



Doctoral Thesis

Powder based three-dimensional printing of calcium phosphate structures for scaffold engineering

Author(s):

Butscher, André

Publication Date:

2013

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-009910194> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 21210

**Powder based three-dimensional printing
of calcium phosphate structures
for scaffold engineering**

A dissertation submitted to the

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

André Butscher

Dipl. Masch.-Ing. ETH

Born 21st August, 1974

Citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Ralph Müller, examiner

Prof. Dr. Marc Böhner, co-examiner

2013

Summary

Skeletal disorders caused by trauma or diseases such as tumors and osteoporosis are one of the major health problems in our society. The repair of bone fractures due to these disorders is traditionally treated by reconstruction of bone using metallic implants. In recent years a trend from bone reconstruction to regeneration can be observed. While typically tissue engineering aims at regenerating missing or damaged tissues by implanting a scaffold pre-incubated in vitro with cells, a similar approach is found in synthetic bone replacement where unseeded scaffolds are placed directly in the body, constituting a perfect bioreactor. For both approaches scaffold properties mimicking the extracellular matrix are critical for cell seeding and proliferation. Due to their excellent biological properties calcium phosphates (CaP) are prone to be used for scaffolds. However, until recently scaffold design was limited by conventional manufacturing methods starting from a bulk ceramic body and subtracting material step by step to generate the scaffold's final outer shape. Today, new technologies enable adding up complex three-dimensional structures layer by layer. Powder based three dimensional printing (3DP) is such a versatile method with unique flexibility in material and geometry. Flexibility in material allows using established biomaterials such as CaP. Geometrical flexibility of 3DP allows creation of open porous complex 3D structures even with overhangs supported by the unbound powder. Due to the absence of typical restraints theoretically any geometry that contains features within the range of resolution of 3DP is feasible. However scaffolds produced by 3DP published in literature are mostly limited to simple solids with rather simple porosity structures not reflecting the inherent geometrical flexibility of the method.

Therefore, this thesis focuses on the following three specific aims: (i) To assess the state of the art of 3DP for scaffold engineering focusing on CaP, (ii) to systematically optimize the CaP material as well as the 3DP method and finally (iii) to perform a scaffold design optimization for powder based 3DP.

In the first part a review of the state of knowledge concerning additive manufacturing revealed that 3DP currently provided the best existing starting point for the synthesis of CaP based tissue engineering scaffolds. 3DP allows processing of CaP powders to a 3D scaffold by local acidic dissolution of the powder particle surface followed by a setting reaction and finally precipitation of CaP crystals binding together the particles. Thus the building blocks of the scaffold with an excellent biocompatibility due to the high specific surface, internal micro- and macro-pore structure, and biocompatible phase composition can be created. While from a material point of view 3DP was found to be very promising, from a structural point of view major limitations were exposed. In spite of 3DP's inherent great flexibility for almost unlimited design features, the bottle neck was identified in methodical details. Layer thickness was reported down to 50 μm limiting resolution and being responsible for stair-stepping artifacts. However particle sizes required for printing with such thin layers result in challenges approaching the physical limits of powder properties. For small powder particles (required for thin layer thickness) interparticular forces will dominate gravitational forces leading to

agglomeration and thus decreased flowability. Flowability on the other hand is required for depowdering of excess powder from the printed structure. Furthermore wetting of powder with binder drops is critical. The lack of understanding in the interplay between the powder properties and the final printed scaffold properties raised the need for systematic investigation of CaP powders for 3DP.

The second study thus focused on relevant powder properties such as powder particle size, flowability, wettability and compaction rate. Optimal particle size was determined to be between 20–35 μm . Furthermore promising results can be expected for a powder compaction rate (ratio of tapped to bulk densities) in the range of 1.3–1.4, flowability (flow factor $\text{ffc} > 10$: free flowing, $\text{ffc} < 1$: non-flowing) in the range of 5–7 and powder bed surface roughness of 10–25 μm . On one hand particle size smaller than 20 μm resulted in too high compaction rate, too low flowability and too high surface roughness. On the other hand particle size larger than 35 μm was found to be suboptimal due to low resolution (high layer thickness) and too high flowability resulting in large surface roughness and low powder bed stability. These insights have a predictive value and allow preprint selection or optimization of powder properties for 3DP of CaP scaffolds.

In the third study the optimization of the 3DP method was investigated. Based on the previous results a powder optimized for a given layer thickness was developed, and the interplay between printing parameters and the final printing outcome was analyzed. The printing parameters investigated consisted of low and high layer thickness (44 μm and 88 μm), moisture application time (0, 5, 10, 20 s) and number of printed specimens per batch (6 vs. 12). Moisture was applied using a custom made device mounted on the slow axis linear stage just prior to printing to stabilize the powder bed. Considering the final goal of printing and depowdering of open porous scaffolds, high geometrical accuracy and low surfaces roughness were aimed at. That turned out to be feasible only by a combination of high batch density, moisture application and thin layer thickness. The best surface roughness of 25 μm was measured with a moisture application time of 5 s and a layer thickness of 44 μm . Moisture application improved powder bed stability and printing accuracy and enabled printing even with suboptimal powders and printer settings.

Finally, in the last study a scaffold design taking into account the advantages but also the limits of 3DP was targeted. In spite of all the great advantages of 3DP the so-called post-printing depowdering step (removal of all excess of loose powder from the printed part) still was determined to be most critical for complex porous designs such as scaffolds. Therefore a new scaffold design consisting of a cage with windows large enough to enable depowdering while still trapping loose fillers placed inside the cage was demonstrated to be an effective and simple way to realize open porous scaffolds. To demonstrate the potential of this new approach, two filler geometries in different configurations (glued to the cage or free to move) were investigated. Depowdering efficiency was quantified by microstructural analysis using micro-computed tomography. The new design approach using preassembled mobile fillers inside a cage was shown to significantly improve depowdering. Furthermore, this new design allowed printing of large scaffolds which might be a step towards a broader clinical application of 3D printed CaP scaffolds.

In conclusion, this thesis shed more light on the relation between powder properties printing parameters and the final quality of 3DP specimens. Within the parameters investigated, optimal ranges were defined that might serve for future research in the field of 3DP. Furthermore a new depowdering-friendly design was established enabling printing of large scaffolds with an open porous structure throughout the scaffold. In the future, this novel approach could help tackle the transition of scaffold engineering into broader application fields.

Zusammenfassung

Skeletale Beschwerden infolge Verletzungen oder Krankheiten wie Tumore oder Osteoporose gehören zu den grossen Herausforderungen der Gesundheitsfürsorge unserer heutigen Gesellschaft. Die Behandlung von Knochenfrakturen aufgrund dieser Beschwerden wird traditionellerweise durch die Rekonstruktion mit Hilfe metallischer Implantate bewerkstelligt. In den letzten Jahren hat sich ein Trend von der Rekonstruktion zur Regeneration des Knochens abgezeichnet. Während bei der künstlichen Gewebezüchtung typischerweise eine Trägerstruktur in-vitro mit Zellen besiedelt wird, hat sich ein ähnlicher Ansatz etabliert, bei dem eine unbesiedelte Trägerstruktur direkt in den Körper platziert wird, welcher die Funktion eines perfekten Bioreaktors einnimmt. Bei beiden Ansätzen wird durch die Trägerstruktur die extrazelluläre Matrix imitiert, wobei deren Eigenschaften kritisch für die Zellbesiedelung und Proliferation sind. Aufgrund der hervorragenden biologischen Eigenschaften von Kalziumphosphaten (CaP) sind diese besonders geeignet zur Herstellung der Trägerstrukturen. Bis vor kurzem war jedoch das Design dieser Trägerstrukturen durch die konventionelle materialabtragende Fertigung stark eingeschränkt. Heute ermöglichen neue additive Technologien den schichtweisen Aufbau komplexer 3D Strukturen. Das pulverbasierte dreidimensionale Drucken (3DP) ist solch eine vielseitige Methode mit einzigartiger Flexibilität bezüglich Material und Geometrie. Flexibilität im Material erlaubt die Verwendung des etablierten CaP Biomaterials. Die geometrische Flexibilität des 3DP ermöglicht den Aufbau von offenporigen komplexen Strukturen selbst mit Überhängen, die durch das ungebundene Pulver gestützt werden. Durch das Fehlen typischer Einschränkungen ist theoretisch jede Geometrie machbar, deren abzubildende geometrische Strukturen kleiner als die Auflösung des 3DP sind. Die typischerweise in der Literatur anzutreffenden mit 3DP erzeugten Trägerstrukturen weisen jedoch eher einfache Strukturen auf, welche die der 3DP inhärenten geometrischen Flexibilität nicht widerspiegeln.

Aus diesem Grund fokussiert die vorliegende Dissertation auf folgende drei spezifische Ziele: (i) Die Beurteilung des Stands der Technik in Bezug auf 3DP für die Herstellung von CaP Trägerstrukturen, (ii) die systematische Optimierung des CaP Materials sowie der 3DP Methode und schliesslich (iii) die Designoptimierung von Trägerstrukturen für das pulverbasierte 3DP.

In einem ersten Teil kristallisierte sich im Rahmen einer Literaturstudie bezüglich des Stands der Technik in Sachen additive Technologien das 3DP Verfahren als bester Ausgangspunkt für die Synthese von CaP basierten Trägerstrukturen heraus. 3DP ermöglicht den Aufbau von CaP Strukturen durch eine lokale Auflösung der Oberfläche der Pulverpartikeloberfläche mit anschliessender Ausfällungsreaktion und Bildung von Kristallen. Diese Kristalle verbinden die vorher losen Pulverpartikel und erzeugen damit die entsprechenden Grundsteine der Trägerstruktur mit einer hervorragenden Biokompatibilität aufgrund hoher spezifischer Oberfläche. Während aus Materialsicht dieser Ansatz als sehr vielversprechend eingestuft wurde, wurden aus Struktursicht grössere Limiten festgestellt. Trotz der einzigartigen Geometriefreiheit des 3DP für scheinbar unbegrenzte Designs wurden methodische Details

als Flaschenhals identifiziert. Schichtdicken bis zu 50 μm wurden veröffentlicht, welche die Auflösung einschränken und für Treppenstufen Artefakte verantwortlich sind. Die für solch dünne Schichten notwendigen Partikelgrößen führen zu Herausforderungen, die an die Grenzen der physikalischen Machbarkeit in Sachen Pulvertechnologie stossen. Für kleine Pulverpartikel (für dünne Schichtdicken) dominieren die interpartikulären Kräfte die Gravitationskräfte, was schliesslich zu Agglomerationen und somit in reduzierter Fliessfähigkeit resultiert. Fliessfähigkeit wiederum ist die Voraussetzung für das „depowdering“, dem Entfernen des überschüssigen Pulvers von der gedruckten Struktur. Weiter ist die Benetzung des Pulvers mit Bindertropfen kritisch. Das fehlende Verständnis des Zusammenspiels zwischen Pulvereigenschaften und den finalen gedruckten Trägerstrukturen zeigte die Notwendigkeit einer systematischen Untersuchung der CaP Pulvereigenschaften für den 3DP.

Die zweite Studie fokussierte somit auf die relevanten Pulvereigenschaften wie Fliessfähigkeit, Benetzung und Kompaktierung (Verhältnis zwischen Klopff- und Schüttdichte). Als optimale Pulvergrösse erwies sich ein Bereich von 20–35 μm . Weiter wurden verheissungsvolle Resultate für eine Kompaktierung im Bereich 1.3–1.4, eine Fliessfähigkeit von 5–7 und eine Pulverbett-Oberflächenrauigkeit im Bereich von 10–25 μm gefunden. Pulver kleiner als 20 μm resultierten in einer zu hohen Kompaktierung, zu tiefer Fliessfähigkeit und zu grosser Oberflächenrauigkeit. Pulverpartikel grösser als 35 μm wiederum stellten sich aufgrund der schlechten Auflösung (grosse Schichtdicke) und zu hoher Fliessfähigkeit als suboptimal heraus, was zu grosser Oberflächenrauigkeit und tiefer Pulverbettstabilität führte. Diese Einsichten haben einen voraussagenden Wert, indem sie vor dem Druck die Selektion und Optimierung der Pulvereigenschaften für den 3DP von CaP Trägerstrukturen ermöglichen.

In der dritten Studie wurde die Optimierung der 3DP Methode untersucht. Basierend auf den vorgängigen Resultaten bez. eines für eine gegebene Schichtdicke optimierten Pulvers wurden die Zusammenhänge zwischen den Druckparametern und der finalen Druckqualität analysiert. Die untersuchten Druckparameter beinhalteten kleine und grössere Schichtdicken (44 μm und 88 μm), eine Wasserbedampfung für unterschiedliche Zeiten (0, 5, 10, 20 s) und die Anzahl gedruckter Teile pro Druck (6 vs. 12). Der Wasserdampf wurde mittels einer selbstgebauten an der Linearführung adaptierten Erweiterung auf das Pulverbett kurz vor dem Bedrucken appliziert. In Anbetracht des finalen Ziels des Drucks und des „depowderings“ von offenporigen Trägerstrukturen, wurde eine hohe geometrische Genauigkeit und eine tiefe Oberflächenrauigkeit angestrebt. Dies erwies sich nur für eine Kombination aus hoher Anzahl gedruckter Teile pro Druck, Bedampfung und dünner Schichtdicke als machbar. Die beste Oberflächenrauigkeit von 25 μm wurde bei einer Bedampfung von 5 s und einer Schichtdicke von 44 μm gemessen. Bedampfung verbesserte die Pulverbettstabilität und die Druckgenauigkeit und ermöglichte somit ein fehlertolerantes Drucken selbst mit suboptimalen Pulvern und Drucker-Einstellungen.

Schliesslich wurde in der letzten Studie unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile des 3DP die Geometrie der Trägerstruktur in Angriff genommen. Trotz all der vielen Vorteile des 3DP wurde das „depowdering“ nach dem Druck als der kritischste Aspekt in Hinblick auf komplexe Trägerstrukturen identifiziert. Deshalb wurde ein neues Design bestehend aus

einem Käfig mit Fenstern und losen Füllkörpern entwickelt. Dabei sollten die Fenster klein genug sein, damit die Füllkörper nicht entweichen können, jedoch gross genug, um das „depowdering“ zu ermöglichen. Um das Potenzial dieses neuen Ansatzes zu demonstrieren wurden zwei unterschiedliche Füllkörperdesigns in unterschiedlichen Konfigurationen (mit dem Käfig verbunden oder frei beweglich) untersucht. Die „depowdering“ Effizienz wurde mit Hilfe der Mikrostrukturanalyse basierend auf Mikrocomputertomographie untersucht. Das neue Design mit gleichzeitig vorgefertigten frei beweglichen Füllkörpern innerhalb des Käfigs erlaubte eine signifikant höhere „depowdering“ Effizienz. Weiter ermöglichte das neue Design den Druck von grossen Trägerstrukturen, was einen Schritt in Richtung breiterer klinischer Anwendung von 3D gedruckten CaP Trägerstrukturen ermöglichen könnte.

Zusammenfassend hat diese Arbeit mehr Licht auf das Zusammenspiel zwischen Pulvereigenschaften, Druckparameter und der finalen Qualität des 3DP gedruckten Objektes geworfen. Innerhalb der untersuchten Parameter wurden optimale Bereiche definiert, die der zukünftigen Forschung in diesem Bereich dienen könnten. Weiter wurde ein neues Design untersucht, welches das „depowdering“ von grossen Trägerstrukturen mit einem offenporigen Innern ermöglicht. In Zukunft könnte dieser neuartige Ansatz helfen, die Umsetzung und den Einsatz solcher Strukturen in einem breiteren klinischen Anwendungsfeld zu ermöglichen.