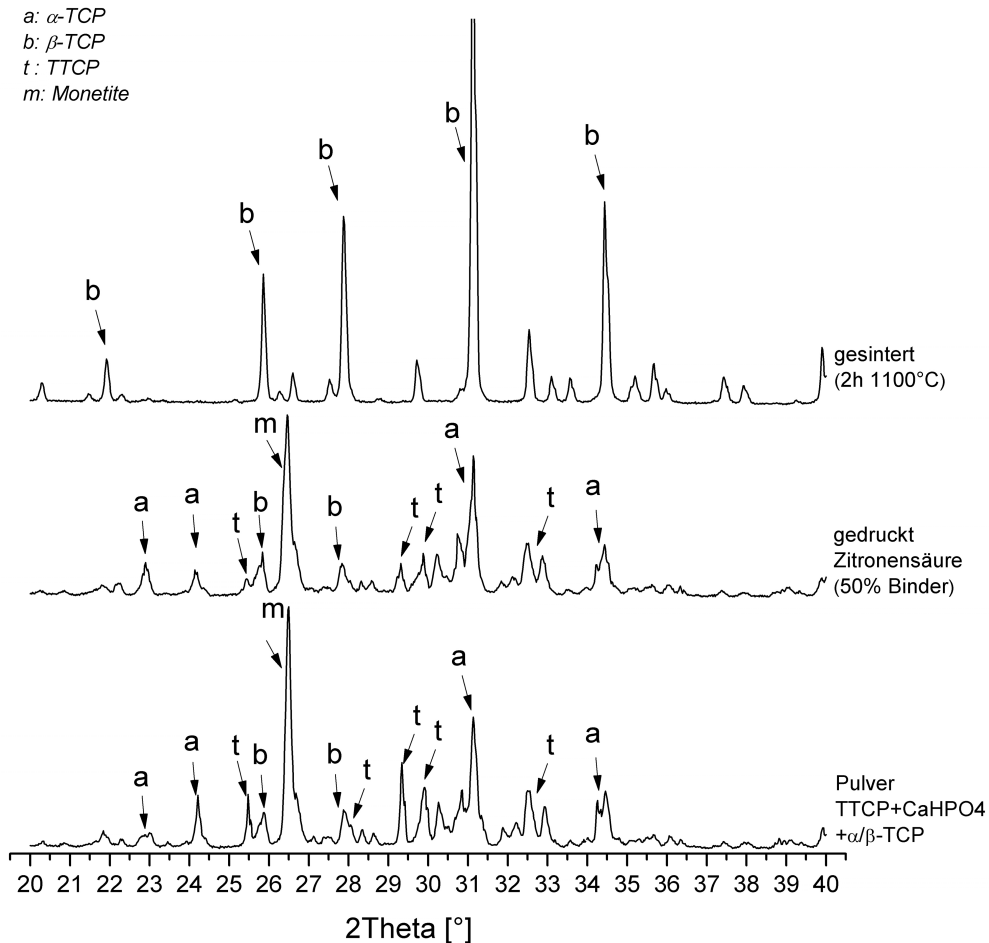
Die Hälfte des Kombinationspulvers wird im Verhältnis 1mol TTCP zu 2mol Calciumhydrogenphosphat (DCPA, Baker, Griesheim, 1430-07) hergestellt. Die anderen 50 Gewichtsprozent des Pulvers bestehen aus  $\alpha/\beta$ -TCP als Füllstoff. Das Calcium/Phosphor-Verhältnis ist somit auf 1,5 eingestellt.



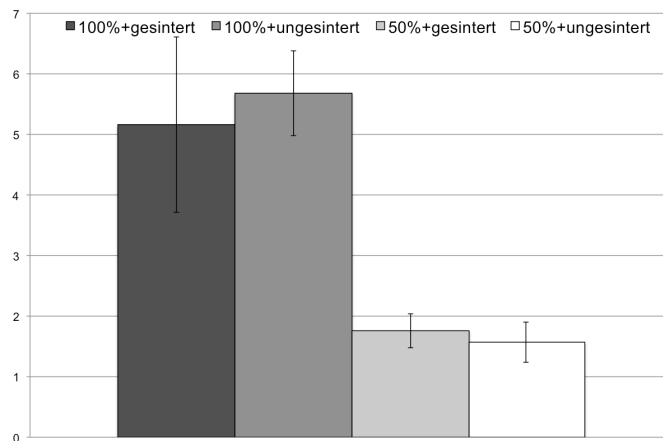
**Abbildung 19:** Partikelgrößenverteilung von TTCP/CaHPO<sub>4</sub>/TCP - Pulver und  $\alpha/\beta$  TCP - Pulver

Gedruckt wird mit 50% und 100% Binder. Als Binder dient 25%ige Citronensäure. Das Pulver lässt sich nicht so gut vom Drucker glatt streichen wie das  $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver. Die Partikelgrößenanalyse ergibt für das TTCP/CaHPO<sub>4</sub>/TCP - Mischpulver einen D50-Wert von 14 $\mu$ m und einen Mittelwert von 16 $\mu$ m. Das  $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver weist hingegen einen D50-Wert von 20 $\mu$ m und einen Mittelwert 23 $\mu$ m auf. Im Vergleich zu dem gut druckbarem  $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver sind die Werte des Mischpulvers deutlich geringer. Es wird angenommen, dass die Agglomeration der Partikel kleiner 10 $\mu$ m der Grund für die schlechtere Streichfähigkeit des TTCP/ CaHPO<sub>4</sub>/TCP – Pulvers ist. 100% Binder führte beim Druck zu einem ungleichen Druckbild. Das Pulver am Ort der Binderabgabe kontrahiert und lässt die Oberfläche zerklüftet erscheinen. Bei den gelochten Zylindern ist zu beobachten, dass schon während des Drucks der Binder in die Tunnel läuft. Dies wird sich negativ auf den minimal möglichen Tunneldurchmesser auswirken. Nach der Trockenzeit von einer Stunde besitzen die gedruckten Körper genügend Primärstabilität, weisen jedoch an der Unterseite (zum Boden des Pulverbetts hin) konvexe Auftreibungen auf. Zu große Mengen an Binder könnten zu einem Überangebot geführt haben. Dies hat sich im Versickern des überschüssigen Binders gezeigt und zur Auftreibung an der Unterseite der Körper geführt. Der Druck mit 50% Binder stellt sich deutlich besser da. Die Oberfläche in den bedruckten Bereichen ist deutlich gleichmäßiger. Die Bereiche der Binderabgabe scheinen nicht so stark zu kontrahieren, dies verhindert das Zerreißen der Oberfläche. Auch die Tunnel der gelochten Zylinder weisen deutlich weniger verlaufenen Binder auf. Nach dem Entfernen der Proben aus dem Pulverbett ist zu erkennen, dass die Unterseite keine konvexe Auftreibung aufweist. Insgesamt ist das Druckbild mit 50%Binder deutlich besser einzustufen. Das befreien von ungebundenem Pulver zeigt noch beim gelochten Zylinder mit 12,5mm Außendurchmesser durchgängige Tunnel. Diese stellen sich jedoch nicht gleichmäßig rund dar. Die Tunnel des gelochten Zylinders mit 10mm Außendurchmesser sind nicht alle durchgängig von Pulver zu befreien. In der XRD-Analyse ist zu erkennen, dass die gedruckten und gesinterten Proben aus phasenreinem  $\beta$ -TCP bestehen. Das Ausgangspulver zeigt markante Peaks

von TTCP,  $\alpha$ -TCP,  $\beta$ -TCP und Monetit. Nach dem Druck zeigt sich ein ähnliches Bild, jedoch sind die TTCP-Peaks weniger intensiv. Dies ist vermutlich die Folge einer Aushärtungsreaktion zwischen Citronensäure und TTCP.

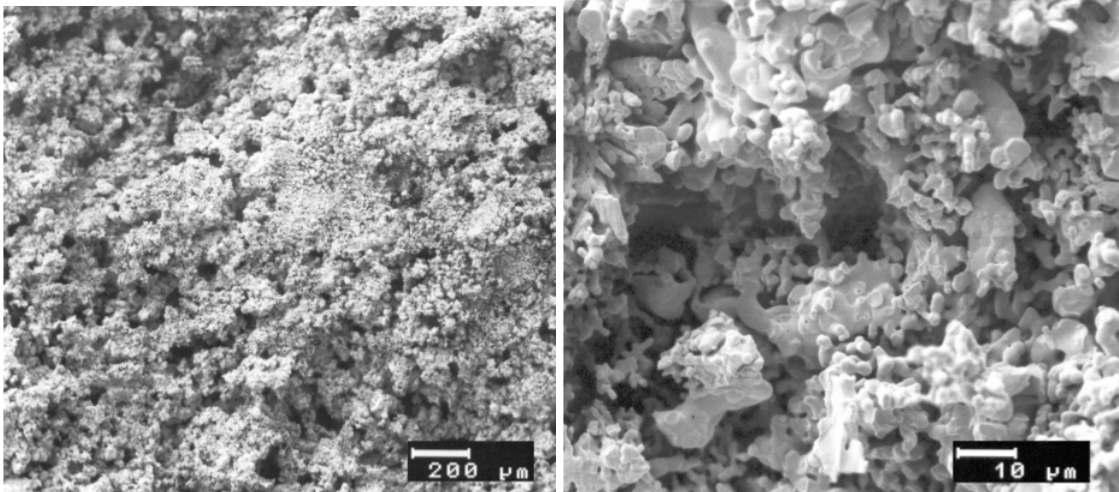


**Abbildung 20:** XRD-Analyse des Drucks von TTCP/ CaHPO<sub>4</sub>/TCP-Pulver mit Citronensäure



**Abbildung 21:** Druckfestigkeiten (MPa) der mittels TTCP/CaHPO<sub>4</sub>/TCP gedruckten Proben

Zur Bestimmung der Druckfestigkeit müssen die mit 100% gedruckten deformierten Testkörper beschliffen werden. Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse der Druckfestigkeitsprüfung. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen ungesinterten und gesinterten Prüfkörpern. Die mit „100% Binder“ gedruckten Körper weisen mit  $5,2 \pm 1,4$  MPa deutlich höhere Festigkeit auf.

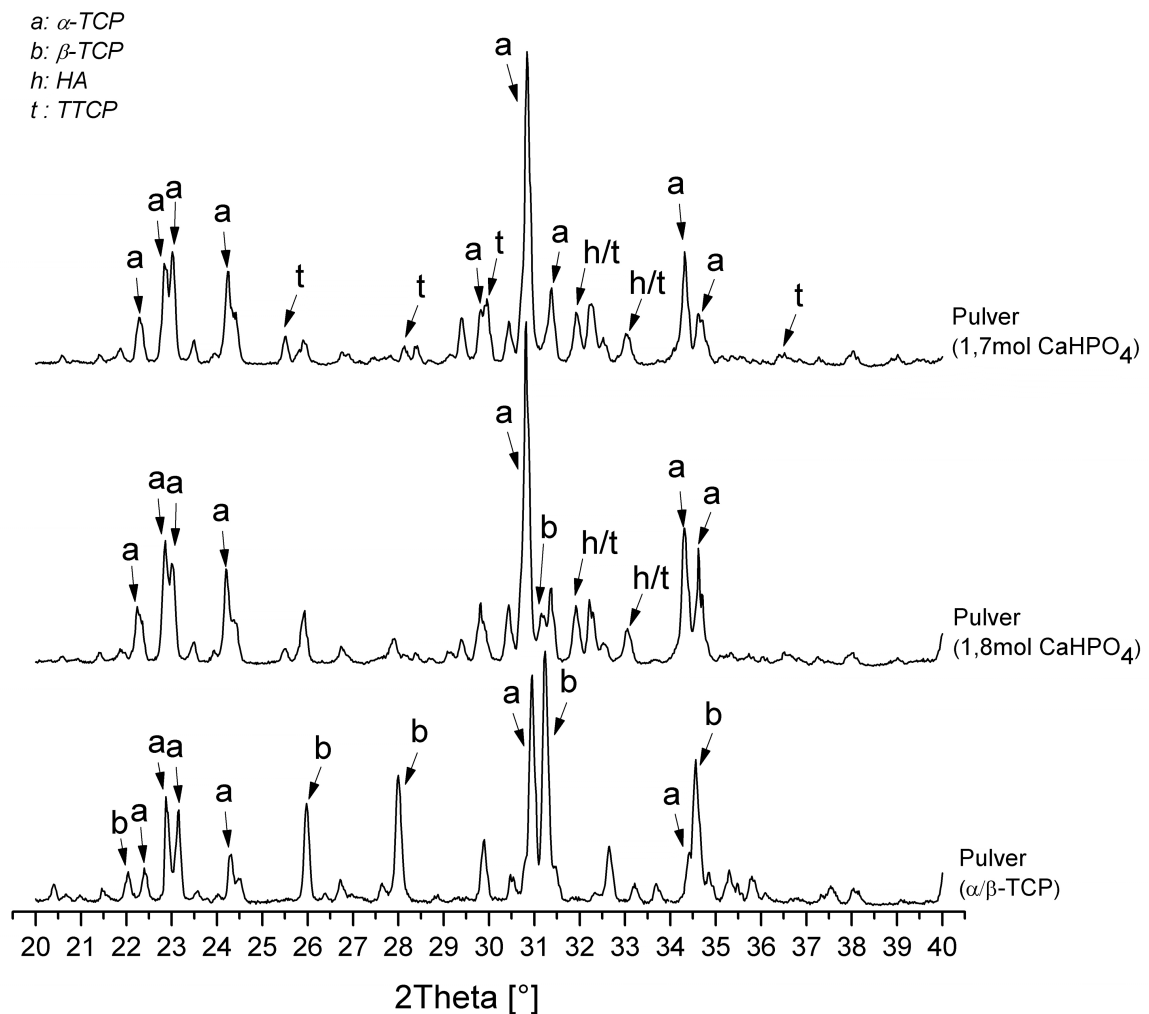


**Abbildung 22:** Mittels TTCP/CaHPO<sub>4</sub>/TCP und Citronensäure (100% Binder) hergestellte Probe in der REM-Aufnahme

Das REM-Bild zeigt feine Kristallformationen mit vielen Querverbindungen. Angenommen wird, dass dies der Grund für die höhere mechanische Festigkeit beim Druck mit 100% Binder ist. Die Festigkeit der Proben des genaueren Drucks mit 50% betragen nur  $1,76 \pm 0,28$  MPa. Die Dichte der mit 50% Binder gedruckten Proben beträgt  $1,18 \pm 0,03$  g/cm<sup>3</sup> vor und  $1,19 \pm 0,04$ g/cm<sup>3</sup> nach 2 Stunden Sintern bei 1100°C. Der Sintervorgang hat eine Volumen-Schrumpfung von 7,35% zur Folge. Der Druck mit 100%Binder ergibt phasenreine  $\beta$ -TCP Strukturen mit höherer Festigkeit, führt jedoch auch zu unförmigen Strukturen mit geringer Auflösung. Die Reduktion des Binder-Volumen-Verhältnisses auf 50% Binder hat deutlich höhere Druckgenauigkeit zur Folge. Tunnel mit Durchmesser von 1,25 mm können durchgehend von Pulver befreit werden und weisen nach dem Druck einen Tunneldurchmesser von etwa 0,8 mm auf. Die Festigkeit dieser Proben ist mit 1,76 MPa als gering zu bezeichnen. Die spezifische Oberfläche wurde bestimmt und beträgt 24,2m<sup>2</sup>/g.

#### 4.6 Herstellung phasenreiner $\beta$ -TCP-Strukturen mit $\text{Ca/P} > 1,5$ und $\text{H}_3\text{PO}_4$

Um die Vorteile der Zementabbindereaktion zwischen Phosphorsäure und  $\alpha$ -TCP zu nutzen und als Produkt phasenreine  $\beta$ -TCP - Strukturen zu erhalten, muss das Calciumverhältnis des Pulvers gegenüber dem  $\alpha/\beta$ -TCP-Pulver erhöht werden. Wie im Teil „Material und Methode“ beschrieben werden zwei Pulver mit 1,8mol bzw. 1,7mol Calciumhydrogenphosphat und jeweils 1,0mol Calciumcarbonat verwendet.



**Abbildung 23:** Pulver mit erhöhtem Ca/P-Verhältnis im XRD

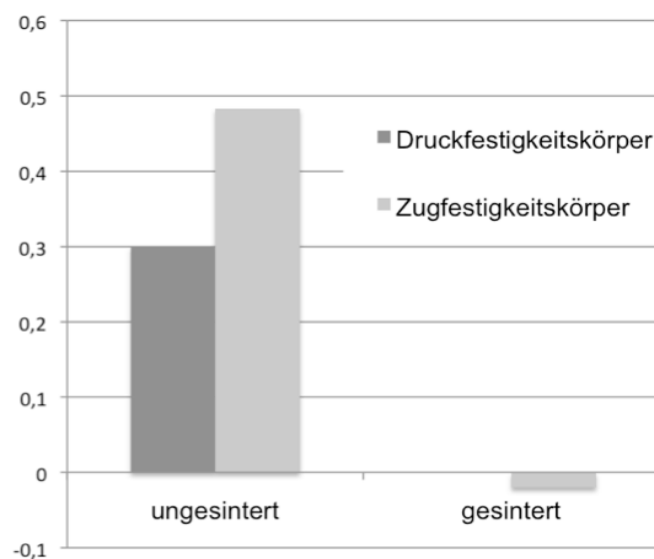
Die Röntgendiffraktogramme der Pulver mit erhöhtem Calciumanteil zeigen ebenfalls das Vorhandensein der metastabilen und für die Abbindereaktion wichtigen  $\alpha$ -Phase des Tricalciumphosphats. Die Pulver sollten somit gut mit

Phosphorsäure zu härten sein. Handversuche bestätigen diese Annahme. Neben  $\alpha$ -TCP sind im XRD noch typische  $\beta$ -TCP-Peaks zu erkennen. Die Pulver mit geringerem Calciumcarbonat-Anteil zeigen zusätzlich TTCP- oder HA-Peaks. HA und TTCP besitzen ähnliche markante Peaks im XRD und sind bei geringem Anteil in der Probe nur schwer voneinander zu unterscheiden. TTCP besitzt ein Ca/P-Verhältnis von 2,0 und bei HA ist  $\text{Ca/P} = 1,67$ . Beide Formen können bei  $\text{Ca/P} > 1,5$  entstehen. Durch den Druckvorgang mit Phosphorsäure wird das Ca/P-Verhältnis herabgesetzt. Um phasenreines  $\beta$ -TCP herzustellen muss bei den gedruckten Strukturen  $\text{Ca/P}=1,5$  gegeben sein.

#### 4.6.1 Druck mit 1,8mol Calciumhydrogenphosphat und Phosphorsäure

Der Druckvorgang mit wässriger 10%iger Phosphorsäure und 100% Binder verläuft problemlos. Die Flüssigkeitsabgabe vom Druckkopf ist beständig und die Pulverschichten zeigen eine gleichmäßige Verteilung der Partikel. Nach dem Druckvorgang besteht sofort genügend mechanische Stabilität. Es wird dennoch eine Stunde gewartet bis die Strukturen von ungebundenem Pulver mittels Druckluft befreit werden. Die gedruckten Körper entsprechen dem Computerdesign und weisen plane Seiten auch zum Boden des Pulverbetts hin auf. Dies deutet auf ein gleichmäßiges Verlaufen der Binderflüssigkeit und der Abbindereaktion im Pulver hin. Die gedruckten Proben wurden anschließend für 2 Stunden bei  $1100^{\circ}\text{C}$

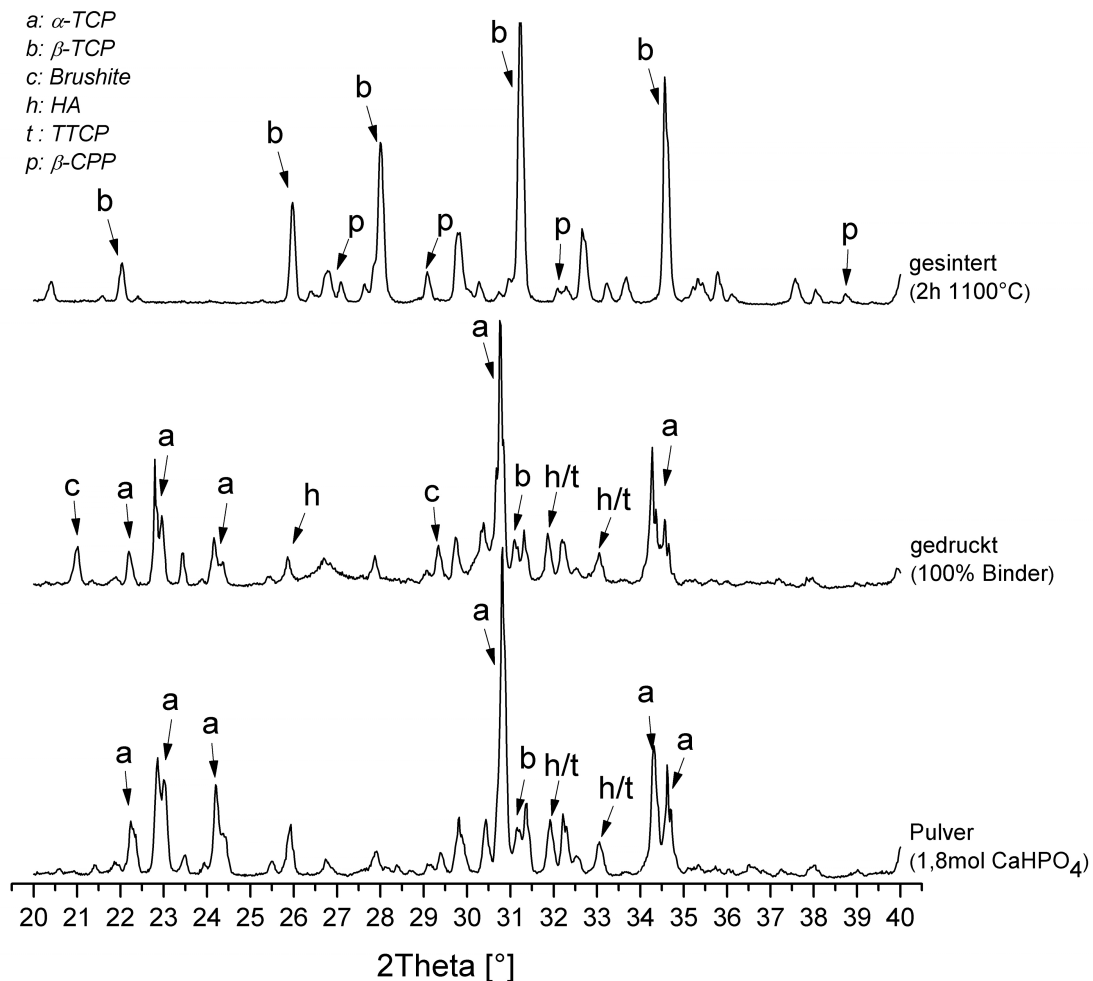
gesintert und langsam abgekühlt. Die mit 100%Binder gedruckten Körper waren größer als im Computer konstruiert. Der mittlere Durchmesser der Druckfestigkeitskörper war 6,3mm statt 6mm und folglich um 0,3mm zu groß. Der Zugfestigkeitskörper war



**Abbildung 24:** Abweichung (mm) vom Durchmesser der Computerkonstruktion



10,48mm statt 10mm im Durchmesser und somit um 0,48mm größer. Beim Sintervorgang wurde eine mittlere Volumenschrumpfung von 14% für den Druckfestigkeitskörper und 15% für die Zugfestigkeitskörper berechnet. Aufgrund der Messungenauigkeiten, die bei der Durchmesserbestimmung mit der Schieblehre entstehen, kann von einer mittleren Volumenschrumpfung von 14,5% für den Sintervorgang gesprochen werden. Bei gedruckten Objekten im Bereich von 6-10mm wird die Druckexpansion durch die Sinterschrumpfung ausgeglichen. Ist die Objektgröße größer 10mm ist anzunehmen, dass die zur Objektgröße proportionale Sinterschrumpfung überwiegen wird. Die gedruckten und gesinterten Objekte müssten dann kleiner als im Computer konstruiert sein. Bei Objekten kleiner 6mm müsste die konstante Druckexpansion überwiegen. Abbildung 25 zeigt die Pulverzusammensetzung vor dem Druck, nach dem Druck und nach dem Sintervorgang im XRD.

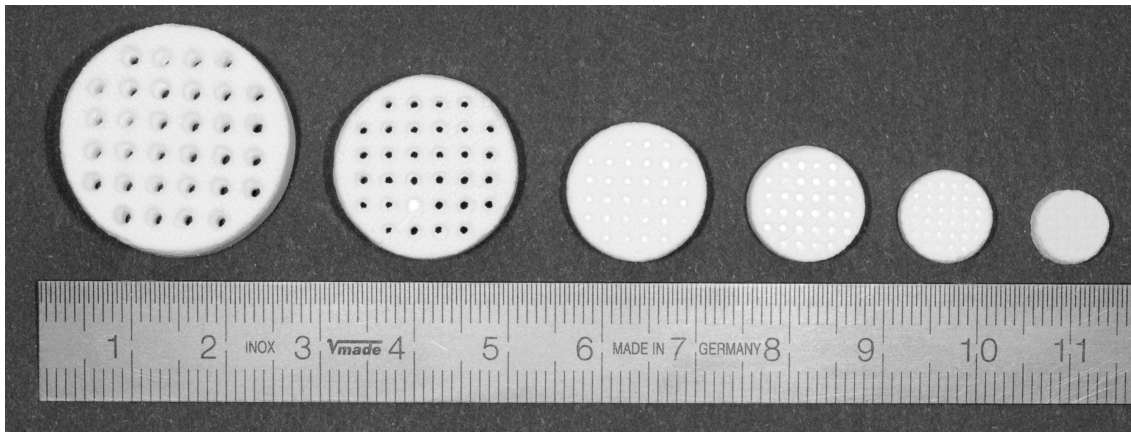


**Abbildung 25:** XRD-Analyse des Drucks von 1,8mol-Pulver mit 100% Binder (10% $H_3PO_4$ )

Der im Ausgangsstoff vorhandene HA oder TTCP-Peak bei  $31,8^\circ$  ist nach dem Druckvorgang ebenfalls zu sehen. Auch die charakteristischen  $\alpha$ -TCP-Peaks dominieren weiterhin. Der Druckvorgang führt zur Bildung von Brushit, welches sich im XRD an den charakteristischen Peaks bei  $21^\circ$ ,  $29,3^\circ$  und im Bereich von  $37^\circ$  darstellt. Nach dem Sintervorgang sieht das Röntgendiffraktogramm komplett anders aus.  $\alpha$ -TCP ist nicht mehr zu erkennen. Dies erklärt sich durch den Sintervorgang bei  $1100^\circ\text{C}$  mit langsamem Abkühlen. Durch das Ca/P-Verhältnis von etwa 1,5 überwiegt die  $\beta$ -Phase des TCP. Es sind außerdem noch  $\beta$ -Calciumpyrophosphat-Peaks ( $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ) zu erkennen. Dies lässt auf ein Calcium/Phosphor-Verhältnis von weniger als 1,5 schließen. Daher wurden weitere Versuche mit den Pulver mit Ca/P = 1,59 durchgeführt.

#### 4.6.2 Druck mit 1,7mol Calciumhydrogenphosphat und Phosphorsäure

Es wurde die Binderabgabe variiert um die Zugabe an Phosphat-Gruppen so einzustellen, dass das Ca/P-Verhältnis nach dem Druckvorgang 1,5 beträgt. Der Druck mit 100% Binder (Binder-Volumen-Verhältnis=0,43) war problemlos und führte direkt nach dem Druckvorgang zu festen und gleichmäßigen Körpern.

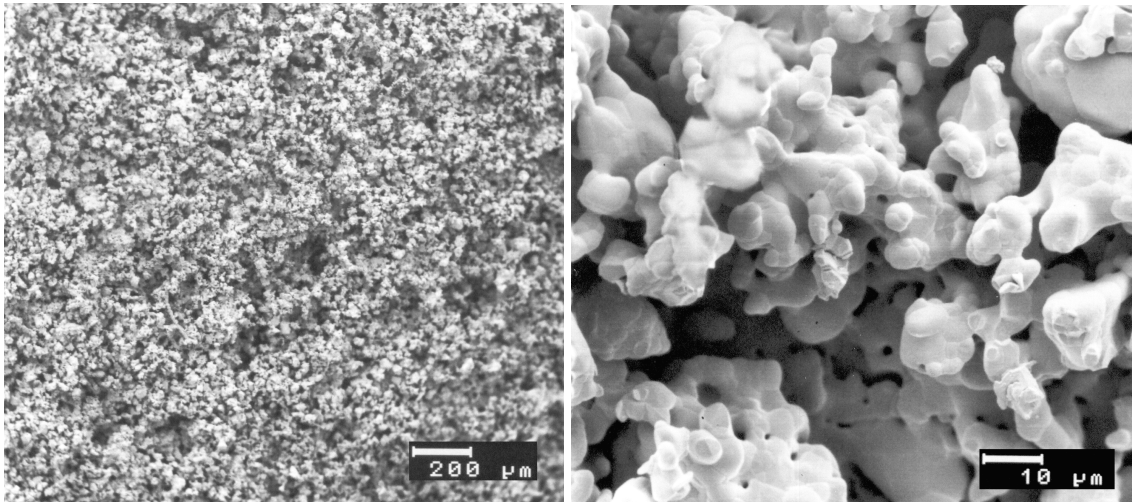


**Abbildung 26:** Mittels 1,7mol-Pulver und 100%Binder hergestellte gelochte Zylinder

Die Tunnel der gelochten Zylinder größer gleich 20mm Außendurchmesser können von ungebundenem Pulver befreit werden. Dies gelingt bei den kleineren gelochten Zylindern nicht. Der Minimale Porendurchmesser liegt gegenüber dem Soll-Tunneldurchmesser von 2mm bei nur  $750\mu\text{m}$ . Dies ist durch das Verlaufen des Binders im Pulverbett zu erklären. Nach dem

Sintervorgang war ein zuvor durchgängiger Tunnel nicht mehr durchgängig. Angenommen wird, dass beim Sintervorgang einzelne Partikel von der Oberfläche abgelöst wurden und sich an einer Stelle im Tunnel angelagert haben. Insgesamt ist die Qualität der Proben als gut einzustufen. Die Druckfestigkeit der gesinterten Proben beträgt  $7,39 \pm 0,67$  MPa.

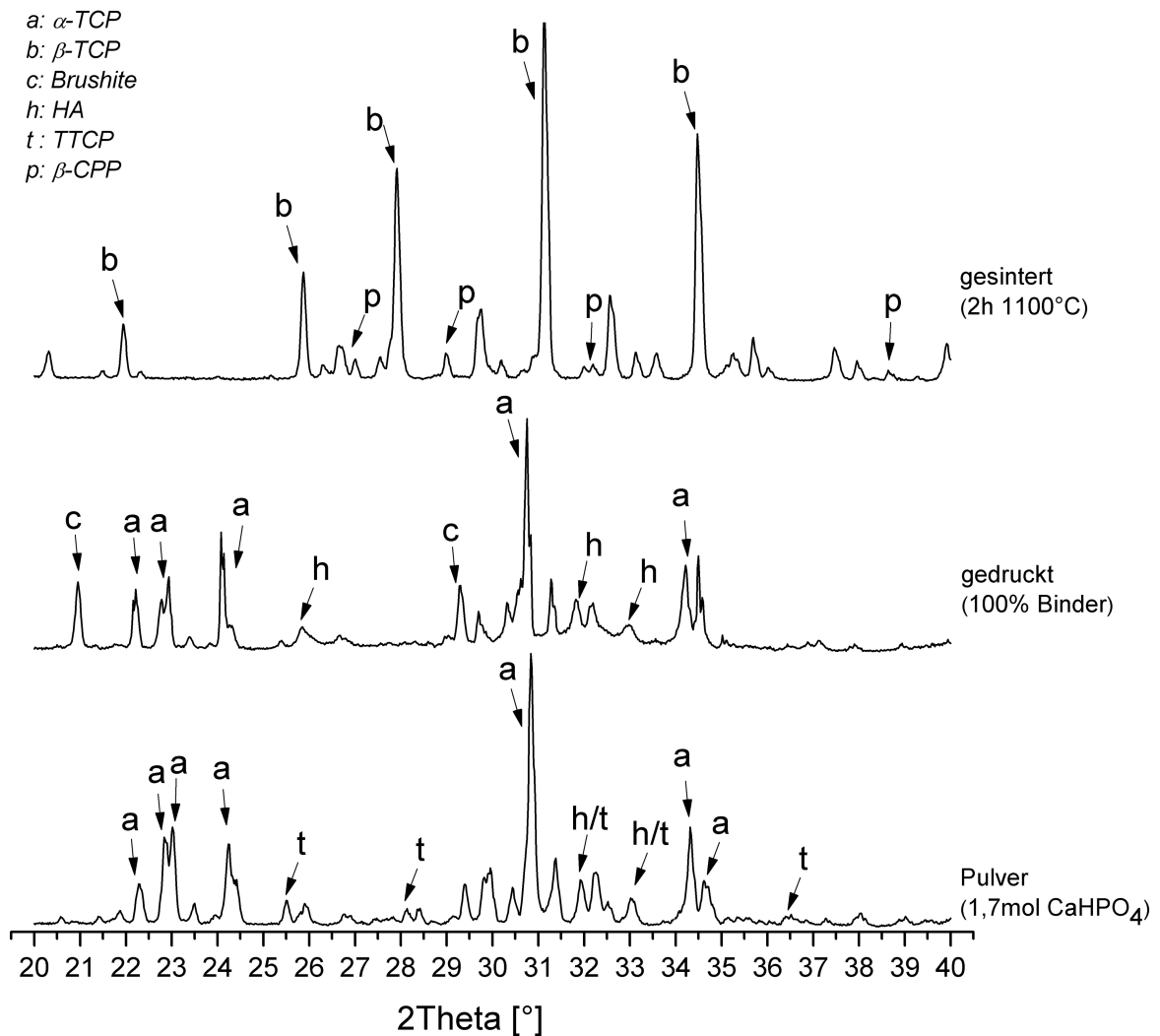
Das REM-Bild zeigt sehr viele Querverbindungen und kleine Kristalle.



**Abbildung 27:** Mittels 1,7mol  $\text{CaHPO}_4$ -Pulver und Phosphorsäure (100% Binder) hergestellte Probe in der REM-Aufnahme

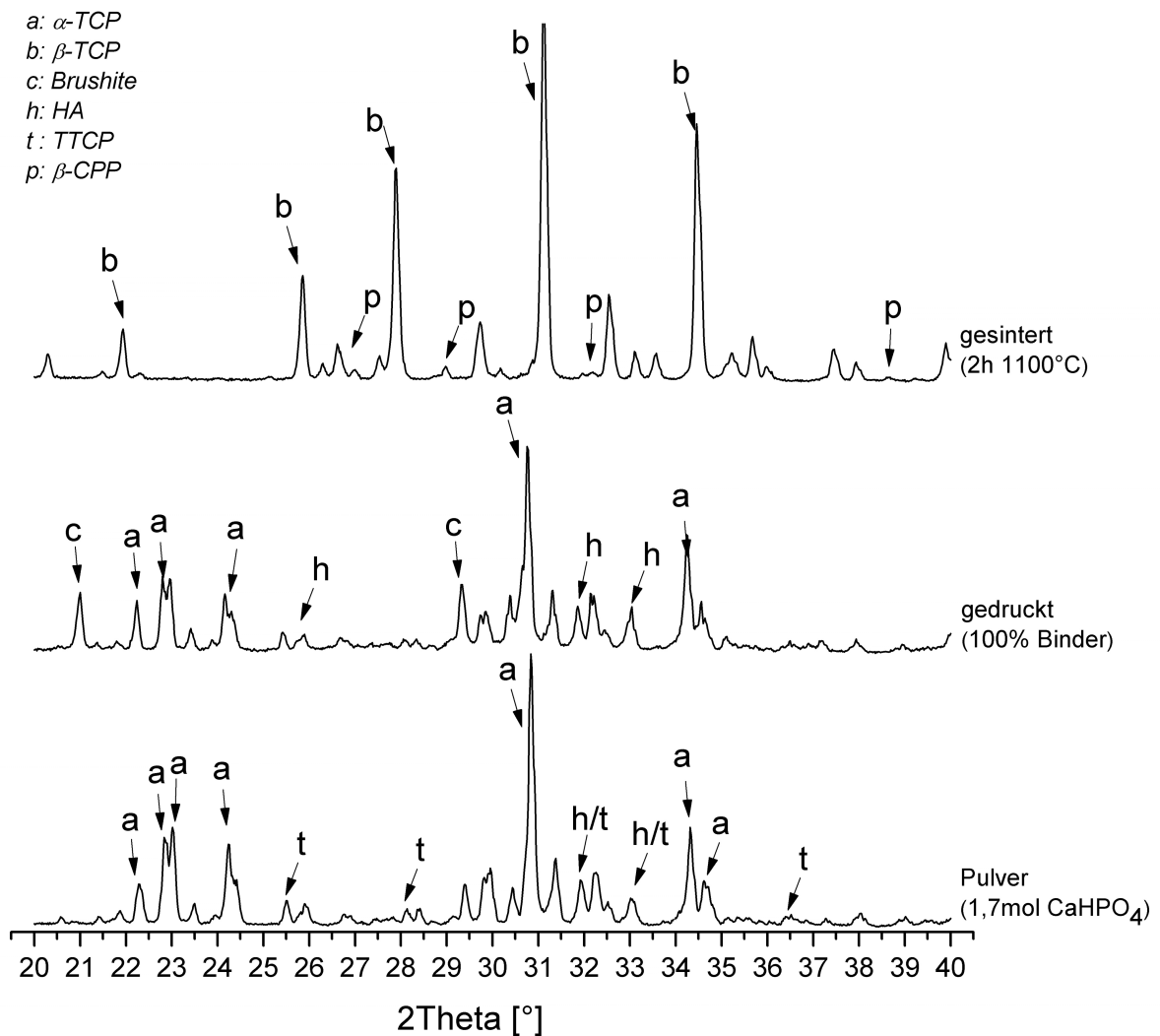
Das XRD zeigt ein Bild ähnlich dem Druck mit dem 1,8mol-Pulver. Der für die Abbindereaktion typische Bruschi-Peak ist nach dem Druckvorgang zu erkennen. In den gesinterten Proben ist wie beim Druck mit 1,8mol Calciumhydrogenphosphat neben der  $\beta$ -Phase des TCP auch  $\beta$ -Calciumpyrophosphat nachzuweisen. Dies lässt auf ein zu geringes Ca/P-Verhältnis schließen. Grund dafür ist die zu große Anzahl an Phosphorgruppen in der Binderflüssigkeit. Um dennoch das Ca/P-Verhältnis auf 1,5 einzustellen sind zwei Lösungsansätze sinnvoll. Zum einen könnte ein weiteres Pulver mit geringerem Calciumhydrogenphosphat-Anteil hergestellt werden. Zum anderen kann die Menge an Phosphatgruppen über den Binder reguliert werden. Letzteres kann durch geringere Phosphorsäure-Konzentration oder geringeres Binder-Volumen-Verhältnis realisiert werden. Die unter 4.2 dargestellten positiven Auswirkungen beim Druck mit geringerem Binder-Volumen-Verhältnis sind der Grund, weshalb in dieser Arbeit das Ca/P-Verhältnis über die Menge an abgebenem Binder reguliert wird. Unter 4.2 wird gezeigt, dass durch ein

Binder-Volumen-Verhältnis von 0,21 (50%Binder) die Druckexpansion deutlich minimiert wird. Es wird ebenfalls angenommen, dass die negativen Auswirkungen auf die Verbindung zwischen den gedruckten Schichten durch die thermale Nachbehandlung minimiert werden können.

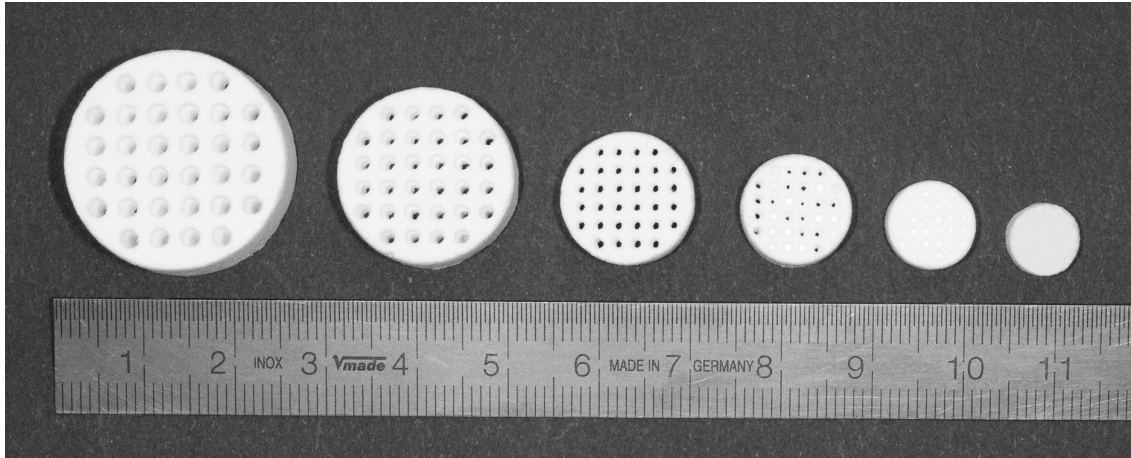


**Abbildung 28:** XRD-Analyse des Drucks von 1,7mol-Pulver mit 100% Binder (10% $H_3PO_4$ )

Im XRD zeigt der Druckvorgang mit 75% Binder einen deutlich geringeren Anteil an Calciumpyrophosphat. Die Reduktion auf 75%Binder ist somit noch nicht ausreichend. Der Brushit-Peak ist ebenfalls deutlich zu erkennen. Die gedruckten Proben sind primär stabil und können gut von ungebundenem Pulver befreit werden. Es zeigt sich, dass auch die Tunnel kleinerer gelochter Zylinder durchgängig ausgepustet werden können und somit ein kleinerer minimaler Tunneldurchmesser als beim Druck mit 100% Binder gedruckt werden kann.



**Abbildung 29:** XRD-Analyse des Drucks von 1,7mol-Pulver mit 75% Binder (10% $H_3PO_4$ )

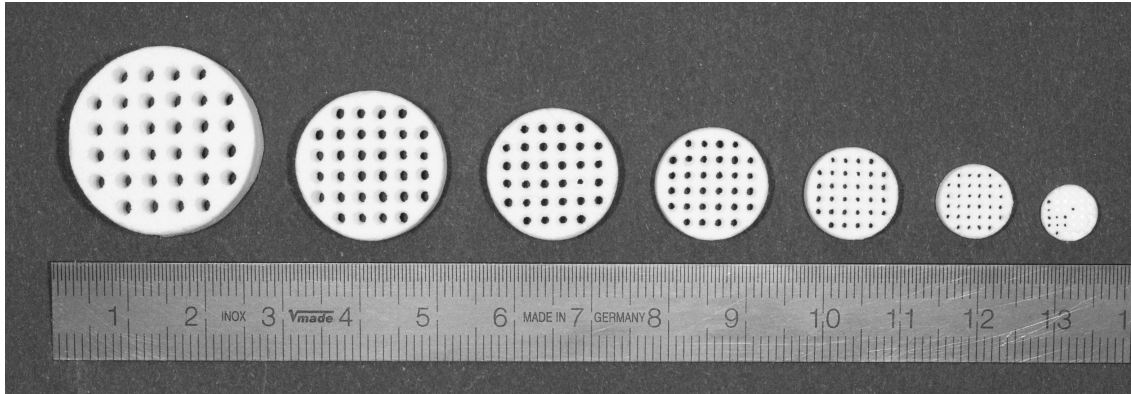


**Abbildung 30:** Mittels 1,7mol-Pulver und 75%Binder hergestellte gelochte Zylinder

Alle Tunnel des gelochten Zylinders mit 15mm Außendurchmesser sind durchgängig und besitzen einen Innendurchmesser von etwa 0,7mm. Bei einem Außendurchmesser von 12,5mm sind immer noch einige Löcher durchgängig. Dies bestätigt die Vermutung, dass eine Verringerung des Binder/Volumen-Verhältnisses zu geringerem Verlaufen des Binders und somit zu höherer Druckgenauigkeit führt. Die gesinterten Proben besitzen eine Druckfestigkeit von  $6,28 \pm 1,16\text{MPa}$ . Das geringere Binder/Volumen-Verhältnis scheint sich trotz Sintervorgang negativ auf die Druckfestigkeit auszuwirken. Die Dichte nach dem Druck beträgt  $1,16 \pm 0,02 \text{ mg/cm}^3$  und nach dem Sintervorgang  $1,28 \pm 0,01 \text{ mg/cm}^3$ . Der Sintervorgang hat eine Volumenschrumpfung von 15,8% zur Folge. Die gesinterten Proben weisen eine für reines TCP errechnete Porosität von 59% auf. Da die Proben kein Ca/P-Verhältnis von 1,5 aufweisen, wird die Menge an abgegebenen Binder weiter reduziert. Der Druck mit 50% Binder verläuft wiederum problemlos. Die gedruckten Proben weisen gegenüber dem Druck mit 75% Binder eine noch höhere Genauigkeit auf.

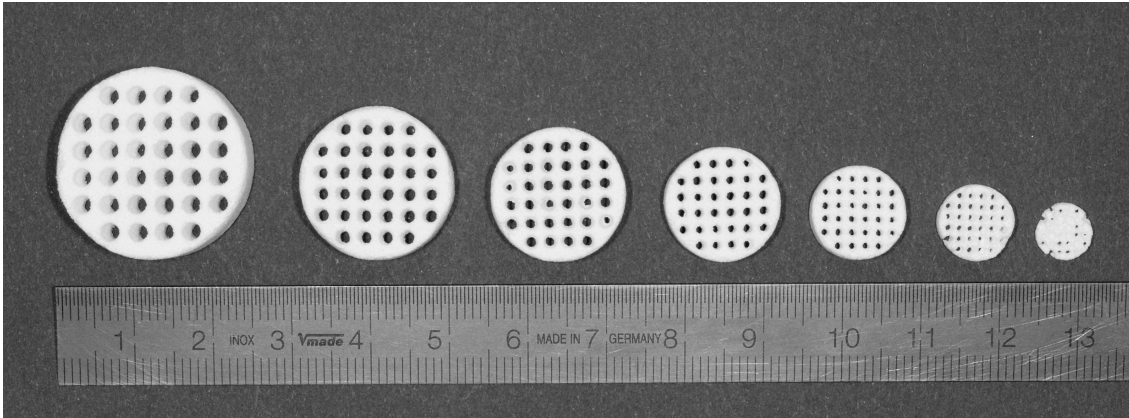
Abbildung 31 zeigt, dass teilweise sogar die Tunnel des gelochten Zylinders mit 7,5mm Außendurchmesser durchgängig gedruckt werden können. Alle Tunnel des Testkörpers mit 10mm Außendurchmesser können durchgängig von Pulver befreit werden. Dies bedeutet, dass ein konstruierter Tunnel mit 1mm Durchmesser gedruckt werden kann. Nach dem Druck und Sintervorgang beträgt der Durchmesser dieses Tunnels zwischen 400-500 $\mu\text{m}$  bei einer

errechneten Porosität von 61,7%. Die XRD-Analyse zeigt nach dem Sintervorgang phasenreines  $\beta$ -TCP. Zusammensetzung und Druckauflösung können als sehr gut bezeichnet werden. Die mechanische Charakterisierung der Proben ergab mit Druckfestigkeit von  $3,4 \pm 0,6$  MPa jedoch einen deutlichen Abfall gegenüber dem Druck mit 75% und 100% Binder.



**Abbildung 31:** Mittels 1,7mol-Pulver und 50%Binder hergestellte gelochte Zylinder

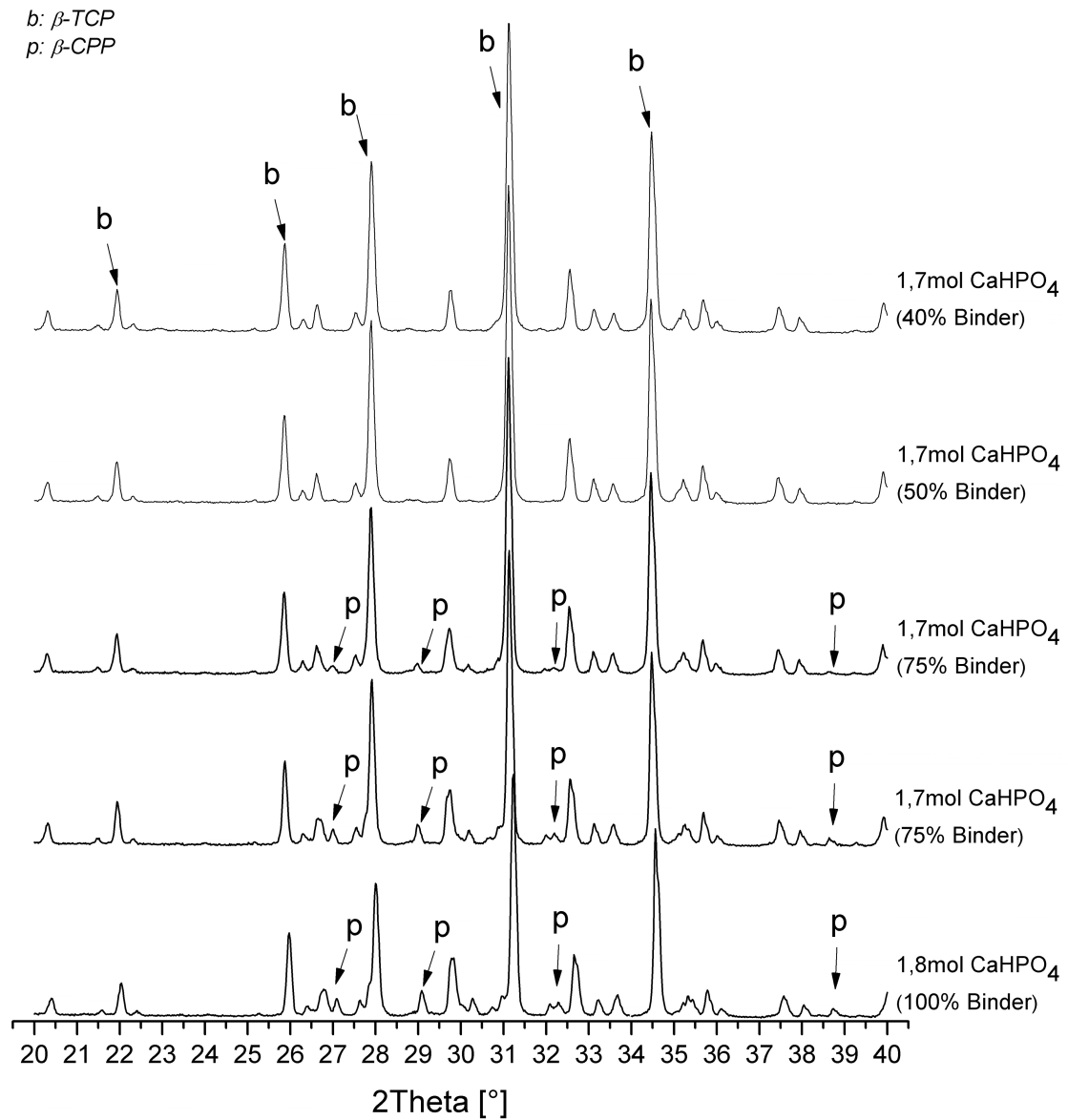
Um die Druckgenauigkeit noch weiter zu steigern wird das Binder-Volumen-Verhältnis wiederum gesenkt. Auch der Druckvorgang mit 40% Binder hat primärstabile Körper zur Folge. Beim Verpusten des ungebundenen Pulvers kommt es jedoch zu Abplatzungen. Dies lässt auf eine geringere mechanische Festigkeit schließen. Bestätigt wird dies durch die Bestimmung der Druckfestigkeit nach dem Sintervorgang, welche mit  $1,18 \pm 0,28$  MPa nochmals deutlich geringere Werte ergibt. Nach dem mit einer Volumenschrumpfung von 10,4% einhergehenden Sintervorgang besitzen die Proben eine Dichte von  $1,12 \text{ mg/cm}^3$ . Die errechnete Porosität ergibt 64,2 %.



**Abbildung 32:** Mittels 1,7mol-Pulver und 40%Binder hergestellte gelochte Zylinder

Die Druckgenauigkeit konnte wiederum gesteigert werden, aber die geringe mechanische Festigkeit macht selbst das Entfernen von ungebundenem Pulver problematisch. Daher wird die Primärstabilität als unzureichend eingestuft. Es wird von einer weiteren Reduktion des Binder-Volumen-Verhältnisses abgesehen. In dieser Arbeit ist es gelungen über das Binder-Volumen-Verhältnis die Menge an Phosphorgruppen so einzustellen, dass das Ca/P-Verhältnis von 1,56 durch den Druckvorgang auf 1,5 reduziert wird.





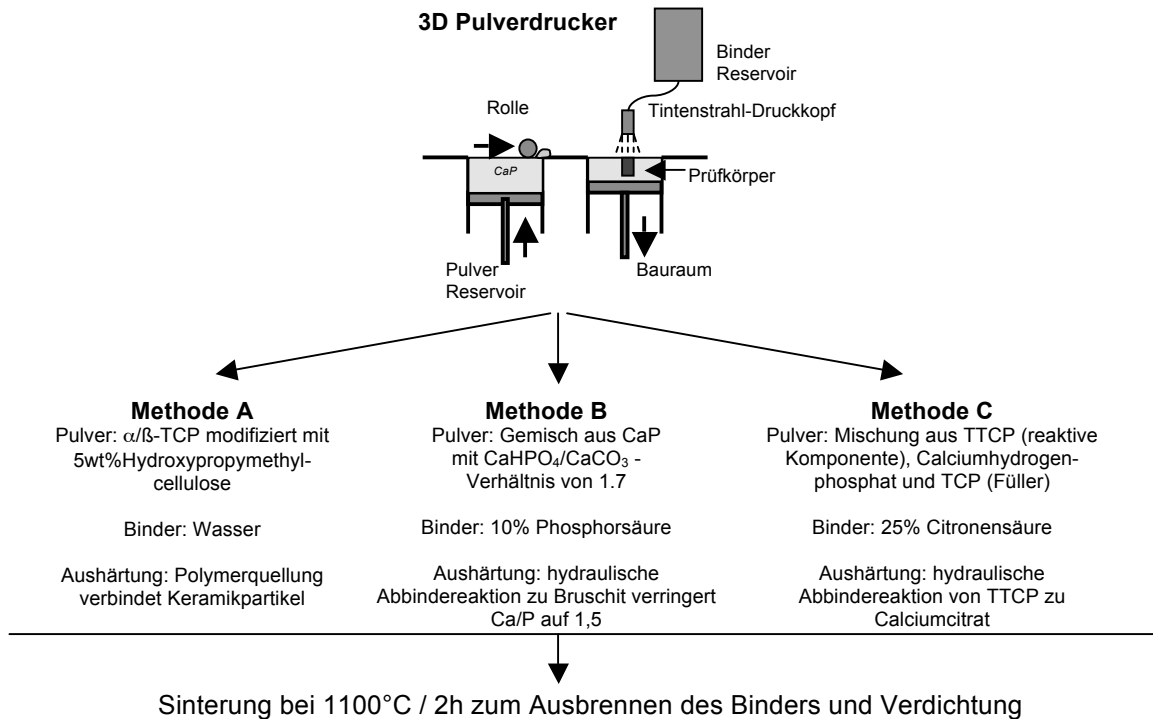
**Abbildung 33:** XRD-Analyse der gesinterten Proben des Pulver-Bindersystems  
(Pulver mit erhöhtem Ca/P-Verhältnis und Phosphorsäure-Binder)

Eine vergleichende XRD-Analyse der gesinterten Proben ist in Abbildung 33 dargestellt. Neben dem typischen Muster des  $\beta$ -TCP sind  $\beta$ -CPP-Peaks zu erkennen. Die Intensität der  $\beta$ -CPP-Peaks nimmt bei niedrigerer Abgabe an Phosphat-Gruppen ab.

## 5 DISKUSSION

Für die Versorgung von größeren Hartgewebedefekten, wie etwa beim Zustand nach Tumorresektion oder Traumata, werden individuelle und geometrisch anspruchsvolle Implantate benötigt. Mit Hilfe von Computertomografie oder Magnetresonanztomografie können dreidimensionale Datensätze des Defektes und somit auch ein 3D-Konstrukt des Implantates erstellt werden. Auch der Bereich des „tissue engineering“ verlangt nach Strukturen, auf denen gezielt Gewebe angezchtet werden können. Die aus der Industrie bekannten „Rapid Prototyping“ - Technologien ermöglichen die gezielte Herstellung von dreidimensionalen Strukturen, allerdings in der Regel mit nicht biokompatiblen Materialien. In der Literatur werden neben den indirekten Verfahren in letzter Zeit immer häufiger direkte Verfahren zur Herstellung von biokompatiblen Strukturen beschrieben [63, 101, 102]. Der 3D-Pulverdruck ist hierbei ein relativ günstiges und schnelles Verfahren. Ein weiterer Vorteil des Pulverdrucks ist die Vielzahl an möglichen Pulver-Binder-Systemen und der daraus entstehenden Möglichkeit verschiedene biokompatible Stoffe nutzen zu können. Es sollte sogar möglich sein Medikamente oder Zellen direkt in das Implantat zu drucken. Die Pulver müssen zwei wichtige Eigenschaften erfüllen. Sie müssen in gleichmäßige Pulverschichten von 0,1 - 0,2 mm Dicke zu streichen sein und sich zusammen mit der Binderflüssigkeit verfestigen. Pulver, deren Partikeldurchmesser überwiegend zwischen 20 und 50µm liegen und bei denen kaum Partikel unter 5µm vorkommen, sind für den Pulverdruck geeignet [104]. Bei kleineren Partikeln kommt es zu Agglomeraten von bis zu 2mm Durchmesser und dies führt beim Glattstreichen des Pulvers zu Unregelmäßigkeiten in der Pulverschicht. Auch die Menge an abgegebenem Binder pro Volumen muss auf das System eingestellt werden. Da die Strukturen beim 3D-Pulverdruck aus Pulver aufgebaut werden, verfügen sie über eine gewisse Mikroporosität mit starker Kapillarwirkung, was zu einem Verlaufen des Binders im Pulverbett und einer hiermit verbundenen, schlechteren Auflösung des Druckergebnisses führen kann.

## 5.1 Synthesestrategien



**Abbildung 34:** Methoden des Pulverdrucks zur Herstellung von phasenreinen  $\beta$ -TCP-Strukturen

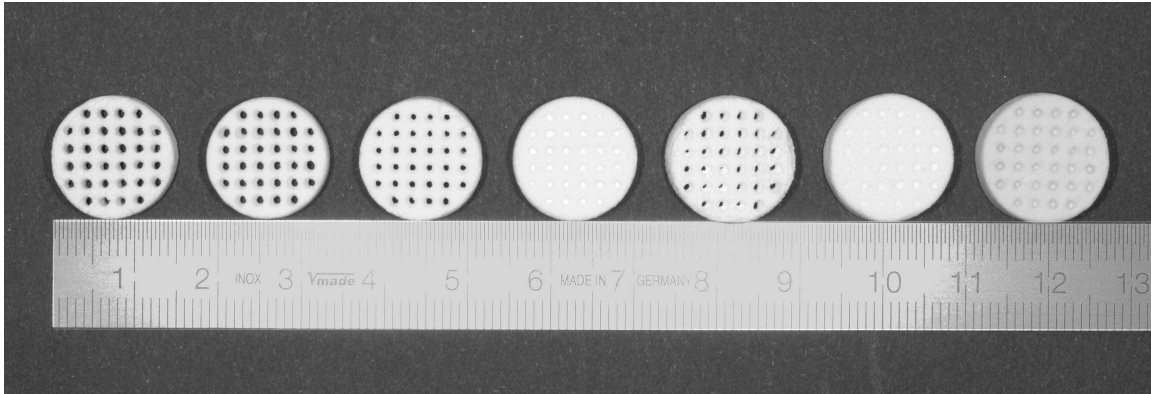
In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Pulver-Binder-Systeme in Bezug auf mechanische Eigenschaften, Auflösung und Zusammensetzung für die Herstellung von phasenreinem  $\beta$ -TCP untersucht. Die Verfestigung der Strukturen beim Druck kann dabei nach unterschiedlichen Mechanismen erfolgen, es wurden hierzu wie in Abbildung 34 dargestellt, drei verschiedene Strategien verfolgt. In einem ersten Schritt (**Methode A**) wurde  $\alpha/\beta$ -TCP Pulver eingesetzt, das mit einem quellfähigen Polymer in geringer Konzentration (2.5 - 7.5%) versetzt wurde. Die Verfestigung erfolgt hierbei durch Quellung der Polymerpartikel mit der wässrigen Binderphase, sodass die keramischen TCP Partikel hierdurch verklebt werden. Dieses Prinzip wird etwa bei den kommerziell angebotenen Gips-Pulvern eingesetzt, die mit einem geringen Anteil an Gelatine versetzt sind. Nachteilig bei diesem Verfahren ist die oftmals nur geringe Primärfestigkeit nach dem Druck sowie die längere Wartephase (ca. 1h) bis die Strukturen aus dem Pulverbett entformt werden können, da erst ein Teil der Binderflüssigkeit abtrocknen muss, um eine hinreichende Verfestigung zu

erreichen. In der vorliegenden Arbeit wurden für dieses Verfahren verschiedene Polymerzusätze auf ihre Eignung untersucht, etwa Polyacrylsäure, Hydroxypropylethyl - Cellulose oder Hydroxypropylmethyl - Cellulose (HPMC). Hierbei zeigte sich, dass nur letztere für das Verfahren bei einem Anteil von 5% am Pulver gut geeignet war. Im Fall der Polyacrylsäure verfestigte sich dagegen aufgrund der guten Quellfähigkeit bei geringsten Wassermengen auch die Poren und das Umfeld des Prüfkörpers. Demgegenüber führte Hydroxypropylethyl - Cellulose zu keiner brauchbaren Verfestigung der Strukturen, während bei höheren Konzentrationen an HPMC von 7.5% und hohem Binder/Volumen-Verhältnis (75% Binder) die Cellulose über das Pulverbett hinaus quoll und das Auftragen neuer Pulverschichten behinderte. Ein anderer Verfestigungsmechanismus wurde bei **Methode B** und **C** angewandt. Ziel war es hier, durch eine hydraulische Abbindereaktion von Binderflüssigkeit und Pulverkomponente eine hinreichend schnelle Verfestigung der gedruckten Bereiche zu erhalten, sodass der Binder über diesen Mechanismus ortständig gehalten wird und kein Verlaufen eintritt. Für **Methode B** kommt es dabei bei der Reaktion von TCP (vorwiegend  $\alpha$ -TCP) zur Bildung von Bruschit, wie es bereits in früheren Arbeiten beschrieben wurde [102]. Die Reaktion zwischen Phosphorsäure und  $\alpha$ -TCP findet innerhalb von wenigen Sekunden nach der Binderabgabe statt. Dies begrenzt die Zeit in der Binder durch Kapillarkräfte im Pulverbett verlaufen kann und erhöht somit die Druckgenauigkeit deutlich. Durch den Druck werden zusätzliche Phosphatgruppen in die Struktur eingebracht, somit verringert sich das Ca/P Verhältnis. Um nach Druck und Sinterung phasenreines  $\beta$ -TCP mit einem Ca/P von 1.5 zu erhalten ist es hierbei notwendig, das Ca/P Verhältnis des Ausgangspulvers zu erhöhen. Dies wurde in der Arbeit dadurch erreicht, dass bei der Pulversynthese eine Verhältnis von 1.7mol  $\text{CaHPO}_4$  und 1.0mol  $\text{CaCO}_3$  eingestellt wurde. Bei Anpassung des Binder/Volumen-Verhältnisses auf 50% war es dann beim Druck möglich, die sonst auftretende Calciumpyrophosphat-Phase zu vermeiden und nach dem Sintervorgang phasenreines  $\beta$ -TCP nachzuweisen. **Methode C** verwendet ebenfalls eine hydraulische Abbindereaktion analog zu den Arbeiten von Khalyfa et al. [32]. Hierbei reagiert stark basisches Tetracalciumphosphat mit einer

25%igen Citronensäurelösung. Die Autoren fanden, dass in diesem System relativ kurze Verfestigungszeiten von <2min für die Anwendung im Pulverdruck geeignet sind. Da die Säure in diesem Fall rückstandsfrei ausbrennt ohne das Ca/P Verhältnis zu beeinflussen, muss hier - im Gegensatz zu den Arbeiten von Khalyfa et al. - noch das Ca/P Verhältnis des Ausgangspulvers auf einen Wert von 1.5 angepasst werden, um nach Temperaturbehandlung phasenreines  $\beta$ -TCP zu erhalten. Dies wurde durch Zusatz einer äquimolaren Menge an  $\text{CaHPO}_4$  erreicht, daneben wurden weitere 50Gew.% an TCP Pulver als Füllstoff zugegeben, um bei der anschließenden Sinterung die Schrumpfung gering zu halten.

## 5.2 Druckqualität und Auflösung

Am Beispiel des Drucks mit 1,7mol  $\text{CaHPO}_4$ -Pulver und 10%iger Phosphorsäure wurde gezeigt, dass eine Reduktion des Binder/Volumen-Verhältnisses zu weniger Verlaufen, somit zu höherer Druckgenauigkeit und einem minimal möglichen Tunneldurchmesser von etwa  $500\mu\text{m}$  führt (Abbildung 35). Mit TTCP und Citronensäure können bei gleichem Binder/Volumen-Verhältnis durchgängige Tunnel von minimal  $700\mu\text{m}$  gedruckt werden. Die Reaktionszeit dieser Abbindereaktion liegt bei 1-2min und erklärt somit die geringere Auflösung im Vergleich zum Druck mit Phosphorsäure und  $\alpha/\beta$ -TCP (Reaktionszeit: 1-5s). Die mit organischem Binder gedruckten Gerüste weisen eine nochmals deutlich niedrigere Genauigkeit auf. Der minimal mögliche Tunneldurchmesser konnte bei 100%Binder nicht bestimmt werden, da selbst die größten gelochten Zylinder mit 2,5mm Soll-Tunneldurchmesser keine durchgängigen Poren aufwiesen. Von einer Verringerung des Binder/Volumen-Verhältnisses wurde auf Grund der ungenügenden mechanischen Stabilität der gesinterten Proben abgesehen. Prinzipiell ist jedoch der Druck mit TCP-Pulver und organischem Binder möglich und kann zu stabilen  $\beta$ -TCP Strukturen führen [63]. Es ist jedoch nicht bekannt, dass höhere Druckauflösungen, als beim Druck mit Phosphorsäure und einer hydraulischen Zementabbindereaktion, erreicht werden können.



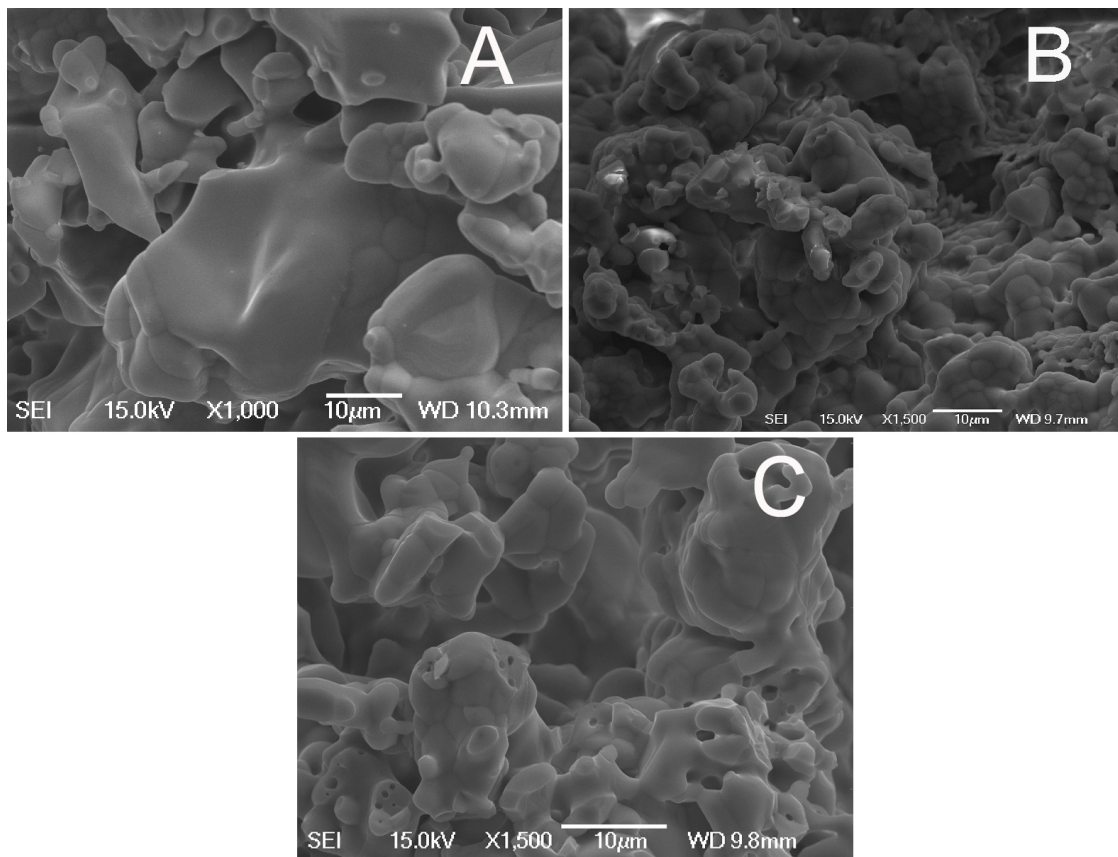
**Abbildung 35:** gelochte Zylinder (von links): 1,7mol ( $\text{CaHPO}_4$ ): 40% Binder, 50%Binder, 75% Binder, 100% Binder; TTCP/ $\text{CaHPO}_4$ /TCP (50%Binder); TCP+5%HPM-Cellulose; Z130 (ZCorp.)

Die höchste Druckgenauigkeit konnte beim Druck mit 1,7mol  $\text{CaHPO}_4$  und 10%iger Phosphorsäure und 50% Binder (Binder/Volumen-Verhältnis=0,2) erzielt werden und liegt im Bereich der maximal theoretischen x-y-z Auflösung von  $\pm 200\mu\text{m}$ . Eine weitere Reduktion auf 40% führte zu keiner höheren Druckgenauigkeit, da die Proben instabil und feine Strukturen beim Auspusten zerstört wurden. Im Vergleich zum kommerziellen System mit dem Pulver Z130 sind jedoch auch die schlechteren Druckergebnisse dieser Arbeit akzeptabel. Der Sintervorgang geht mit einer Schrumpfung einher, daher müssen die konstruierten Druckdaten zuvor dementsprechend angepasst werden.

### 5.3 Mechanische Eigenschaften

Die mechanischen Eigenschaften der gedruckten  $\beta$ -TCP Prüfkörper variierten über einen weiten Bereich, je nach Abhängigkeit der angewandten Herstellungsmethode. Dies ist insofern überraschend, da die Porosität als Festigkeits-beeinflussender Parameter hierbei nur über einen engen Bereich von 56 - 61% variierte. Eine mögliche Begründung für das beobachtete Verhalten liegt in der Mikrostruktur der  $\beta$ -TCP Keramiken. Die Herstellung nach Methode A mit der geringsten Festigkeit ( $\text{CS} = 1.2 \pm 0.2 \text{ MPa}$ ) zeigt sehr große Kristallite im Bereich  $>20\mu\text{m}$  mit nur kleinen Kontaktflächen (Abbildung 36), die Korngröße ist hierbei in derselben Größenordnung angesiedelt wie das zum Druck verwendete Ausgangspulver. Die  $\beta$ -TCP Keramiken mit besseren mechanischen Eigenschaften wurden mit Methode B ( $\text{CS} = 7.4 \pm 0.7 \text{ MPa}$ ) und Methode C

(CS =  $5.2 \pm 1.4$  MPa) hergestellt. Die hierbei stattfindenden hydraulischen Abbindereaktionen führen zu wesentlich kleineren Kristalliten  $<5\mu\text{m}$  im  $\beta$ -TCP aus Bruschit (Methode B) bzw. Calciumcitrat (Methode C). Diese kleineren Kristallite zeigen dann ein besseres Sinterverhalten bei der Umwandlung zur  $\beta$ -TCP Keramik mit einer größeren Kontaktfläche zwischen den Kristallen und der damit einhergehenden besseren mechanischen Belastbarkeit. Eine von 2 auf 72 Stunden verlängerte Sinterdauer hat keinen signifikanten Anstieg der mechanischen Festigkeiten zur Folge. Die mechanischen Eigenschaften der porösen Gerüste können wahrscheinlich durch anschließende Infiltration oder andere Verfahren verbessert werden.



**Abbildung 36:** REM-Aufnahmen von  $\beta$ -TCP Keramiken, hergestellt nach den Methoden A-C

Die Festigkeitswerte durch **Methode B und C** sind verglichen mit in der Literatur beschriebenen 3D-Pulverdruckstrukturen als gut einzustufen. Peters et al. [63] produziert mittels 3D-Pulverdruck und anschließender Sinterung poröse Strukturen (35-40% Porosität) mit 3-4 MPa Druckfestigkeit. Weniger poröse Körper, welche mittels CNC-Maschinen aus einem Keramikblock gefräst werden,

können bei 25% Porosität Festigkeiten von bis zu 110MPa erreichen. Seitz et al. [31] produzierten Hydroxylapatit - Strukturen mit höheren Festigkeitswerten von  $21,2 \pm 2,2$ MPa. Da Hydroxylapatit höhere mechanische Stabilität besitzt, können diese Werte nicht direkt mit porösen  $\beta$ -TCP Keramiken verglichen werden. Khalyfa et al. [32] druckten mit der hydraulischen Reaktion zwischen TTCP und Citronensäure Calciumphosphatstrukturen mit Festigkeiten von  $1,3 \pm 0,1$  MPa. Durch anschließende Sinterung konnte die Druckfestigkeit auf  $4,3 \pm 0,3$  MPa gesteigert werden. Die hydraulische Reaktion zwischen  $\alpha$ -TCP und Phosphorsäure wurde von Gbureck et al. [102] benutzt um in Abhängigkeit zur Phosphorsäurekonzentration (5-30%) Bruschit/TCP Strukturen mit Druckfestigkeiten von 1 - 9 MPa zu drucken. Weiterhin wurden die Proben verschiedenen Nachbehandlungen unterzogen. Mittels Nachhärtung im Phosphorsäurebad konnte durch Erhöhung des Bruschit-Anteils die Festigkeit erhöht werden. Die Druckfestigkeit der mit 10%Phosphorsäure gedruckten Proben konnte von  $2,81 \pm 0,27$  MPa auf  $24,9 \pm 3,5$  MPa deutlich gesteigert werden. Auch die thermale Nachbehandlung konnte nochmals die mechanische Festigkeit erhöhen, so dass letztendlich Calciumphosphatstrukturen mit bis zu 40MPa Druckfestigkeit hergestellt werden konnten.

Insgesamt ist zu sagen, dass zwischen Druckgenauigkeit, mechanischen Eigenschaften und Resorbierbarkeit abgewogen werden muss. Verschiedene Herstellungsverfahren haben unterschiedliche Vorteile.

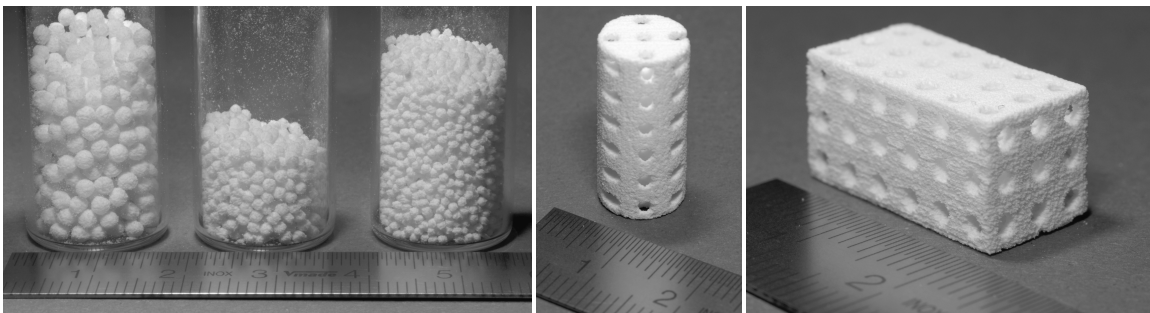
#### **5.4 Ausblick**

Mit drei unterschiedlichen Systemen wurden erfolgreich Strukturen mit durchgängigen Makroporen im Bereich von 500 $\mu$ m Durchmesser bzw. Granulate im Größenbereich 500-2000 $\mu$ m aus phasenreinem  $\beta$ -TCP hergestellt (Abbildung 37). Diese sind als Knochenersatzwerkstoffe und Gerüste für in vitro Gewebeanzucht nutzbar. Da phasenreines  $\beta$ -TCP weit verbreitet Einsatz als Knochenersatzwerkstoff findet [53-62], wurden in dieser Arbeit keine Experimente zur Prüfung der in vitro Biokompatibilität vorgenommen. Es ist jedoch anzustreben durch weitere Studien die Auswirkungen der Mikro- und Makroporosität auf das Resorptionsverhalten zu untersuchen. Die Porengröße



von ca. 500 $\mu\text{m}$ , in dieser Arbeit vielfach als Tunneldurchmesser bezeichnet, wirkt sich positiv auf das Einwachsen von Zellen aus und zeigt gute Resorptionseigenschaften [104]. In der Arbeit von Doernberg et al. wurde etwa gezeigt, dass über 24 Wochen im Schafsversuch Porendurchmesser zwischen 150 und 1220 $\mu\text{m}$  keinen signifikanten Unterschied im Resorptionsverhalten aufweisen.

Verglichen mit den bereits kommerziell verfügbaren Formkörpern der Firma Curasan [62], welche mittels CNC-Fräsmaschinen hergestellt werden, weisen die Gerüste dieser Arbeit zwar eine geringere mechanische Stabilität auf, verfügen jedoch über eine deutlich höhere Porosität. Dies sollte eine schnellere Resorption ermöglichen. Cerasorb®M, eines der meist verwandten Knochenersatzmaterialien, besitzt eine Porosität von 65% [58]. Vergleichend bieten die gedruckten Proben mit ca. 62% Porosität und einer spezifischen Oberfläche von 23,3m<sup>2</sup>/g sehr gute Voraussetzungen zur Gewebeintegration und Resorbierbarkeit. Gegenüber anderen bekannten generative Verfahren zur Herstellung von Calciumphosphat-Formkörpern [63] besitzt das in dieser Arbeit entwickelte Verfahren eine höhere Druckgenauigkeit und schnellere Verarbeitungszeit. Der grundlegende Vorteil ist darin zu sehen, dass die Zementabbindereaktion deutlich schneller verläuft als die Verfestigungsreaktion mit organischem Binder, was zu geringerem Verlaufen an reaktionsfähigem Binder führt [63].



**Abbildung 37:** Granulate und Strukturen aus phasenreinem  $\beta$  - Tricalciumphosphat

Diese Arbeit zeigt, dass es möglich ist, individuelle Implantate aus phasenreinem  $\beta$  - Tricalciumphosphat innerhalb eines Tages herzustellen. Auch eine CT-gestützte Knochenaugmentation durch phasenreine  $\beta$ -TCP-Implantate wäre ohne größeren technischen Aufwand denkbar. Der für die Herstellung von phasenreinem  $\beta$ -TCP nötige Sintervorgang für 2 Stunden bei 1100°C gewährleistet sterile Implantate, welche frei von möglichen infektiösen Materialien sind. Denkbar wären auch anschließende Modifikationen der Implantate, wie etwa die Beschichtung mit Antibiotika oder anderen Stoffen. Interessant für die Knochenaugmentation wäre eine Beschichtung mit das Knochenwachstum – fördernden Materialien, etwa „Bone morphing proteins“ (BMPs). Dies könnte den Implantaten außer den für  $\beta$  - TCP bekannten osteokonduktiven Eigenschaften auch osteoinduktive Wirkung bringen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand der Arbeit war die Herstellung von makroporösen Formkörpern aus  $\beta$ -Tricalciumphosphat mittels 3D-Pulverdruck und deren Charakterisierung hinsichtlich mechanischer Eigenschaften, Druckgenauigkeit und Phasenzusammensetzung. Es wurden hierzu drei verschiedene Synthesestrategien verfolgt. Die Verfestigung während des Druckvorgangs erfolgte entweder durch Quellung eines polymermodifizierten Tricalciumphosphat-Pulvers mit Wasser als Binder (Methode A), durch Reaktion von Phosphorsäure mit einem Calciumphosphat Pulver mit einem  $\text{CaHPO}_4/\text{CaCO}_3$ -Verhältnis von 1.7 (Methode B) oder durch Verwendung eines Gemischs aus Tetracalciumphosphat / Calciumhydrogenphosphat / Tricalciumphosphat und 25%iger Citronensäure als reaktiver Binder (Methode C). Die Umwandlung in phasenreines  $\beta$ -TCP ( $\text{Ca}/\text{P} = 1.5$ ) erfolgte in jedem Fall durch 2 Stunden Sinterung bei  $1100^\circ\text{C}$ . Die Ergebnisse zeigen, dass Methode B sowohl die beste Druckauflösung mit dem kleinsten, herstellbaren Porendurchmesser von  $500\mu\text{m}$ , als auch die besten mechanischen Eigenschaften mit einer Druckfestigkeit von  $7.4 \pm 0.7 \text{ MPa}$  aufweist. Grund für die unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften der einzelnen Methoden ist die unterschiedliche Mikrostruktur der  $\beta$ -TCP Formkörper. Während Methode A grobkörnige Strukturen mit nur geringer Kontaktfläche zeigt, sind bei den hydraulisch abbindenden Verfahren B und C feinkörnigere Gefüge mit stärkerem Kontakt der Körner zu finden. Die Porosität von 61,7% ist ähnlich der des klinisch weit verbreiteten Granulates Cerasorb®M, welches eine Porosität von ca. 65% aufweist. Da die hydraulische Abbindereaktion zu einer sofortigen Verfestigung führt und die Prüfkörper sofort nach dem Druck entformt werden können, kann hierdurch auch die Prozessdauer bei der Herstellung von  $\beta$ -TCP Implantaten signifikant reduziert werden.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Thull R., Surface modifications to improve biocompatibility and mechanical properties of orthopedic implant; *ORTHOPAED* 2003; 32 (1): 51-59.
- [2] Ganzer H; Beiträge zur Technik der Knochentransplantation bei Unterkieferdefekten (nach eigenen Erfahrungen); *Plast Chir* 1940; 1: 113.
- [3] Rosen HM, Ackermann JL; Porous block hydroxyapatite in orthognathic surgery; *Angle Orthod* 1991; 61(3): 185-91.
- [4] Dong J, Uemura T et al.; Promotion of bone formation using highly pure porous  $\beta$ -TCP combined with bone marrow-derived osteoprogenitor cells; *Biomaterials Volume 23, Issue 23, 2002*
- [5] Ramshaw JAM, Werkmeister JA, Peters DE. Collagen as a biomaterial, Current perspectives on implantable devices; London: Jai Press Ltd., 1990, 2, 151-220.
- [6] Vert M, Li SM, Spenlehauer G, Guerin P.; Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters; *J Mater Sci: Mater Med* 1992, 3, 432-446.
- [7] Kinoshita Y et al.; Reconstruction of Mandibular Continuity Defects in Dogs Using Poly (L-Lactide) Mesh and Autogenic Particulate Cancellous Bone and Marrow: Preliminary Report; *J Oral Maxillofac Surg* 1997, 55:718-723
- [8] Salgado AJ, Coutinho OP, Reis RL. Bone tissue engineering: State of the art and future trends, *Macro Bioscience* 2004; 4 (8): 743-765.
- [9] Yang SF, Leong KF, Du ZH, Chua CK. The design of scaffolds for use in tissue engineering.; Part 1. Traditional factors; *Tissue Engineering* 2001; 7 (6): 679-689.
- [10] Woesz A, Rumpler M, Stampfl J, Varga F, Fratzl-Zelman N, Roschger P, Klaushofer K, Fratzl P; Towards bone replacement materials from calcium phosphates via rapid prototyping and ceramic gelcasting; *Mater. Sci. & Eng. C* 2005, 25 (2): 181-186
- [11] Chu TMG, Halloran JW, Hollister SJ, Feinberg SE; Hydroxyapatite implants with designed internal architecture; *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2001, 12, 471
- [12] Xiang L, Li DC, Lu BH, Tang YP, Wang L, Wang Z, Design and fabrication of CAP scaffolds by indirect solid free form fabrication; *Rapid Prototyping J.* 2005, 11, 312.
- [13] Takagi S, Chow LC. Formation of macropores in calcium phosphate cement implants, *J Dent Res* 1995; 74: 559.
- [14] Barralet JE, Gibson IR, Grover L, Gaunt T, Wright AJ. Preparation of Macroporous Calcium Phosphate Tissue Engineering Scaffold, *Biomaterials* 2002; 23 (15): 3063-3072
- [15] Sarda S, Nilson M, Balcells M, Fernandez E. Influence of surfactant molecules as air-entraining agent for bone cement macroporosity, *J Biomed Mater Res* 2003; 65A: 215-21.
- [16] Markovic M, Takagi S, Chow LC. Formation of macropores in calcium phosphate cements through the use of mannitol crystals, *Key Engin Mater* 2000; 192-1: 773-776
- [17] Demiralp B, Keceli HG, Muhtarogullari M, Serper A, Demiralp B, Eratalay K. Treatment of periapical inflammatory lesion with the combination of platelet-rich plasma and tricalcium phosphate: A case report, *J Endodont* 2004; 30 (11): 796-800.
- [18] Larsson S, Bauer TW. Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review. *Clin Orthop Rel Res* 2002; 395: 23-32.
- [19] Ginebra MP, Rilliard A, Fernandez E, Elvira C, San Roman J, Planell JA. Mechanical and rheological improvement of  $\alpha$ -calcium phosphate cement by the addition of a polymeric drug. *J Biomed Mater Res* 2001; 57(1): 113-118.

- [20] Leroux L, Hatim Z, Freche M, Lacout JL. Effects of various adjuvants (lactic acid, glycerol and chitosan) on the injectability of a calcium phosphate cement. *Bone* 1999; 25(2): 31-34.
- [21] Gbureck U, Barralet JE, Grover LM, Spatz K, Thull R. Ionic Modification of Calcium Phosphate Cement Viscosity Part I: Hypodermic injection and strength improvement of apatite cements; *Biomaterials*, in press
- [22] Barralet JE, Gbureck U, Grover LM. Ionic Modification of Calcium Phosphate Cement Viscosity Part II: Hypodermic Injection and Strength Improvement of Brushite Cements, *Biomaterials*, in press.
- [23] Lim TH, Brebach GT, Renner SM, Kim WJ, Kim JG, Lee RE, Andersson GB, An HS. Biomechanical evaluation of an injectable Calcium phosphate cement for vertebroplasty, *Spine* 2002; 27(12): 1297-1302.
- [24] Hillmeier J, Meeder PJ, Nöldge G, Kock HJ, Da Fonseca K, Kasperk HC. Augmentation von Wirbelkörper-Frakturen mit einem neuen Calciumphosphat-Zement nach Ballon-Kyphoplastie, *Orthopäde* 2004; 33: 31-39.
- [25] Verlaan JJ, van Helden WH, Oner FC, Verbout AJ, Dhert WJA. Balloon vertebroplasty with calcium phosphate cement augmentation for direct restoration of traumatic thoracolumbar vertebral fractures, *Spine* 2002; 27(5): 543-548.
- [26] Bai B, Jazrawi LM, Kummer FJ, Spivak JM. The use of an injectable, biodegradable calcium phosphate bone substitute for the prophylactic augmentation of osteoporotic vertebrae and the management of vertebral compression fractures, *Spine* 1999; 24(15): 1521-1526.
- [27] Tomita S, Molloy S, Jasper LE, Abe M, Belkoff SM. Biomechanical comparison of kyphoplasty with different bone cements, *Spine* 2004; 29(11): 1203-1207.
- [28] Horch HH, Sader R, Kolk A; Synthetische, phasenreine Beta-Trikalzium-Phosphat-Keramik (Cerasorb) zur Knochenregeneration bei der rekonstruktiven Chirurgie der Kiefer; *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 59 (2004) 12
- [29] Gebhardt A; *Rapid Prototyping - Werkzeuge für die schnelle Produktentstehung*; Carl Hanser, Verlag München - Wien, 2000.
- [30] Vail NK, Swain LD, Fox WC, Aufdlemorte TB, Lee G, Barlow JW, *Materials for biomedical applications, Materials and Design* 1999, 20. 123-132.
- [31] Seitz H, Rieder W, Irsen S, Leukers B, Tille C. Three-Dimensional Printing of Porous of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering, *J Biomed Mater Res* 2005; 74B (2): 782-788.
- [32] Khalyfa A, Vogt S, Weisser J, Grimm G, Rechtenbach A, Meyer W, Schnabelrauch M, Development of a new calcium phosphate powder-binder system for the 3D printing of patient specific implants, *J Mater Sci: Mater Med* 2007 18:909-916
- [33] Vogt S, Larcher Y, Beer B, Wilke I, Schnabelrauch M; Fabrication of highly porous scaffold materials based on functionalized oligolactides an preliminary results on their use in bone tissue engineering; *Eur. Cells Mater.* 4(2002) 30
- [34] Eufinger H, Wehmöller M et al.; Die Rekonstruktion kraniofazialer Knochendefekte mit individuellen Titanimplantaten; *Deutsches Ärzteblatt* 94, 19. September 1997 Heft 38 (43)
- [35] Moore WR, Graves SE, Bain GI; Synthetic bone graft substitutes; *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 71 (6) (2001) 354 – 361
- [36] Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Tomford WW; Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors: *Clinical Orthopaedics and Related Research* (324) (1996) 86 – 97.
- [37] Elliott JC: *Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates*. Amsterdam – London – New York – Tokyo: Elsevier, 1994,.

- [38] Thull R., Surface modifications to improve biocompatibility and mechanical properties of orthopedic implant, *ORTHOPAIDE* 2003; 32 (1): 51-59.
- [39] Wintermantel E, Ha SW. *Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen*, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1998, S.256.
- [40] Müller GO. *Lehrbuch der angewandten Chemie*, S. Hirzel Verlag, Leipzig 1988, S. 242.
- [41] McDowell H, Brown WE, Sutter JR. Solubility Study of Calcium Hydrogen Phosphate: Ion Pair Formation. *Inorg Chem* 1971; 10: 1638-1643.
- [42] Tung MS, Eidelman N, Sieck B, Brown WE. Octacalcium Phosphate Solubility Product from 4 to 37°C. *J Res Nat Bur Stand* 1988; 93: 613-624.
- [43] Gregory TM, Moreno EC, Patel JM, Brown WE. Solubility of  $\beta$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> in the System Ca(OH)<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O at 5, 15, 25, and 37°C. *J Res Nat Bur Stand* 1974; 78(A): 667-674.
- [44] McDowell H., Gregory TM, Brown WE. Solubility of Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH in the System Ca(OH)<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O at 5, 15, 25 and 37°C. *J Res of NBS (Phys and Chem)* 1977; 81A(2,3): 273-281.
- [45] Matsuya S, Takagi S, Chow L. Hydrolysis of Tetracalcium Phosphate in H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> and KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. *J Mater Sci* 1996; 31:3263-3269.
- [46] Yamada S. et al.; Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different HA/TCP ratios; *Biomaterials* 18 (1997) 1037-1041
- [47] Rosen HM, Dorozhkin SV. Biological and medical significance of calcium phosphates, *Angew Chem Int Ed* 2002; 41: 3130-3146
- [48] Gerlach KL, Niehues D.; Treatment of jaw cysts with a new kind of nanoparticulate hydroxylapatite; *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie* 2007 Aug; 11(3): 131-137
- [49] Bohner M, Gbureck U, Barralet JE. Technological issues for the development of more efficient calcium phosphate bone cements: A critical assessment, *Biomaterials* 2005; 26; 6423-6429.
- [50] Aaboe M, Schou S et al. ; Osseointegration of subperiosteal implants using bovine bone substitute and various membranes; *Clinical Oral Implants Res.* 2000: 11: 51-58
- [51] Schermer St: Augmentation and defect reconstruction with a new synthetic pure-phase beta-tricalcium phosphate (Cera-sorb M) in oral and maxillofacial surgery: Open trial in 289 patients. *EDI Journal* 2006, Vol 1:31-39.
- [52] Schmitz JP, Hollinger JO, Milam SB. Reconstruction of bone using calcium phosphate bone cements: a critical review, *J Oral Maxillofac Surg* 1999, 57 (9):1122-26.
- [53] Wiltfang J, Schlegel K.A., Merten H.-A.; Klinische Ergebnisse nach Anwendung der resorbierbaren, phasenreinen beta-Tricalciumphosphatkeramik Cerasorb im enossalen Lager; *ZWR*, 110.Jahrg. 2001, Nr. 9: p556-559
- [54] Foitzik C., Stamm M.; Einsatz von phasenreinem  $\beta$ -Tricalciumphosphat zur Auffüllung von ossären Defekten – Biologische Materialvorteile und klinische Erfahrungen; *Quintessenz*, 48 (10), 1365 (1997)
- [55] Dorozhkin S, Epple M; Die biologische und medizinische Bedeutung von Calciumphosphaten
- [56] Jacobs H.G., Luhr H.G., Krause A et al.; Knochendefektfüllung mit granulärer Kalziumphosphatkeramik. Tierexperimentelle Untersuchungen mit histologischen Ergebnissen. *Dt. ZMKG-Chirurgie* 8, 38 (1984)
- [57] Waluga R, Voigt A, Adolphs N et al.; Augmentation eines Unterkieferknochendefekts nach Alveolarkammdistraktion. Die Anwendung von  $\beta$ -Tricalciumphosphat; *Impl. J.* 2007, 5: p 28-32

- [58] Knabe C, Koch C, Rack A, Stiller M; Effect of  $\beta$ -tricalcium phosphate particles with varying porosity on osteogenesis after sinus floor augmentation in humans; *Biomaterials* Vol. 29, Issue 14 (2008), p 2249-2258
- [59] Buser D, Hoffmann B, Bernard J-P et al.; Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects; *Clin. Oral Impl. Res.* 1998 : 9, p 137-150
- [60] Ogose A, Hotta T, Hatano H. et al.; Histological Examination of  $\beta$ -Tricalcium Phosphate Graft in Human Femur; *Jour. of Biomed. Mat. Res. Part B: App. Biomat.* 2002 Vol. 63 Issue 5, 601-604
- [61] Reinsch H, Spörl G, Thierfelder A: Einsatz des Knochenaufbaupräparates Cerasorb M® als Matrix für das Tissue Engineering; *Zeitschrift für Regenerative Medizin* 2007, 2(1): p 74-83
- [62] Peters F, Reif D.; Functional Materials for Bone Regeneration from Beta-Tricalcium Phosphate; *Mat.-wiss. U. Werkstofftech.* 2004, 35, No. 5 p 203-207
- [63] Peters F, Groisman D, Davids R et al.; Comparative Study of patient individual implants from  $\beta$ -tricalcium phosphate made by different techniques based on CT data; *Mat.-wiss. U. Werkstofftech.* 2006, 37, No. 6
- [64] Doi Y, Iwanaga H, Shibutani T, Moriwaki Y, Iwayama Y. Osteoclastic responses to various calcium phosphates in cell cultures, *J Biomed Mater Res* 2001; 58 (3): 329-334.
- [65] Gbureck U, Barralet JE, Grover LM, Hofmann M, Thull R. Mechanische Eigenschaften und Porosität von Calciumphosphat-Zementen, *BIOmaterialien*, 2003; 4(4): 258-264.
- [66] Saadalla ME, Ahad N, Gibson IR, Shelton JC. Comparison between commercial calcium phosphate bone cements, *Key Engin Mater* 2002; 218-2: 331-334.
- [67] Linhart W, Briem D, Schmitz ND, Priemel M, Lehmann W, Rueger JM. Treatment of metaphyseal bone defects after fractures of the distal radius. Medium-term results using a calcium-phosphate cement (BIOBON (R)), *Unfallchirurg* 2003; 106 (8): 618-624.
- [68] Sarkar MR, Wachter N, Patka P, Kinzl L. First histological observations on the incorporation of a novel calcium phosphate bone substitute material in human cancellous bone, *J Biomed Mater Res* 2001; 58 (3): 329-334.
- [69] Tanaka S, Kishi T, Shimogoryo R, Matsuya S, Ishikawa K. Biopex((R)) acquires anti-washout properties by adding sodium alginate into its liquid phase, *Dent Mater* 2003; 22 (3): 301-312.
- [70] Hao H, Amizuka N, Oda K, Fujii N, Ohnishi H, Okada A, Nomura S, Maeda T.; A histological evaluation on self-setting alpha-tricalcium phosphate applied in the rat bone cavity; *Biomaterials* 2004; 25 (3): 431-442.
- [71] Babu S, Seidman TD. Ossicular reconstruction using bone cement, *Otology & neurotology* 2004; 25 (2): 98-101.
- [72] Friedman CD, Costantino PD, Takagi S, Chow LC. BoneSource (TM) hydroxyapatite cement: A novel biomaterial for craniofacial skeletal tissue engineering and reconstruction, *J Biomed Mater Res* 1998; 43 (4): 428-432.
- [73] Zimmermann R, Gabl M, Lutz M, Angermann P, Gschwentner M, Pechlaner S. Injectable calcium phosphate bone cement Norian SRS for the treatment of intra-articular compression fractures of the distal radius in osteoporotic women, *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123 (1): 22-27.
- [74] Constantz B, Ison I, Fulmer M et al. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science* 1995; 267:1796-1799.
- [75] Cassidy C, Jupiter JB, Cohen M, Delli-Santi M, Fennell C, Leinberry C, Husband J, Ladd A, Seitz WR, Constanz B. Norian SRS cement compared with conventional fixation in distal radial fractures - A randomized study, *J Bone Joint Surg Am* Vol 2003; 85A (11): 2127-2137.

- [76] Robinson CM, Page RS. Severely impacted valgus proximal humeral fractures - Results of operative treatment, J Bone Joint Surg Am Vol 2003; 85A (9): 1647-1655.
- [77] Baroud G, Matsushita C, Samara M, Beckman L, Steffen T; Influence of oscillatory mixing on the injectability of three acrylic and two calcium-phosphate bone cements for vertebroplasty; J. Biomed Mater Res 2004; 68B (1): 105-111.
- [78] Yang S, Leong K F, Du Z, Chua C K; The Design of Scaffolds for Use in Tissue Engineering. Part I. Traditional Factors; Tissue Eng. 2001, 7: 679
- [79] Burg KJ, Porter S, Kellam JF, Biomaterial developments for bone tissue engineering, Biomaterials 2000, 21, 2347
- [80] Holy CE, Schoichet MS, Davies JE; Engineering three-dimensional bone tissue in vitro using biodegradable scaffolds: Investigating initial cell-seeding density and culture period; J. Biomed. Mater. Res. 2000, 51, 376
- [81] Davies JE; Mechanisms of endosseous integration; Int J Prosthodont. 1998, 11 (5), 391-401
- [82] Albrektsson T, Johansson C; Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration; Eur. Spine J. 2001, 10, S96
- [83] Lange R, J. Vacanti JP; Tissue engineering; Science 1993, 260, 920
- [84] Adams CS, Mansfield K, Perlot RL; Matrix Regulation of Skeletal Cell Apoptosis – role of calcium and phosphate ions; I. M. Shapiro, J. Biol. Chem. 2001, 276, 20316-20322
- [85] Hollister SJ, Levy RA et al.; An image-based approach for designing and manufacturing craniofacial scaffolds; Int. Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, Vol. 29 Issue 1, 67-71
- [86] Rudolph H, Schöne C, R. Luthardt RG; Einfluss der Digitalisierung auf die erreichbare Präzision CAD/CAM-gefertigter zahnmedizinischer Restaurationen; Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 59 (2004) 2
- [87] Gebhardt A. Rapid Prototyping - Werkzeuge für die schnelle Produktentstehung, Hanser, München - Wien, 2000.
- [88] Chu T.M.G. et al, Hydroxyapatite implants with designed internal architecture, Journal of Materials Science-Materials 2001, 12 (6). 471-478.
- [89] A. Woesz, M. Rumpler et al.; Towards bone replacement materials from calcium phosphates via rapid prototyping an ceramic gelcasting; Materials Science and Engineering C 25 (2005) 181 – 186
- [90] Zein I, Huttmacher WD, Tan KC, Teoh SH, Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissueengineering applications, Biomaterials, 23. 1169-1185.
- [91] Samar JK, Susmita B, Howard LH, Amit B et al, Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling, Material Science Engineering:C 2003, 23 (5). 611-620.
- [92] Chua CK, Leong KF, Tan KH, Wiria FE, Cheah CM; „Development of tissue scaffolds using selective laser sintering of polyvinyl alcohol/hydroxyapatite biocomposite for craniofacial and joint defects; Journal of Materials Science, Mat. In Medicine 15(2004) 1113-1121
- [93] Tan KH, Chua CK, Leong KF, Cheah CM, Cheang P, Abu Bakar MS, Cha SW; „Scaffold development using selective laser sintering of polyetheretherketone-hydroxyapatite biocomposite blends; Biomaterials 24 (2003) 3115-3123
- [94] Schweiger J; Rapid Prototyping – Neue Fertigungswege in Zahntechnik und Zahnmedizin; Digital Dentalnews, März 2008
- [95] Sachs D, Venzetti E; Numerical simulation of deposition process for a new 3DP printhead design; Journal of Mat. Processing Technology 161 (2005) 509-515



- [96] Lee MW, Kurniawati HT, Chandrasekaran M, Cheang P; 3D printing of tricalcium phosphate scaffolds; SIMTech technical reports, Apr-Jun 2006, Vol.7 Nr.2
- [97] Chumnanklang R, Panyathanmaporn T, Sitthiseripratip K, Suwanprateeb J; 3D printing of hydroxyapatite: Effect of binder concentration in pre-coated particle on part strength; Mat. Of Science and Engineering C27 (2007) 914 - 921
- [98] Roy TD, Simon JL, Ricci JL, Rekow ED, Thompson VP, Parsons JR; Performance of hydroxyapatite bone repair scaffolds created via three-dimensional fabrication techniques; Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 2003, Volume 67A Issue 4, Pages 1228 - 1237
- [99] Siemon JL, Roy TD, Parsons JR, Rekow ED, Thompson VP, Kemnitzer J, Ricci JL; Engineered cellular response to scaffold architecture in a rabbit trephine defect; Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 2003, Volume 66A Issue 2, Pages 275 - 282
- [100] Martin, RI, Brown PW; Hydration of tetracalcium phosphate; Adv. Cement Res. 5 (1993), 119-125
- [101] Rechtenbach A, Schnabelrauch M et al.; Biokompatible Pulver-Binder-Systeme für das 3D-Drucken von Implantaten; RTE-Journal, Ausgabe 5 (2008), <http://www.rtejournal.de/>
- [102] Gbureck U, Hölzel T, Biermann I, Barralet JE, Grover LM; Preparation of tricalcium phosphate/calcium pyrophosphate structures via rapid prototyping; J Mater Sci: Mater Med (2008) 19:1559-1563
- [103] Klammert U, Reuther T, Jahn C, Kraski B, Kübler AC, Gbureck U; Cytocompatibility of brushite and monetite cell culture scaffolds made by three-dimensional powder printing; Acta Materialia 2009, 5(2): 727-734
- [104] Doernberg MC, Rechenberg B, Bohner M, Grünefelder S; In vivo behavior of calcium phosphate scaffolds with four different pore sizes; Biomaterials 2006, 27, 5186-5198

# LEBENS LAUF

## PERSÖNLICHE DATEN

Name	Michael Hans Klarner
Geburtsdatum	30.07.1982
Geburtsort	Warburg
Familienstand	ledig

## SCHULAUSBILDUNG

1989 - 1993	Grundschule (Calden bei Kassel)
1993 - 2002	Gymnasium (Engelsburg, staatlich anerkanntes Gymnasium, Kassel) mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife

## WEHRDIENST

2002 - 2003	Bundeswehr, Heer
-------------	------------------

## HOCHSCHULAUSBILDUNG

2003 - 2008	Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilian-Universität Würzburg
12.10.2005	Physikum
05.06.2008	Staatsexamen Zahnmedizin

## SONSTIGE ERFAHRUNGEN

2008	Wissenschaftliche Veröffentlichung in ADVANCED ENGINEERING MATERIALS 2008, 10, No.12: Vorndran E, Klarner M, Klammert U, Grover LM, Patel S, Barralet JE, Gbureck U; „3D Powder Printing of $\beta$ -Tricalcium Phos- phate Ceramics Using Different Strategies“
ab Jan. 2009	Assistenz-Zahnarzt bei Dr. Dr. G. Arentowicz in Köln

Würzburg, 22.06.2009

Michael Klarner