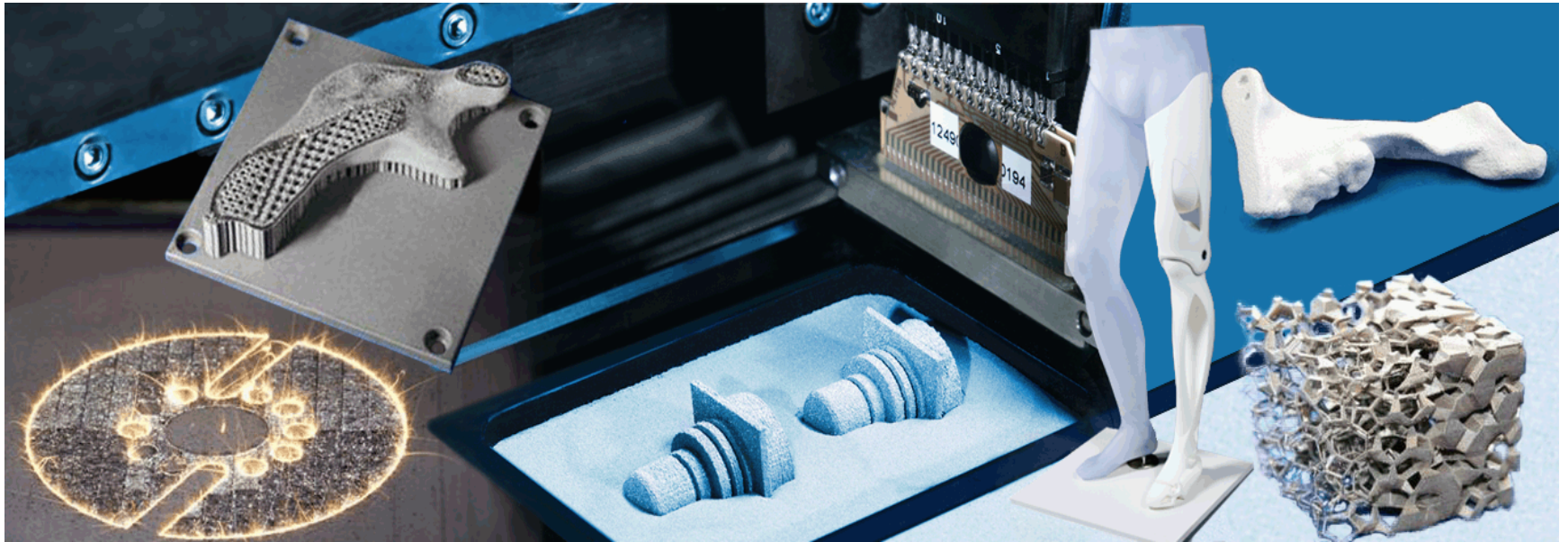

Rapid Prototyping und Scaffolds

Dreidimensionales Drucken auf Basis nanopartikulärer Substanzen zur Herstellung biofunktionaler Strukturen

Fraunhofer-Allianz Generative Fertigung



(früher Fraunhofer-Allianz Rapid Prototyping)

Kompetenzen der Allianz-Institute

Kernkompetenzen der Allianz:

- Engineering
- Werkstoffe
- Technologien
- Qualität




Prothesen – Umsetzung durch generative Technologien



Generative Fertigung – von der Oberfläche zur Struktur

Implantate

- Metall
 - Kunststoff / Keramik
 - Komposite
- 


Biofunktionale Strukturen

(durch generative Methoden)

- Trägerpartikel
 - Zellenwachstumsstrukturen
- 

Biofunktionale Oberflächen - Biochips

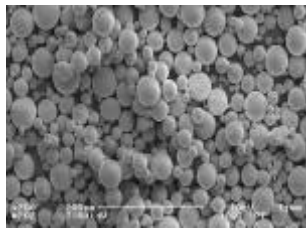
(selektiv durch Nanopartikel)

- Inkjet-Systeme
 - Laser-Systeme (neu)
- 

Prinzip der Generativen Fertigung

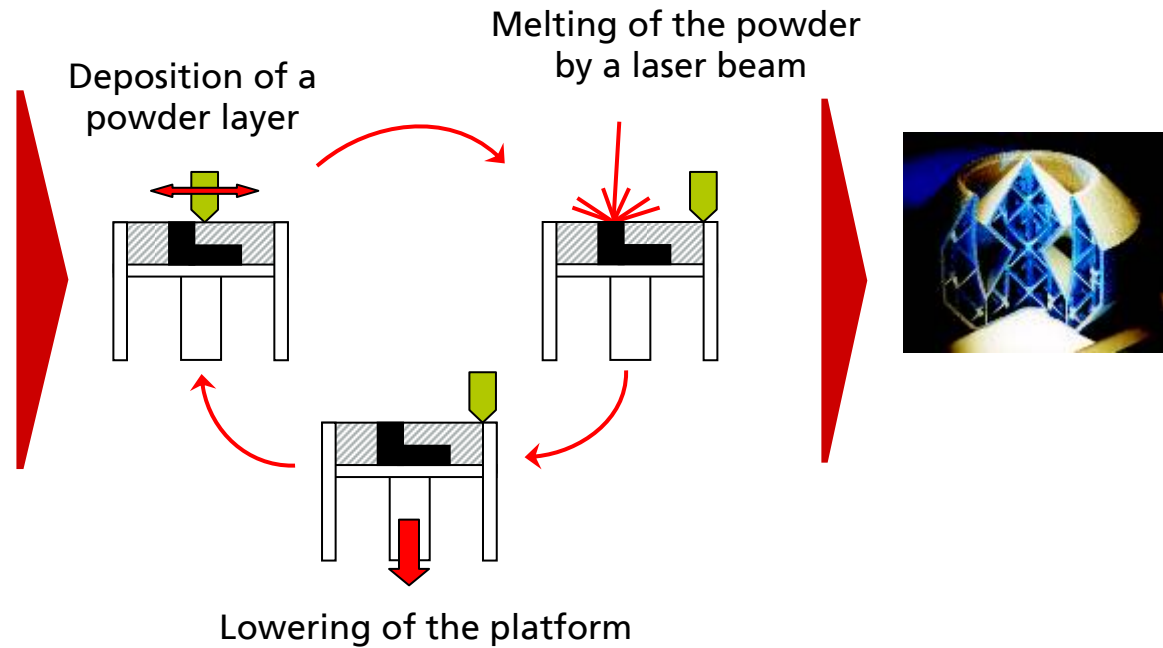


3D-CAD Model
In layers



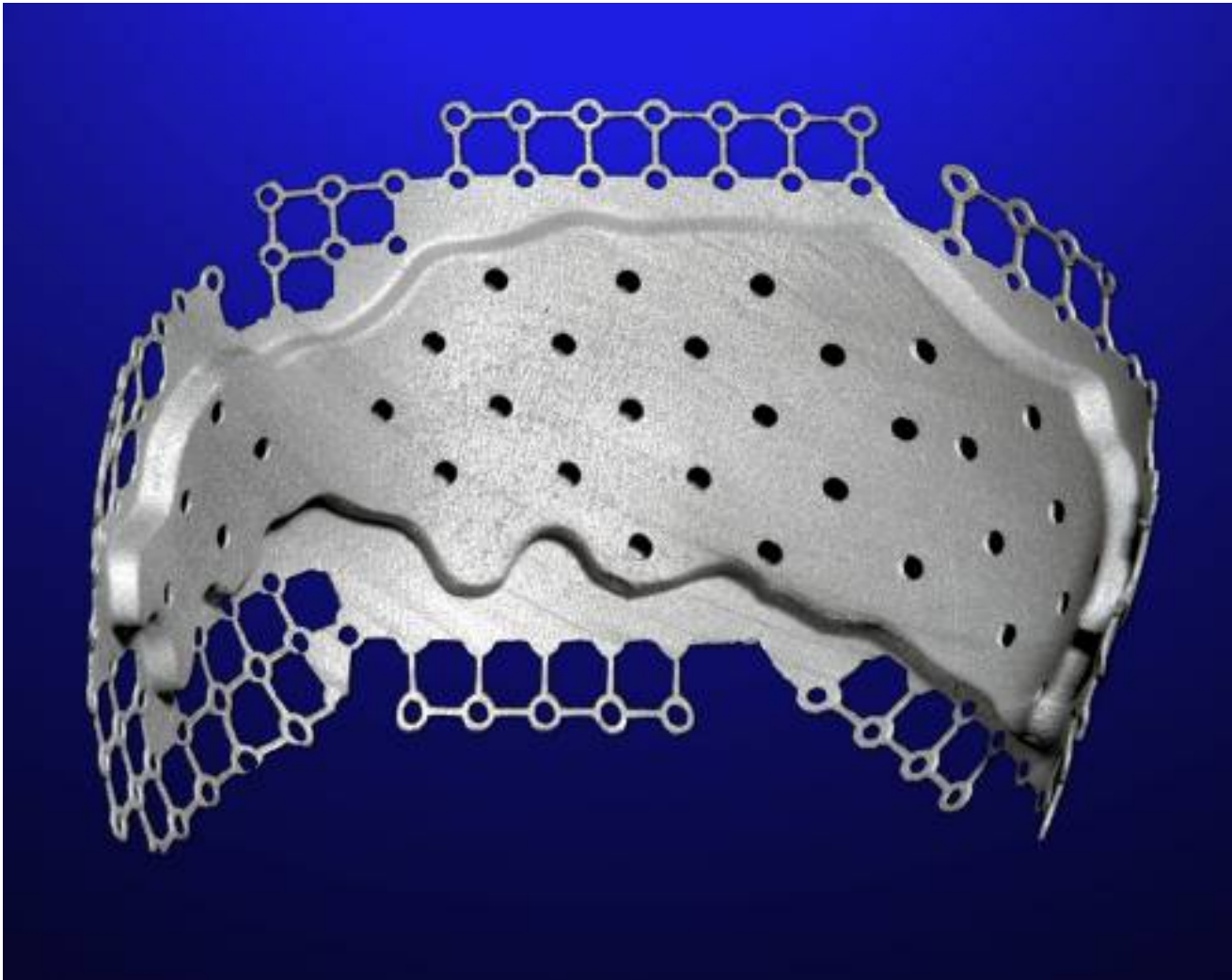
Powder material

Selective Laser Melting



Quelle ILT

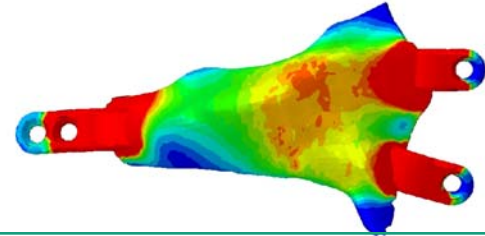
Individuale Implantate



Quelle ILT

Generativ gefertigtes, patientenspezifisches Jochbein

- Generative Verfahren bieten die Möglichkeit, patientenspezifische Implantate effizient und schnell herzustellen
- Klinisch etablierte Werkstoffe können in generativen Fertigungsverfahren eingesetzt werden
- An die Zuverlässigkeit von Implantaten werden höchste Ansprüche gestellt
- Die Sicherung der Zuverlässigkeit generativ gefertigter Implantate erfordert die Kombination von Experiment und Simulation



Jochbein, FE-Simulation von Mises Spannungen



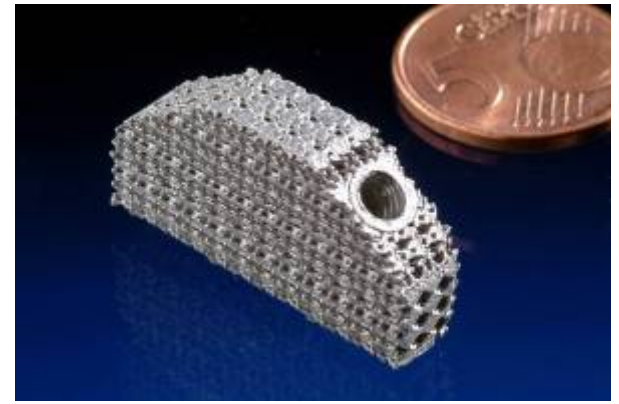
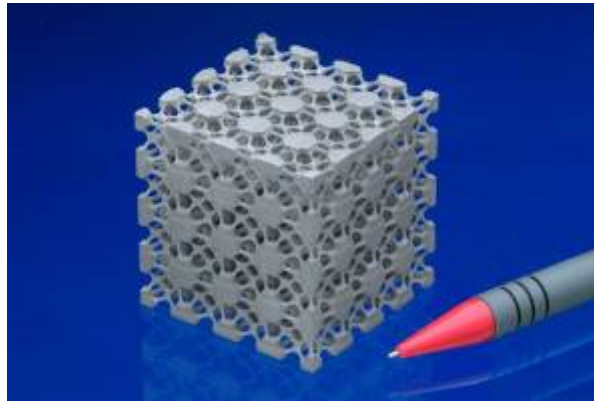
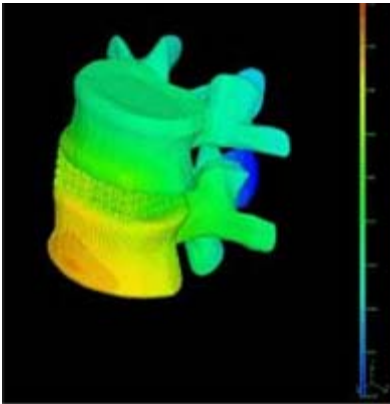
Jochbein, Mock-up mit Spannungsverteilung



Jochbein, Titan-Implantat

Implantate mit einer definierten Festigkeit

Prozesskette in der Entwicklung von implantaten mit individuellen mechanischen Eigenschaften

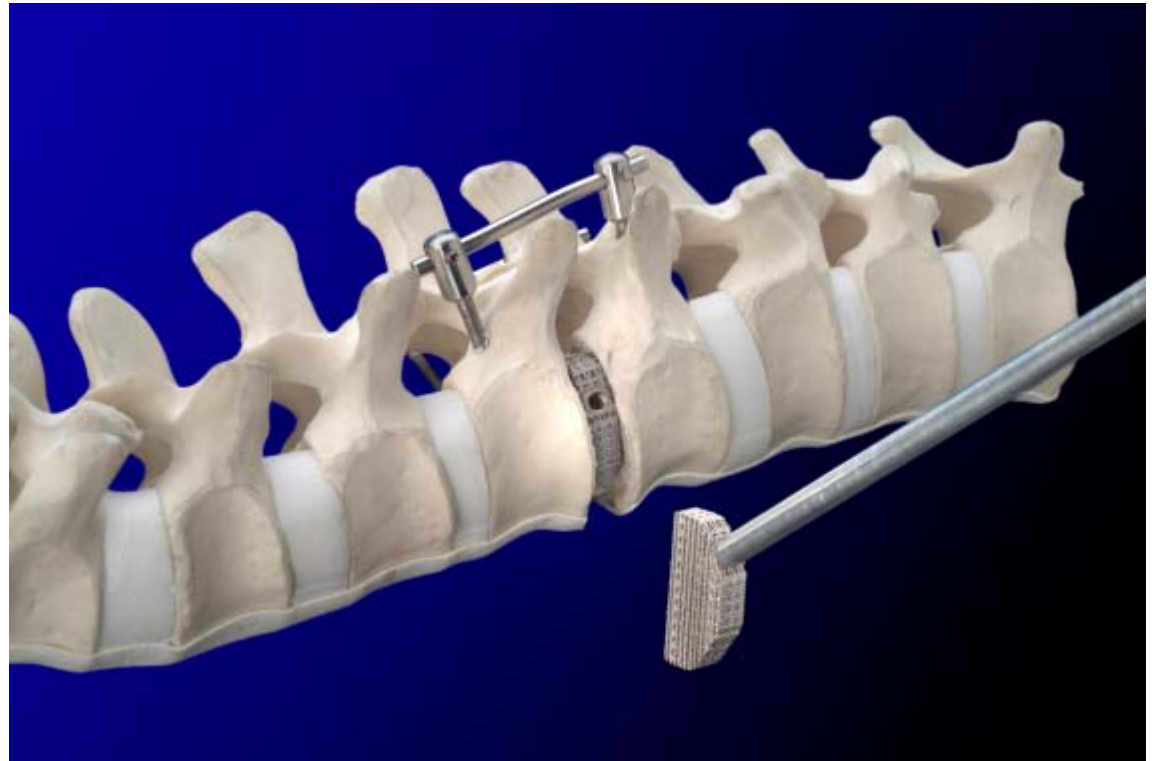


Quelle IFAM

Wirbelsäulen-Cage-System

Vorteile:

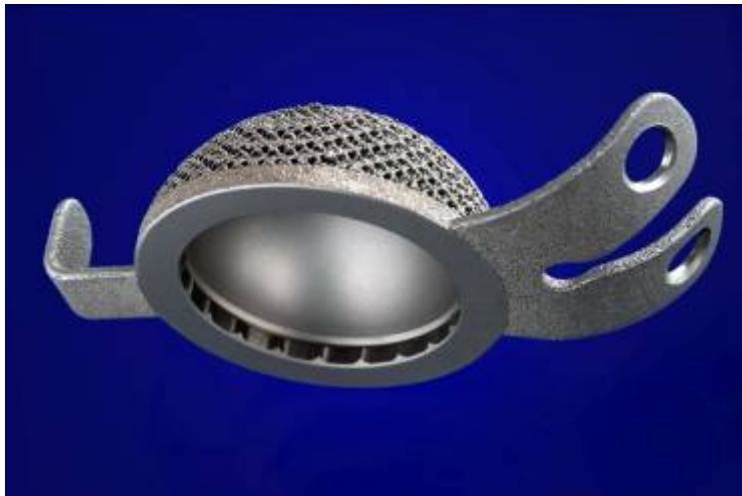
- Kontrollierte Festigkeit
- Verbesserter Knochenwachstum



Quelle ILT

SLM hip cup

- Manufacturing of bone substitute implants with mesh structure out of TiAl6V4
- Conventional manufacturing of the structure is not possible
- Improvement of the bone-implant interaction
- „Stress shielding“ is reduced



- Hip cup manufactured at ILT was implanted in Januar 2008

Quelle ILT

Neue Materialien für SLM – Zirkonoxide

- Dentale restaurationen
- Zirconia based ceramic
- Dichte bei fast 100%

Weitere Arbeiten:

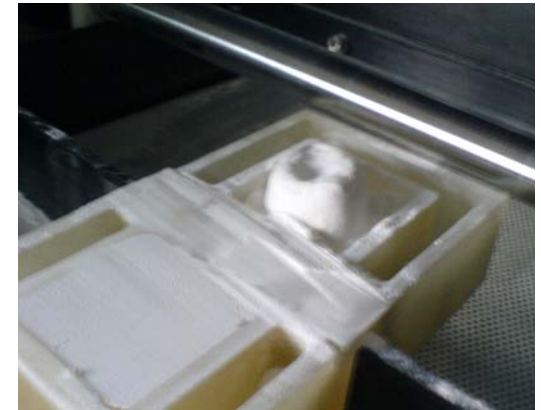
- Minimierung von Rissen



Quelle ILT

Material Kombinationen – Drucken von Zirkonoxiden

- Applikationsentwicklung des dreidimensionalen Druckprozesses für die Herstellung von keramischem Zahnersatz *mit den Schwerpunkt*
- Verbindung der herkömmlichen Pulverdrucktechnik mit einem neuartigen Suspensionsdruck - Farbpigmente

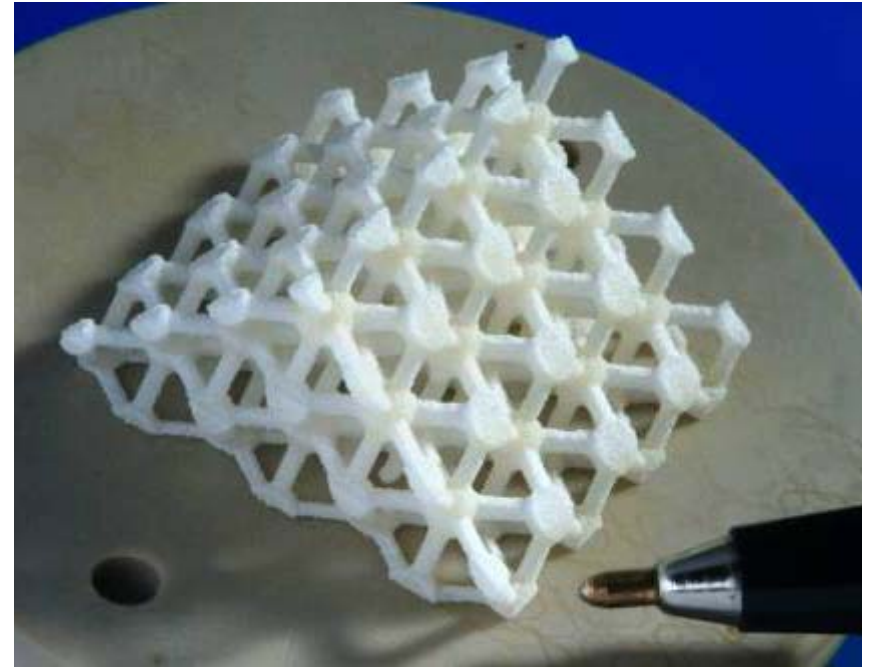


Neue Materialien für SLM - Polylactide (PLA)

- Verarbeitung von Polylactiden (PLA) mit SLM ist möglich

Weitere Arbeiten:

- Reduktion von Porositäten
- Realisierung von Mikrostrukturen
- Implantation



Quelle ILT

Bioabbaubare Implantate - Polylactide (PLA)



Resorbierbares Implantat fördert soliden Knochen- und Knorpelaufbau

Versuche mit Keramik-PLA Verbänden



Weiterentwicklung der Verfahren – Werkstoffverbünde

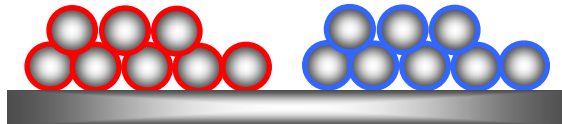
- Verarbeitung von verschiedenen Materialien (auch in-process)
- Verbindung von bioabbaubaren und nicht bioabbaubaren Materialien
- Verarbeitung von Funktionspartikel



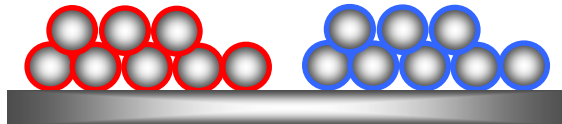
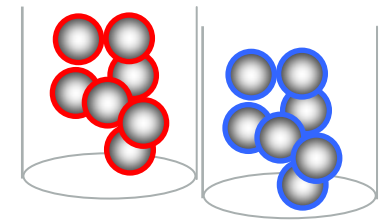
Quelle ILT

Nanopartikeläre Schichten (Mehrschichten)

Oberflächen Vergrößerung

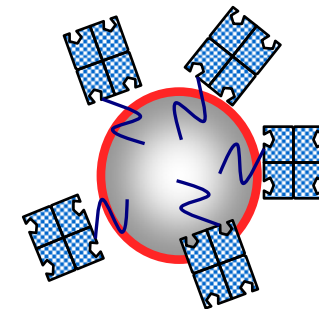
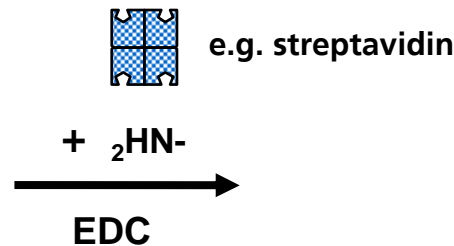
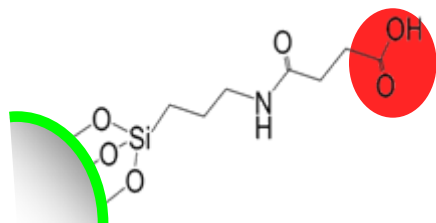
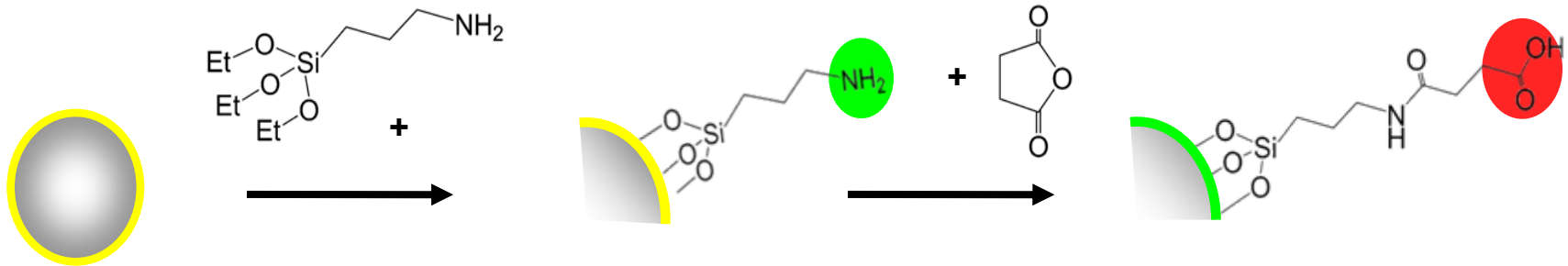
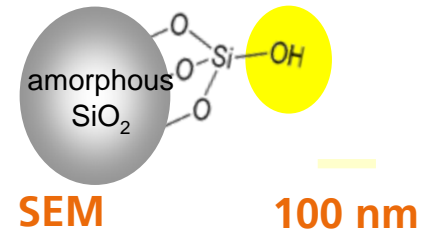
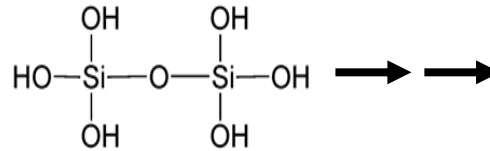
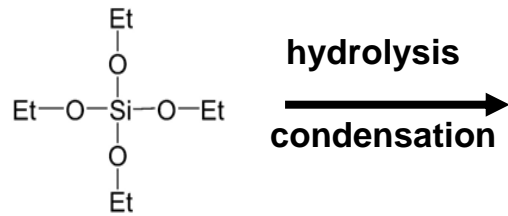


Kombinationen (Gemische)



- Biomaterialien
- Biochips
- Aktive Strukturen

NANOCYTES®: bio-funktionale Nanopartikel



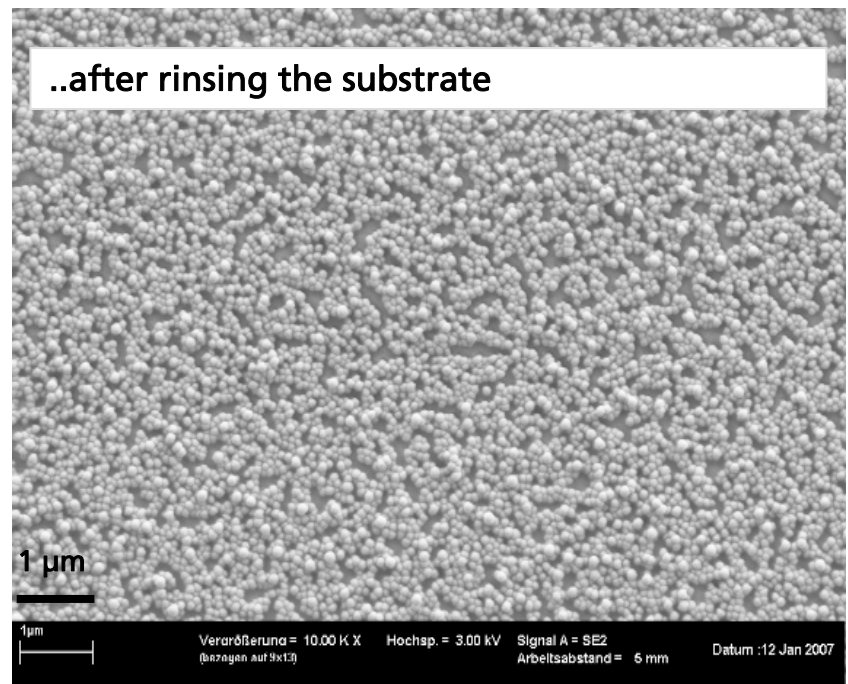
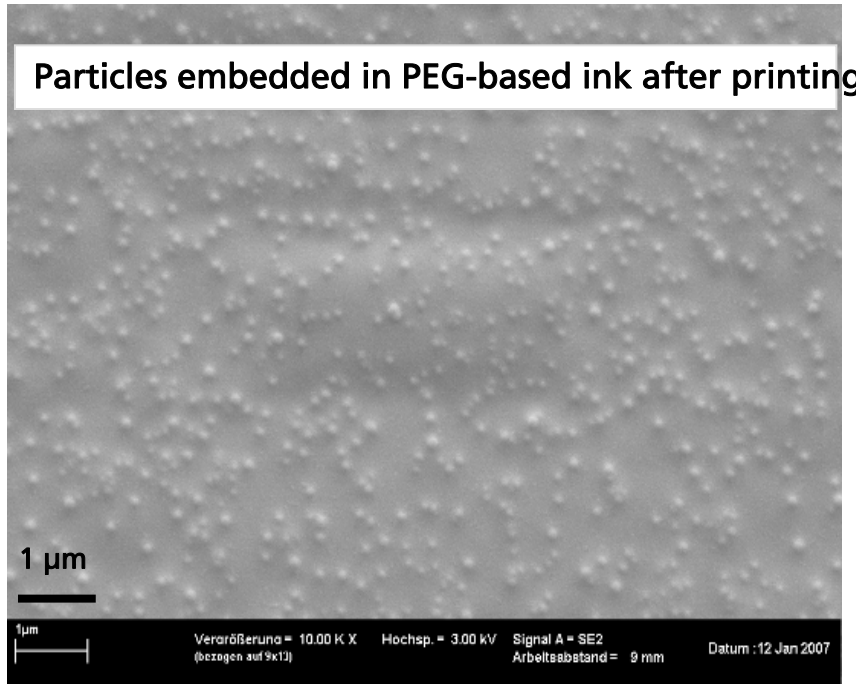
Schiestel et al., Journal of

Quelle IGB / IPA

Inkjet-Printing: funktionale Nanopartikel

$\text{NH}_2 \leftrightarrow \text{NH}_3^+$ modified nanoparticles

Substrate: SPS (sodium poly(styrene sulfonate)) coated glass



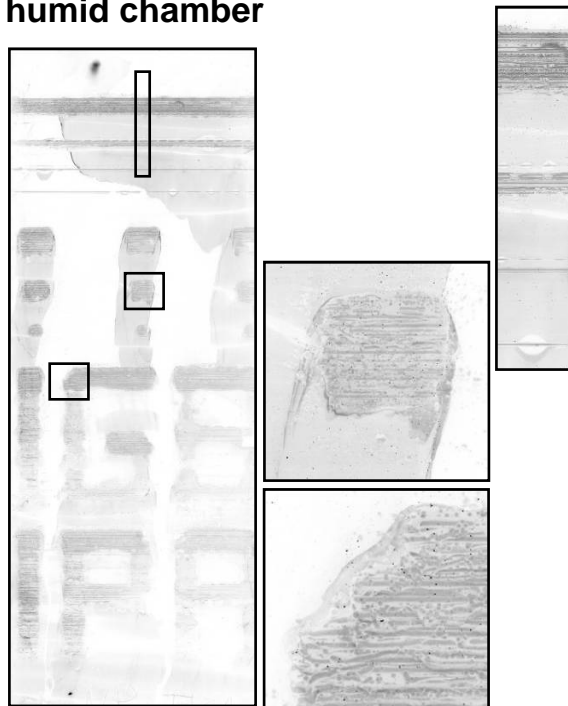
SEM

Quelle IGB / IPA

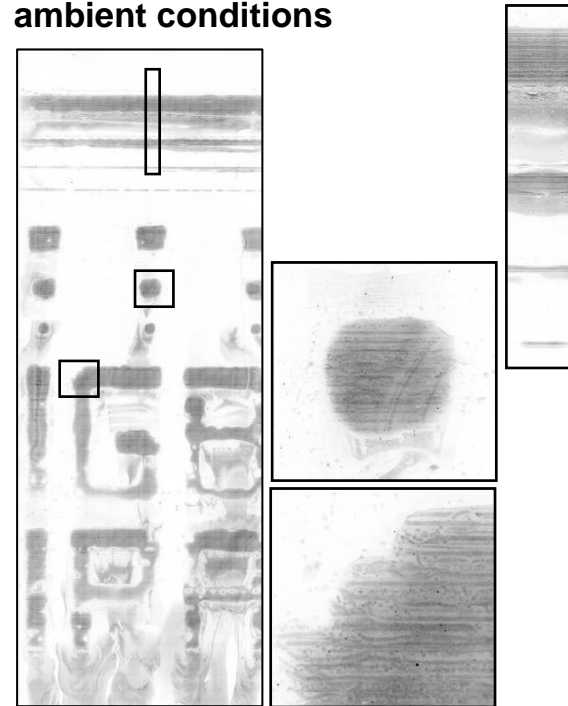
Inkjet-printing - streptavidin modifizierte Nanopartikel

5 mg/mL SAv-NP, 4 M glycerol, 2,7 M 2-propanol, 0,15 M trehalose - Nexterion® E

humid chamber



ambient conditions



Quelle IGB / IPA

Fazit - Partikuläre Inkjet Technologie

Vorteile der Inkjet-Technologie

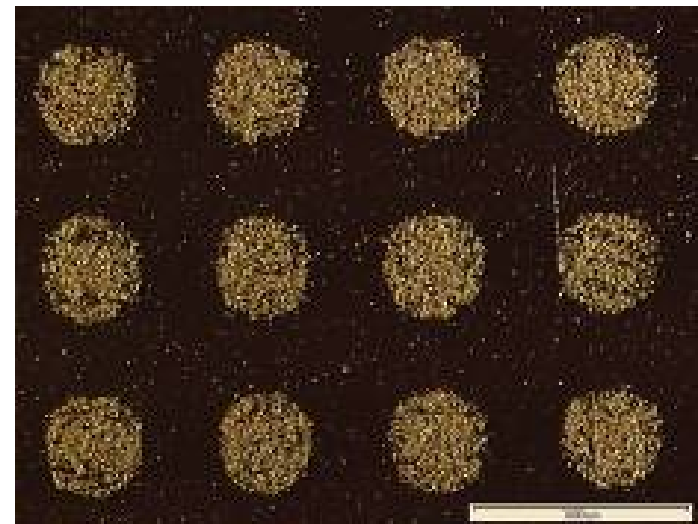
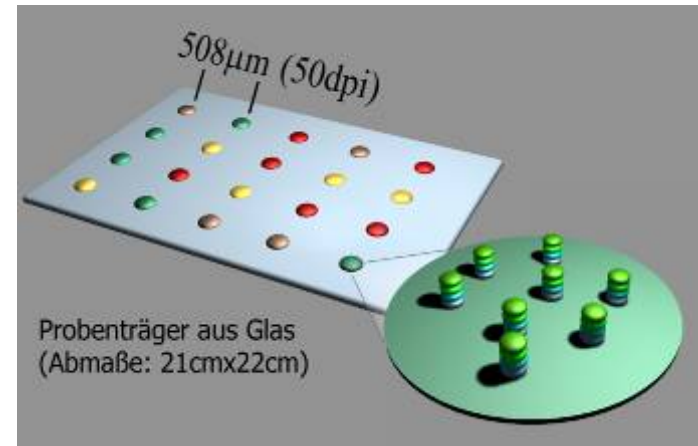
- Flexible ortselektive Strukturgenerierung
- Kein Master notwendig – auch 3D-strukturen möglich
- Gleichzeitige Verarbeitung von mehreren Materialien
- Kleiner Materialverbrauch

Biofunktionalisierung mit Inkjet

- Proteine / Antikörper
- Nanopartikuläre Suspensionen
- Zellen (Untersuchungen laufen)

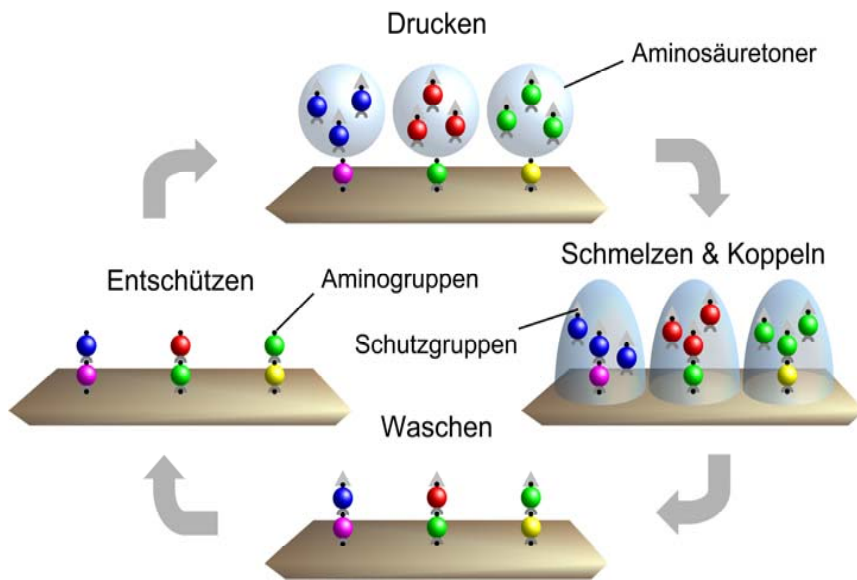
Peptide-Arrays - Potenziale

- Peptidarray: Biochip, der große Anzahl verschiedener Peptide enthält
- Für Nachweis charakteristischer Kopplungsreaktionen an Proteine reichen häufig Teilstücke (Peptide) aus.
- Proteine können überlappend in Peptide zerlegt werden



Peptid Arrays durch Elektrofotografie – der Prozess

Peptide werden Schicht für Schicht aus Aminosäuren synthetisiert:



Der Synthesesyklus von Peptiden

Aktivierte und geschützte Aminosäuren werden in Toner eingebettet (insgesamt 20)

Aminosäuretoner werden punktwise auf beschichtete Glasscheibe aufgedruckt

Schmelzen der Toner außerhalb des Druckers: Aminosäuren koppeln an Beschichtung, bzw. an bereits aufgebraute Aminosäuren

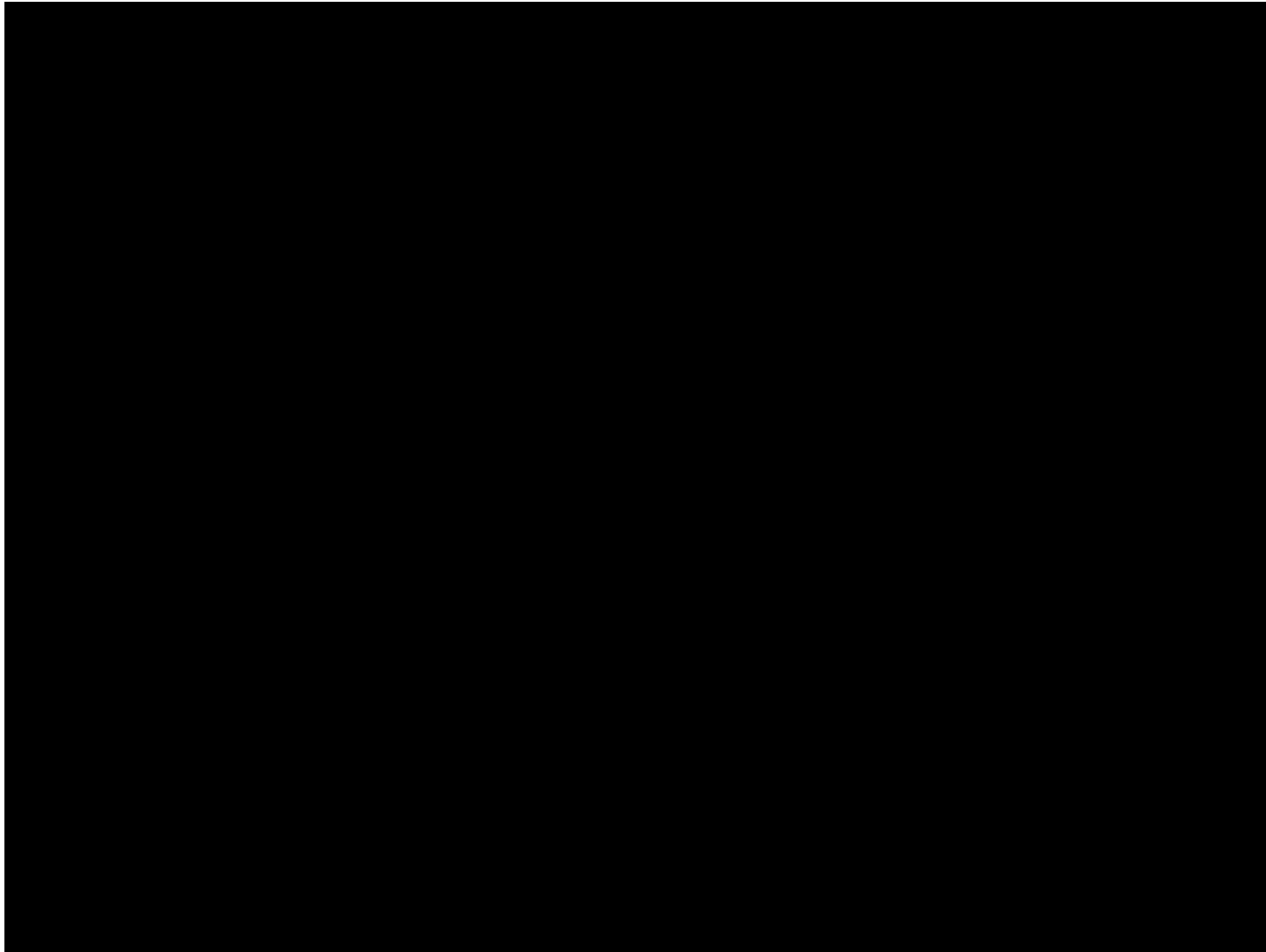
Entfernen von Tonermatrix, Hilfsstoffen und überschüssigen Reaktantien

Entschützen der gebundenen Aminosäuren

Aufdrucken der zweiten Schicht Aminosäure-toner auf die erste Schicht

Wiederholung des Synthesesyklus 12 – 20 mal

Biochip aus dem Drucker



Inkjet und Elektrofotografie im Vergleich

Inkjet

- Druck auf gekrümmte und strukturierte Oberflächen
- Keine Beschädigung der Oberfläche durch Kontaktdruck
- Vielfalt an Tinten können verdruckt werden, aber kleiner Viskositätsbereich
- Hohe Druckauflösung, aber auf Kosten der Zuverlässigkeit des Prozesses

Laserdruck (Elektrophotographie)

- sehr stabiler, zuverlässiger Prozess
- Hohe Druckauflösung (Tonerqualität)
- Unterdrückung unkontrollierter chemischer Reaktionen, da chemische und biochemische Reaktanten im Tonerpulver gekapselt sind
- Ein wesentlich größerer Feststoffanteil (>50 Gew.%) kann einem Toner zugemischt werden als einer verdruckbaren Suspension (z.B. Pigmente)

Vision: Menschen brauchen Gesundheit!

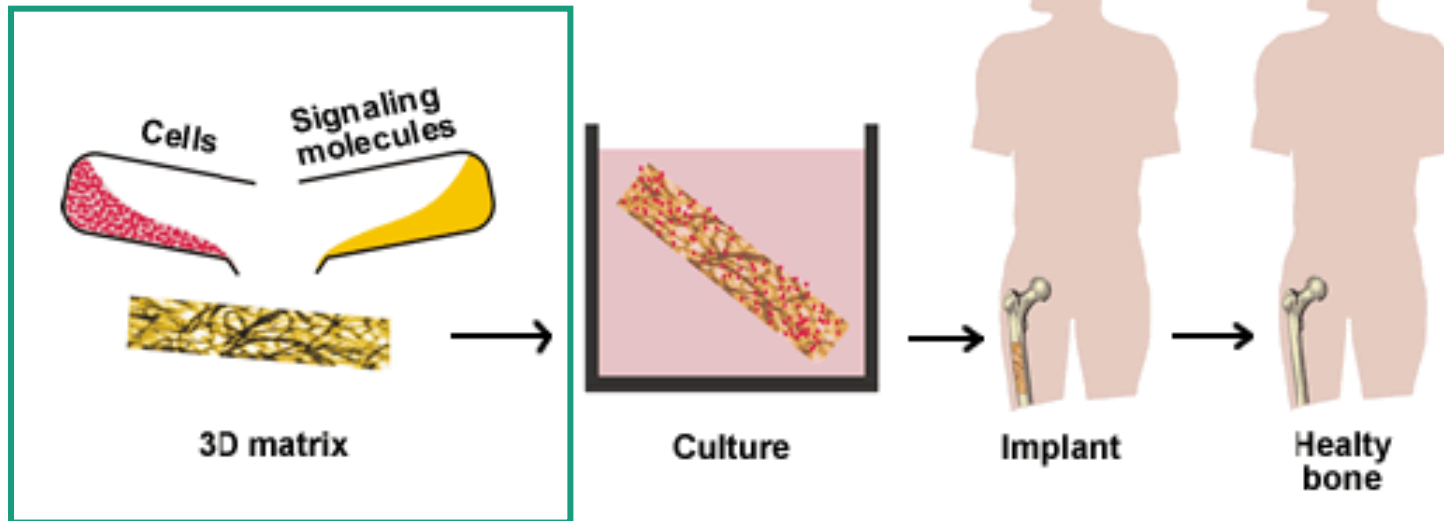
- Mangel an natürlichem Organersatz

Organ	Transplantationen 2007	Warteliste Ende 2007
Niere	3420	10910
Herz	561	933
Leber	1436	2351

Eurotransplant International Foundation, Yearly Statistics 2007

- Kein künstlicher Ersatz vorhanden
- Keine synthetischen Versorgungssysteme für 3D Gewebekultur

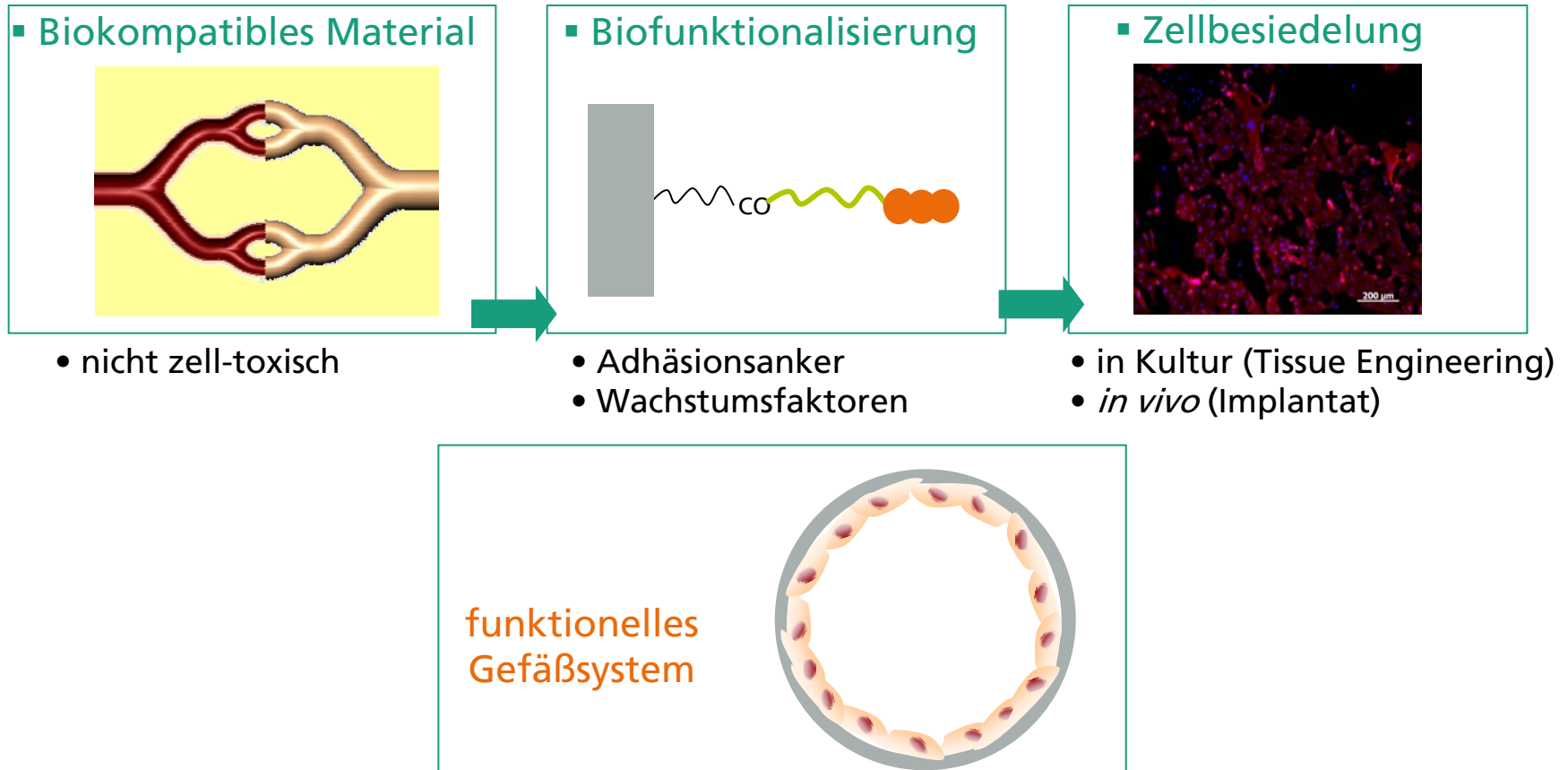
Vision: Generative Technologie



Synthetische Implantate

Beispiel:

Synthetische Gefäße müssen mit funktionellem Endothel ausgekleidet werden



Wichtige Anforderungen an Materialien/Prozesse

1. Zytotoxizität

- Zytotoxizität der Material-Extrakte
- Zytotoxizität der Materialoberfläche

2. Kultivierung und Charakterisierung der Endothelzellen

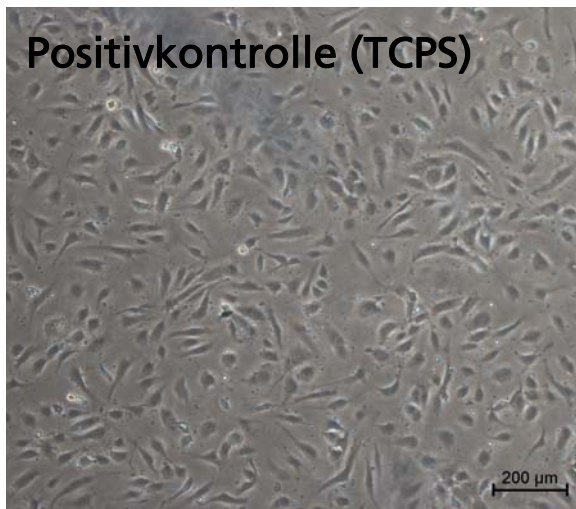
- Adhäsion und Zellstoffwechsel
- Toleranz gegenüber prozessbedingten Unebenheiten und Poren

3. Biofunktionalisierung

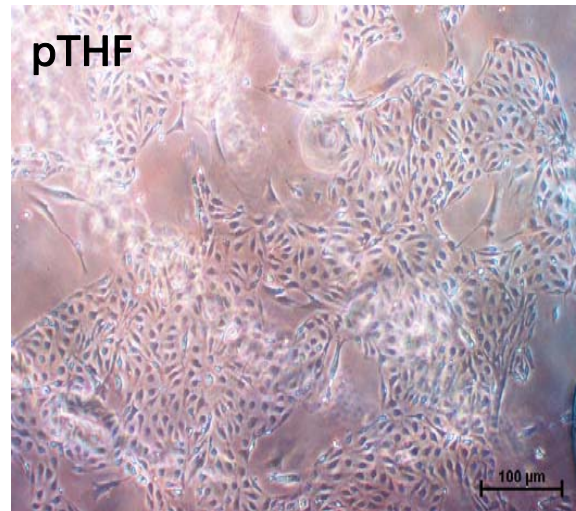
- Kopplung biofunktionaler Komponenten an vernetzte Materialien
- Einsatz biobasierter Polymere

Kultivierung und Charakterisierung der Endothelzellen

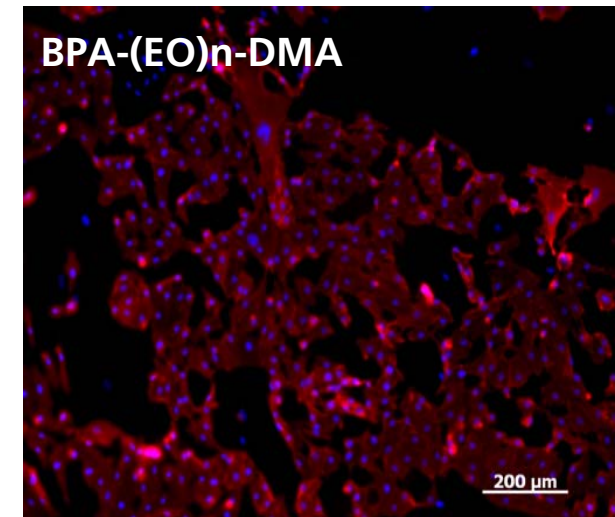
- Primäre Endothelzellen wachsen auf 3D vorstrukturierten Materialien



nach 48h



nach 48h



nach 62h

Endothelzellmarker CD31

Zellkerne DAPI

Vision

„Clinical transplantation of a tissue-engineered airway“

The Lancet, 19 November 2008



- langwierige Herstellung (mehrere Monate)
- Kooperation internationaler Experten
- Spender Luftröhre notwendig

Generative Fertigung von Geweben und Organen

- Fertigung dreidimensionaler Gewebe
- Maschinelle Fertigung
- kombinierte Verarbeitung synthetischer und biologischer Materialien



Allianzsprecher

Dipl.-Ing. Andrzej Grzesiak

Kontakt

Fraunhofer-Allianz Generative Fertigung
c/o Fraunhofer IPA
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart

Telefon: +49 711 970-1746

Fax: +49 711 970-1004

E-Mail: info@generativ.fraunhofer.de