

# Das Potenzial 3D-gedruckter Gradientenwerkstoffe für pharmazeutische Applikationen

Tobias Flath, Alexandra Springwald, Michaela Schulz-Siegmund, Michael C. Hacker und Peter Schulze

## Einleitung

Das Potenzial, welches der 3D-Druck im Tissue Engineering für Weichteilgewebe und Knochenersatz hinsichtlich Formgebung und Materialanpassung bietet, wird zunehmend genutzt, weiterentwickelt und ausgebaut. Die Diversität der dabei betrachteten, biologisch aktiven Biomaterialien setzt voraus, dass unterschiedliche Technologien wie Stereolithographie (STL), Fused Deposition Modelling (FDM), Selektives Lasersintern (SLS) in verschiedenen Ausbaustufen zum Einsatz kommen.

In medizinischen Anwendungen und besonders im pharmazeutischen Bereich, sind neben den drei räumlichen Dimensionen zusätzlich weitere Dimensionen hinsichtlich der Produkteigenschaften interessant. Einerseits besteht diese Mehrdimensionalität aus strukturellen und geometrischen Gradienten (An, Teoh, Suntornnond & Chua, 2015; Jones et al., 2007; Neri Oxman, Steven Keating & Elizabeth Tsai, 2012). Zusätzlich sind aber auch stoffliche Abstufungen der prozentualen Anteile wichtig. Das betrifft beispielsweise die Einbringung von Wirkstoffen in die generativ aufgebauten Strukturen (Goole & Amighi, 2016; Kalaskar, 2017; Urgan, Chiu & Pierce, 2013). Meist werden dabei scharf abgegrenzte Abstufungen der Materialeigenschaften gezeigt. Dies erfolgt im 3D-Druck beispielsweise durch die Nutzung unterschiedlicher Dosierköpfe in einem Prozess für die jeweiligen Materialien/Materialabstufungen oder durch die getrennte Herstellung der einzelnen Bereiche und anschließendem Fügen der Scaffolds (Diaz-Gomez et al., 2019). Ein allmählich ansteigender/abflachender gradueller Verlauf des

zugemischten Anteils (Wirkstoff/Marker) wird bisher nicht beschrieben. Gelingt eine Regelung der Wirkstoffzumischung während des generativen Prozesses, entstehen neue Freiheitsgrade in der Gestaltung der Eigenschaften, wie beispielsweise der pharmazeutischen Wirksamkeit der Produkte. Im biomedizinischen Kontext sind durch Gradientengestaltung innerhalb eines Implantates, unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen oder funktionelle Parameter, wie Festigkeit, Verformbarkeit oder Reaktivität einstellbar. Bei der Zumischung innerhalb des 3D-Drucks ist auch der Einsatz solcher Wirkstoffe denkbar, die bei konventionellen Herstellungsprozessen herausgelöst oder zersetzt würden.

Innerhalb der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen der Pharmazeutischen Technologie (Institut für Pharmazie, Medizinische Fakultät) der Universität Leipzig und der Fakultät Maschinenbau und Energietechnik (Maschinenbautechnisches Institut) an der HTWK Leipzig wurde ein miniaturisierter Doppelschneckenextruder (DSE-DK) als Dosierkopf in eine 3D-Druckanlage integriert. Mit der auf dem FDM-Verfahren basierenden Technologie konnte bereits nachgewiesen werden, dass Polymere wie Polycaprolacton (PCL) verarbeitet und mit zugemischten Pulvern homogenisiert werden können (Flath et al., 2016). Es wurden innerhalb eines 3D-Druckprozesses Materialmischungen aus einer aufgeschmolzenen Polymerphase und einem zugeführten Pulver erzeugt. In diesem Aufbau konnten alle Materialien als Pulver zugeführt und dosiert werden.

Ziel der hier betrachteten Arbeiten war es, den DSE-DK für pastöse Ausgangsstoffe zur Erweiterung des Einsatzspektrums nutzbar zu machen. Zusätzlich sollten Pasten/Pulver Mischungen und die Möglichkeit der Herstellung von graduellen Zusatzstoffkonzentrationen während der dreidimensionalen Verarbeitung untersucht werden.

## **Material Methoden**

### Dosierkopf mit Pastenzuführung

Zur Herstellung 3D-gedruckter Gradientenverläufe und prozessintegrierter Mischungen mit konstantem Additivanteil wurde eine 3-Achsen Bioprinting Anlage genutzt (3D-Discovery, regenHU, CH). Der in der Anlage eingesetzte Dosierkopf mit integriertem Doppelschneckenextruder (Flath et al., 2016)

wurde zur Verarbeitung von Pasten modifiziert. Die Zuführung der Pasten erfolgte über Luer Lock Kartuschen und Druckluft (Abbildung 1) mit 2 bar. Pulverförmige Additive wurden mit einem modifizierten Flachbodenförderer (three-tec, CH) dosiert.

## Materialien

Zur Herstellung der Scaffolds (gedruckte Gittergerüste, makroporöse Implantat mit interkonnektiven Hohlräumen) wurde eine Basispaste aus Zink, weißer Vaseline und dickflüssigem Paraffin verwendet. Als zugemischtes pulverförmiges Additiv kam fraktioniertes Kupfersulfat ( $\text{CuSO}_4$ , 100-200  $\mu\text{m}$  Partikeldurchmesser) zum Einsatz.

## 2D-Modell

Zur Quantifizierung der Gradienten und der isokratischen Mischung wurde ein zweidimensionales Modell entwickelt (Abbildung 2). Auf einer Fläche von 180x180 mm erfolgte die Strangablage in Mäandern mit einem Strangabstand von 3 mm. Es wurde eine Dosiernadel mit Innendurchmesser von 0,584 mm genutzt. Mit dem 2D-Modell stand eine analysierbare Stranglänge von 10760 mm zur Verfügung. Zur Herstellung der 2D-Scaffolds wurde das folgende Vorgehen definiert:

### Isokratische Mischung:

- Start des Druckvorganges bei vollständig mit Materialmischung gefülltem DSE-DK
- kontinuierliche Förderung des  $\text{CuSO}_4$  mit 3 U/min
- Vorschub des Dosierkopfes (x-y Ebene): 15 mm/s

### Gradient:

- Start des Druckvorganges bei vollständig mit Paste gefülltem DSE-DK
- Zuführung des  $\text{CuSO}_4$  über Flachbodenförderers mit 6 U/min nach  $T_1=5$  s
- Abschalten der  $\text{CuSO}_4$  Förderung nach  $T_2=180$  s
- Vorschub des Dosierkopfes (x-y Ebene): 15 mm/s

Die Versuche wurden jeweils zweifach unabhängig voneinander durchgeführt.

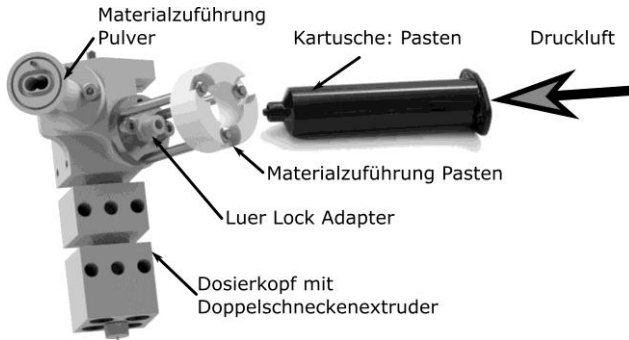


Abbildung 1: Dosierkopf mit Doppelschneckenextruder, Pastenzuführung

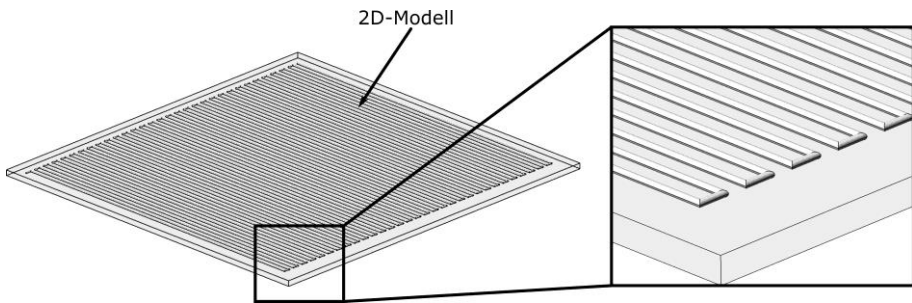


Abbildung 2: 2D-Modell; CAD

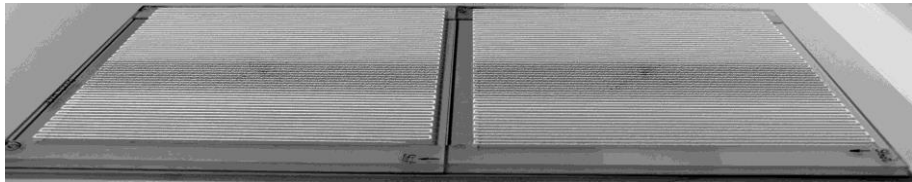


Abbildung 3: 2D-Modell; gedruckt nach definierter Parametrik

## Analyse

Die Stränge wurden Segmentweise (30 mm) analysiert. Die Entfernung lipophiler Pastenbestandteile erfolgte durch Waschen mit Diethylether, Aufschütteln, Zentrifugieren und Dekantieren. Nach Umsetzung mit wässriger Ammoniaklösung wurde ein tiefblauer Komplex erzeugt. Dieser konnte mittels Plattenlesegerät (Tecan Infinite 200, 96 Well-Platte, Absorptionsmessung

mit Filter 635 +/- 35 nm) quantifiziert und die Konzentration von  $\text{CuSO}_4$  ermittelt werden. Die  $\text{CuSO}_4$  Konzentration wurde über die Stranglänge betrachtet.

## Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass es mit dem modifizierten Dosierkopf mit Doppelschneckenextruder möglich ist, pastöse Werkstoffe innerhalb eines 3D-Druckprozesses mit Pulvern in Mischung zu bringen. Dabei wurde eine isokratische Mischung betrachtet und die Herstellung von Gradienten realisiert.

### Isokratische Mischung

Die isokratische Mischung wurde nach Abbildung 4 gleichbleibend über das gesamte hergestellte Scaffold mit einem  $\text{CuSO}_4$  Anteil von 1 mg/cm erzeugt.

### Gradient

Bei der Herstellung von Scaffolds mit Gradienten wurde gezeigt, dass mit der genutzten Anlage über den Strangverlauf hinweg eine veränderliche Konzentration an zugeführten pulverförmigen Bestandteilen möglich ist.

Wie in Abbildung 5 dargestellt, konnte ein Gradient des  $\text{CuSO}_4$ -Anteils im Scaffold realisiert werden. Die Förderung von  $\text{CuSO}_4$  wurde bei einem zurückgelegten Weg von 7,25 cm zugeschaltet. Der Graph steigt ausgehend vom Nullniveau jedoch erst bei 270 cm (Gradient 1) bzw. 290 cm (Gradient 2) allmählich an und geht bei 430 cm (Gradient 1) bzw. 390 cm (Gradient 2) in ein Halteplateau (2,8 mg/cm) über. Ab 530 cm (Gradient 1 und Gradient 2) flacht die Konzentration allmählich wieder auf Nullniveau ab. Beide Versuche wurden mit identischer Parametrik und Umgebungsbedingungen durchgeführt, zeigen aber eine Variabilität im Ergebnis. Im Verlauf des zugemischten Pulvers sind der Zeitpunkt und der Anstieg stärker voneinander abweichend als beim Abflachen.

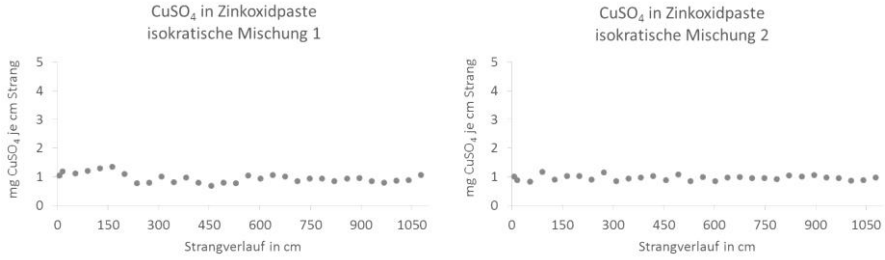


Abbildung 4: Strang aus isokratischer Mischung

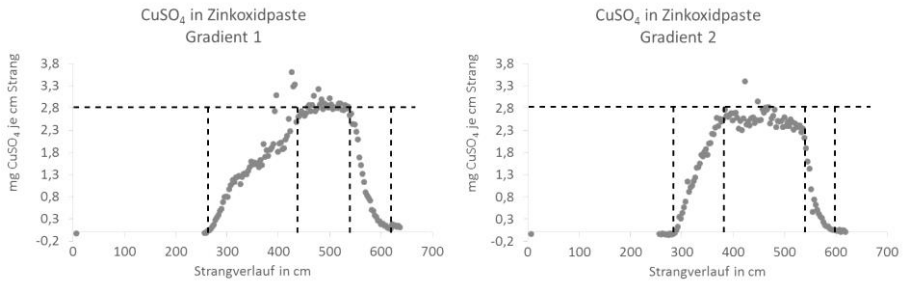


Abbildung 5: Verlauf des Gradienten bei definierter Parametrik

## Diskussion/Ausblick

Für die Arbeiten wurde der Dosierkopf einer 3D-Druck Anlage mit Doppelschneckenextruder so modifiziert, dass Pasten mit diesem Dosiersystem verarbeitet werden konnten. Damit wurde das nutzbare Materialspektrum deutlich erweitert. Es wurden Pulver und pastöse Materialien im Verarbeitungsprozess in Mischung gebracht. Es wurde eine isokratische Mischung realisiert und Verläufe der Materialkonzentration (Gradienten) aufgezeigt. Der graduelle Verlauf konnte mit einer gewissen Variabilität vor allem beim zunehmenden Zumischen der Pulverkomponente reproduziert werden. Ursachen für die beobachteten Abweichungen liegen im konstruktiven Aufbau des Dosierkopfes. Mit einer Druckluft-getriebenen Pastenzuführung ist keine gleichmäßige Zwangsförderung sichergestellt. Eine dabei auftretende Unstetigkeit im Materialfluss ist nicht vollständig kontrollierbar. Der geringere Unterschied beim Abflachen der Konzentration wird im reduzierten Einfluss der Parametrik gesehen, da die Pulverzuführung zu diesem Zeit-

punkt abgeschaltet ist und das im Doppelschneckenbereich befindliche gemischte Material unter Zumischung reiner Paste gleichmäßig aus dem System ausgebracht wird. Die  $\text{CuSO}_4$  Konzentration kann dadurch mit geringerer Unstetigkeit reproduzierbar abflachen. Es sind weitere Entwicklungsaufgaben vorgesehen, mit denen durch eine Zwangsförderung der Pasten die Mischungen genau definiert und im Verlauf besser gesteuert werden können.

Das beobachtete, stark verzögerte Auftauchen der zugemischten Substanz ist auf das trotz der vergleichsweise kleinen Dimensionen des Druckkopfs noch relativ große Pastenvolumen im Druckkopf zurückzuführen. Für eine Reduktion dieses Totvolumens und die Verringerung der Systemträgheit bei der Herstellung von graduellen Verläufen sind in nächsten Schritten konstruktive Anpassungen vorgesehen. In diesem Zusammenhang sind technische Weiterentwicklungen am Dosierkopf geplant, die zusätzlich mit Optimierung der Regelgrößen eine bessere Beherrschbarkeit des Prozesses erwarten lassen.

Für Anwendungen im medizinischen Kontext, wie die Herstellung von Knochen-Knorpelverbindungen, zeigen die erhaltenen Ergebnisse mehrere Möglichkeiten auf. Somit sind ebenfalls unterschiedliche Medikamentenkonzentrationen, wie lokal wirkende Antibiotika oder Zellwachstumsstimulanzien, in 3D-gedruckten Implantaten denkbar.

## Literaturverzeichnis

- An, J., Teoh, J. E. M., Suntornnond, R. & Chua, C. K. (2015). Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues. *Engineering*, 1 (2), 261-268.
- Diaz-Gomez, L., Smith, B. T., Kontoyiannis, P. D., Bittner, S. M., Melchiorri, A. J. & Mikos, A. G. (2019). Multimaterial Segmented Fiber Printing for Gradient Tissue Engineering. *Tissue engineering. Part C, Methods*, 25 (1), 12-24.
- Flath, T., Neunzehn, J., Hacker, M. C., Wiesmann, H.-P., Schulz-Siegmund, M. & Schulze, F. P. (2016). Ein Doppelschneckenextruder zur Materialdosierung in einem Rapid Prototyping-Prozess. In Ralph Stelzer (Hrsg.), *ENTWERFEN ENTWICKELN ERLEBEN 2016. Beiträge zur virtuellen Produktentwicklung und Konstruktionstechnik* (S. 419-427).
- Goole, J. & Amighi, K. (2016). 3D printing in pharmaceuticals. A new tool for designing customized drug delivery systems. *International journal of pharmaceuticals*, 499 (1-2), 376-394.

- Jones, A. C., Arns, C. H., Sheppard, A. P., Hutmacher, D. W., Milthorpe, B. K. & Knackstedt, M. A. (2007). Assessment of bone ingrowth into porous biomaterials using MICRO-CT. *Biomaterials*, 28 (15), 2491-2504.
- Kalaskar, D. M. (Ed.). (2017). 3D printing in medicine (Woodhead Publishing series in biomaterials). Duxford, United Kingdom: Woodhead Publishing.
- Neri Oxman, Steven Keating & Elizabeth Tsai (2012). Functionally Graded Rapid Prototyping. In P. J. Bártolo (Hrsg.), *Innovative developments in virtual and physical prototyping (INDUSTRIALENGINEERINGnetBASE, S. 483-489)*. Leiden, The Netherlands: CRC Press.
- Ursan, I. D., Chiu, L. & Pierce, A. (2013). Three-dimensional drug printing: a structured review. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*, 53 (2), 136-144.

## **Kontakt**

Tobias Flath, M.Eng.  
Prof. Dr.-Ing. Peter Schulze  
HTWK Leipzig  
Maschinenbautechnisches Institut  
Fakultät Maschinenbau und Energietechnik  
Karl-Liebknecht-Straße 134  
04277 Leipzig  
<http://www.htwk-leipzig.de>

Dipl.-Pharm. Alexandra Springwald  
Prof. Dr. rer.nat. habil. Michaela Schulz-Siegmund  
Dr. rer.nat. habil. Michael C. Hacker  
Pharmazeutische Technologie  
Institut für Pharmazie  
Universität Leipzig  
Medizinische Fakultät  
Eilenburger Straße 15a  
04317 Leipzig  
<http://www.zv.uni-leipzig.de>