



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN



Diplomarbeit

Hochgefüllte Hydrogele als Biokomposite und Keramikpräkursor für 3D Druck Anwendungsbereiche

Institut Angewandter Synthese Chemie

TU Wien

Unter der Betreuung von

Univ.Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn.Robert Liska

und

Projektass. Dipl.-Ing. Dr.techn.Stefan Baudis

von

Sascha Daniel Stanic

Vorgartenstraße 112/3/14, 1020 Wien

Wien, 17. Januar 2018

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Robert Liska bedanken. Du hast mir die Möglichkeit gegeben nach meiner Bachelorarbeit auch meine Diplomarbeit in dieser fantastischen Arbeitsgruppe absolvieren zu können. Danke für dein Vertrauen. Neben Robert möchte ich mich auch bei Prof. Simone Knaus bedanken, die jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte. Ihr zwei macht diese Arbeitsgruppe zu dem was sie ist.

Meinem Betreuer Stefan möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen. Du hast mich über die gesamte Diplomarbeitszeit unterstützt und konntest mir durch dein Wissen immer weiterhelfen.

Außerdem möchte ich mich bei der Firma Lithoz für die große Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit bedanken. Hier gilt mein Dank im speziellen Martin, Daniel, Dominik und Altan für die tatkräftige Unterstützung.

Vielen Dank an all meine Kollegen der MC Arbeitsgruppe, die mich die gesamte Zeit begleitet haben und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind. Besonders hervorzuheben sind Schnölli, Hofi, Hansi und Elise, die für eine tolle Aufnahme in die Arbeitsgruppe gesorgt haben. Ein riesiges Dankeschön gebührt der „Jungen Garde“ mit Stari, Dschörn und Gitti für die unvergessliche Zeit, die wir gemeinsam auf und neben der Uni erlebt haben.

Patrick, dir möchte ich ganz besonders danken. Seit dem ersten Tag auf der Uni haben wir bis heute das Studium gemeinsam erfolgreich gemeistert. Danke für deine Unterstützung und Begleitung auf unserem gemeinsamen Weg sowie einer großartigen Freundschaft.

Vielen Dank auch an dich, Teresa. Für deine Unterstützung und deine Zuversicht in den letzten Wochen meiner Diplomarbeit.

Zuletzt gilt mein größter Dank jenen Menschen, die mir das alles ermöglicht haben, meinen Eltern. Durch eure fantastische und bedingungslose Unterstützung habt ihr mir diesen Abschluss schlussendlich ermöglicht. Dafür kann ich euch nicht genug danken. Hvala vam puno!

Kurzfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung wasserbasierte Photopolymere (Hydrogele), die mit keramischen Nanopartikel gefüllt waren. Zwei Anwendungsgebiete sollten während dieser Arbeit untersucht werden. (1) Zirkonikeramiken die durch einen umweltfreundlichen Herstellungsprozess erzielt werden und (2) biokompatible und bioabbaubare Hydrogele, mit dem Füllstoff Hydroxylapatit.

Hydrogele bestehen aus 3 dimensional Polymernetzwerken, welche die Möglichkeit besitzen, große Mengen an Wasser aufzunehmen. Im biomedizinischen Bereich werden Hydrogele in Verbindung mit lithographie-basierten Additiven Fertigungsverfahren (3D Druck) verwendet. Die Hydrogele werden in dieser Arbeit mittels Digital Light Processing (DLP) gedruckt, welches auf dem Verfahren der Stereolithographie basiert. Mit diesem ist es möglich, komplexe Strukturen mit einer hohen Auflösung zu drucken. Für die Herstellung der Zirkonikeramiken können Monomere auf Basis von Acrylaten eingesetzt werden. Diese besitzen eine hohe Reaktivität aber auch Toxizität. Deshalb ist es notwendig für die biokompatiblen und bioabbaubaren Hydrogele die Acrylate durch andere Monomere zu ersetzen. Vinylester sind eine sehr gute Alternative, da diese eine geringere Toxizität zeigen; Jedoch ist deren Reaktivität um ein vielfaches niedriger. Dieses Problem kann durch Anwendung von Thiol-En Chemie beseitigt werden. Durch die Umsetzung von Poly(ethylenglycol) (PEG 1500) mit Divinyladipat (DVA) in einer Umesterungsreaktion mit der Lipase *candida antarctica* (CALB) als Katalysator, konnte ein wasserlöslicher Vinylester hergestellt werden.

Für den 3D-Druck Prozess war es notwendig, verschiedene Photoinitiatoren (PI) zu analysieren. Die Charakterisierung wurde mittels Photo-DSC (Differential Scanning Calorimetry) und Photo-Rheologie durchgeführt. Konstrukte aus gefüllten Zirkonia Hydrogelen wurden via LCM-Verfahren (Lithography based Ceramic Manufacturing) hergestellt. Dabei konnten die Keramik Grünkörper mit einem Füllgrad von 70 % (m/m) an Zirkonia gedruckt, entbindet und anschließend zu dichten Keramiken gesintert werden. Außerdem konnten biokompatible Hydroxylapatit Hydrogele auf Basis vernetzter Vinylester gedruckt werden.

Abstract

This thesis aimed for the development of water based photopolymers (hydrogels) filled with ceramic nanoparticles. Two fields of applications should be investigated within this work. (1) An environmentally friendly production process for zirconia based ceramics, as well as (2) biocompatible and biodegradable hydrogels using hydroxyapatite as filler.

Hydrogels consist of 3 dimensional polymer networks with the ability of high water uptake. They are commonly used in biomedical fields in combination with lithography based additive manufacturing processes (3D-printing). In this work hydrogels are printed by digital light processing (DLP), which is based on the process of stereolithography. This method enables the printing of complex structures in high resolutions. Acrylates can be used for the manufacturing of zirconia ceramics. They exhibit high reactivity but also show toxicity. It is therefore necessary to replace the acrylates by other monomers for the use of biocompatible and biodegradable hydrogels. Vinyl esters are a very good alternative due to their low toxicity. However, the reactivity is significantly lower. This drawback can be overcome by using thiol-ene chemistry.

By conversion of poly(ethyleneglycol) (PEG 1500) with divinyl adipate (DVA) in a transesterification reaction with Lipase *candida antarctica* (CALB) as catalyst, water-soluble vinyl ester could be obtained. The analysis of several photoinitiators was necessary for the 3D-printing process. The characterization was performed by photo-DSC and photo-rheology measurements.

By LCM processes (lithography based ceramic manufacturing) constructs of filled zirconia hydrogels were produced. The ceramic green bodies with 70 % filler content of zirconia were printed, debinding and subsequently sintered to dense ceramic materials. Furthermore, biocompatible hydroxyapatite hydrogels were printed from crosslinked vinyl esters.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Zielsetzung	18
Allgemeiner Teil	19
Experimenteller Teil	95

	Allg.	Exp.
1. State of the Art	19	
2. Auswahl der Formulierungen	23	
3. Entwicklung eines wasserbasierten LCM Prozesses	25	95
3.1. Optimierung der Hydrogel Präkursor Formulierung	25	95
3.1.1. Ungefüllte Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate	30	95
3.1.1.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC	30	96
3.1.1.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie	38	97
3.1.1.3. 3D-Druck	46	99
3.1.2. Gefüllte Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate	51	100
3.1.2.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC	54	101
3.1.2.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie	56	101
3.1.2.3. 3D-Druck	59	102

4. Entwicklung von Biomaterialien auf Basis gefüllter Hydrogele	70	103
4.1. Synthese von wasserlöslichen Divinylester	70	103
4.2. Hydrogel Formulierung basierend auf Vinylester	72	104
4.2.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC	74	105
4.2.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie	79	105
4.2.3. 3D-Druck	84	107
Zusammenfassung		109
Materialien & Equipment		116
Abkürzungen		119
Literatur		121

Einleitung

1. Additive Fertigungsverfahren

In den letzten Jahrzehnten haben Additive Fertigungsverfahren (englisch: Additive Manufacturing Technology; AMT) mehr und mehr an Bedeutung gewonnen und einen größeren Einfluss auf die Industrie bekommen. Seit 1980 haben sich diese Technologien durch die Entwicklung bzw. durch die parallele Verbesserung der Datenverarbeitung mittels Computer kontinuierlich verbessert.¹ Die eigentliche Motivation für die Entwicklung dieser Technologien, war es die Kosten für die Herstellung neuer Produkte zu verringern und die Zeitspanne des „time-to-market“ Prinzips zu reduzieren. Dabei handelt es sich um die Zeitspanne zwischen Design, testen und dem Verkauf von Produkten.² Die hergestellten Prototypen müssen sehr schnell und kostengünstig, ohne teuren Formen, produziert werden. Dabei darf jedoch nicht die geometrische Freiheit der Bauteile verloren gehen und außerdem muss die Möglichkeit bestehen dünne und dezente Einzelheiten zu produzieren.³

AMT-Verfahren werden auch als Solid Freeform Fabrication (SFF), Rapid Prototyping (RP) oder 3D-printing bezeichnet. Es beschreibt eine Technologiekategorie bei der ein Bauteil direkt aus einem virtuellen Modell erzeugt wird.² Definiert werden die AMT-Verfahren als Prozess bei dem durch Zusammenführen von Material, meistens Schicht für Schicht, Bauteile direkt vom 3D-Modell entstehen. Dies ist der große Unterschied zu den herkömmlichen konventionellen Fertigungsverfahren.⁴ Mittlerweile können mittels AMT verschiedene Materialien wie Polymere, Metalle oder auch Keramiken verarbeitet werden. In den verschiedensten Branchen findet man AMT heutzutage wie z.B. in der Automobilbranche, Luft und Raumfahrt, Dental Bereich oder auch in biomedizinischen Bereichen. Seit kürzestem sind jedoch auch 3D-Drucker kommerziell für den Hausgebrauch erhältlich.⁵⁻⁶

Durch die Verwendung von AMT sollen vor allem Bauteile mit einer hohen komplexen Struktur hergestellt werden. Um komplexe Bauteile mittels AMT herzustellen wird zu Beginn ein sogenanntes Computer Assisted Design - ein CAD-Modell - von dem gewünschten Bauteil am Computer erstellt. Dieses wird dann in ein Schichtmodell umgerechnet. Aus diesem Schichtmodell wird das

Einleitung

Bauteil Schichtweise aufgebaut und man erhält schlussendlich das fertige Bauteil. Durch den Schichtaufbau ist es kein wirklicher 3D-Prozess sondern nur ein 2 ½ D-Prozess wobei die gewünschte Präzision in der x- und y- Ebene gegeben ist und die z- Ebene nur Stufenweise gebaut wird.⁷ Dieser Vorgang bzw. Ablauf ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

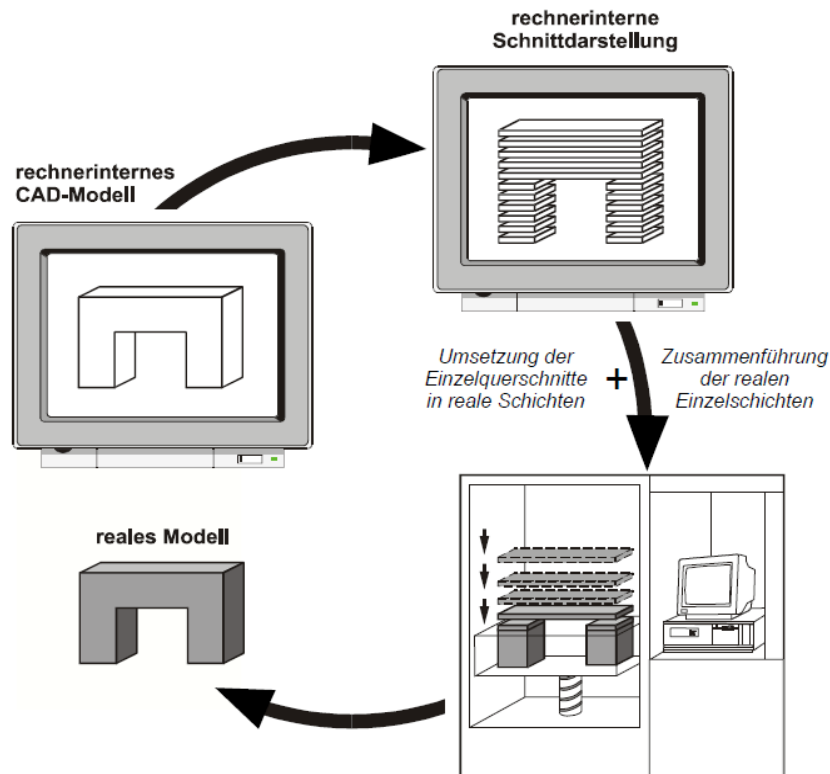


Abbildung 1: Prinzip des Generativen Fertigungsprozesses⁷

Je nachdem, welche Methode verwendet wird um die Schichten herzustellen, kann man zwischen fünf Kategorien von Generativen Fertigungsverfahren unterscheiden.⁸ Die Verfahrensarten der jeweiligen Kategorien sind in der Abbildung 2 angeführt.

Einleitung

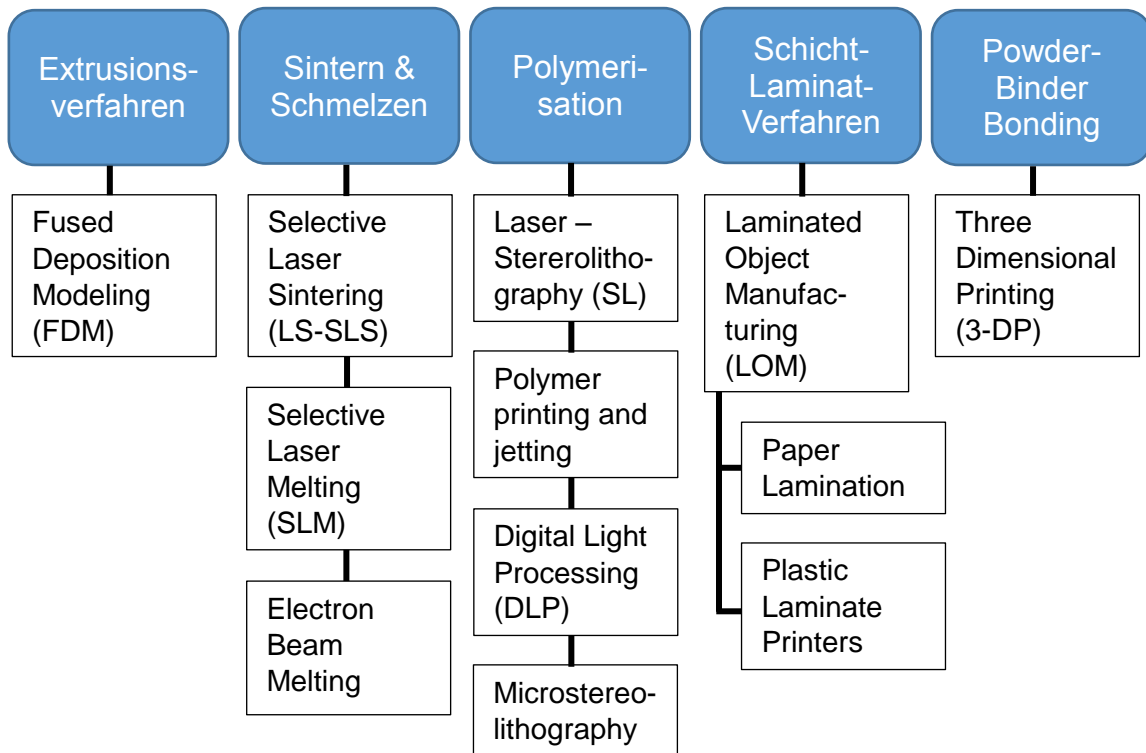


Abbildung 2: Aufzählung der verschiedenen Fertigungsverfahren

Im Folgenden wird auf die Kategorie der Polymerisation im speziellen der Photopolymerisation der AMT eingegangen und dabei auf die Verfahren der Stereolithografie und dem DLP-Verfahren.

Bei der **Laser-Stereolithografie (Laser-SLA)** wird ein Laserstrahl verwendet um das in einer Wanne sich befindende photosensitive Material zu bestrahlen. Nur in dem Bereich, indem der Laserstrahl aktiv ist findet eine Polymerisation statt. Die einzelnen Schichten des Bauteils werden durch das Abrastern der vorgegebenen Punkten mittels Laser erzeugt. Nachdem eine Schicht ausgehärtet ist wird die gesamte Struktur nach unten befördert, ein Abstreifer fährt über die auspolymerisierte Schicht und benetzt die bereits bestehende Schicht mit neuem photosensitiven Material. Durch erneute Bestrahlung durch den Laser wird eine neue Schicht ausgehärtet. Dies wird solange wiederholt bis schlussendlich das gewünschte 3D-Model bzw. Bauteil erhalten worden ist. Das Problem bei diesem Verfahren ist jedoch, dass die gedruckten Bauteile schlechtere mechanische Eigenschaften zeigen als im Vergleich zu anderen thermoplastischen Materialien. Außerdem spielt bei diesem Verfahren die Sauerstoffinhibierung eine wichtige Rolle. Schematischer Aufbau des Laser-SLA Prozesses ist in Abbildung 3 gezeigt.

Einleitung

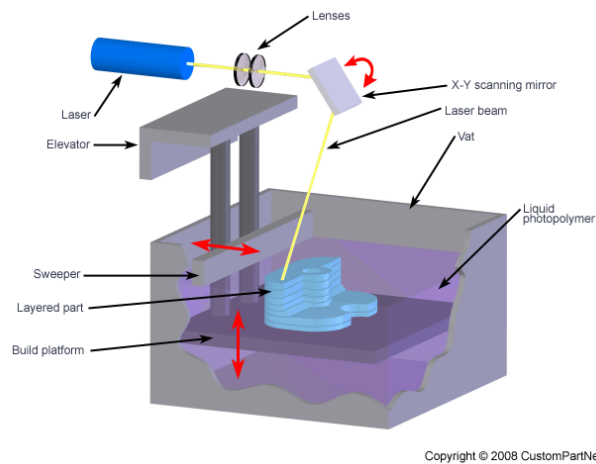
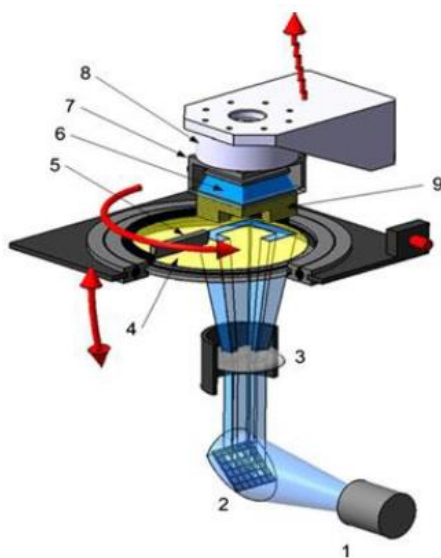


Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Stereolithografieprozesses⁹

Der Prozess des **DLP-Verfahren** ist sehr ähnlich dem von der Stereolithografie da beide Verfahren Licht verwenden um die Polymerisation der einzelnen Schichten durchzuführen. Der Unterschied liegt nur darin das nicht wie bei der Stereolithografie mittels Laser vorgegebene Punkte abgerastert werden sondern ganze Ebenen auspolymerisiert werden.¹⁰ Die Information für jede Schicht wird in Form von schwarz/ weißen Bildern vorgegeben. Diese Bilder werden mit sogenannten digital micromirror devices (DMD) erzeugt, welche auch in Overhead-Projektoren eingesetzt werden. Die Wanne, in welcher die polymerisierbare Formulierung vorliegt wird von unten durch ein Glas mit der Lichtquelle bestrahlt und die Polymerisation findet statt. Das Bauteil wird auf eine Bauplattform gebaut welche Schicht für Schicht nach oben fährt. Als Lichtquelle haben sich Licht emittierende Dioden (LEDs) durchgesetzt, welche im



Wellenlängenbereich vom tiefen UV-Licht bis zum sichtbaren Licht variieren. Die Sauerstoffinhibierung spielt bei diesem Verfahren nicht so stark eine Rolle wie bei der Stereolithografie, da sich beim DLP-Verfahren die polymerisierbare Lösung immer am Boden der Wanne befindet und nicht in direkten Kontakt mit Luft kommt.⁶ Der schematische Aufbau und Ablauf vom DLP-Verfahren ist in Abbildung 4 gezeigt.

Abbildung 4: Aufbau bzw. Ablauf eines DLP-Prozesses¹¹

Einleitung

Ein weiteres AMT-Verfahren ist das **LCM-Verfahren (Lithography based Ceramic Manufacturing)**, welches von der Firma Lithoz für die Herstellung von Keramikbauteilen verwendet wird. Dieses beschreibt die Herstellung von hochaufgelösten präzisen Keramikbauteilen, welche durch Photopolymerisation von einer photosensitiven Suspension erzielt werden.¹² Die Technik basiert auf dem Prinzip des DLP-Verfahrens. Die photosensitive Suspension besteht aus einem Binder und keramischen Pulver wie z. B. Al_2O_3 , Zr_2O oder SiO_2 . Durch Belichtung wird eine Photopolymermatrix hergestellt, welche als Gerüst für die Keramikpartikel dient. Diese wird später wieder durch erhöhte Temperatur entfernt und somit können dichte keramische Bauteile mit hoher geometrischen Freiheit hergestellt werden.¹³ In Abbildung 5 ist der schematische Verfahrensweg des LCM-Verfahrens dargestellt.

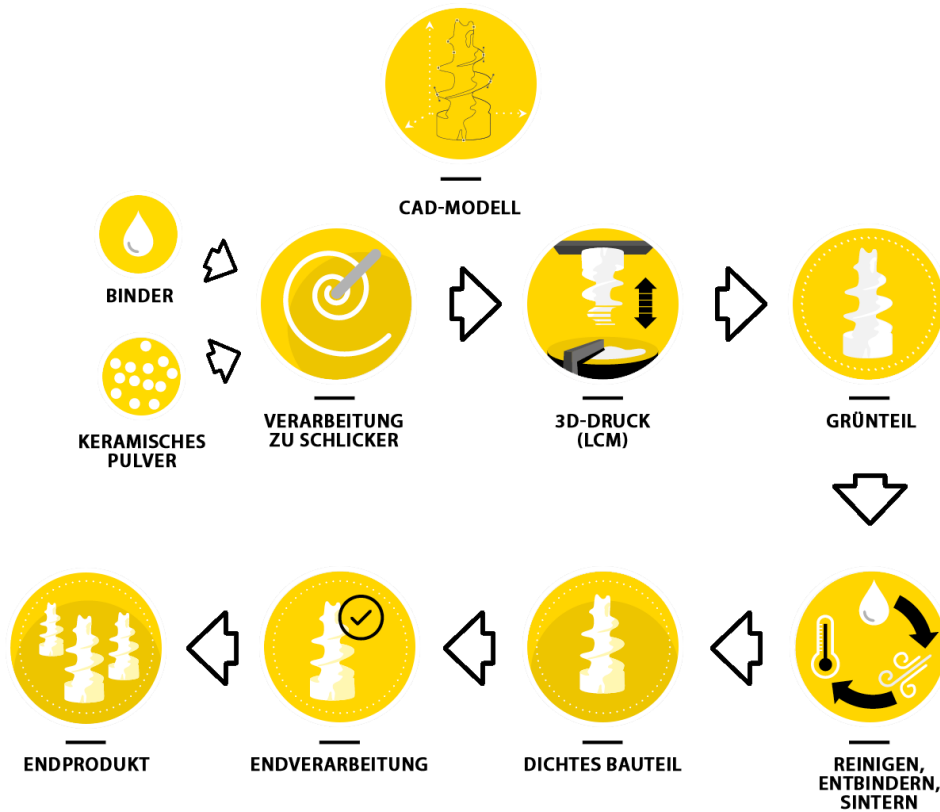


Abbildung 5: Ablauf eines LCM-Prozesses von der Herstellung einer druckbaren Suspension bis hin zum gesinterten Bauteil¹⁴

Zu Beginn wird ein CAD-Modell erstellt, welches im 3D-Drucker anschließend Schicht für Schicht gedruckt wird und dadurch das Grünteil erhalten wird. Nach dem Reinigen und dem Entfernen der nicht auspolymerisierten Suspension wird der Grünling mit Hilfe eines Hochtemperaturofens entbindet und anschließend gesintert. Nach eventueller Nachbearbeitung erhält man das fertige Endprodukt.

Einleitung

Die Bauteile zeigen schlussendlich die gleichen mechanischen Eigenschaften wie herkömmliche Keramiken.¹² Auf Grund der Möglichkeiten hochgefüllte Keramiken herzustellen, welche eine komplexe Geometrie aufweisen und trotzdem mechanische Eigenschaften zeigen wie herkömmliche Keramiken ist dieses Verfahren gerade für biomedizinische Anwendungen sehr interessant.

2. Hydrogele für Tissue Engineering

Hydrogele werden vor allem im Bereich des Tissue Engineerings (TE) hergestellt und verwendet. TE ist ein sehr starkes expandierendes interdisziplinäres Aufgabenfeld, welches die Prinzipien der Biomaterialwissenschaften, Zellbiologie, Zellmaterialwissenschaften und die Oberflächencharakterisierung vereinen. Die Forschung auf diesem Gebiet hat die Ziele die Gewebefunktionen zu erhalten, ersetzen und zu verbessern. Weitere Ziele sind erkrankte oder funktionsuntüchtige Organe zu ersetzen oder Gewebeteile, welche bei einem Unfall zerstört worden sind bzw. mangelhaft sind zu erneuern.¹⁵⁻¹⁶ Ein kritisches Element für die Herstellung von TE-Hydrogelen ist das Polymergerüst. Es muss einige Rollen der extrazellulären Matrix übernehmen und nachahmen. Deshalb müssen die Hydrogele für die Verwendung in TE verschiedene Kriterien erfüllen. Zum einen müssen physikalische Eigenschaften, wie z.B. mechanische oder Abbaueigenschaften erfüllt werden und zum anderen was noch viel wichtiger ist sie müssen gewisse biologische Eigenschaften zeigen, wie z.B. eine gute Biokompatibilität.¹⁷

Zum ersten Mal wurden Hydrogele und deren Anwendungen in den 1960er Jahren von Wichterle erwähnt.¹⁸ Es wurde durch den Gebrauch von hydrophilen Netzwerken – quervernetzte Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) – weiches Kontaktlinsenmaterial hergestellt. Seitdem werden Hydrogele in den verschiedensten Anwendungen genutzt wie z.B. Arterien, Blasen, Haut, Knorpel, Kochen, Gelenke und Sehnen.¹⁷ Es existieren verschiedene Definitionen für Hydrogele. Jedoch die meist gebräuchliche Definition ist jene nach Peppas.¹⁹ Laut dieser sind Hydrogele wassergequollene, quervernetzte Polymerstrukturen, welche einer der folgenden Punkte beinhalten muss.

- i) kovalente Bindungen die durch die Reaktion von einem oder mehreren Comonomeren entstehen
- ii) physikalische Quervernetzung laut den entsprechenden Ketten aufweisen
- iii) besitzen Wasserstoffbrückenbindungen oder starke van der Waals Bindungen zwischen den Ketten
- iv) Kristallite bringen zwei oder mehrere Makromolekülketten zusammen

Einleitung

Hydrogele sind extrem gut geeignet für verschiedene Anwendungen in der Pharmazie oder medizinischen Industrie, weil sie die Möglichkeit besitzen eine hohe Menge an Wasser aufzunehmen und durch ihre weiche und gummiartige Konsistenz sehr ähnlich dem lebenden Gewebe sind.^{16, 20} Je nach Herkunft kann man die Hydrogele in zwei Kategorien einteilen. Zum einen in synthetische Hydrogele und zum anderen in natürliche Hydrogele. Auf Grund der Limitierung der natürlichen Hydrogele ist in den letzten Jahren die Motivation für den Einsatz synthetischer Alternativen gestiegen.¹⁷ Zu den **natürlichen Hydrogelen** gehören unter anderem Collagen, Hyaluronsäure, Alginat und Chitosan.²¹

Collagen ist das im Körper meist verwendete Protein und ist aus einer Tripelhelix aufgebaut. Collagen wurde durch die vorteilhaften Eigenschaften wie z.B. hohe Dehnbarkeit, exzellente Biokompatibilität und Bioabbaubarkeit extensiv als Biomaterial untersucht.²¹

Hyaluronsäure (HA) ist aus einem nicht-sulfoiniertes linearen Glykosaminoglykan zusammengesetzt, welches aus wiederholenden Disaccharide Einheiten wie D-Gluconsäure und N-acetylglucosamin besteht. HA-Hydrogele sind auf Grund ihrer wesentlichen Biokompatibilität sehr interessant.²¹

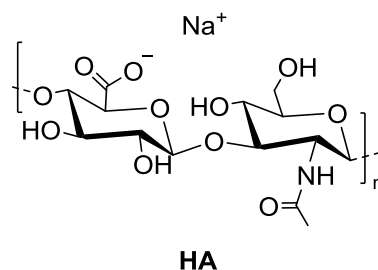


Abbildung 6: Struktur von Hyaluronsäure

Alginat ist ein hydrophiles nicht verzweigtes Polysaccharid bestehend aus (1-4')-verbundenen β -D-Mannuronsäure und α -L-Guluronsäure, welche primär von braunen Meeresalgen und Bakterien abgeleitet ist. Diese Gele sind vor allem für die Einkapselung von Zellen und kontrolliertem freisetzen von Proteinen und Peptiden gebräuchlich.²¹

Einleitung

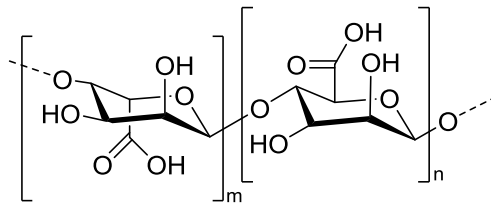


Abbildung 7: Struktur von Alginat

Chitosan ist ein lineares Polysaccharid welches aus einem Copolymer von Glucosamin und N-acetylglucosamin besteht. Chitosan ist nicht toxisch, ist stabil, bioabbaubar und kann sterilisiert werden. Dadurch wird Chitosan in den verschiedensten Materialien mit umfangreichen Anwendungen in der Biomedizin oder Biotechnologie verwendet.²¹

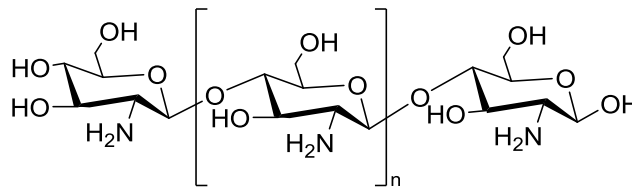


Abbildung 8: Struktur von Chitosan

Verglichen mit den natürlichen Hydrogelmaterialien, können bei den synthetisch hergestellten Materialien die chemischen und physikalischen Eigenschaften besser kontrolliert werden. Eine Vorgehensweise, um die Zellmaterialinteraktionen von synthetischen Hydrogelen zu verbessern ist die Funktionalisierung von Hydrogelen mit Peptiden und Polysacchariden. Die meist verwendeten **synthetischen Materialien** wie Poly(ethylenglycol) (PEG), Poly(vinylalkohol) (PVA) und Poly(hydroxyethyl methacrylat) (PHEMA) für die Hydrogelherstellung sind in den folgenden Punkten erwähnt.²¹

PEG auch als Poly(ethylenglycol) bekannt ist eines der meist untersuchten Systemen. Verschiedene Modifizierungen und Copolymerisationen sind für die Entwicklung von PEG-Hydrogelen erklärt. Diese zeigen exzellente Biokompatibilität, mangelnde Toxizität und eine einfache Verarbeitung.²¹

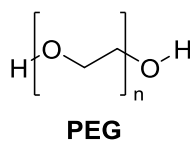


Abbildung 9: Struktur von PEG

Einleitung

PVA ist ziemlich ähnlich zu PEG und ist weiterst ein hydrophiles Polymer, welches weitestgehend für die Verwendung von einspritzbaren Hydrogelen entwickelt wurden.²¹

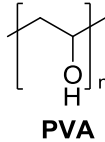


Abbildung 10: Struktur von PVA

PHEMA ist eines der bekanntesten und am meisten untersuchten Hydrogele. PHEMA-Hydrogele werden durch Photopolymerisation unter der Verwendung von 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) als Monomer, Polyethylenglycol-dimethacrylat (PEGDMA) als Vernetzter und Benzoinisobutylether (BIE) als Initiator hergestellt. PHEMA wird für Nerven- und Knorpel Tissue Engineering sowie für Kontaktlinsen verwendet.²¹

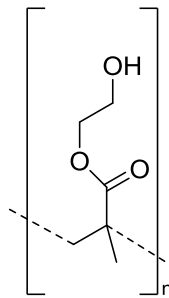
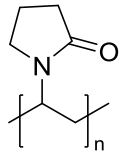


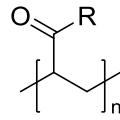
Abbildung 11: Struktur von PHEMA

Weiterst gibt es auch noch Hydrogele die aus Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyacrylsäure (PAS), Polyacrylamide (PAAm), Polyimide (PIM) und Poly-2-oxazoline (POx) aufgebaut werden. Die jeweiligen Strukturen sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

Einleitung

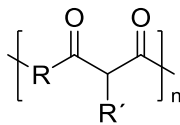


PVP



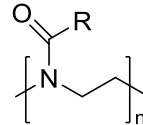
PAS/PAAm

R=OH, PAS
R=NR', PAAm



PIM

R=NR'



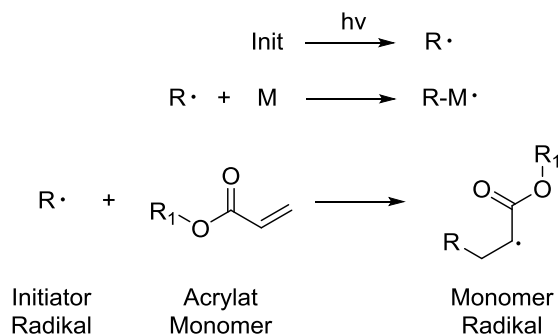
POx

Abbildung 12: Strukturen von PVP, PAS, PAAm, PIM und POx

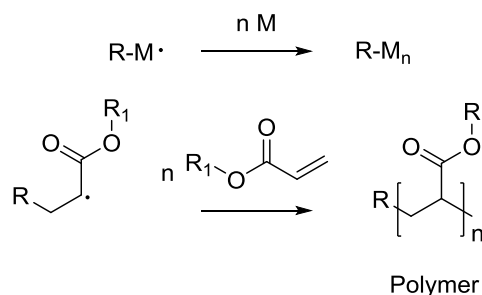
3. Radikalische Photopolymerisation

Die radikalische Photopolymerisation wird nicht nur für AMT-Verfahren verwendet, sondern kommt in den verschiedensten Anwendungsgebieten zum Einsatz wie z.B. zum Härten von Beschichtungen oder Zahnfüllungen. Das Prinzip der radikalischen Photopolymerisation beruht darauf, dass eine chemische Reaktion von einem organischen Material durch Lichtbestrahlung abläuft.²² Je nach Anwendungsgebiet können die Lichtquellen vom UV-Bereich über das sichtbare Licht bis hin zu NIR-Bereich variieren. Im Gegensatz zur thermischen Initiierung ist die radikalische Photopolymerisation schneller und auch bei einer geringeren Energie durchführbar. Ein großer Nachteil in beiden Fällen ist jedoch die Sauerstoffinhibierung, welche während der Polymerisation auftreten kann.²³ Der Mechanismus der Photopolymerisation kann mittels der freien Radikalpolymerisation erklärt werden. Zu Beginn der Reaktion findet die sogenannte Startreaktion oder Initiation statt. Dabei wird der Photoinitiator durch die Bestrahlung in Radikale gespalten.²⁴ Diese Radikale können die radikalische Polymerisation des Monomers starten und führen zu einer Wachstumsreaktion – Propagation. Die Propagation läuft nun solange ab bis es zu einer Terminationsreaktion kommt, welche entweder durch Rekombination oder Disproportionierung hervorgerufen wird. Der schematische Verlauf der radikalischen Polymerisation ist in Abbildung 13 abgebildet.

Initiation:



Propagation:



Termination:

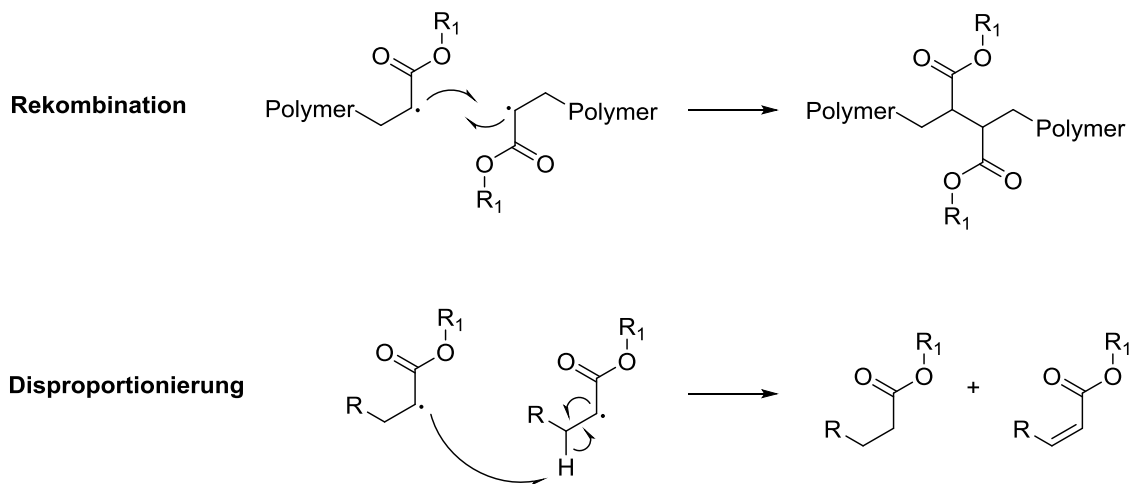
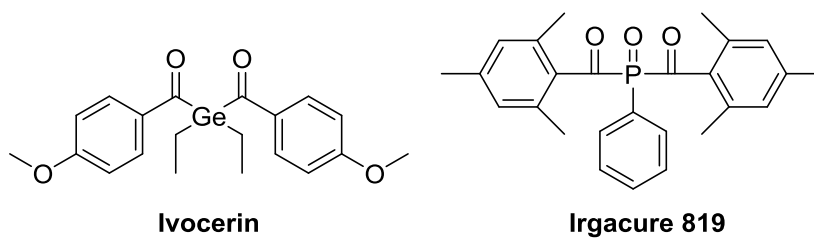


Abbildung 13: Schematischer Ablauf der radikalischen Polymerisation

Die Photoinitiatoren, welche bei der radikalischen Polymerisation zum Einsatz kommen kann man in zwei Kategorien unterscheiden. Zum einen gibt es sogenannter Typ I Photoinitiatoren, welche einen unimolekularen Mechanismus zeigen. Zu dieser Klasse der Photoinitiatoren gehören unter anderem Irgacure-819 und Ivocerin. Weiterst gibt es die Typ II Initiatoren, welche einen bimolekularen Mechanismus zeigen da sie einen Co-Initiator für die Reaktion benötigen. Zu dieser Klasse von Photoinitiatoren gehören z.B. Benzophenon oder Thioxanthon.

Typ I Photoinitiatoren



Typ II Photoinitiatoren

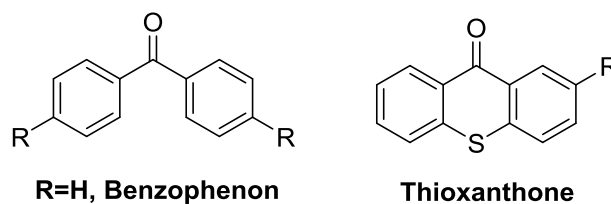


Abbildung 14: Beispiel und Strukturen der Photoinitiatoren Typ I und Typ II

Einleitung

Für die Polymerisation werden Monomere mit einer hohen Reaktivität benötigt. Diese hohen Reaktivitäten zeigen insbesondere Acrylate und Methacrylate. Diese Monomerklassen können verschiedene Eigenschaften aufweisen wie z.B. eine gute Lagerstabilität oder eine sehr schnelle Aushärtung.²⁵⁻²⁶ Für die Herstellung von Hydrogelen werden hydrophile Abstandshalter in die Ketten eingebaut. Diese Abstandshalter sind meistens Ketten aus Poly(ethylenglykol) (PEG) – siehe Abbildung 15 – oder Poly(vinylalkohol) (PVA).²⁷

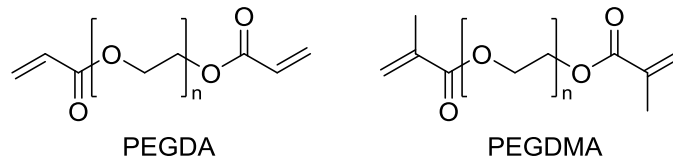


Abbildung 15: Schematische Struktur von Diacrylaten und Dimethacrylaten mit PEG-Ketten Abstandshalter

Dennoch stellen diese Varianten für die Herstellung von Hydrogelen nicht die optimale Methode dar. Der Hauptnachteil dieser Monomerklassen ist deren Toxizität.²⁸ Dieses Problem wird durch die reaktiven Doppelbindungen der Acrylate verursacht, welche mittels Michael Addition Reaktionen mit Amino- oder Thiolgruppen von Proteinen eingehen.²⁹ Eine Alternative stellen Vinylesterformulierungen dar. Vinylester mit PEG-Ketten als Abstandshalter zeigen jedoch die Eigenschaft Wasserstoffe sehr leicht zu abstrahieren. Dies kann dazu führen, dass neue Radikale geformt werden, welche eine geringere Reaktivität aufweisen und somit die gesamte Polymerisationsgeschwindigkeit abnimmt. Aus diesem Grund besitzen Vinylester gegenüber Acrylaten eine geringere Reaktivität.³⁰⁻³¹ Der Ablauf der Reaktion ist in Abbildung 16 schematisch dargestellt.

Einleitung

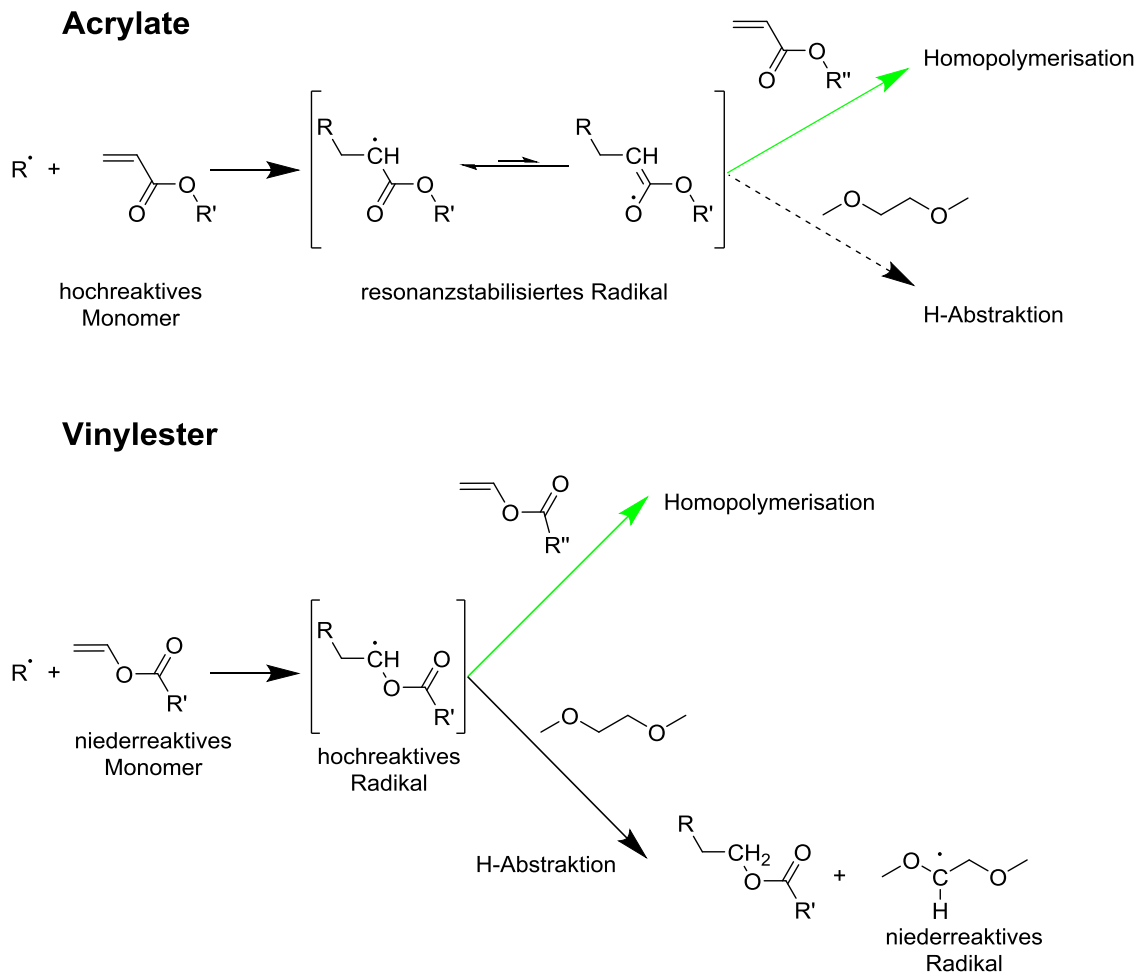


Abbildung 16: Schematischer Reaktionsverlauf der Polymerisation bezüglich Acrylaten und Vinylester

Im Allgemeinen kann die unterschiedliche Reaktivität durch den Einsatz unterschiedlicher Monomere und deren Reaktion mit Radikalen begründet werden. Acrylate bilden durch die Reaktion mit Radikalen ein hoch reaktives Monomer, welches resonanzstabilisierte Radikale bildet und somit Nebenreaktionen wie die Wasserstoffabstraktion nicht stattfindet. Stattdessen finden vorzugsweise Homopolymerisationen statt. Die Reaktion mit Vinylestern verläuft die Reaktion nach einem anderen Mechanismus ab. Durch das Fehlen des resonanzstabilisierten Monomerradikals neigen diese zu Nebenreaktionen und zu Wasserstoffabstraktionen und nicht zur bevorzugten Homopolymerisation.³⁰

Da es bekannt ist, dass solche Nebenreaktionen stattfinden, besteht die Möglichkeit diese Reaktionen zu kontrollieren durch Zugabe von Thiol. Da diese leicht Wasserstoffatome abstrahieren können, dabei selbst Radikale generieren und diese genutzt werden für die Propagation.³⁰

Thiol-En Reaktionen sind gerade für die Herstellung und Modifikationen von Hydrogelen weit verbreitet. Kürzlich veröffentlichte Reviews können über die verschiedenen biomedizinischen Anwendungen von Hydrogelen unter der Verwendung von Thiol-En Chemie Auskunft geben.³²⁻³³ Die Verwendung von Thiolen für die Reaktion von reaktiven Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindungen ist schon seit längerem bekannt. Durch die Thiol-En Polymerisation können verschiedene Nachteile gerade in der klassischen radikalischen Polymerisation wie z.B. die Inhibition von Sauerstoff, Volumsrelaxation und Spannungsbildung verringert werden.³⁴⁻³⁶

Grundsätzlich können zwei verschiedene Methoden der Thiol-En unterschieden werden. Zum einen durch die Radikaladdition eines Thiols an die Kohlenstoff Doppelbindung – welche meist als Thiol-En freie Radikaladditionsreaktion bezeichnet wird – und zum anderen eine Radikaladdition eines Thiols an eine nicht aktivierte Kohlenstoff Doppelbindung – welche als nucleophile anionische Initiation bekannt ist.³⁷

Laut dem Konzept von Sharpless et al.³⁸ – welches die Bedingungen für eine „Klick-Chemie“ beschreibt – kann die Thiol-En Chemie als Klick-Chemie bezeichnet werden. Thiol-En Reaktionen sind einfache Reaktionen welche eine hohe Ausbeute erreichen; benötigen geringe Mengen an Katalysator; besitzen hohe Reaktionsraten; reagieren in Masse und umweltfreundlichen Lösungsmitteln; unempfindlich gegen Wasser und Sauerstoff und benötigen meistens keine Aufarbeitung.³⁹

Der radikalische Thiol-En Mechanismus – siehe Abbildung 17 – besteht im Eigentlichen aus zwei Reaktionsschritten. Im ersten Schritt entsteht das Thiyl Radikal durch die Spaltung des Photoinitiators. Dieses greift die ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung an und es entsteht ein Kohlenstoffradikal. Im zweiten Schritt reagiert dieses Radikal durch Wasserstoffabstraktion mit einem weiteren Thiol.⁴⁰ Im Idealfall sind die zwei Reaktionsschritte alternierend. Wenn man die Addition von Thiolen mit elektronenreichen Doppelbindungen wie z.B. Vinylestern im Vergleich zu elektronenarmen wie z.B. elektronenarmen Doppelbindungen untersucht, ist die Reaktion bei elektronenreichen Doppelbindungen sehr viel schneller.⁴¹

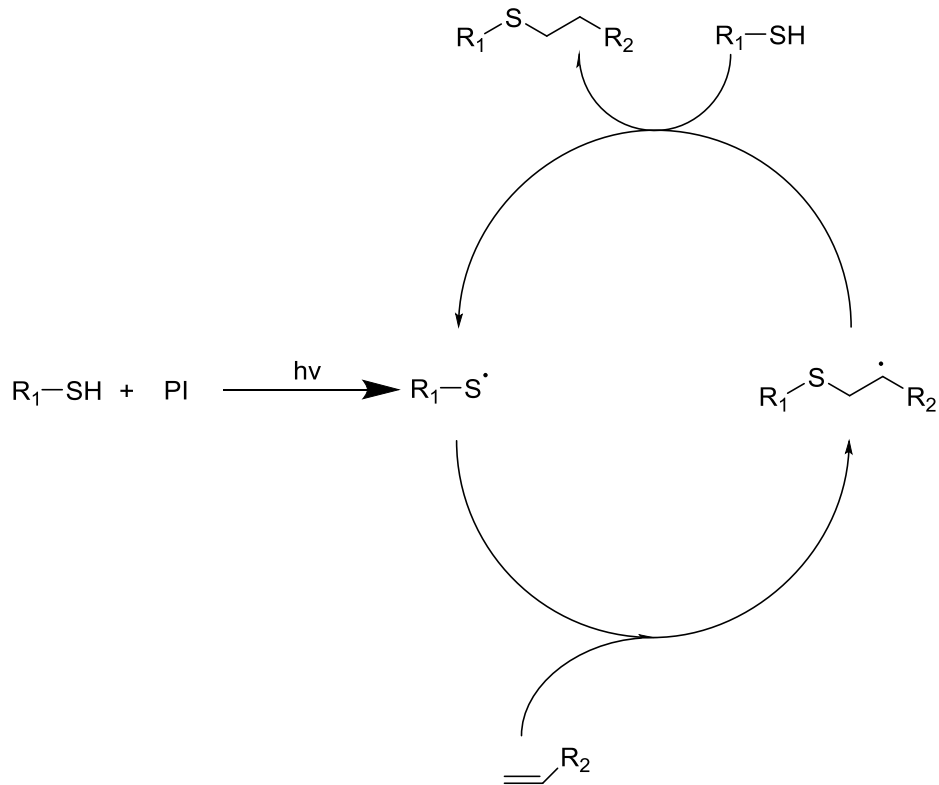


Abbildung 17: Reaktionsmechanismus der freien radikal Thiol-En Reaktion mit abwechselnden Kettentransfer

Laut Hoyle et al.⁴¹ werden Thiol-En Reaktionen häufig mit Norbonen, Vinylethern und Vinylestern, Allylester und Allylether, Methacrylaten, ungesättigte Estern, substituierten Malemiden und eine Vielzahl anderer Monomere durchgeführt. Dadurch können diese in eine Vielzahl von Anwendungen verwendet werden wie z.B. Oberflächenmodifikationen, Energie absorbierende Materialien oder Hydrogelen mit biomaterial Verwendung.

Zielsetzung

In den letzten Jahren sind Additive Fertigungsverfahren (AMT) stark wachsende Produktionstechnologien, welche in den verschiedensten Bereichen eingesetzt werden. Es werden verschiedene Bauteile für unterschiedliche Anwendungsbereiche hergestellt. Im speziellen das LCM-Verfahren (Lithography-based Ceramic Manufacturing), welches die Möglichkeit besitzt, hochgefüllte Keramikbauteile herzustellen, hat sich in den letzten Jahren am Markt etabliert. Es können keramische Bauteile mit einer Dichte von über 99 %, je nach Keramik, hergestellt werden.

Es sollen ausgehend von photopolymerisierbaren Hydrogelpräkursoren, Keramiken mittels einem umweltfreundlichen Prozess hergestellt werden. Dazu ist es notwendig, den bereits bestehenden LCM-Prozess auf einen wasserbasierten Prozess umzustellen. Als Füllstoffe sollen Zirkonia Nanopartikel und zusätzliches Zirkoniapulver zum Einsatz kommen. Durch den Einsatz der Zirkonia Nanopartikel kann eine Absenkung der Sintertemperatur erwartet werden. Die gefüllten Formulierungen sollen anschließend gedruckt, entbindert und gesintert werden. Zunächst ist es notwendig geeignete Photoinitiatoren (PI) herzustellen. Diese sollen wasserlöslich und bei einer Wellenlänge von 460 nm aktiv sein, da bei dieser Wellenlänge gedruckt wird. Für die Charakterisierung der Reaktivität der PIs und der Stabilität der verschiedenen Hydrogelformulierungen sollen Photo-DSC und Photo-Rheologie Studien durchgeführt werden.

Das zweite Hauptziel dieser Arbeit ist die Herstellung von biokompatiblen und bioabbaubaren Hydrogelen, welche mit Hydroxylapatitpulver gefüllt werden als potenzielle Knochenersatzmaterialien. Dazu müssen Monomere hergestellt werden, welche wasserlöslich sind und eine gute Biokompatibilität besitzen. Diese Monomere sollen für die Hydrogelformulierungen verwendet, mittels Photo-DSC und Photo-Rheologie charakterisiert und schlussendlich via 3D-Drucker gedruckt werden.

Allgemeiner Teil

1. State of the art

Hydrogele sind auf Grund ihrer abstimmbaren mechanischen Eigenschaften in verschiedenen biomedizinischen Bereichen etabliert wie z.B. als Kontaktlinsen in der Augenheilkunde oder Füllstoffe für ästhetische Korrekturen von Narben und anderen kosmetischen Anwendungen.⁴²⁻⁴⁵ Sie sind ein ausgezeichnetes medizinisches Hilfsmittel als Gewebegerüst oder Trägerstoffe für Arzneimittel, Wachstumsfaktoren oder Zelltherapien sowie 3D geformte Gewebeersatzmaterialien im menschlichen Körper.⁴⁶⁻⁴⁷

Hydrogele können mittels chemischer Quervernetzung hergestellt werden. Dazu wird sehr häufig die Methode der Photopolymerisation herangezogen da diese eine *in situ* (lokale) Bildung von quervernetzten Hydrogelen bei physiologischen pH-Werten und moderaten Temperaturen ermöglicht. Durch die milden Polymerisationsbedingungen können Zellen mit photopolymerisierbaren Hydrogelen eingekapselt werden und verbleiben trotzdem lebensfähig. Diese lebensfähigen eingekapselten Zellen können z.B. in den menschlichen Körper eingespritzt werden und *in vivo* mittels sichtbaren Licht photopolymerisiert werden. Photopolymerisierte Hydrogele wurden daher für eine breite Auswahl in der Biomedizin entwickelt.²¹

In den letzten 20 Jahren wurde eine Vielzahl von verschiedenen natürlichen und synthetischen Materialien untersucht und für die Herstellung von Hydrogelen für Tissue Engineering und in der regenerativen Medizin genutzt. Natürliche Hydrogele verwenden biologische Polymere als Bausteine, weil deren exzellente Biokompatibilität, geringe Toxizität sowie deren Empfindlichkeit gegen enzymatischen Abbau eine große Rolle spielt.²¹ Durch die Entwicklung von synthetischen Materialien können diese Eigenschaften für die verschiedenen Anwendungsgebiete verfeinert und verbessert werden.

Neben der Biomedizin werden Hydrogele vor allem durch ihre Vielfältigkeit in der regenerativen Medizin eingesetzt. Sie kommen in den verschiedenen Gebieten zum Einsatz wie z.B. Herz, Nerven, Knorpel, Bandscheiben und Knochen.⁴⁸⁻⁵¹

Gerade für Knochen werden hochgefüllte Hydrogelkomposite benötigt, welche z.B. mit Calciumphosphat gefüllt sind, da Calciumphosphat der Hauptbestandteil für den menschlichen Knochen darstellt. Durch additive Fertigungsverfahren, im speziellen dem LCM-Verfahren können hochgefüllte Kompositmaterialien hergestellt und in diesem Fall hochpräzise Keramikbauteile gedruckt werden.

Das LCM-Verfahren¹³ basiert auf der selektiven Aushärtung einer photosensitiven Suspension. Während der Strukturierung (Schicht für Schicht) wird eine photopolymerisierte Matrix generiert, welche primär als Gerüststruktur und Bindemittel für die Keramikpartikel dient. Diese wird zum Schluss mittels erhöhter Temperatur entfernt. Basierend auf dieser neuen Technik ist es möglich hochgefüllte, dichte und präzise Keramikbauteile ohne geometrische Einschränkungen herzustellen, welche zuvor am Computer mit Hilfe eines CAD-Programmes generiert wurden. Bisher waren die hohen Kosten für die Herstellung individueller Keramikbauteile in kleinen Serien ein großer Nachteil. Dieser Nachteil kann durch die Verwendung von additiven Fertigungsverfahren beseitigt werden. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Einschränkung der geometrischen Freiheit der Bauteile unter der Verwendung herkömmlicher Produktionstechniken wie z.B. Pressen oder Extrudieren. Für das LCM-Verfahren werden Keramiksuspensionen verwendet, welche zum einen aus einem photopolymersierbaren Monomer und zum anderen aus Keramikpartikeln bestehen. Der Füllgrad dieser Suspensionen liegt zwischen 75 und 80 % (m/m). Die Aktivierungswellenlänge des Photoinitiators muss mit der Wellenlänge der Lichtquelle (LED-Projektor; 460 nm) des 3D-Druckers überlagern. Abhängig von der produzierten Geometrie können verschiedene Formulierungen verwendet werden. Diese müssen jedoch homogen, stabil gegen Sedimentation und eine entsprechende Viskosität zeigen. Die Grünlinge werden mit dem 3D-Drucker - CeraFab 7500 System - hergestellt. Dieser ist in Abbildung 18 schematisch dargestellt. Die Formulierung wird in der Wanne (2) vorgelegt und mittels der Rakel (4) verteilt. Dazu dreht sich die Wanne nach jeder polymerisierten Schicht um 360°. Die Formulierung wird von unten mit der Lichtquelle (1) bestrahlt. Die auspolymerisierten Schichten werden auf der Bauplattform gehalten, welche stufenweise nach oben fährt. Damit die Bauteile auf der Bauplattform halten und

Allgemeiner Teil

nicht in der Wanne zurück bleiben erfolgt nach jeder gedruckten Schicht ein Abkippvorgang der Wanne.

Die Bauplattform hat die Maße 76 mm x 43 mm x 150 mm und die Auflösung in der z-Richtung beträgt zwischen 25 und 100 µm. Die Baugeschwindigkeit des 3D-Druckers liegt bei 100 Schichten in der Stunde.

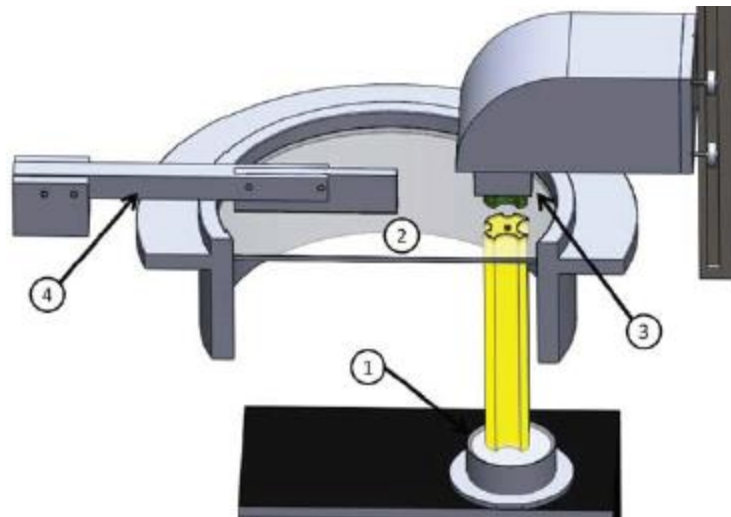


Abbildung 18: Schematischer Aufbau des 3D-Druckers der Firma Lithoz – CeraFab 7500; 1) Lichtquelle; 2) Wanne; 3) Bauplattform; 4) Rakel

Nach der Fertigung der Grünlinge werden diese von der überstehenden Suspension gereinigt und in einem Hochtemperaturofen gesintert. Schlussendlich werden hochgefüllte und dichte Keramikbauteile mit einer Dichte von über 99 % erhalten.

Mittels der LCM-Technik können verschiedene Keramikbauteile im Vergleich zu konventionellen Methoden hergestellt werden. Laut Lantada et al.⁵² war es möglich aus Al_2O_3 biomedizinisches Mikrosystem für die Zellkultivierung herzustellen. Weiterst wurde berichtet, dass verschiedenste Bauteile aus Al_2O_3 wie z.B. Zahnräder, Turbinenblätter und zellenartige Würfel hergestellt wurden.¹² Auch aus einem Aluminiumsystem wurden sogenannte dielektrische Resonatorfilter hergestellt.⁵³

Eine weitere Möglichkeit ist es mittels LCM bioaktives Glas und Silikat Biokeramiken herzustellen.¹⁰ Dieses kann als Knochenersatzmaterial genutzt werden. Zurzeit ist dies jedoch noch schwer zu produzieren, weil auf der einen

Seite eine hohe Dichte gefordert wird und auf der anderen Seite sehr komplexe Strukturen mit geringen Wandstärken verlangt werden.

Zusätzlich zu den beschriebenen Al_2O_3 Keramikbauteilen besteht auch die Möglichkeit aus ZrO_2 Schrauben und Miniplatten zu drucken,⁵⁴ welche für die Fixierung von Oberkieferfrakturen eingesetzt werden. Dabei wird momentan nach dem Prinzip von Le Fort I Osteotomy der Oberkiefer mit herkömmlichen Titanschrauben fixiert. Da jedoch die hergestellten Zirkoniaschrauben die gleichen mechanischen Eigenschaften zeigen, ist dieses eine potentielle Alternative zu den Titanschrauben.

Da mit Hilfe des LCM-Verfahren hochdichte und sehr komplexe Keramikbauteile in kleinen Serien hergestellt werden können stellt dieses Verfahren gegenüber den konventionellen Verfahren eine gute Alternative dar. Deshalb wird es immer mehr von Bedeutung sein verschiedene Systeme zu testen und deren Parameter wie Polymerisationsraten, Reaktivitäten der Suspensionen, Eindringtiefen der einzelnen Schichten und die Herstellungsgeschwindigkeit zu bestimmen.

2. Auswahl der Formulierungen

Auf Grund der zwei Hauptziele, welche die Arbeit beinhaltet wurde eine bestimmte Auswahl an Formulierungen getroffen. Es wurde zum einen versucht umweltfreundliche hochgefüllte keramische Hydrogele basierend auf Zirkonia herzustellen und zum anderen biokompatible und bioabbaubare Hydrogele als potentiell Implantatmaterial 3D zu drucken. Die Hydrogelformulierung besteht im Allgemeinen aus einer Monomerkomponente, einer wässrigen Komponente und einem Photoinitiator.

Für die jeweiligen Hydrogelformulierungen und deren entsprechenden Einsatzgebieten dienten zwei unterschiedliche Monomerklassen. Für die Herstellung der umweltfreundlichen Zirkonikeramiken konnten Acrylate verwendet werden. Diese zeigen eine hohe Reaktivität, eine gute Lagerstabilität und sind gut für AMT-Verfahren geeignet. Der große Nachteil dieser Monomerkategorie ist deren hohe Toxizität sowie eine schlechte Bioabbaubarkeit. Das Hauptproblem sind die bei der Reaktion nicht umgesetzten Doppelbindungen, welche mit Proteinen und Aminosäuren über Michael Addition reagieren können.⁵⁵ Aus diesem Grund sind Acrylate für biomedizinische oder biokompatible Materialien für diese Anwendungen wenig geeignet. Für die umweltfreundlichen Keramiken konnten diese jedoch verwendet werden, da die organische Phase durch den anschließenden Sinterprozess nach dem 3D-Druck entfernt wurde.

Laut Literatur sind Alternativen wie Vinylcarbamate, Vinylcarbonate und Vinylester bekannt.^{29-30, 56} Diese Monomerklassen zeigen eine hohe Biokompatibilität und eine gute Bioabbaubarkeit. Deren Reaktivität ist jedoch im Vergleich zu den Acrylaten wesentlich geringer. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung von Thiol-En Chemie die Reaktivität auf das Niveau der Acrylate gesteigert werden kann.³¹ Aus diesem Grund wurde zusätzlich zu dem in der Arbeit verwendeten Vinylester ein Thiol beigemischt.

Die eingesetzten Photoinitiatoren müssen wasserlöslich und bei einer Wellenlänge von 460 nm aktiv sein, da diese Wellenlänge bei dem 3D-Druckprozess mittels DLP-Verfahren eingesetzt wird. In der Literatur sind nur

wenige wasserlösliche Photoinitiatoren bekannt. Der weitverbreitetste ist Irgacure 2959. Jedoch zeigt dessen Absorptionsspektrum, dass dieser bei der vorgegebenen Wellenlänge von 460 nm nicht mehr absorbiert.⁵⁷⁻⁵⁸ Eine Alternative bieten die von der Forschungsgruppe vom Prof. Grützmacher der ETH Zürich⁵⁹ bereitgestellten Photoinitiatoren. Dabei handelt es sich um verschiedene BAPO-Salze, welche im Laufe dieser Arbeit näher untersucht worden sind. In der Literatur ist noch eine zusätzliche Alternative bekannt. Dabei können aus organolöslichen Photoinitiatoren deren wasserdispergierbaren Nanopartikel hergestellt werden.⁶⁰

Mit diesen verschiedenen Komponenten war es nun möglich verschiedene Hydrogel Präkursor Formulierungen herzustellen und diese auf deren Reaktivität und Stabilität zu untersuchen. Um die geeigneten Formulierungen schlussendlich zu drucken war die Entwicklung eines wasserbasierten LCM-Prozesses.

3. Entwicklung eines wasserbasierten LCM Prozesses

Um das gewünschte Ziel - umweltfreundliche Keramiken aus Zirkonipulver gefüllten Hydrogelen - in dieser Arbeit zu erreichen, wurde das bereits bestehende LCM-Verfahren für die Herstellung von gefüllten Hydrogelen verwendet. Dazu wurden verschiedene Hydrogelformulierungen hergestellt deren Reaktivität, mechanische Eigenschaften bestimmt und schlussendlich mittels 3D-Drucker gedruckt.

3.1. Optimierung der Hydrogel Präkursor Formulierung

Zu Beginn musste eine Optimierung der Präkursor Formulierungen durchgeführt werden. Es wurde eine Formulierung mit 50 % (m/m) Monomer (PEGDA 700) und 50 % (m/m) dest. Wasser hergestellt. Zusätzlich wurden verschiedene Photoinitiatoren eingesetzt und getestet. Als Photoinitiatoren wurden die BAPO-Salze der ETH Zürich verwendet.⁵⁹ Um diese miteinander vergleichen zu können wurde als Referenz Irgacure 2959 verwendet. Die jeweiligen Strukturen der einzelnen Photoinitiatoren (BAPO-OLi, BAPO-ONa und BAPO-PEG) sind in Abbildung 19 angeführt.

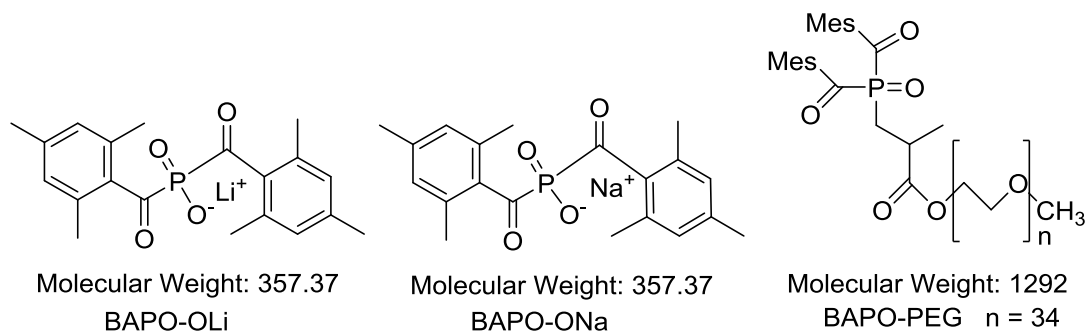


Abbildung 19: Strukturen der jeweiligen Photoinitiatoren, welche von der Grützmacher Gruppe der ETH-Zürich bereitgestellt wurde; BAPO-OLi (links), BAPO-ONa (Mitte), BAPO-PEG (rechts)

Neben den Photoinitiatoren, welche von der ETH Zürich zu Verfügung gestellt wurden, war es möglich aus organolöslichen Photoinitiatoren deren wasserdispergierbare Nanopartikel herzustellen und in den Hydrogel Formulierungen einzusetzen.⁶⁰

Laut Amol A. Pawar *et. al.* ist es möglich wasserdispergierbare Photoinitiator Nanopartikel herzustellen. Dazu werden Photoinitiatoren verwendet dessen

Allgemeiner Teil

Absorptionsspektren mit der Wellenlänge des 3D-Druckers (460 nm) überlagern.⁶⁰ Es wurden die aus der Literatur bekannten organischen Photoinitiatoren, z.B. TPO, welcher noch bei einer Wellenlänge von 420 nm Licht absorbiert,⁵⁷ gelöst und anschließend die Nanopartikel in einer wässrigen Lösung dispergiert. Diese Lösungen kommen schlussendlich beim 3D-Druck zum Einsatz.

Aus der Literatur sind auch zwei Photoinitiatoren bekannt, welche ein gutes Absorptionsverhalten bei höheren Wellenlängen zeigen. Dies ist zum einen Ivocerin und zum anderen Irgacure 819 (Abbildung 20). Es ist bekannt, dass Ivocerin sein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 418 nm besitzt, jedoch die Kurve bis etwa 480 nm abfällt.⁶¹ In Kontrast zum Ivocerin zeigt Irgacure 819 kein so starkes bathochromes Absorptionsverhalten im Absorptionsspektrum. Das Absorptionsmaximum liegt bei einer Wellenlänge von 400 nm⁶² und überlappt nicht mit der Wellenlänge von 460 nm, welche beim 3D-Druck zum Einsatz kommt. Irgacure 819 wurde somit nur als Referenz herangezogen um diese beiden Photoinitiatoren miteinander vergleichen zu können.

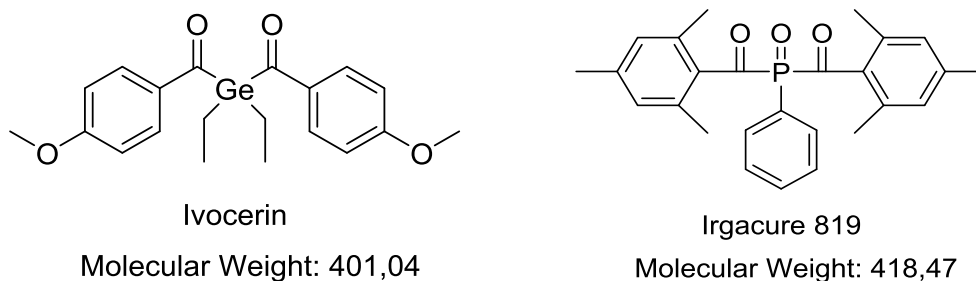


Abbildung 20: Struktur der beiden organisch löslichen Photoinitiatoren zur Gewinnung der wasserdispergierbaren Kolloiden

Die Herstellung der Nanopartikel wurde laut Literatur durchgeführt.⁶⁰ Es wurde eine Mikroemulsion hergestellt. Die Reaktionslösung wurde im orangeflecht Labor (Beleuchtung mit einer Wellenlänge über 520 nm) bei Raumtemperatur hergestellt. Zunächst wurden die Photoinitiatoren (Ivocerin und Irgacure 819), welche in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt wurden, in n-Butylacetat (n-BuAc), Natriumdodecylsulfat (SDS; Tensid), dest. 2-Propanol (IPA; Co-Lösungsmittel) und Polyvinylpyrrolidon (PVP; MG: 40000; Kristallisationsinhibitor)

Allgemeiner Teil

unter Rühren gelöst. Anschließend wurde milli-Q Wasser hinzugegeben und die Reaktionslösung solange gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist. In der Tabelle 1 sind die jeweiligen Konzentrationen der Photoinitiatoren zur Herstellung der wasserdispergierbaren Photoinitiator-Kolloiden angeführt. Aber auch der schlussendlich erhaltene Photoinitatorgehalt nach der Lyophilisation ist gezeigt. Durch das Entfernen der Lösungsmittel steigt der Anteil an reaktiven Photoinitiator-Kolloiden in dem erhaltenen Pulver, welches aus den Photoinitiator-Kolloiden, SDS und PVP besteht, an. Man kann z.B. an der Formulierung erkennen, dass das Verhältnis an Photoinitiator im Reaktionsgemisch vor und nach der Lyophilisation um das 5-fache ansteigt. Die Formulierung 6 besteht schlussendlich nach der Lyophilisation aus 25 % (m/m) Photoinitiator-Kolloiden und zu 75 % (m/m) aus SDS und PVP.

Tabelle 1: Verhältnisse der Chemikalien, welche für die Reaktion der wasserdispergierbaren Kolloide eingesetzt wurden; Photoinitatorgehalt nach der Lyophilisation

Formulierung	Chemikalien % (m/m)						Photo- initiator- gehalt % (m/m)
	Ivocerin® [A] / Irgacure® 819 [B]	n- BuAc	SDS	PVP	IPA	Milli- Q	
1 A / 1 B	0.0	24.0	7.5	7.5	21	40	0
2 A / 2 B	0.8	23.2	7.5	7.5	21	40	5
3 A / 3 B	1.7	22.3	7.5	7.5	21	40	10
4 A / 4 B	2.6	21.4	7.5	7.5	21	40	15
5 A / 5 B	3.8	20.2	7.5	7.5	21	40	20
6 A / 6 B	5.0	19.0	7.5	7.5	21	40	25

Um nun schlussendlich die Nanopartikel der Photoinitiatoren gewinnen zu können, wurde die Reaktionslösung über Nacht an die Lyophile (Christ Gamma 2-20) angebracht und die Lösungsmittel bei einem Druck von 0,01 mbar bei einer Temperatur von - 85 °C in der Kühlungsspirale entfernt. Somit ergaben sich unterschiedliche Konzentrationen der Photoinitiatoren in dem erhaltenen Pulver, welches schlussendlich aus SDS, PVP und dem eingesetzten Photoinitiator

bestand. Die jeweiligen Konzentrationen der Photoinitiatoren sind in Tabelle 1 gezeigt.

Um die Größe der Nanopartikel zu bestimmen wurde das Pulver in dest. Wasser dispergiert und anschließend mittels Dynamic Light Scattering (DLS) untersucht. Es wurde der Hydrodynamische Radius (R_h), welcher auch als Stokes Radius bekannt ist, bestimmt. Er liefert eine Aussage darüber wie groß die Partikel oder das Molekül in einer Lösung vorliegt.⁶³ Die DLS Messungen wurden mit ALV/CGS-3 Goniometer System durchgeführt. Es wurde bei einem Winkel von 90 °, einer Wellenlänge von 632,8 nm und bei Raumtemperatur gemessen. Die Konzentration der gemessenen Proben betrug 3 mg/ml. Die Daten wurden mit Hilfe von ALV / Static & Dynamic Fit und PLOT Software analysiert und sind in Abbildung 21 angeführt.

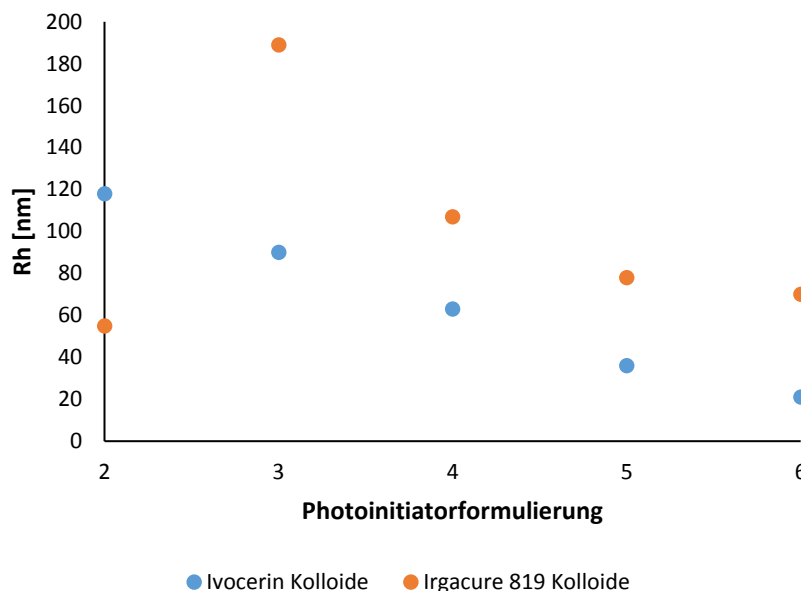


Abbildung 21: Verlauf des Hydrodynamischen Radius mittels DLS ermittelt für Ivocerin Kolloide und Irgacure 819 Kolloide

Es ist zu erkennen, dass die Nanopartikel mit steigender Konzentration des Photoinitiators im erhaltenen Pulver nach der Lyophilisation immer kleiner werden. Dies ist daran zu erkennen, da der Hydrodynamische Radius (R_h) der Nanopartikel abnimmt. Dies war jedoch auch zu erwarten da für die zu messende Konzentration von 3 mg/ml für die Formulierung 2 mehr Substanz – bestehend aus Photoinitiatorkolloid, SDS und PVP – gegenüber der Formulierung 6

eingewogen werden musste. Da der Photoinitiatorgehalt bei der Formulierung 2 um ein Fünftel geringer ist im Vergleich zur Formulierung 6. Eine Ausnahme stellt die Formulierung 2 der Irgacure 2959 Kolloiden dar, welche einen niedrigeren R_h aufweist gegenüber den anderen Formulierungen. Für die Hydrogel Präkursor Formulierungen wurden die Photoinitiatorkolloide der hergestellten Formulierungen 6 verwendet.

Die Herstellung der Hydrogel Präkursor Formulierungen erfolgte im orangeflicht Labor (Beleuchtung mit einer Wellenlänge über 520 nm) und die Komponenten (Monomer, dest. Wasser und Photoinitiator) wurde in braunglas Fläschen auf ein mg genau eingewogen. Der Monomeranteil und der Wasseranteil jeder Formulierung betragen jeweils 2 g. Zusätzlich wurden die verschiedenen Photoinitatoren eingesetzt. Diese wurden in mmol-Konzentration, bezogen auf die Monomer-Wasser Mischung, eingewogen. Für eine bessere Homogenisierung der Formulierung wurde diese anschließend für 30 Minuten mittels Magnetrührer gerührt. Für die Charakterisierung dieser Formulierungen und zur Bestimmung deren Reaktivität sowie Stabilität wurden zum einen Photo-DSC Messungen und zum anderen Photo-Rheologie Messungen durchgeführt.

Die jeweiligen Messungen sind bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm und bei 460 nm durchgeführt worden. Die Untersuchungen bei 320 – 500 nm wurden mittels einer UV-Lampe (Omnicure Serie 2000) mit Breitbandfilter durchgeführt um die Photoinitatoren der ETH Zürich sowie die Photoinitiator Nanopartikel mit einem kommerziell erhältlichen Photoinitiator vergleichen zu können. Um jedoch eine bessere Übereinstimmung mit dem verwendeten 3D Drucker der Firma Lithoz gewährleisten zu können, welcher bei einer Wellenlänge von 460 nm druckt,¹² wurden die Charakterisierungen der Hydrogel Formulierungen zusätzlich mittels einer LED-Lampe (Omnicure LX 400) durchgeführt.

3.1.1. Ungefüllte Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate

Für die Herstellung der Formulierungen der ungefüllten Hydrogele auf Basis von vernetzten Diacrylate stellte dest. Wasser und Poly(ethylenglycol) Diacrylat 700 (PEGDA 700) dar. Zu dieser Basisformulierung (4 g) wurden zusätzlich verschiedene Photoinitiatoren zugegeben. Die jeweiligen Photoinitiatoren und deren Konzentration sind in folgender Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Konzentrationen der jeweiligen Photoinitiatoren, welche für die ungefüllte Diacrylat Hydrogel Formulierungen verwendet wurden

Photoinitiator	Einwaage [mmol/L]
BAPO-OLi	5
BAPO-ONa	5
Irgacure 2959	5
BAPO-PEG	5
Ivocerin Kolloid (25 %)	2
Irgacure 819 (25%)	2

3.1.1.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC

Eine sehr wichtige Eigenschaft der hergestellten Hydrogel Präkursor Formulierungen ist deren unterschiedliche Photoreaktivität auf Grund der unterschiedlichen Photoinitiatoren. Um die Photoreaktivität zu bestimmen gibt es in der Literatur einige Möglichkeiten, welche zur Charakterisierung verwendet werden können. Eine einfache und relevante Methode ist die Photo – Differential Scanning Calorimetry (Photo – DSC).²³ Dabei wird der Wärmefluss zwischen einem Aluminiumschälchen – welches gefüllt ist mit der Hydrogel Präkursor Formulierung – und einem leeren Aluminiumschälchen (Referenz) gemessen. Die beiden Aluminiumschälchen werden mit einer Lichtquelle, welche eine bestimmte Wellenlänge besitzt, bestrahlt und die dabei entstehende exotherme Polymerisationswärme wird gemessen.



Abbildung 22: Links Messzelle der Photo-DSC mit Referenz- und Probeschälchenmesskammer; rechts Netsch DSC 204 F1 mit Autosampler und Omnicure Serie 2000

Durch die Analyse der Photo-DSC Kurven (siehe Abbildung 23) konnten wichtige Parameter, wie der Doppelbindungsumsatz (englisch: Double Bond Conversion (DBC)), die Zeit welche benötigt wird bis die maximale Polymerisationswärme erreicht wird (t_{\max}) und die Zeit bei der, der DBC zu 95 % umgesetzt wurde (t_{95}) ermittelt werden.

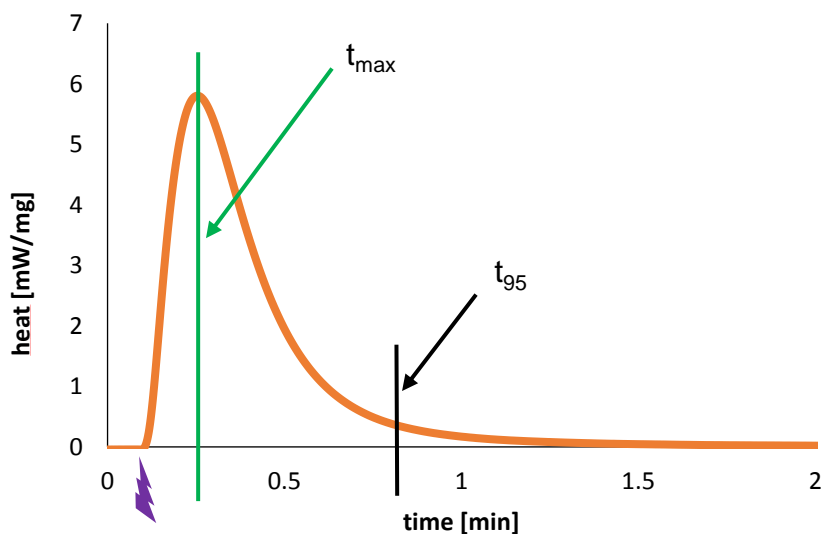


Abbildung 23: Schematische Abbildung einer Photo-DSC Kurve mit den zu bestimmenden Werten t_{\max} (Zeit bei der die maximale Polymerisationswärme erreicht wurde) und t_{95} (Zeit nach der 95 % des DBC's abgeschlossen ist)

Der DBC kann mit Hilfe der Fläche der Kurve und der theoretischen Polymerisationswärme $\Delta H_{0,P}$ vom eingesetzten Monomer aus der Literatur mit folgende Formel 1 berechnet werden. Für die theoretische Polymerisationswärme für Diacrylate wurde aus der Literatur ein Wert von 155 kJ/mol angenommen.⁶⁴

Allgemeiner Teil

$$DBC = \frac{\Delta H_P}{\Delta H_{0,P}} \quad \text{Formel 1}$$

ΔH_P	freiwerdende Polymerisationswärme [J/g]
$\Delta H_{0,P}$	theoretische Polymerisationswärme [J/mol]

Ein weiterer wichtiger Wert um die Messungen miteinander vergleichen zu können ist die Polymerisationsrate (R_p). Dieser Wert steht im direkten Bezug zur maximalen Höhe der gemessenen Photo-DSC Kurve und kann mit folgender Formel berechnet werden.

$$R_p = \frac{h * \rho}{2 * \Delta H_{0,P}} \quad \text{Formel 2}$$

$\Delta H_{0,P}$	theoretische Polymerisationswärme [J/mol]
h	Maximale Höhe der Photo-DSC Kurve [W/g]
ρ	Dichte vom Monomer [g/L]
R_p	Polymerisationsrate [mol/L*s]

Die Messungen der Photo-DSC Proben wurden bei Raumtemperatur unter Stickstoff Atmosphäre durchgeführt. Die Intensität der UV-Lampe betrug 1 W/cm² und für die LED-Lampe betrug die Intensität 8 mW/cm² jeweils am Ende des Lichtwellenleiters. Es wurden 10 ± 0.5 mg der jeweiligen Hydrogelformulierungen in Aluminiumschälchen eingewogen. Zusätzlich wurden Glasplättchen verwendet, welche die Aluminiumschälchen abdeckten, um das Verdampfen des Lösungsmittels zu verhindern. Die Bestrahlungsdauer in beiden Fällen, UV-Lampe und LED-Lampe, betrug 300 s.

Ausgehend von diesen Formulierungen mit den jeweiligen Photoinitiatoren wurden die Reaktivitäten mittels Photo-DSC untersucht. Die folgenden

Allgemeiner Teil

Abbildungen zeigen die typischen Photo-DSC Kurven bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm und bei 460 nm.

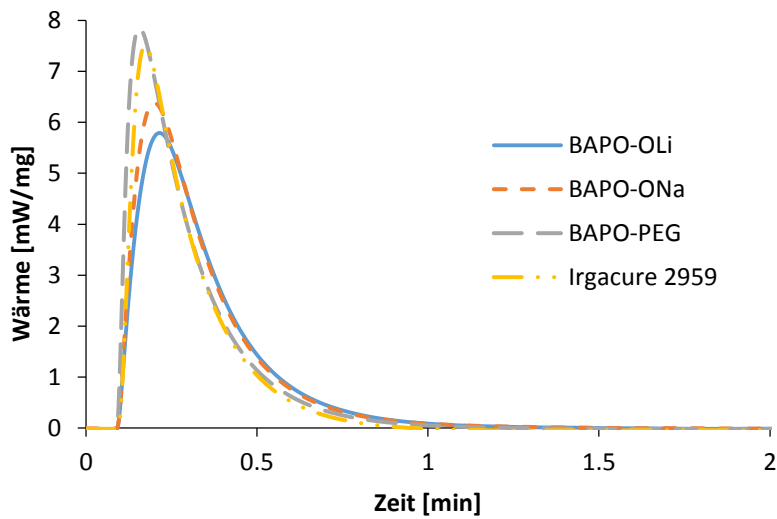


Abbildung 24: Photo-DSC Messung der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm

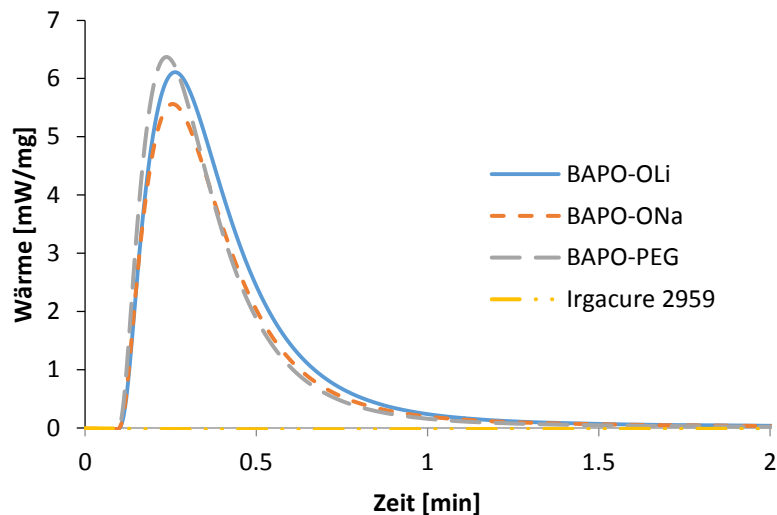


Abbildung 25: Photo-DSC Messung der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mittels LED-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm

In Abbildung 24 ist zu sehen, dass die Formulierungen mit BAPO-PEG und Irgacure 2959 die höchste frei werdende Wärmemenge zeigen und auch die Reaktivität höher gegenüber den anderen beiden Formulierungen ist. Wie jedoch zu erwarten war, konnte in Abbildung 25 gezeigt werden, dass bei einer Wellenlänge von 460 nm die Formulierung mit Irgacure 2959 als Photoinitiator nicht mehr polymerisierbar ist und somit für die eigentliche Anwendung, dem 3D

Allgemeiner Teil

Druck, nicht zur Verfügung steht. Da in Abbildung 25 zu sehen ist, dass auch in diesem Falle die Reaktivität der Formulierung mit dem BAPO-PEG als Photoinitiator höher ist gegenüber den anderen, stellte sich dieser Photoinitiator als geeignetster heraus. Die detaillierten Ergebnisse der jeweiligen Messserien sind in Tabelle 3 angeführt.

Tabelle 3: Ergebnisse der Photo-DSC Messungen (t_{max} , DBC und t_{95}) der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm und 460 nm; * es wurden keine Messwerte erhalten

PI	320 – 500 nm				460 nm			
	t_{max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	R_P [mol/Ls]	t_{max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	R_P [mol/Ls]
BAPO-PEG	9	48	33	0,06	14	55	53	0,04
BAPO-OLi	13	45	43	0,04	19	56	70	0,03
BAPO-ONa	12	50	41	0,04	23	52	76	0,03
Irgacure 2959	10	43	28	0,07	-*	-*	-*	-*

Aus den gemessenen Werten geht hervor, dass BAPO-PEG von den drei BAPO-Salzen als Photoinitiator in diesem System der Reaktivste ist sowohl für die Messungen mit einer Wellenlänge bei 320 – 500 nm als auch bei einer Wellenlänge mit 460 nm. Dies kann zum einen durch die geringeren Werte für t_{max} und zum anderen durch die größeren Werte für die Polymerisationsrate (R_P) gezeigt werden. Im Falle der Messungen bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm kann die Reaktivität des BAPO-PEG's mit der vom Irgacure 2959 verglichen werden, da in diesem Fall die gemessenen und kalkulierten Messwerte in etwa gleich sind.

Auch die wasserdispergierbaren Photoinitiatoren (Ivocerin und Irgacure 819) wurden mittels Photo-DSC analysiert. Die Kurvenverläufe der Photo-DSC Messserie mittels 320 – 500 nm Wellenlänge sind in **Error! Reference source not found.** gezeigt.

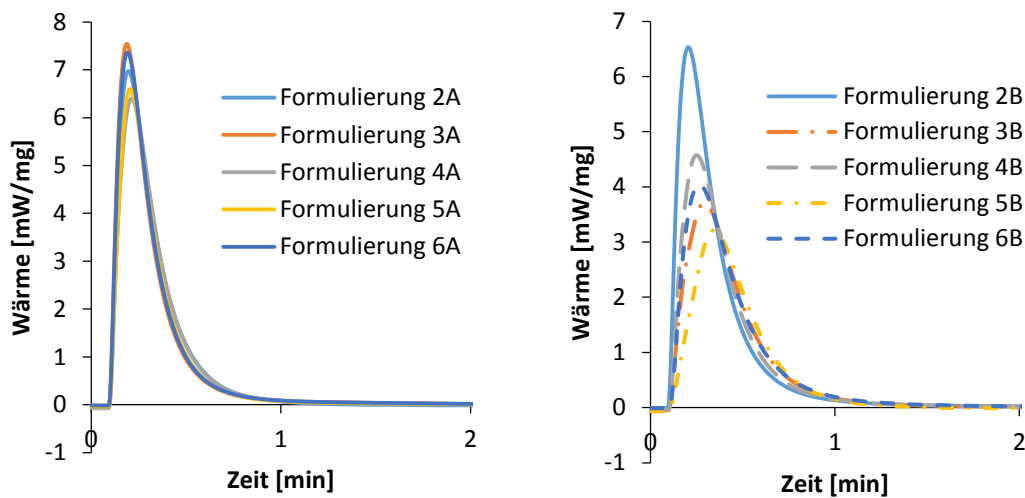


Abbildung 26: Photo-DSC Kurven bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm für die Ivocerin (links) und Irgacure 819 Kolloide (rechts) für ungefüllte Diacrylat Hydrogele

Bei der Photo-DSC Studie mit den Ivocerin Nanopartikel als Photoinitiator ist kein Unterschied zwischen den verschiedenen Kurvenverläufen zu erkennen. Hingegen sieht man, dass die Kurven bei zunehmender Nanopartikel Konzentration von Irgacure 819 Nanopartikel als Photoinitiator immer geringer werden. Die jeweiligen Ergebnisse dieser Studien sind in der Tabelle 4 angeführt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Photo-DSC Messungen (t_{max} , DBC und t_{95}) der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm für die Ivocerin und Irgacure 819 Kolloide

Form.	Ivocerin [A]				Irgacure 819 [B]			
	t_{max} [s]	DBC [%]	t_{95} [s]	R_p [mol/Ls]	t_{max} [s]	DBC [%]	t_{95} [s]	R_p [mol/Ls]
2 A / 2 B	12	48	37	0,05	13	49	50	0,04
3 A / 3 B	12	47	44	0,05	18	39	50	0,02
4 A / 4 B	13	47	43	0,04	15	42	53	0,03
5 A / 5 B	12	44	43	0,04	16	31	52	0,02
6 A / 6 B	12	47	41	0,05	16	42	52	0,03

Auch hier ist zu erkennen, dass die Ergebnisse der einzelnen Messungen bei Ivocerin Nanopartikel als Photoinitiator sich im Wesentlichen nicht voneinander

unterscheiden. Jedoch wie schon aus dem Kurvenverlauf der jeweiligen Messungen der Irgacure 819 Nanopartikel erkennbar war, sinkt die Reaktivität (t_{max}) der einzelnen Formulierungen mit zunehmendem Nanopartikelgehalt an Photoinitiator.

Zusätzlich zu der Photo-DSC Studie mittels UV-Lampe mit einer Wellenlänge von 320 – 500 nm wurden die beiden Photoinitiatoren in einer weiteren Photo-DSC Studie mittels LED-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm untersucht. Die jeweiligen Kurven sind in der Abbildung 27 angeführt.

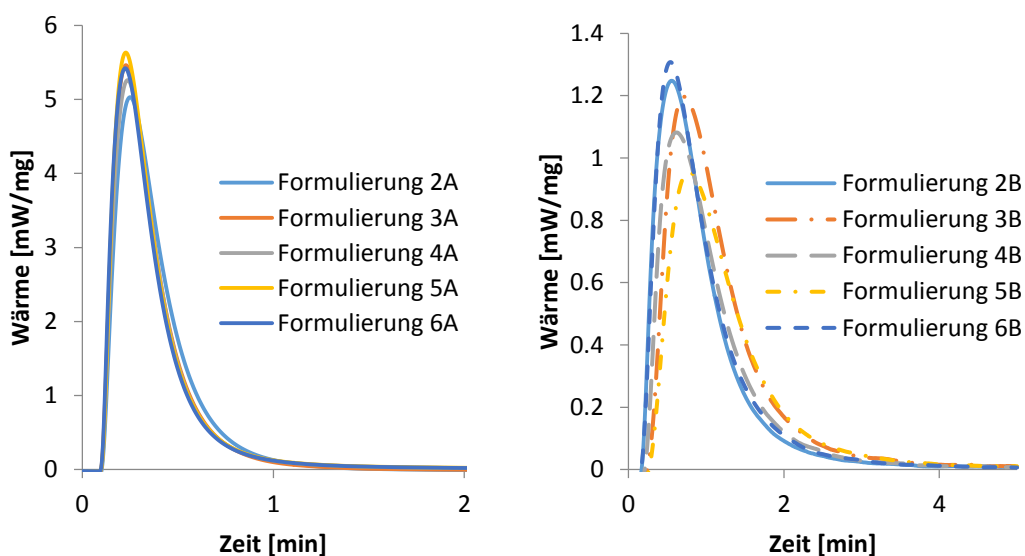


Abbildung 27: Photo-DSC Kurven bei einer Wellenlänge von 460 nm für die Ivocerin und Irgacure 819 Kolloide für ungefüllte Diacrylat Hydrogele

Wie schon bei der Photo-DSC Studie mittels der UV-Lampe ist auch im Falle der Ivocerin Nanopartikel kein wesentlicher Unterschied zwischen den jeweiligen Kurven zu erkennen. Hingegen hat die Reaktivität der Irgacure 819 Nanopartikel drastisch abgenommen. Die freiwerdende Polymerisationswärme, welche dem Doppelbindungsumsatz entspricht, ist sehr stark gesunken im Vergleich zu der Photo-DSC Studie mittels UV-Lampe.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse dieser Photo-DSC Studie mittels LED-Lampe angeführt.

Allgemeiner Teil

Tabelle 5: Ergebnisse der Photo-DSC Messungen (t_{max} , DBC und t_{95}) der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen bei einer Wellenlänge von 460 nm für die Ivocerin und Irgacure 819 Kolloide

Form.	Ivocerin [A]				Irgacure 819 [B]			
	t_{max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	R_P [mol/Ls]	t_{max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	R_P [mol/Ls]
2 A / 2 B	15	45	78	0,03	32	28	113	0,006
3 A / 3 B	14	45	47	0,04	28	27	136	0,005
4 A / 4 B	14	44	55	0,03	38	23	127	0,005
5 A / 5 B	14	46	54	0,04	46	28	145	0,006
6 A / 6 B	14	44	52	0,04	32	31	124	0,008

In Tabelle 5 ist zu erkennen, dass die Reaktivität der beiden Photoinitiatoren bei einer Wellenlänge von 460 nm sehr stark variieren. Die Ivocerin Nanopartikel sind eindeutig reaktiver gegenüber der Irgacure 819 Nanopartikel. Für den Ivocerin sind die Werte von t_{max} deutlich geringer und R_P ist deutlich größer im Vergleich zum Irgacure 819. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da bekannt ist, dass der Irgacure 819 diesen Wellenlängenbereich nicht mehr so gut abdeckt und somit die Polymerisation nicht stattfindet.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Ivocerin Nanopartikel in beiden Photo-DSC Studien eine höhere Reaktivität gegenüber Irgacure 819 Nanopartikel besitzen. Aus diesem Grund stellen die Ivocerin Nanopartikel als Photoinitiator neben dem BAPO-PEG eine weitere Möglichkeit dar, Hydrogele basierend auf vernetzte Diacrylate herzustellen. Neben der Photo-DSC Messserie wurde zusätzlich eine Photo-Rheologie Messserie durchgeführt.

3.1.1.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie

Für die Charakterisierung der Reaktivität und der mechanischen Eigenschaften bzw. Stabilität der verschiedenen Hydrogele wurde die Photo-Rheologie verwendet. Für jede Formulierung wurden Photo-Rheologie Studien mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm mit einer Lichtintensität an der Glasplatte des Rheometers von 40 mW/cm² gemessen. Zusätzlich wurde bei einer Wellenlänge von 460 nm mittels LED-Lampe mit einer Lichtintensität von 8 mW/cm² an der Glasplatte des Rheometers eine Photo-Rheometer Studie durchgeführt. Gemessen wurde bei Raumtemperatur und im Oszillation Modus bei einer Frequenz von 1 Hz mit einer Beanspruchung von 0.1 %. Das gewählte Messsystem war ein Platte - Platte Stahlstempel mit einem Durchmesser von 25 mm (PP25) und der Spalt zwischen Glasplatte des Photorheometers und dem Stempel betrug 50 µm.

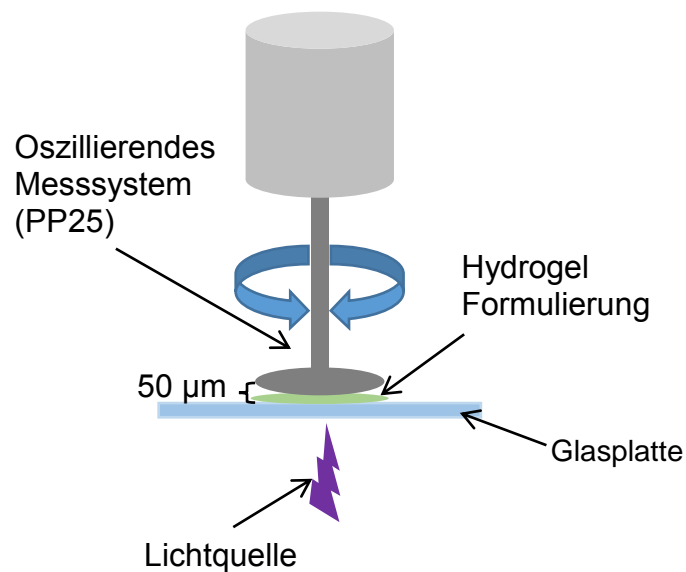


Abbildung 28: Schematische Darstellung des Photo-Rheometers des Messsystems

Das Speichermodul (G'_{max}) wurde jede Sekunde gemessen, wobei sich das Licht nach 120 s automatisch einschaltete und die nachfolgende Belichtungszeit 200 s betrug. Das maximale Speichermodul liefert eine Aussage darüber, welche Stabilität das jeweilige Hydrogel zeigt. Diese Werte wurden direkt aus der Messung erhalten.

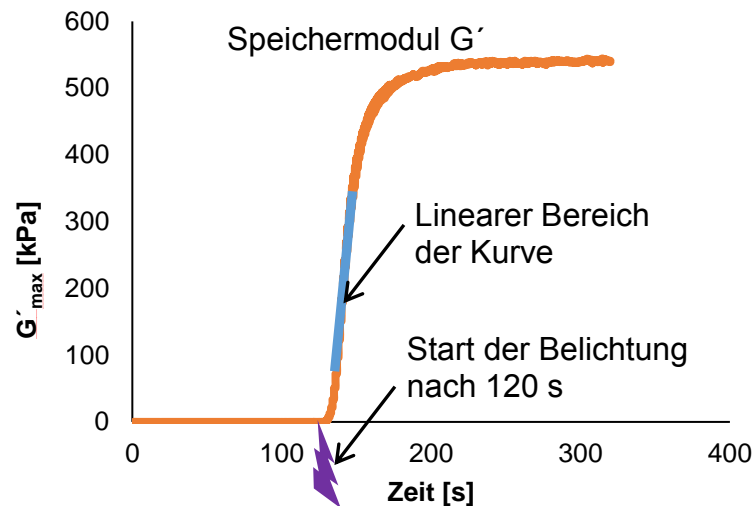


Abbildung 29: Schematischer Kurvenverlauf einer Photo-Rheometer Messung; Belichtung nach 120 s via UV- bzw. LED-Lampe; Anstieg der Kurve (blau) zeigt die Reaktivität der Formulierung; Speichermodul G'

Zusätzlich kann auch eine Aussage über die Reaktivität der einzelnen Formulierungen getroffen werden. Hierzu dienen die Werte der Steigung ($\Delta G'/\Delta t$) der jeweiligen Kurven und auch die Verzögerungszeit (t_d), welche zwischen dem Einschalten der Lichtquelle und dem Start der Polymerisation, liegt. Diese beiden Werte konnten jedoch nicht direkt aus der Messung abgelesen werden. Um die Steigung der Kurve zu ermitteln wurde im linearen Bereich der aufgezeichneten Kurve eine Gerade gelegt. Wenn der Korrelations Koeffizient R^2 bei einem Wert von 0.95 lag, konnte dieser Wert als Indikator der Reaktivität herangezogen werden.

Die Verzögerungszeit der Polymerisation konnte dadurch bestimmt werden, indem eine Tangente an die Steigung der Kurve gelegt wurde und eine zweite Tangente an die Basislinie gelegt wurde. Am Schnittpunkt der beiden Geraden konnte nun die Verzögerungszeit der Polymerisation abgelesen werden. Auch dieser Wert kann als Indikator für die Reaktivität verwendet werden.

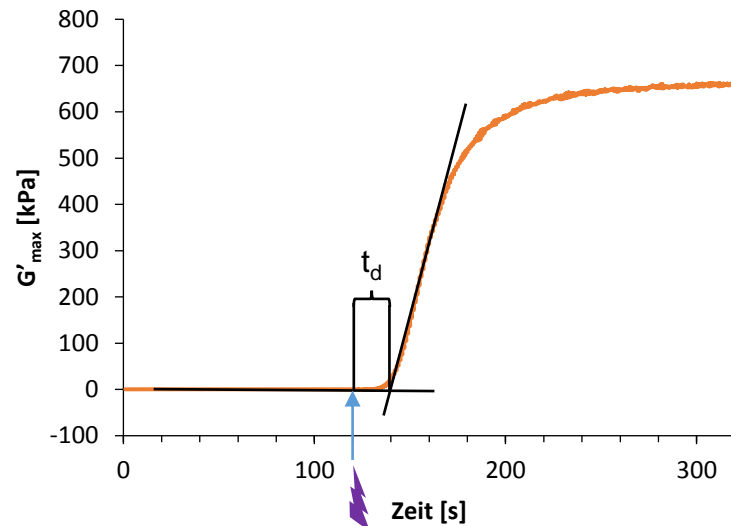


Abbildung 30: Auswertung der Verzögerungszeit (t_d) zwischen Start der Belichtung und dem Start des Anstieges der Kurve

In Abbildung 31 sind die typischen Photo-Rheologie Kurven für die jeweiligen Hydrogel Formulierungen der verschiedenen Photoinitiatoren bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm dargestellt.

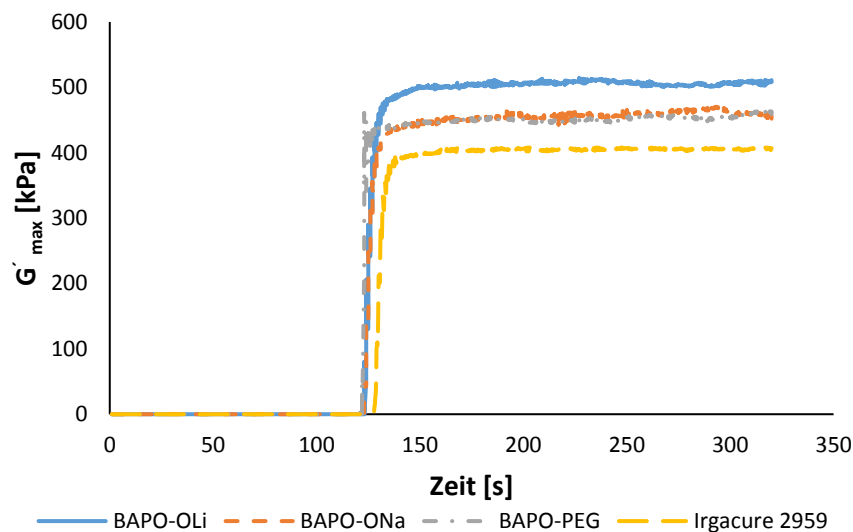


Abbildung 31: Photo-Rheologie Messung der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm

Es ist zu erkennen, dass sich die einzelnen Kurven der unterschiedlichen wasserlöslichen Initiatorsysteme bei dieser Wellenlänge (320 nm) nicht essentiell voneinander unterscheiden. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Messergebnisse ist jedoch schon ein deutlicher Trend zu erkennen. Die

Formulierung mit BAPO-PEG als Photoinitiator zeigt die höchste Aktivität von den untersuchten Formulierungen. Die Verzögerungszeit ist in diesem Fall die kürzeste und auch der Anstieg der Kurve ist gegenüber den anderen viel höher. Außer dem Speichermodul, welches in dem Fall nur Durchschnitt ist, zeigt der BAPO-PEG die besten Messergebnisse. In der Abbildung 32 sind die einzelnen Ergebnisse (G'_{max} , Steigung, t_d) der Photo-Rheologie Messserie mit einer Wellenlänge von 320 – 500 nm abgebildet.

Bei den Ergebnissen für das Speichermodul der verschiedenen Initiatorsysteme ist zu erkennen, dass die BAPO-Salze einen etwas höheren Wert für G'_{max} erzielen als im Vergleich zu Irgacure 2959. Der größte Unterschied zeigt sich wieder in der Reaktivität der einzelnen Photoinitiatoren. Hier zeigt der BAPO-PEG beim Anstieg der Kurve nach der Bestrahlung den größten Wert gegenüber den anderen Photoinitiatoren. Außerdem konnte der geringste Wert für t_d mit dem BAPO-PEG als Photoinitiator erzielt werden.

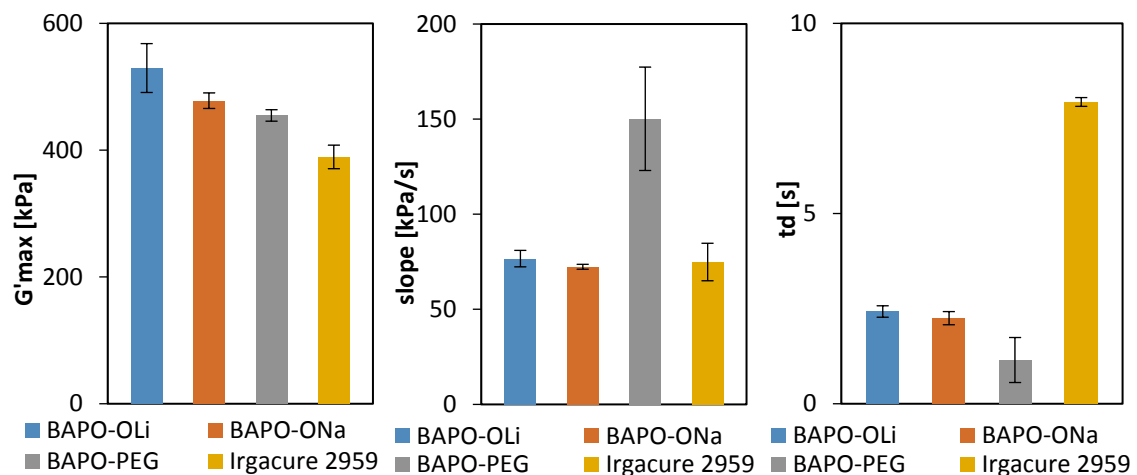


Abbildung 32: Speichermodul, Anstieg der Kurve (slope) und Verzögerungszeit (t_d) der jeweiligen Photoinitiatoren (BAPO-OLi, BAPO-ONa, BAPO-PEG und Irgacure 2959) in der Formulierung der ungefüllten Diacrylat Hydrogelen bei einer Wellenlänge von 320 - 500 nm

Neben der Untersuchung der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mittels UV-Lampe wurden diese auch mittels LED-Lampe untersucht. In Abbildung 33 ist der Kurvenverlauf der Rheologie Messungen bei einer Wellenlänge von 460 nm dargestellt.

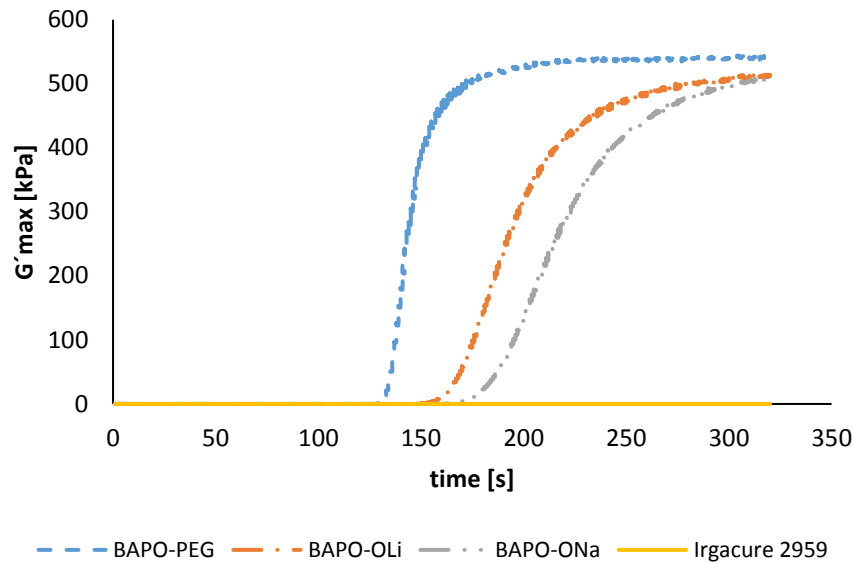


Abbildung 33: Photo-Rheologie Messung der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mittels LED-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm

Hier ist ein deutlicher Unterschied zwischen den jeweiligen verwendeten Photoinitiatoren zu erkennen. Man sieht sofort, dass wie erwartet die Polymerisation mit Irgacure 2959 nicht durchgeführt werden konnte. Weiterst sieht man, dass die Photo-Rheologie Kurven der Formulierung mit BAPO-OLi und BAPO-ONa als Photoinitiatoren erst zu einem späteren Zeitpunkt beginnen zu polymerisieren. Deswegen sind diese beiden Kurven im Vergleich zu Kurve der Formulierung mit BAPO-PEG als Photoinitiator weiter nach rechts verschoben. Dies ist ein Indiz dafür, dass die Reaktivität der beiden Photoinitiatoren geringer ist gegenüber BAPO-PEG. Einzig die Formulierung mit BAPO-PEG als Photoinitiator zeigt bei dieser Wellenlänge eine schnelle Polymerisation. Auch im Fall der LED-Lampe (460 nm) zeigte wiederum BAPO-PEG als Photoinitiator die beste Reaktivität für die verschiedenen Hydrogel Formulierungen. Die Steigung der Polymerisation ist gegenüber der anderen beiden Photoinitiatoren (BAPO-OLi und BAPO-ONa) sehr hoch und auch die Verzögerungszeit ist am kürzesten. Die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

Allgemeiner Teil

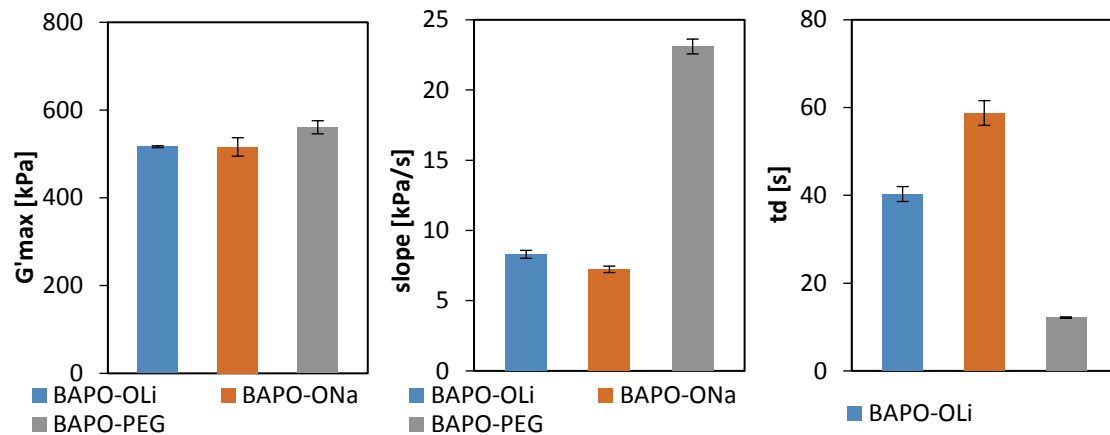


Abbildung 34: Speichermodul (G'_{max}), Anstieg der Kurve (slope) und Verzögerungszeit (t_d) der jeweiligen Photoinitiatoren (BAPO-OLi, BAPO-ONa, BAPO-PEG) in der Formulierung der ungefüllten Diacrylat Hydrogelen bei einer Wellenlänge von 460 nm

Bei beiden Photo-Rheologie Studien der ungefüllten Diacrylat Hydrogelen zeigte sich schlussendlich, dass die Formulierung mit BAPO-PEG als Photoinitiator die geeignetste ist für die gewünschten Anforderungen.

Zusätzlich wurden die wasserdispergierbaren Nanopartikel auch mittels Photo-Rheologie untersucht. Die jeweiligen Kurven sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

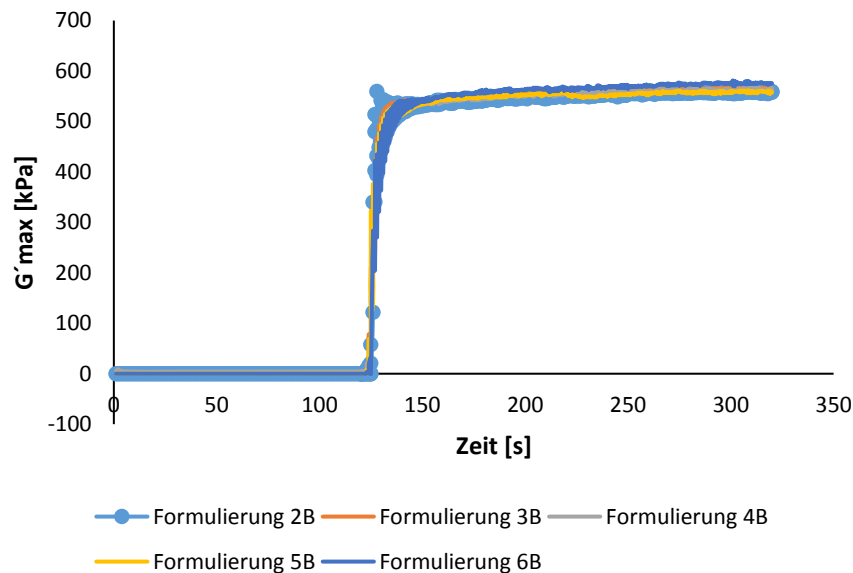


Abbildung 35: Photo-Rheologie Messung der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Irgacure 819 Kolloiden mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 - 500 nm

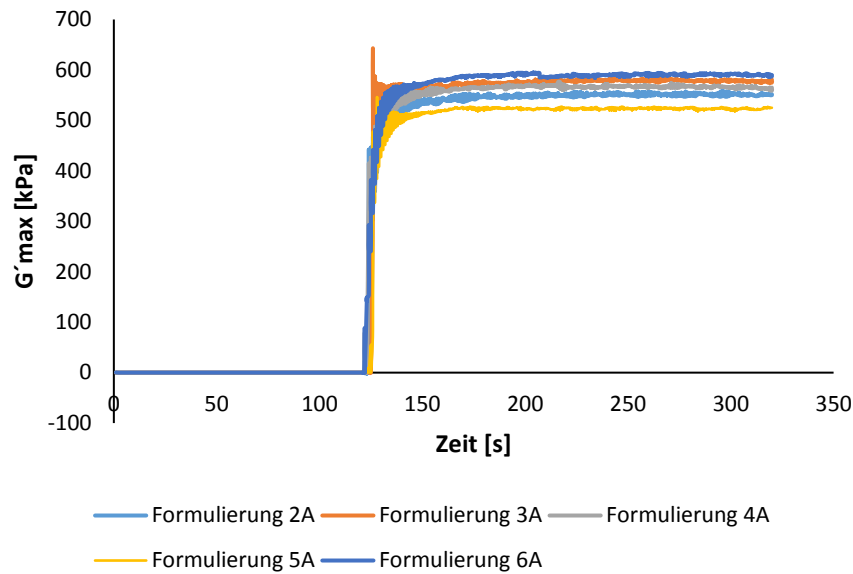


Abbildung 36: Photo-Rheologie Messung der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Ivocerin Kolloiden mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 - 500 nm

In beiden Fällen ist deutlich zu erkennen, dass die unterschiedlichen Konzentrationen der Photoinitiatoren, welche nach der Lyophilisation erhalten wurden, keinen großen Unterschied hervorrufen. In beiden Fällen steigt die Kurve extrem rasch an und das Speichermodul stellt sich etwa bei dem gleichen Niveau ein. Auf Grund der hohen Reaktivität kommt es teilweise zu einem sogenannten Delaminierungseffekt. Durch die schnelle Polymerisation löst sich das Hydrogel vom Stempel ab wodurch sich das Speichermodul bei einem geringeren Wert einstellt. Dieser Effekt ist z.B. in Abbildung 36 an der orangenen Kurve zu erkennen. Zusätzlich zu dieser Messstudie wurde eine weitere bei einer Wellenlänge von 460 nm durchgeführt. Bei dieser konnten jedoch nur die Ivocerin Nanopartikel charakterisiert werden (siehe Abbildung 37).

Allgemeiner Teil

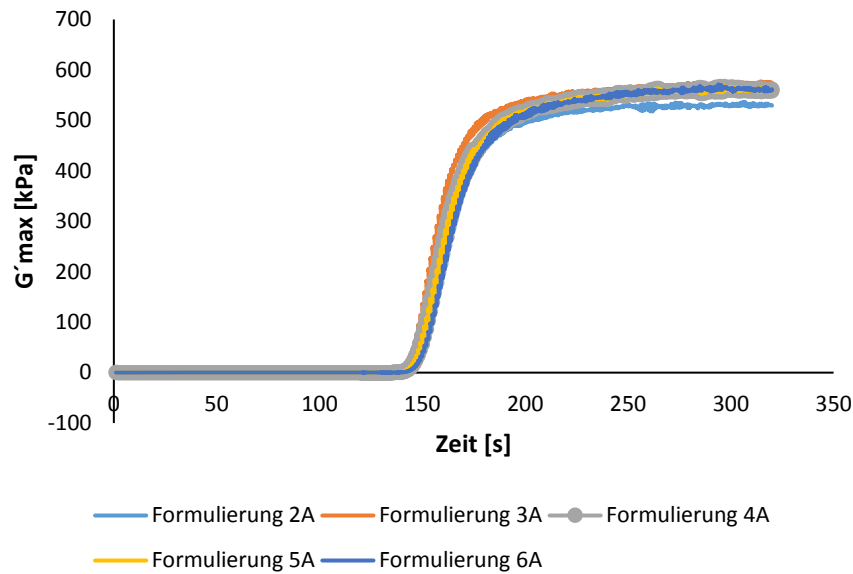


Abbildung 37: Photo-Rheologie Messung der ungefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Ivocerin Kolloiden mittels LED-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm

Zum Vergleich mit der Messung bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm ist zu erkennen, dass die Kurve nicht so schnell und stark ansteigt. Jedoch kann mit Ivocerin Kolloiden immer noch ein sehr hohes Speichermodul erreicht werden. Im Großen und Ganzen konnte durch die Photo-Rheologie Studien bei einer Wellenlänge von 320 - 500 nm und 460 nm gezeigt werden, dass die Verwendung von BAPO-PEG und Ivocerin Kolloiden die besten Ergebnisse liefern. Auch der Vergleich der beiden Initiatorsysteme zeigt keinen großen Unterschied untereinander. Die Ergebnisse der beiden Initiatoren sind in der folgenden Tabelle nochmal gegenübergestellt.

Tabelle 6: Vergleich BAPO-PEG mit Ivocerin Kolloid (Formulierung 6 A) als Initiatorsystem für die Photo-Rheologie Studien bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm und 460 nm

PI	320 – 500 nm			460 nm		
	G' max [kPa]	slope [kPa/s]	t _d [s]	G' max [kPa]	slope [kPa/s]	t _d [s]
BAPO-PEG	455	150	1,2	560	23	12
Ivocerin	580	61	0,8	571	16	27

Bei der Messserie mit der Wellenlänge 320 – 500 nm ist zu erkennen, dass der Anstieg der Kurve und somit auch die Reaktivität für BAPO-PEG um einiges größer ist als für Ivocerin Kolloide. Jedoch bei der Messserie mit der Wellenlänge von 460 nm dieser Unterschied nicht mehr so gravierend und diese Ergebnisse schlussendlich für den 3D-Druck ausschlaggebend sind.

3.1.1.3. 3D-Druck

Durch die Charakterisierung der verschiedenen Hydrogelformulierungen mittels Photo-DSC und Photo-Rheologie konnte von den erhaltenen Photoinitiatoren gezeigt werden, dass BAPO-PEG als Photoinitiator die höchste Reaktivität gegenüber den anderen BAPO-Salzen aufweist. Aus diesem Grund wurden in den weiteren Formulierungen für den 3D-Druck BAPO-PEG als Photoinitiator eingesetzt.

Bevor der eigentlichen 3D-Druck Prozess durchgeführt wurde, wurden die jeweiligen Formulierungen getestet, ob diese überhaupt für den 3D-Druck geeignet waren. Dazu wurden sogenannte Eindringtiefenbestimmungen der jeweiligen Formulierungen durchgeführt. Dazu wurde auf eine Mikroskopglasplatte eine dünne Schicht der zu untersuchenden Formulierung aufgebracht. Diese Mikroskopglasplatte wurde anschließend in die Wanne des 3D-Druckers gelegt und mit einem Lichtspot, welcher einen Durchmesser von 10 mm hatte, beleuchtet. Die Bestrahlung (460 nm) wurde für unterschiedliche Belichtungszeiten mit verschiedenen Intensitäten durchgeführt. Dabei wurde eine lokale Photopolymerisation ausgelöst und eine Hydrogelschicht ausgehärtet. Die überschüssige Formulierung wurde mittels dest. Wasser entfernt und die Schichtdicke des Hydrogels wurde mit Hilfe einer Mikrometerschraube bestimmt. Je nachdem welche Belichtungszeiten eingestellt wurden, wurden verschiedene Schichtdicken der Hydrogele erhalten. Es wurde jedoch versucht eine Schichtdicke zwischen 50 und 100 μm zu erhalten, da beim 3D-Druck eine Schichtdicke von 25 μm verwendet wurde.

Um die verschiedenen Hydrogele bzw. die Kompositmaterialien zu drucken, wurde ein 3D-Drucker vom Typ CeraFab 7500 der Firma Lithoz verwendet. Das

Allgemeiner Teil

schematische Setup des CeraFab 7500 ist in der folgenden Abbildung dargestellt.¹²

Der 3D-Drucker besteht im Wesentlichen aus einer Bauplattform, Rakel, Wanne und Lichtquelle. Auf die Bauplattform wird schichtweise das Bauteil gedruckt. Dazu wird diese in die Suspension, welche sich in der Wanne befindetet eingetaucht. Für die Polymerisation wird von unten durch die Wanne belichtet. Als Lichtquelle werden LEDs verwendet, welche eine Wellenlänge von 460 nm besitzen. Nach der Polymerisation der Schicht erfolgt ein Abkippvorgang damit die gedruckten Schichten auf der Bauplattform haften bleiben. Um eine neue Schicht zu drucken fährt die Bauplattform aus der Suspension und die Wanne dreht sich um 360 °. Für eine gleichmäßige Verteilung der Suspension wird ein Rakel eingesetzt. Anschließend wiederholt sich der gesamte Vorgang solange bis das gewünschte Bauteil gedruckt ist. Die Auflösung des Druckers beträgt in der x- und y-Achse 40 x 40 µm. Nach der Fertigung der Bauteile werden diese mit Rasierklinge vorsichtig von der Bauplattform entfernt und die überschüssige Formulierung wurde mit dest. Wasser von den Bauteilen entfernt.

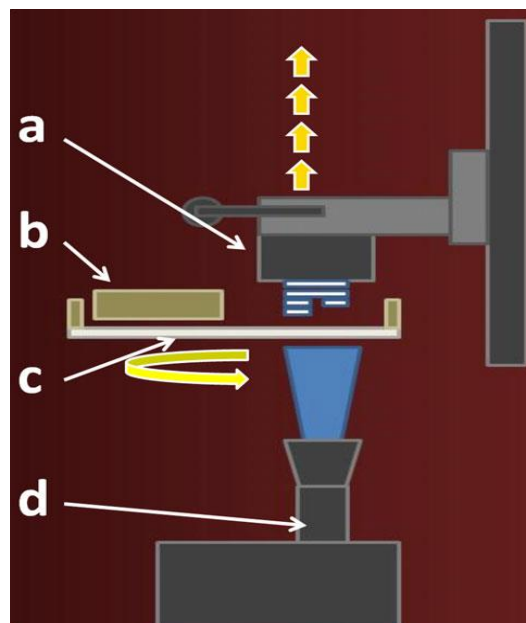


Abbildung 38: Schematischer Aufbau des 3D-Druckers des Typs CeraFab 7500; a) Bauplattform; b) Rakel (Abstreifer); c) Wanne; d) Lichtquelle

Für den Druck von 3D-Bauteilen, welche aus ungefüllten Diacrylat Hydrogele bestehen, wurde eine Basisformulierung aus 50 % (m/m) PEGDA 700 und

Allgemeiner Teil

50 % (m/m) dest. Wasser hergestellt. Zu dieser Basisformulierung wurde zusätzlich 5 mmol/L BAPO-PEG als Photoinitiator zugegeben.

Da bei den ersten Versuchen mit dieser Formulierung eine zu hohe Schichtdicke für den 3D-Druck bei den Schichtdickenbestimmung erreicht wurde, wurde weiterst ein biokompatibler Absorber eingesetzt. Dabei handelte es sich um Tartrazin. Das UV-VIS Spektrum von Tartrazin bei verschiedenen Konzentrationen ist in Abbildung 39 dargestellt.

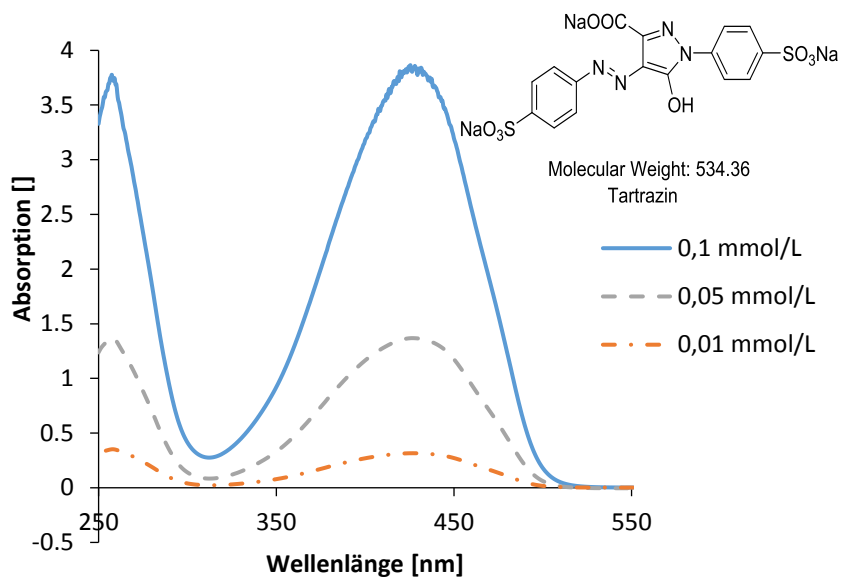


Abbildung 39: UV-Vis Spektrum von Tartrazin bei verschiedenen Konzentrationen (blau - 0,1 mmol/L; grau - 0,05 mmol/L; orange - 0,01 mmol/L)

Durch den Einsatz von Tartrazin in verschiedenen Konzentrationen in der Formulierung konnte bei unterschiedlichen Belichtungszeiten verschiedene Schichtdicken erreicht werden. Die jeweiligen Daten sind in der Tabelle 7 angeführt.

Allgemeiner Teil

Tabelle 7: Ergebnisse der Schichtdickenbestimmung mit unterschiedlichen Belichtungszeiten sowie unterschiedliche Konzentrationen an Absorber (Tartrazin); * es konnte keine Schichtdicke vermessen werden

Tartrazin [% (m/m)]	Belichtungszeiten [s]	Schichtdicke [μm]
0	5	-
0	10	230
0	15	250
0.01	10	150
0.01	15	260
0.01	20	278
0.2	5	-*
0.2	10	56

Es ist aus der Tabelle zu erkennen, dass sich die Schichtdicken durch die Zugabe von Absorber zur Formulierung drastisch veränderten. Ohne Absorber in der Formulierung konnten nur Schichtdicken über 200 μm erreicht werden. Durch die Zugabe von 0,01 % (m/m) Tartrazin ist zunächst eine Schichtdicke von 150 μm bei einer Belichtungszeit von 10 s erreicht worden. Mit dieser Belichtungszeit wurde zunächst der erste Druckversuch gestartet. Wie in der Abbildung 40 zu sehen ist, konnte zwar eine Gyroid-Struktur gedruckt werden, jedoch ist eine starke Überpolymerisation zwischen den Gitterstäben zu sehen.

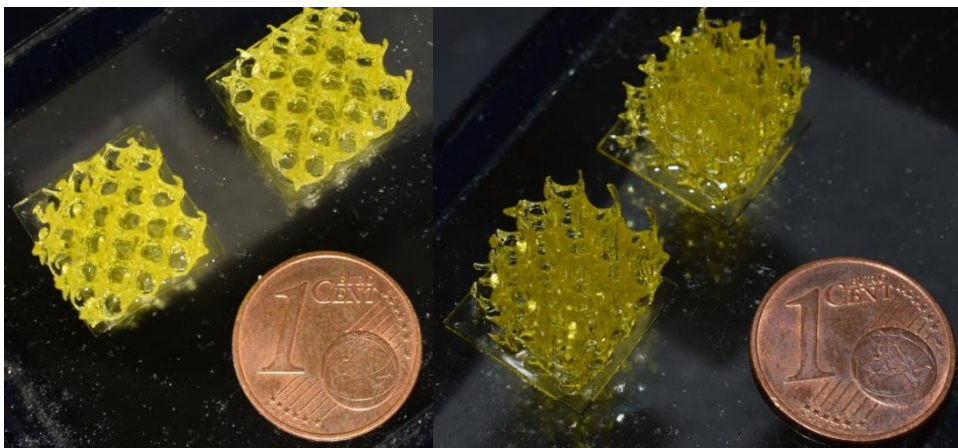


Abbildung 40: Erster Druckversuch der Ungefüllten Dicrylat Hydrogel Gyroid-Struktur mit einem Absorberanteil von 0,01 % (m/m) und einer Belichtungszeit von 10 s pro Schicht

Allgemeiner Teil

Um die Überpolymerisation zu minimieren und somit eine hochpräzise 3D gedruckte Struktur zu erhalten, wurde die Konzentration an Absorber nochmals erhöht. Mit einer Belichtungszeit von 10 s und einer Absorberkonzentration von 0,2 % (m/m) zusätzlich zur Basisformulierung konnte eine Schichtdicke von 56 μm erreicht werden. In Abbildung 41 sind die gedruckten Bauteile zu sehen.

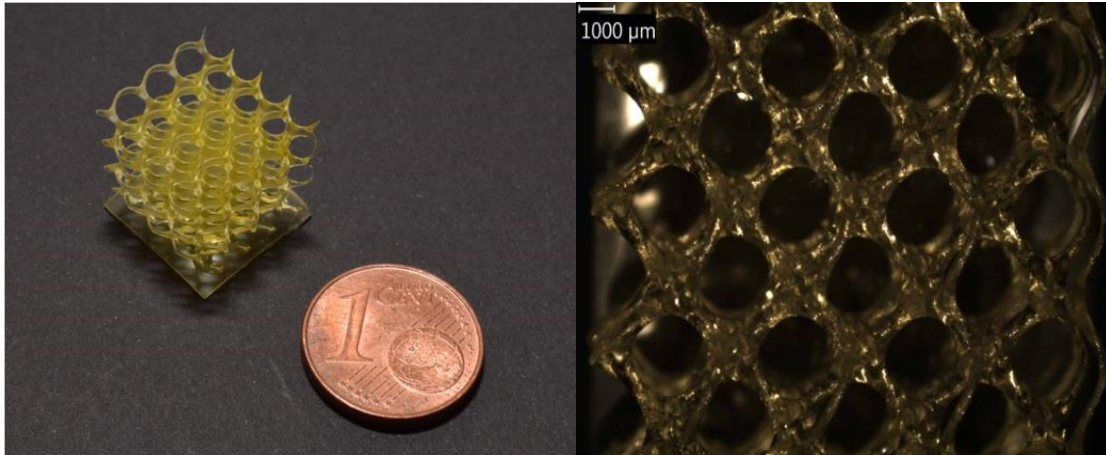


Abbildung 41: Druck der Gyroid-Struktur der ungefüllten Diacrylat Hydrogeleformulierungen mit einem Absorberanteil von 0,2 % (m/m) und einer Belichtungszeit pro Schicht von 10 s

Der 3D-Druck der ungefüllten Diacrylat Hydrogeleformulierung war schlussendlich durch die Zugabe eines Absorbers (Tartrazin) erfolgreich. Es konnte eine hochaufgelöste Gyroid-Struktur ohne Überpolymerisation gedruckt werden. Das Bauteil wurde von der Bauplattform heruntergenommen und anschließend mit Druckluft gereinigt. Nach der Reinigung wurde das Bauteil für 5 min in eine UV-Kammer zum Nachhärten gegeben. Die für den 3D-Druck benötigten Werte bzw. Parameter sind in Tabelle 8 angeführt.

Tabelle 8: Drucker Parameter für die Gyroid-Struktur der ungefüllten Diacrylat Hydrogeleformulierung

Schichtdicke	[μ]	25
Lichtintensität	[mW/cm ²]	642
Belichtungszeit	[s]	10
Wartezeit	[s]	4
Aufklappgeschwindigkeit	[Stufen/s]	20
Abklappgeschwindigkeit	[Stufen/s]	20
Gesamtzeit der Schicht	[s]	36

Auf Grund des erfolgreichen Druckes der ungefüllten Formulierung konnte das bestehende System nun auf die gefüllten Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate umgestellt werden.

3.1.2. Gefüllte Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate

Die gefüllten Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate hatten die gleiche Zusammensetzung wie die der ungefüllten Hydrogele auf Basis von vernetzter Diacrylate außer das in diesem Fall anstatt dest. Wasser eine Nanopartikelsuspension, welche aus Wasser und Nanopartikel von Zirkonia (ZrO_2) bestand, verwendet wurde. Aus der Literatur ist bekannt, dass durch den Einsatz von Nanopartikel das Sinterverhalten verändert werden kann. Es kann bei einer geringeren Temperatur das Bauteil gesintert werden.⁶⁵ Deshalb wurde die Nanopartikelsuspension verwendet. Die Zirkoniakolloide wurde von der Shanghai Universität hergestellt. Die Charakterisierung der Kolloide wurde mittels X-ray Diffraktion (XRD), Rasterelektronenmikroskopie (REM), DLS und XPS durchgeführt. Schlussendlich wurde eine 20 % (m/m) ZrO_2 - Kolloid in Wasser (pH=5) Suspension zur Verfügung gestellt.

Die Basisformulierung bestand somit aus PEGDA 700 und der erhaltenen Nanopartikelsuspension. Die verwendeten Photoinitiatoren für die gefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen sind wiederum in der Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Konzentrationen der jeweiligen Photoinitiatoren welche für die gefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen verwendet wurden

Photoinitiator	Einwaage [mmol/L]
BAPO-OLi	5
BAPO-ONa	5
BAPO-PEG	5
Irgacure 2959	5

Da der Kermaikanteil der Formulierung für das anschließende Sintern zu gering war wurde für den 3D-Druck zusätzlich 65 % (m/m) bis 75 % (m/m) Zirkoniapulver – ZirPro ISO der Firma Lithoz – zu der Kolloidsuspension hinzugegeben. Um den Druck und den anschließenden Sinterprozess zu gewährleisten sollte die

Allgemeiner Teil

Formulierung schlussendlich einen Keramikanteil von 60 bis 80 % (m/m) enthalten. Für eine bessere Dispersion der Keramik in der Formulierung wurden verschiedenen Dispersionsmittel untersucht und zur Formulierung zusätzlich hinzugegeben. Es wurden fünf verschiedene Dispersionsmittel, welche in einer Konzentration von 10 % (m/m) eingesetzt wurden, untersucht. Diese sind in Tabelle 10 angeführt.

Tabelle 10: Auswahl der Dispersionsmittel in den verschiedenen Formulierungen

Formulierung	Dispersionsmittel
1	BYK 420
2	DISPERBYK 111
3	DISPERBYK 180
4	BYK-LPC 22147
5	DISPERBYK 199

Um den Füllgrad an Keramik der Hydrogelformulierung zu bestimmen wurde portionsweise Keramikpulver hinzugegeben und anschließend die Formulierung mit einem Rührer, Speed Mixer DAC 400.1 FVZ, gerührt. Die Suspension wurde für 30 s bei einer Geschwindigkeit von 1800 U/min und für 30 s bei 2700 U/min gerührt. Nach dem Rühren wurde festgestellt, ob die Suspension noch fließfähig oder fest war. Die Füllgrade der jeweiligen Formulierungen ist in Tabelle 11 angeführt. Das Minus zeigt die Formulierungen, welche eine feste Suspension nach dem Rühren darstellten und das Plus zeigt die Formulierungen, welche noch fließfähig waren.

Allgemeiner Teil

Tabelle 11: Ergebnisse der Bestimmung des Füllgrads einer Formulierung mittels Zirkonipulver; - Suspension war fest; + Suspension war fließfähig

% (m/m)	Vol%	Formulierung				
		1	2	3	4	5
50	15.6	-	+	-	+	+
60	21.7	-	+	-	+	+
70	30.2	-	+	-	-	+
75	35.7	-	+	-	-	+
80	42.6	-	+	-	-	+
85	52.2	-	-	-	-	-

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Formulierungen 1 und 3, welche als Dispersionsmittel BYK 420 bzw. Disperbyk 180 besaßen, bei einem Füllgrad von 50 % (m/m) Keramik eine feste Suspension sich gebildet hatte. Bei der Formulierung 4 mit BYK-LPC 22147 konnte ein Füllgrad von 60 % (m/m) erreicht werden. Der beste Füllgrad von 80 % (m/m) für die Hydrogelformulierung wurde mit den Dispersionsmitteln Disperbyk 111 und Disperbyk 199 erhalten. Schlussendlich wurde Disperbyk 199 für die Hydrogelformulierung für den 3D-Druck verwendet. Dieser wird für wässrige Systeme verwendet zur Stabilisierung von organischen und anorganischen Pigmenten. Zum Einsatz kommt er vorwiegend in der Lackindustrie und für Klebstoffe sowie Dichtungsmassen. Er sorgt vor allem für eine Deflockulation der Füllstoffe und reduziert deutlich die Viskosität, wodurch ein höherer Füllgrad erzielt werden kann.⁶⁶

3.1.2.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC

Die Charakterisierung der verschiedenen Hydrogelformulierungen mit den jeweiligen Photoinitiatoren wurde wie im Kapitel 3.1.1.1 beschrieben durchgeführt.

In Abbildung 42 ist die Messserie bei 320 – 500 nm dargestellt.

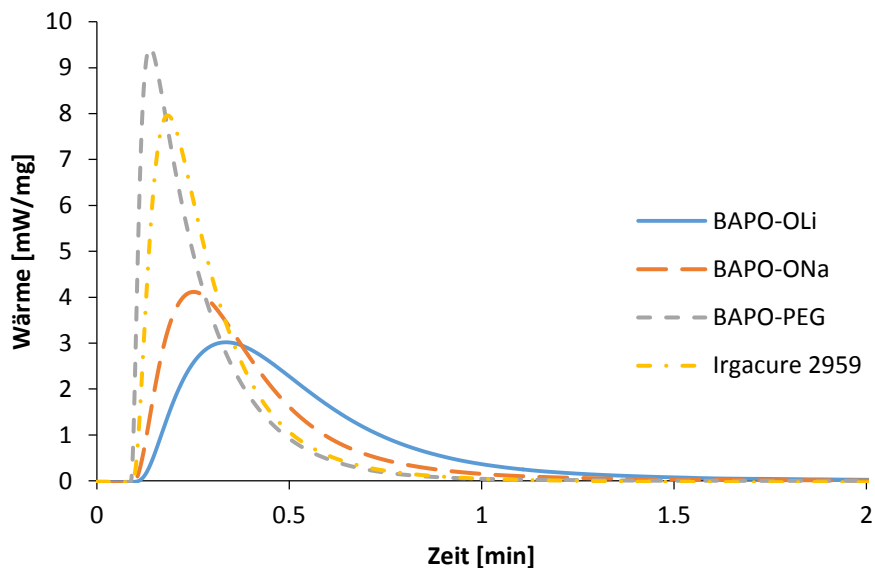


Abbildung 42: Photo-DSC Messung der gefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm;

Wie Abbildung 42 zeigt, ist die Auswirkung bei den gefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen im größeren Maß zu erkennen verglichen zu den ungefüllten Formulierungen. In diesem Fall ist deutlich ein großer Unterschied zwischen den Reaktivitäten zu erkennen. Die gefüllten Formulierungen mit BAPO-OLi und BAPO-ONa sind gegenüber den gefüllten Formulierungen mit BAPO-PEG und Irgacure 2959 weniger reaktiv. Was zum einen durch die geringere freiwerdende Wärmemenge aber auch durch den langsamen Anstieg der Kurve gezeigt wird. Der Grund dafür liegt darin, dass in den gefüllten Systemen durch den Einsatz von Zirkonkolloiden es zu einer höheren Absorption der Strahlung kommt als bei den ungefüllten Systemen.

Da die Reaktivität der gefüllten Formulierungen mit BAPO-OLi und BAPO-ONa so niedrig waren und Irgacure 2959 bei einer Wellenlänge von 460 nm nicht polymerisiert, wurde für die gefüllte Formulierung mit BAPO-PEG als

Allgemeiner Teil

Photoinitiator mittels LED-Lampe untersucht. Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle 12 angeführt.

Tabelle 12: Ergebnisse der Photo-DSC Messungen (t_{\max} , DBC und t_{95}) der gefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm und 460 nm; * konnten keine Messwerte erhalten werden

Photoinitiator	320-500 nm				LED 460 nm			
	t_{\max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	R_P [mol/Ls]	t_{\max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	R_P [mol/Ls]
BAPO-PEG	4	49	42	0,06	39	46	126	0,01
BAPO-OLi	20	42	70	0,01	-*	-*	-*	-*
BAPO-ONa	15	40	54	0,03	-*	-*	-*	-*
Irgacure 2959	11	48	33	0,05	-*	-*	-*	-*

Bei der Messserie mit einer Wellenlänge von 320 – 500 nm konnte beobachtet werden, dass die Werte für t_{\max} etwas höher sind für BAPO-OLi, BAPO-ONa im Vergleich zu den ungefüllten Systemen. Die t_{\max} Werte lagen für die ungefüllten Systemen bei 13 s für BAPO-OLi und 12 s für BAPO-ONa. Der Wert für Irgacure 2959 war konstant und der Wert für BAPO-PEG konnte um die Hälfte verringert werden. Das gleiche Verhalten konnte auch bei den R_P Werten beobachtet werden. In diesem Fall waren die Werte für BAPO-OLi und BAPO-ONa geringer als bei den ungefüllten Systemen (0,04 mol/Ls für BAPO-OLi und BAPO-ONa). Für Irgacure 2959 und BAPO-PEG konnten auch hier die gleichen Werte erzielt werden. Die Abnahme bzw. Zunahme der einzelnen Werte war jedoch zu erwarten, da die Kolloidsuspension durch deren Teilchen eine zusätzliche Absorption hervor brachte. Dieser Effekt konnte sehr deutlich gezeigt werden für die Messserie mit einer Wellenlänge von 460 nm. In diesem Fall wurde nur mehr BAPO-PEG gemessen und es war eine deutliche Verschlechterung im Vergleich zu den nicht gefüllten Systemen zu erkennen. Die Werte für das ungefüllte System für BAPO-PEG sind nochmals für den besseren Vergleich in der folgenden Tabelle angeführt.

Tabelle 13: Messwerte der ungefüllten Diacrylat Formulierung mit BAPO-PEG als Initiatorsystem bei einer Wellenlänge von 460 nm

LED 460 nm				
Photoinitiator	t_{\max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	R_p [mol/Ls]
BAPO-PEG	14	55	53	0,04

3.1.2.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie

Die Charakterisierung der gefüllten Hydrogele wurde wie im Kapitel 3.1.1.2 beschrieben durchgeführt.

Die Kurven der Photorheologie Studie - welche in diesem Fall mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm durchgeführt wurde - der gefüllten Diacrylat Hydrogele sind in Abbildung 43 abgebildet.

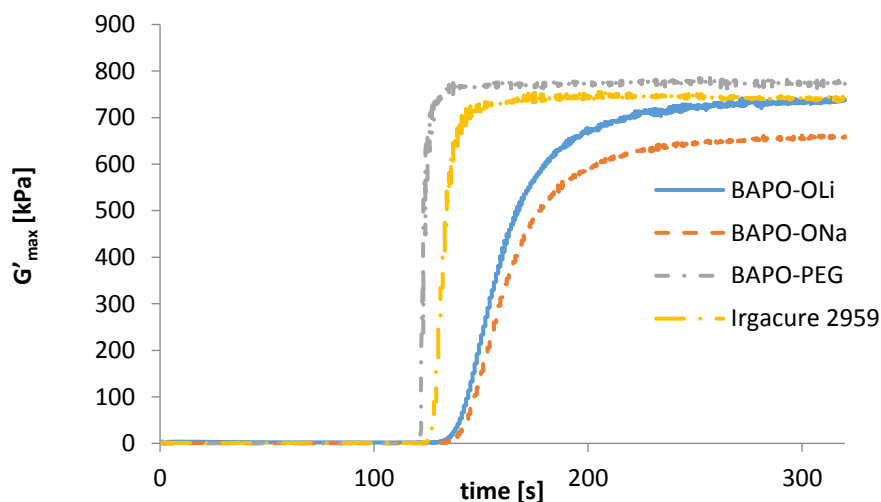


Abbildung 43: Photo-Rheologie Messung der gefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 - 500 nm

Die Abbildung 43 zeigt, dass auch bei den gefüllten Diacrylat Hydrogelen die Formulierung mit BAPO-PEG den steilsten Verlauf gegenüber den anderen drei Kurven aufweist. Dies ist ein Indiz dafür, dass die Formulierung wiederum die höchste Reaktivität von den zu vergleichenden Formulierungen besitzt. Das Speichermodul der vier Formulierungen stellt sich in etwa auf dem gleichen Niveau (G'_{\max} Werte [kPa]: BAPO-PEG = 780; BAPO-OLi = 738, BAPO-ONa = 658 und Irgacure 2959 = 738) ein und somit ist die Stabilität der gefüllten Diacrylat

Allgemeiner Teil

Hydrogele in etwa konstant. Die näheren Ergebnisse der Photo-Rheologie Studie sind in den folgenden Abbildungen angeführt.

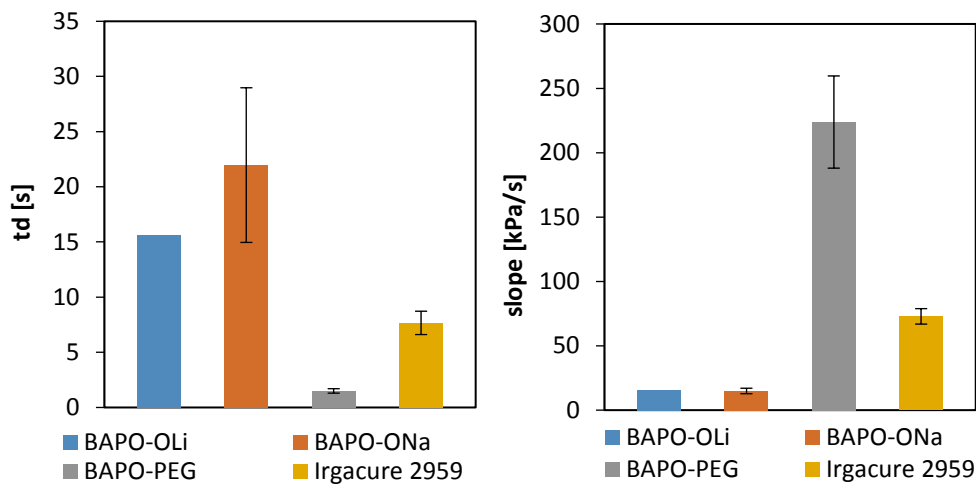


Abbildung 44: Verzögerungszeit (t_d) und Anstieg der Kurve (slope) der jeweiligen Photoinitiatoren (BAPO-OLi, BAPO-ONa, BAPO-PEG und Irgacure 2959) in der Formulierung der gefüllten Diacrylat Hydrogelen bei einer Wellenlänge von 320 - 500 nm

Wie schon aus den Kurvenverläufen zu erkennen war, besitzt die Formulierung mit BAPO-PEG die höchste Reaktivität. Dies zeigt sich auch wieder in Abbildung 44. Die Verzögerungszeit bei der Polymerisation ist wieder die kürzeste und auch der Anstieg der Kurve ist sehr viel rascher gegenüber den anderen Formulierungen.

Da sich bis jetzt die Formulierung mit BAPO-PEG bei den Photo-Rheologie Messungen sowohl bei den ungefüllten als auch bei den gefüllten Diacrylat Hydrogelen als reaktivste herausstellte, wurde für die Untersuchung mit einer Wellenlänge von 460 nm der gefüllten Diacrylat Hydrogelen nur mehr der BAPO-PEG als Photoinitiator verwendet und untersucht.

Um nun festzustellen, ob es einen gravierenden Unterschied zwischen den ungefüllten und den gefüllten Diacrylat Hydrogelen gibt, wurden neben der Kurve der gefüllten Diacrylate Hydrogele auch die Kurve der ungefüllten Diacrylat Hydrogelen in Abbildung 45 angeführt.

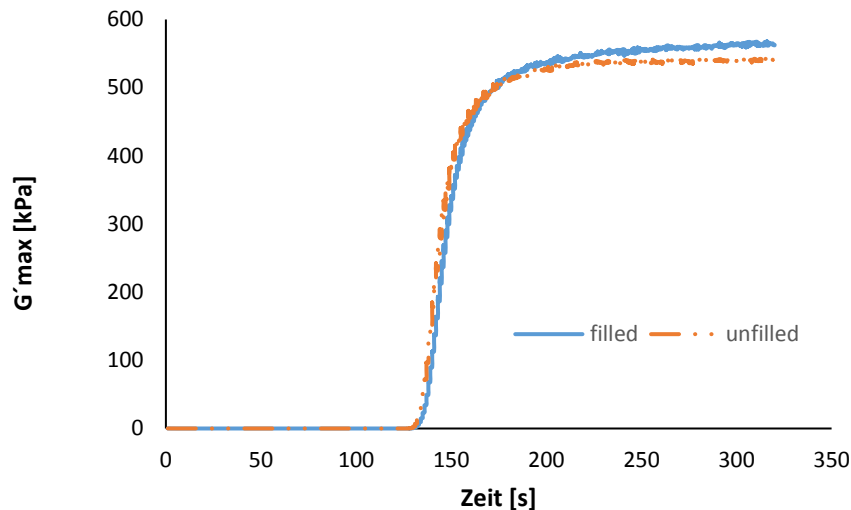


Abbildung 45: Photo-Rheologie Messung der ungefüllten und gefüllten Diacrylat Hydrogel Formulierungen mittels LED-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm

Der Kurvenverlauf zeigt in Abbildung 45, dass es zwischen den beiden Diacrylat Hydrogelen, ungefüllt oder gefüllt, keinen großen Unterschied gibt. Um dies zu bestätigen sind in Abbildung 46 nochmals die Ergebnisse der beiden Diacrylat Hydrogele miteinander verglichen worden.

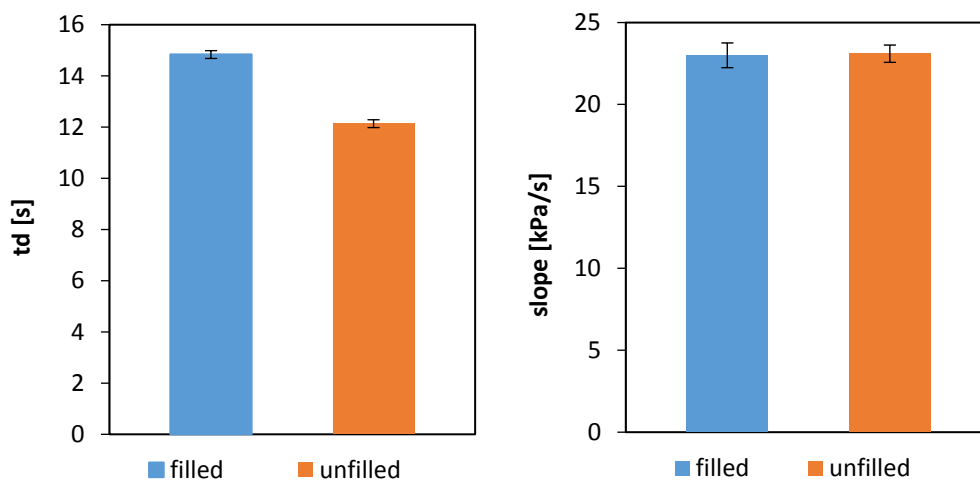


Abbildung 46: Verzögerungszeit (t_d) und Anstieg der Kurve (slope) der Formulierung der gefüllten und ungefüllten Diacrylat Hydrogelen bei einer Wellenlänge von 460 nm

Auch bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse ist kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Systemen zu erkennen. Die Verzögerungszeit ist bei den ungefüllten Diacrylat Hydrogelen geringer. Jedoch ist die Steigung der Kurven in beiden Fällen auf gleichen Niveau. Somit ist die gewünschte Reaktivität und Stabilität der ungefüllten und gefüllten Diacrylat Hydrogelen in beiden Fällen, UV-

Lampe und LED-Lampe, durch die Formulierung mit BAPO-PEG als Photoinitiator gegeben.

3.1.2.3. 3D-Druck und thermische Nachbehandlung

Der 3D-Druck der gefüllten Diacrylat Hydrogele wurde laut Kapitel 3.1.1.3 durchgeführt.

Für den 3D-Druck der gefüllten Diacrylat Hydrogele wurde anstatt von dest. Wasser die wässrige Zirkonia-Kolloid Mischung verwendet. Die Basisformulierung der Hydrogele bestand somit aus 50 % (m/m) Monomerkomponente (PEGDA 700) und aus 50 % (m/m) der wässrigen Zirkonia-Kolloid Mischung. Als Photoinitiator wurde BAPO-PEG verwendet, welcher zusätzlich in einer Konzentration von 5 mmol/L eingesetzt wurde. Die Werte für die Eindringtiefe dieser Formulierung ist in Tabelle 14 gezeigt. Für einen besseren Vergleich wurden zusätzlich die Werte der Eindringtiefe der ungefüllten Diacrylat Formulierungen ohne Absorber angeführt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Eindringversuch der gefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung mittel Zirkonia-Kolloid Mischung; Vergleich zur ungefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung

Belichtungszeit [s]	Schichtdicke	Schichtdicke
	gefüllt [μm]	ungefüllt [μm]
5	200	-
10	270	230
15	300	250

Es zeigt sich, dass durch die Verwendung der wässrigen Zirkonia-Kolloid Mischung sich die Eindringtiefe nur geringfügig reduziert im Vergleich zu ungefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung ohne Absorber.

Für den 3D-Druck wurde nun schlussendlich eine Hydrogelformulierung verwendet, welche aus einer 50 % (m/m) Monomerkomponente (PEGDA 700) und einer 50 % (m/m) wässrigen Komponente (Zirkonia-Kolloid Mischung) bestand. Zusätzlich zu dieser Formulierung wurde BAPO-PEG (5 mmol/L) als

Allgemeiner Teil

Photoinitiator, Disperbyk 199 (10 % (m/m)) als Dispersionsmittel und ZirPro ISO (75 % (m/m)) als Keramik eingesetzt. Diese Keramik wurde von der Lithoz bereitgestellt. Die Ergebnisse der Eindringtiefenbestimmung dieser Suspension sind in der Tabelle 15 angeführt.

Tabelle 15: Eindringversuch der Keramiksuspension mit einem Füllgrad von zusätzlichen 75 % (m/m) Zirkonipulver in der Hydrogelformulierung

Belichtungszeit	Schichtdicke
[s]	[μm]
10	70
13	85
16	124

Es ist deutlich zu erkennen, dass durch die Verwendung von Zirkonipulver in der Formulierung es dazu führt, dass die Schichtdicke sehr stark absinkt im Vergleich zur Formulierung ohne Keramik. Dies kann dadurch erklärt werden, dass das Keramikpulver als zusätzlicher Absorber in der Formulierung wirkt und dadurch die Bestrahlung für die Formulierung zu schwach ist. Es sollten große Zylinder mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Höhe von 4 mm gedruckt werden und kleine Zylinder mit einem Durchmesser von 4 mm und einer Höhe von 4 mm gedruckt werden.

Der 3D-Druck selbst stellte sich jedoch sehr problematisch dar. Da die Suspension in der Wanne vom 3D-Drucker nach einer gewissen Zeit austrocknete und dadurch sich in der Wanne ein fester Keramikfilm bildete. Dadurch konnte der 3D-Druck nicht mit dieser Suspension erfolgreich durchgeführt werden. Dies hat dazu geführt, dass die Basisformulierung von einem Verhältnis (Monomerkomponente zu wässrigen Komponente) von 1:1 auf ein Verhältnis 2:1 und auf ein Verhältnis 1:2 geändert wurde. Damit sollte versucht werden ein austrocknen der Suspension während des 3D-Drucks zu vermeiden. Es wurden zwei Basisformulierungen hergestellt. Die eine Basisformulierung (Formulierung 1) bestand aus 66,6 % (m/m) PEGDA 700 und 33,3 % (m/m) dest Wasser und die andere Basisformulierung (Formulierung 2) aus 33,3 % (m/m) PEGDA 700 und 66,6 % (m/m) dest Wasser. Es wurde in

Allgemeiner Teil

beiden Fällen keine wässrige Zirkonium-Kolloid Mischung verwendet. Es wurde dest. Wasser verwendet, da unklar war wie die zusätzlichen Kolloide der wässrigen Zirkonia-Kolloid Mischung sich auf das System auswirkte. Die weiteren Komponenten für die Herstellung der Formulierung sind in Tabelle 16 angeführt.

Tabelle 16: Konzentration von BAPO-PEG, Dispergiermittel (DisperByk 199) und Zirkonipulver in der gefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung

Formulierung	PI	Dispersions-	Keramik
	BAPO-PEG	mittel	ZrO ₂
	[mmol/L]	[% (m/m)]	[% (m/m)]
1	5	10	70
2	5	5	70

Mit diesen beiden Suspensionen wurden auch wieder die Eindringtiefenbestimmungen durchgeführt und die Ergebnisse sind in der Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse der Eindringversuche der gefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung mit einem Füllgrad von zusätzlich 70 % (m/m) Zirkonipulver

Belichtungszeit	Schichtdicke	Schichtdicke
	Formulierung 1	Formulierung 2
[s]	[µm]	[µm]
8	110	90
10	135	115
12	182	150

Während des Beginnes des 3D-Druckes von der Formulierung 1 konnte dasselbe Problem mit dem Austrocknen der Suspension wie schon beim ersten Druckversuch beobachtet werden. Um dieses Problem zu verringern oder zu eliminieren war es notwendig alle 5 bis 10 min 3 bis 5 Tropfen von dest. Wasser mit Hilfe einer Pipette zur Suspension hinzu zugegeben. Dadurch konnte ein

Allgemeiner Teil

Austrocknen der Suspension verhindert werden und der 3D-Druck konnte erfolgreich durchgeführt werden.

Um nun einen kontinuierlichen Wasserzulauf beim 3D-Druck von der Formulierung 2 gewährleisten zu können und es somit zu keinem Austrocknen der Suspension führt, wurde der Wasserzulauf über eine Infusion gesteuert. Dadurch konnte eine Wasserzulaufzeit von einem Tropfen in zwei Minuten über den gesamten 3D-Druck eingestellt werden und der 3D-Druck war somit erfolgreich. In der Tabelle 18 sind die Daten mit denen die 3D-Drucke durchgeführt wurden angeführt.

Tabelle 18: Druckparameter für den Druck der Zylinder von den gefüllten Diacrylat Hydrogelformulierungen

Schichtdicke	[μ]	25
Lichtintensität	[mW/cm ²]	642
Belichtungszeit	[s]	8
Wartezeit	[s]	4
Aufklappgeschwindigkeit	[Stufen/s]	20
Abklappgeschwindigkeit	[Stufen/s]	20
Gesamtzeit der Schicht	[s]	34

Die erhaltenen Grünkörper wurden anschließend durch Sintern thermisch behandelt. Dazu wurden die Grünkörper in einen Ofen gestellt und mittels Vorsinterung bei einer Temperatur von 500 °C die Lösungsmittel in den keramischen Grünkörpern entfernt. Im zweiten Schritt wurde der Ofen auf eine Temperatur von 1450 °C aufgeheizt und bei dieser Temperatur für 2 Stunden gehalten. Somit wurden lösungsmittelfreie und kompakte Keramikbauteile erhalten. Das Temperaturprofil, welches speziell in diesem Falle angewendet wurde, ist in Abbildung 47 gezeigt.

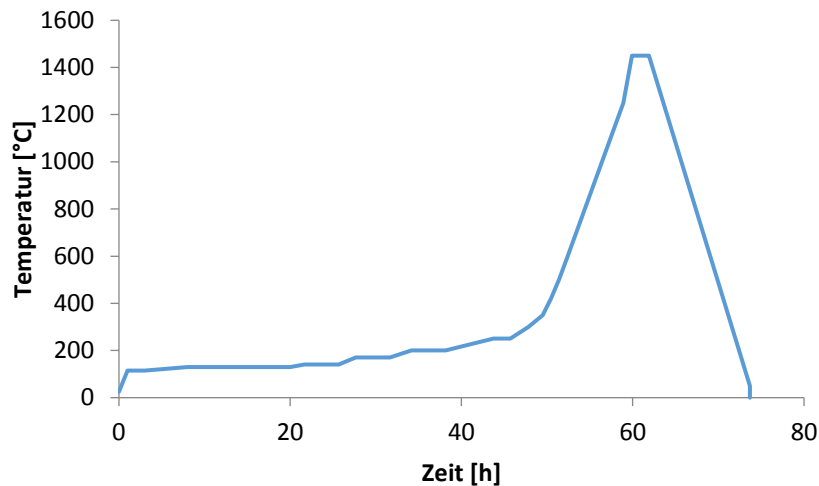


Abbildung 47: Temperaturprofil für das Sintern von Zirkoniabauteilen

Zu Beginn des Sinterprozesses wird die Sintertertemperatur langsam erhöht. In dieser Zeit zeigt sich die größte Schrumpfung durch entfernen des Lösungsmittels, welches noch in den Grünlingen nach dem Drucken vorhanden ist.⁶⁷ Danach steigt die Sintertertemperatur sehr stark an und die Verdichtung des Bauteiles und dessen Gefüge findet statt. Danach wird die Sintertertemperatur für mehrere Stunden wieder langsam heruntergekühlt um etwaige Spannungen in den Bauteilen zu verhindern. Schematisch ist der Sinterprozess in der Abbildung 48 gezeigt.

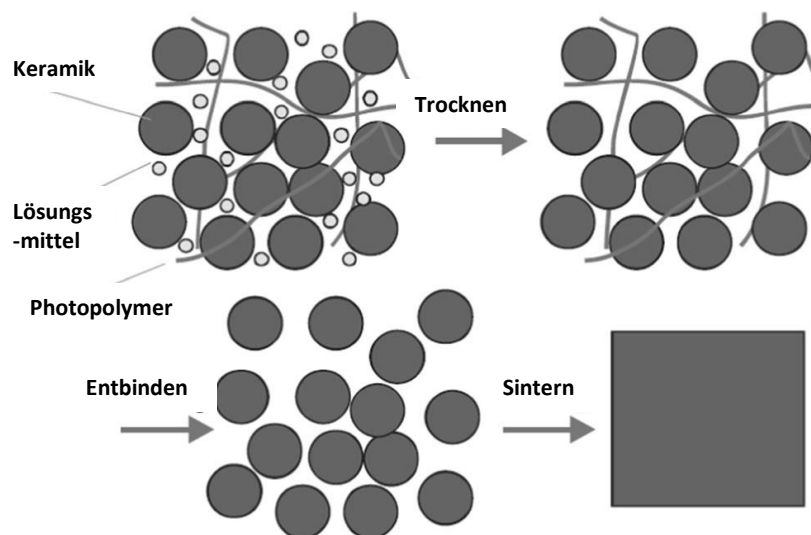


Abbildung 48: Schematischer Verlauf der thermischen Behandlung vom keramischen Grünkörper nach dem Drucken bis hin zum gesinterten Keramikbauteil⁵²

Allgemeiner Teil

Die durch den Sinterprozess erhaltenen keramischen Bauteile sind in der Abbildung 49 gezeigt.



Abbildung 49: Gesinterte Bauteile der Formulierung 1 (Verhältnis Monomer:Wasser – 2:1) und der Formulierung 2 (Verhältnis Monomer:Wasser – 1:2)

Aus der Abbildung 49 ist deutlich zu erkennen, dass die gesinterten Bauteile der Formulierung 1 eine nicht kontinuierliche und schichtförmige Struktur aufweisen gegenüber den gesinterten Bauteilen der Formulierung 2. Durchaus die unterschiedlichen Arten zur Vermeidung der Austrocknung der Suspension in der Wanne des 3D-Drucker kann hier eine Rolle spielen. Die Abmessungen der jeweiligen gesinterten Bauteile sind in Tabelle 19 gezeigt.

Tabelle 19: Abmessungen der Grünkörper vor dem Sintern und Abmessungen der gesinterten Bauteile

Bauteile der Formulierung 1 & 2	Durchmesser [mm]	Höhe [mm]
Grünkörper Groß	6	4
Gesintert Groß	4,5 ± 0,1	3,4 ± 0,1
Grünkörper Klein	4	4
Gesintert Klein	3,0 ± 0,1	3,5 ± 0,1

Um eine bessere Aussage über das Gefüge der gesinterten Bauteile treffen zu können wurden Rasterelektronenmessungen (REM) durchgeführt. Dazu wurden die Bauteile zerbrochen und die Bruchstellen analysiert. Eine Auswahl der aufgenommenen Bilder sind in den folgenden Abbildungen angeführt.

Allgemeiner Teil

Neben den gesinterten Bauteilen aus den Hydrogelformulierungen wurden zusätzlich noch zwei weitere gesinterte Bauteile mittels REM untersucht. Diese Bauteile wurden von der Firma Lithoz bereitgestellt und hatten einen Füllgrad von 37,5 Vol% an Zirkonipulver und einen Füllgrad von 42 Vol%. Diese Proben dienten als Referenz und sind in Abbildung 50 abgebildet.

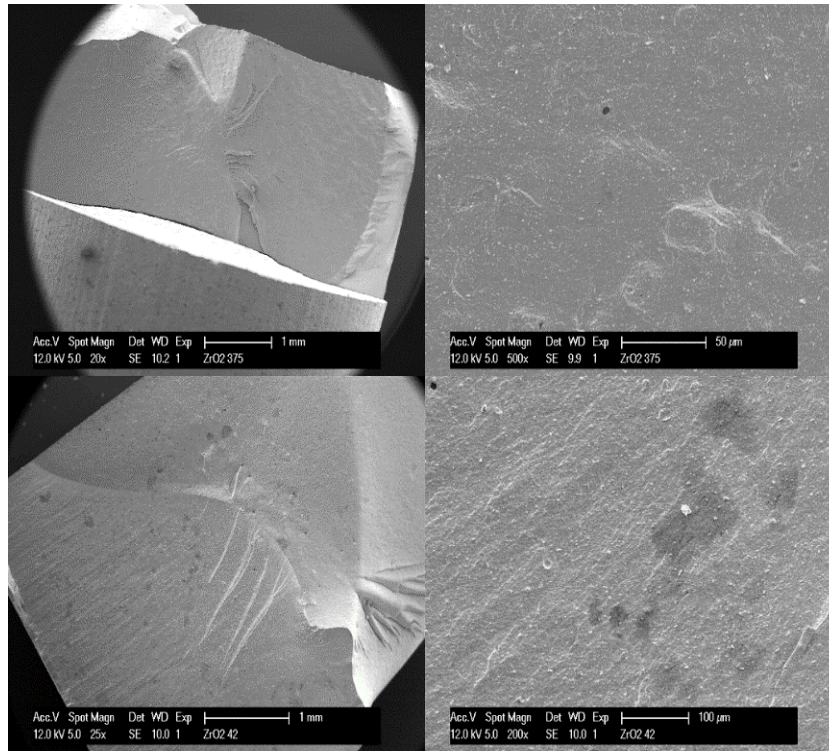


Abbildung 50: REM-Bilder der ZrO₂ Proben der Firma Lithoz mit unterschiedlichen Vergrößerungen; oben Proben mit einem Füllgrad von 37,5 Vol% ZrO₂; unten Proben mit einem Füllgrad von 42 Vol% ZrO₂

Es ist deutlich zu sehen, dass die beiden Referenzbauteile eine dichte und kompakte Struktur aufweisen, da in den Bildern keine etwaigen Fehlstellen oder Luft einschüsse zu erkennen sind. In der folgenden Abbildung 51 sind die großen Bauteile der Formulierung 1, welche ein Verhältnis von Monomer zu wässriger Komponente 2:1 besaß, oben dargestellt. Weiterst sind auch die großen Bauteile der Formulierung 2, welche ein Verhältnis 1:2 besaßen, abgebildet.

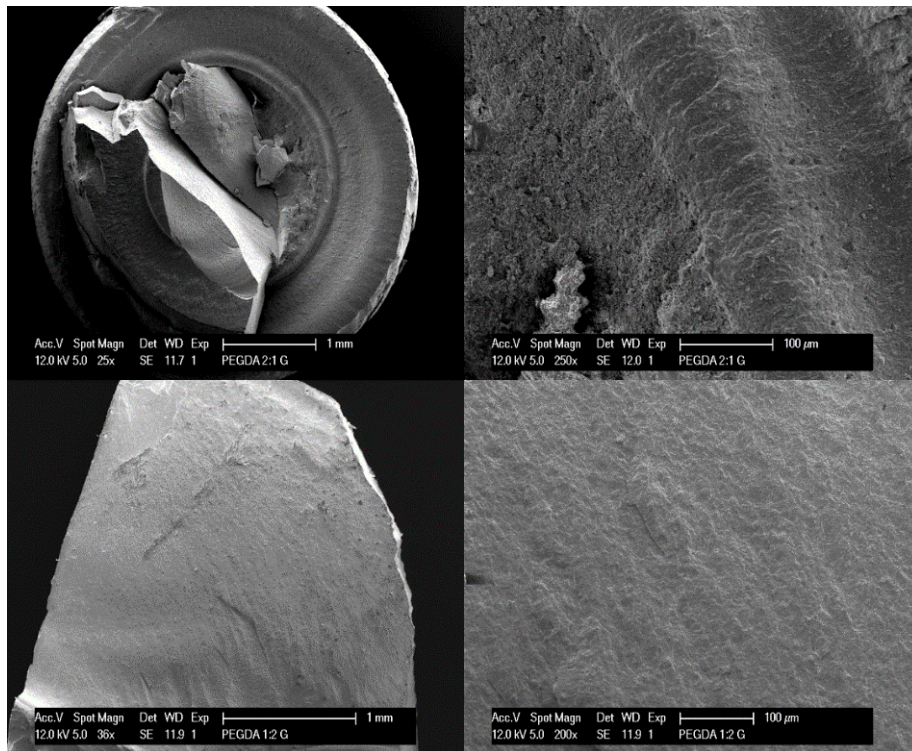


Abbildung 51: REM-Abbildungen der großen gesinterten Bauteile in verschiedenen Auflösungen; oben Formulierung 1 (Verhältnis Monomer: Wasser - 2:1); unten Formulierung 2 (Verhältnis Monomer: Wasser - 1:2)

Es ist deutlich zu erkennen, dass das Bauteile der Formulierung 1 (oben) in Schichtrichtung gebrochen ist. Dies ist ein Indiz dafür, dass das Netzwerk dieser Probe sehr spröde war. Auch wenn man sich das Gefüge anschaut ist gut zu erkennen, dass dieses sehr diskontinuierlich erscheint und Risse aufweist. Die schwarzen Bereiche im Gefüge deuten auf Lufteinschlüsse im Bauteil hin. Hingegen zeigen die Bauteile der Formulierung 2 (unten) ein sehr einheitliches Gefüge und weisen auch keine Lufteinschlüsse auf. Die Bruchstelle verlief im Gegensatz auch nicht in der Schichtrichtung sondern Diagonal durch das gesamte Bauteil.

Die kleinen gesinterten Bauteile der beiden Formulierungen sind in der Abbildung 52 gezeigt. Die Bauteile der Formulierung 1 (Verhältnis 2:1) sind wiederum oben angeführt und die Bauteile der Formulierung 2 (Verhältnis 1:2) sind unten angeführt.

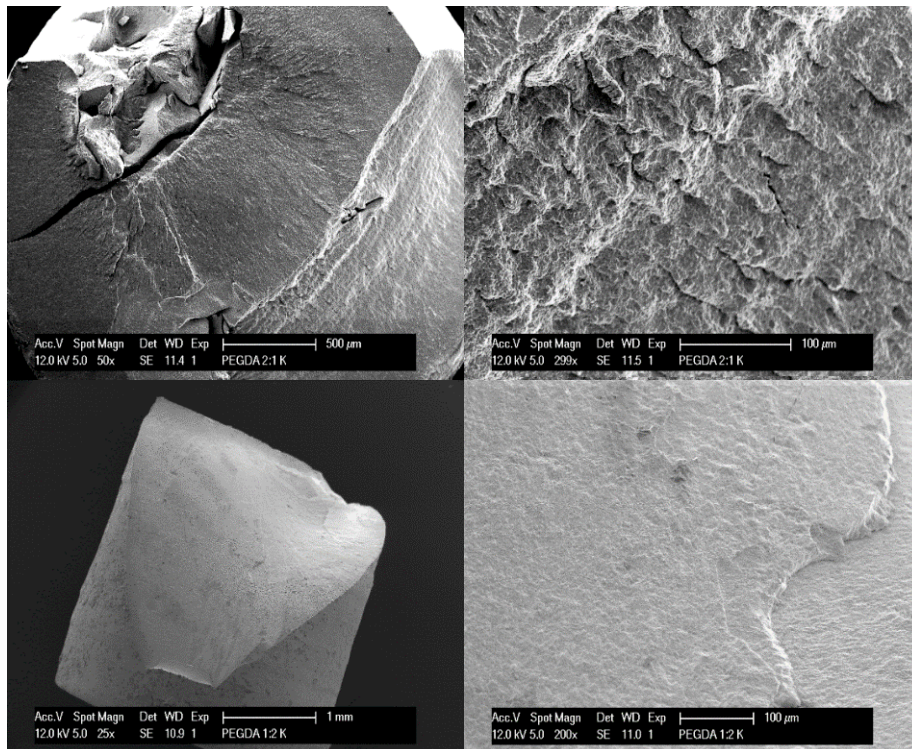


Abbildung 52: REM-Abbildungen der kleinen gesinterten Bauteile in verschiedenen Auflösungen; oben Formulierung 1 (Verhältnis Monomer: Wasser - 2:1); unten Formulierung 2 (Verhältnis Monomer: Wasser - 1:2)

Auch bei den kleinen Bauteilen der Formulierung 1 (oben) verlief die Bruchstelle wieder in der Schichtrichtung und die Bauteile brachen sehr einfach. Auch das Gefüge zeigte wieder einen diskontinuierlichen Verlauf mit einer noch höheren Anzahl an Rissen und Fehlstellen. Bei den kleinen Bauteilen der Formulierung 2 verlief die Bruchstelle wieder Diagonal durch das gesamte Bauteil und auch das Gefüge des Bauteiles hatte eine dichte und kompakte Struktur.

Alles in allem konnte mit der Formulierung 2 ein dichtes und kompaktes Bauteil nach dem Sintern erzielt werden, welche von der Struktur und dem Bruchverhalten den bereits von der Firma Lithoz bekannten Bauteilen sehr ähnlich war.

Mit diesen Erkenntnissen, dass ein erfolgreicher Druck nur mit kontinuierlicher Wasserzufuhr möglich ist und auch die Struktur sowie das Gefüge dadurch besser erscheint, wurde nochmals ein 3D-Druck von der wässrigen Zirkonia-Kolloid Mischung, welche als wässrige Komponente diente, durchgeführt. Die Basisformulierung bestand aus 50 % (m/m) PEGDA 700 und 50 % (m/m)

Allgemeiner Teil

wässriger Zirkonia-Kolloid Mischung. Es wurde dieses Mischungsverhältnis gewählt, da die bisherigen Versuche ausschließlich mit diesem Verhältnis durchgeführt worden sind. Zusätzlich wurden 5 mmol/L BAPO-PEG, 5 % (m/m) Disperbyk 199 und 65 % (m/m) Zr₂O verwendet. Es wurde eine kontinuierliche Wasserrate von 2 Tropfen pro Minute eingestellt um ein Austrocknen der Suspension zu vermeiden. Die gesinterten Bauteile sind in Abbildung 53 gezeigt.



Abbildung 53: Gesinterte Bauteile der gefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung mit einem Monomer: Wasser Verhältnis – 1:1

In der Abbildung zeigen die Bauteile wiederum eine gewisse Schichtstruktur auf. Das könnte bedeuten, dass die Wasserzufuhr während des 3D-Druckes nicht konstant genug war. Jedoch konnte der 3D-Druck erfolgreich durchgeführt werden. Die Abmessungen der Bauteile (ungesintert/ gesintert) sind in der Tabelle 20 angeführt.

Tabelle 20: Abmessungen der gesinterten Bauteile der gefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung mit einem Monomer: Wasser Verhältnis – 1:1

Bauteile der Zirkonia-Kolloid Formulierung	Durchmesser [mm]	Höhe [mm]
Grünkörper Klein	4	4
Gesintert Klein	2,3 ± 0,1	2,6 ± 0,1

Allgemeiner Teil

Von diesen Bauteilen konnten keine REM-Messungen durchgeführt werden, da diese schon bei der Herstellung der Bruchstelle nicht stabil waren. Dies deutet darauf hin, dass der Druckversuch zwar funktionierte und erfolgreich war, jedoch die Bauteile nach dem Sinterprozess sehr spröde waren.

4. Entwicklung von Biomaterialien auf Basis gefüllter Hydrogele

Wie in Kapitel 2 beschrieben wurde für die Herstellung der Keramiken aus Zirkonia als Monomer ein Acrylat verwendet. Acrylate zeigen eine hohe Reaktivität, besitzen jedoch eine erhebliche Tendenz von Michael Addition Reaktionen mit Aminogruppen von Proteinen. Aus diesem Grund weisen Acrylate eine hohe Toxizität auf und sind deswegen nicht für biokompatible Anwendungen geeignet.⁶⁸ Somit musste für die biokompatiblen und bioabbaubaren Hydrogelen ein anderes Monomer zum Einsatz kommen. Auf Grund dieser bekannten Probleme mit der Biokompatibilität sind aus der Literatur Alternativen bekannt wie Vinylcarbonate, Vinylcarbamate oder Vinylester.^{29-30, 55-56} Der Nachteil jedoch bei diesen Monomerklassen ist, dass diese eine wesentlich geringere Reaktivität im Vergleich zu den Acrylaten aufweisen. Laut Literatur konnte jedoch die Reaktivität durch den Einsatz der Thiol-En Chemie deutlich erhöht werden und somit stellen sie eine Alternative zu den Acrylaten dar.³¹ Poly(ethylenglykol) (PEG) ist ein wasserlösliches Polymer, welches bevorzugt im biomedizinischen Bereich zum Einsatz kommt.²⁷ Reaktive Gruppen wie Acrylate oder Methacrylate können jedoch einfach eingebaut werden. Durch Variation der PEG Kettenlänge können unterschiedliche mechanische Eigenschaften eingestellt werden.⁶⁹ Die PEG Ketten können nicht nur mit Acrylaten oder Methacrylaten modifiziert werden sondern auch mit Vinylestergruppen wie z.B. Divinyladipate (DVA).⁷⁰ Um schlussendlich einen geeignetes Vinylmonomer zu erhalten musste dieses synthetisiert werden.

4.1. Synthese von wasserlöslichen Divinylester

Um die Biokompatibilität von Hydrogelen als Material für biomedizinische Anwendungen zu erhöhen, war es notwendig ein Monomer auf Vinylesterbasis zu synthetisieren. Im Generellen besitzen Vinylester eine extrem geringe Toxizität und eine gute biologische Abbaubarkeit.²⁹ Sie zeigen jedoch auch eine sehr geringe Reaktivität im Vergleich zu den Monomeren auf Acrylatbasis, vor allem in Gegenwart von PEG Einheiten.²⁷ Nur wenige Monomere auf Vinylesterbasis sind kommerziell erhältlich. Als Beispiel kann hier Divinyladipat (DVA) genannt werden, welches für die Produktion von Biomaterialien verwendet

wird.⁷⁰ Das Problem dabei, ist jedoch, dass dieses hydrophobe Monomer nicht für die Herstellung von Hydrogelen geeignet ist. So war es schlussendlich notwendig neue alternative vinyl esterbasierende Monomere zu synthetisieren. Dazu sind in der Literatur enzymkatalysierte Reaktionen bekannt.⁷¹⁻⁷³

Laut Kwang Su Seo ist es möglich die Kettenenden von Polyethylenglycol (PEG) enzymkatalysiert unter lösungsmittelfreien Bedingungen zu funktionalisieren.⁷⁴ Es wurde in der Literatur gezeigt, dass die Enzymkatalyse in organischen Reaktionen, welche kleine Moleküle beinhalteten, sehr effektiv ist. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionen, welche mittels verschiedenen Katalysatoren durchgeführt worden sind, mit Enzymkatalysatoren am schnellsten erzielt worden sind. Beispielsweise eine Umesterung mittels *Candida antarctica* lipase B (CALB) konnte mit 100 % Umsatz in zwei Stunden am schnellsten erreicht werden.⁷⁵ Deswegen stellte sich die CALB als geeigneter Katalysator für die Reaktion von DVA und PEG dar. Im speziellen PEG's, welche ein geringes Molekulargewicht besitzen können bei einer Temperatur von 50 °C verflüssigt und durch Umesterung von Vinylestern innerhalb von vier Stunden und Stickstoffatmosphäre quantitativ ohne Lösungsmittel funktionalisiert werden.⁷⁶⁻⁷⁸

In Abbildung 54 ist der schematische Reaktionsweg der Synthese von Poly(ethylenglycol)divinyladipat (PEGDVA) dargestellt.

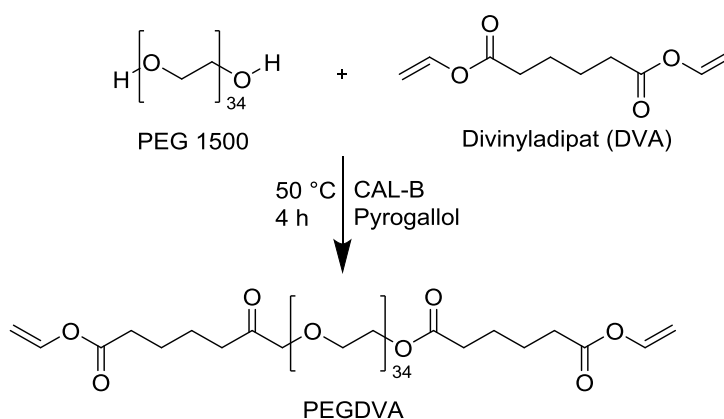


Abbildung 54: Synthese von PEG 1500 und DVA zu einem wasserlöslichen Divinylester PEGDVA

PEG 1500 [1 äq.] reagierte mit DVA [20 äq.] in Gegenwart von CALB [0,0006 äq.] und Pyrogallol, welches als Stabilisator diente, für vier Stunden bei 50 °C. Nach dieser Reaktionszeit von vier Stunden wurde die CALB abfiltriert und die

Reaktionslösung auf kalten Diethylether gegossen. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus, welcher mittels Zentrifuge abzentrifugiert und anschließend an der Hochvakuumpumpe für zwei Stunden trocken gesaugt wurde. Charakterisiert wurde das Produkt mittels $^1\text{H-NMR}$ und GPC (Gel Permeations Chromatographie). Für die Bestimmung des Molekulargewichtes wurde eine GPC Messung durchgeführt. Dazu wurde eine Probe mit einer Konzentration von 1 ml/mg hergestellt. Als Lösungsmittel konnte THF verwendet werden. Die Messung wurde mit Malvern Viscotek TDA durchgeführt. Es wurde eine Flussrate von 0,8 ml/min eingestellt und als Standard diente Polystyrol universal calibration. Die Probe wurde mit Styragel 0,5 THF 7,8 x 300 mm Säule (Molekulargewichtsbereich 0 – 1 K), Styragel 3 THF 7,8 x 300 mm Säule (Molekulargewichtsbereich 500 – 30 K) und Styragel 4 THF 7,8 x 300 mm Säule (Molekulargewichtsbereich 5 – 600 K) getrennt. Die Ausbeute von PEGDVA betrug 72,4 %.

4.2. Hydrogel Formulierung basierend auf Vinylester

Für wässrige Systeme und somit auch für Hydrogele ist die Auswahl der wasserlöslichen Photoinitiatoren sehr stark eingeschränkt. Der am häufigsten eingesetzte wasserlösliche Photoinitiator, welcher auch kommerziell erhältlich ist, ist der Irgacure 2959.^{57, 79} Für den 3D-Druck ist der limitierende Faktor, dass Irgacure 2959 bei einer Wellenlänge von 460 nm nicht mehr reaktiv ist. Da das Absorptionsmaximum vom Irgacure 2959 bei einer Wellenlänge von 385 nm und somit nicht mit dem Absorptionsspektrum mit dem 3D überlagert (460 nm).⁵⁷⁻⁵⁸

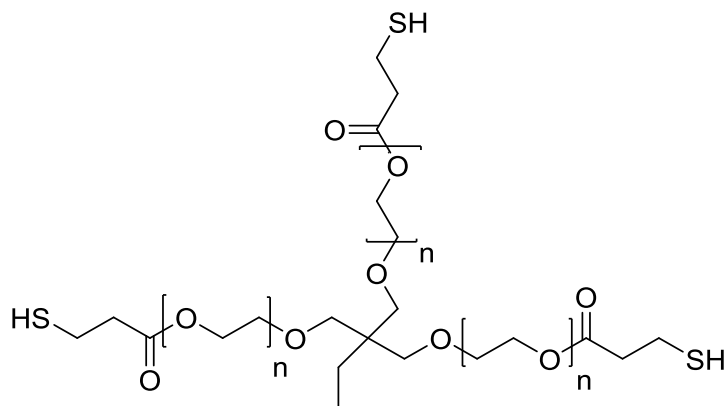
Auf Grund der geringen Anzahl von wasserlöslichen Photoinitiatoren können laut Literatur alternativ dazu wasserunlösliche Photoinitiatoren in organischen Lösungsmitteln gelöst und deren wasserlöslichen Derivate durch aufwendige Synthesen hergestellt werden.⁸⁰⁻⁸³

Mit diesen wasserdispergierbaren Photoinitiatoren war es nun möglich weitere verschiedene Formulierungen zusätzlich zum BAPO-PEG für die biokompatiblen Vinylester Hydrogelformulierungen herzustellen.

Für die Formulierung der ungefüllten Vinylester Hydrogele wurde das synthetisierte PEGDVA als Monomerkomponente verwendet. In diesem Fall

Allgemeiner Teil

bestand die organische Komponente dieser Formulierung nicht nur aus der Monomerkomponente sondern aufgrund der niedrigen Reaktivität der Vinylester wurde zusätzlich neben PEGDVA ein Thiol verwendet.³⁰⁻³¹ Es wurde ein ethoxiliertes Trimethylpropan Tri(3-mercaptopropionat) 1300 [ETTMP 1300] verwendet. Die Struktur ist in Abbildung 55 gezeigt.



n=7 Ethoxiliertes Trimethylolpropanetri(3-mercaptopropionate) $M_n = 1300$ g/mol (**ETTMP1300**)

Abbildung 55: Struktur des eingesetzten Thiols (ETTMP) um die Reaktivität des Vinylesters zu steigern

Somit bestand die organische Komponente der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen aus PEGDVA und verschiedenen Konzentrationen an ETTMP. Für die Verwendung des ETTMP wurde das Thiol-En Verhältnis zwischen PEGDVA und ETTMP berücksichtigt. Die jeweils eingesetzten Konzentrationen an ETTMP sind in der folgenden Tabelle 21 angeführt.

Tabelle 21: Verschiedene Konzentrationen von ETTMP in mol% in den jeweiligen Formulierungen

Formulation	ETTMP [mol%]
1	0
2	10
3	20
4	30
5	40
6	50
7	60

Allgemeiner Teil

Die Basisformulierung bestand aus 50 % (m/m) Monomerkomponente (PEGDVA und ETTMP) und 50 % (m/m) dest. Wasser. Zusätzlich wurden als Photoinitiator BAPO-PEG und Ivocerin Nanopartikel eingesetzt. Die Konzentrationen der beiden Photoinitiatoren sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Konzentrationen der jeweiligen Photoinitiatoren welche für die ungefüllte Vinylester Hydrogel Formulierungen verwendet wurden

Photoinitiator	Konzentration [mmol/L]
BAPO-PEG	5
Ivocerin Kolloid (6A)	2

4.2.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC

Die Photo-DSC Messungen wurden nach dem Prinzip wie im Kapitel 3.1.1.1 durchgeführt und ausgewertet. Als $\Delta H_{0,P}$ wurde für den Divinylester ein Wert von 171 kJ/mol aus der Literatur angenommen.⁶⁴

Zu Beginn der Photo-DSC Studie wurde untersucht, ob die ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen überhaupt polymerisierbar sind und es wurde kein Thiol hinzugegeben. Dazu wurde eine Formulierung mit 50 % (m/m) PEGDVA und 50 % (m/m) dest. Wasser hergestellt. Zusätzlich wurden die BAPO-Salze (BAPO-PEG, BAPO-OLi und BAPO-ONa) und Irgacure 2959 als Initiatorsysteme verwendet. Die Kurven der Photo-DSC Messungen sind in Abbildung 56 gezeigt.

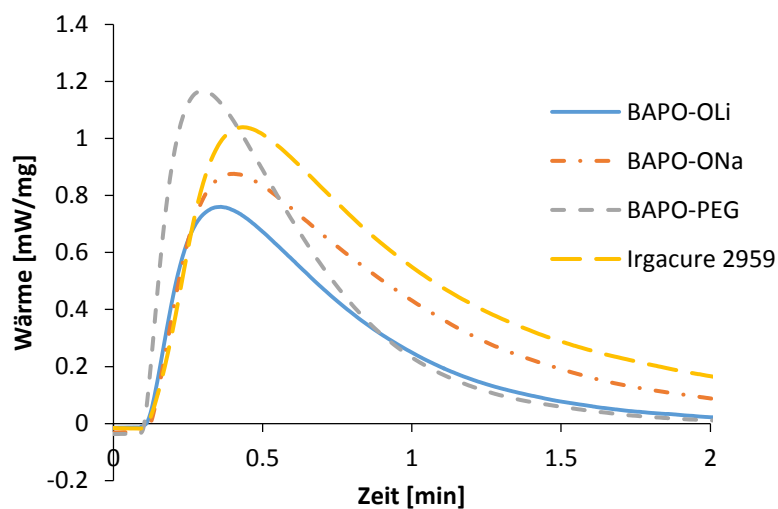


Abbildung 56: Photo-DSC Messung der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm;

Allgemeiner Teil

Es ist klar und deutlich zu erkennen, dass die Reaktivität der ungefüllten Vinylester Hydrogelen sehr viel niedriger ist gegenüber den ungefüllten Diacrylat Hydrogelen. Jedoch zeigt Abbildung 56 auch wieder, dass die höchste Reaktivität bei den ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mittels BAPO-PEG als Photoinitiator erreicht wird. Das kann dadurch gezeigt werden, dass der Wert für t_{max} kleiner ist im Gegensatz zu den anderen Initiatorsystemen. Aber auch auf Grund des R_P Wertes, welcher gegenüber den anderen Initiatorsystemen höher ist. Die genaueren Ergebnisse dieser Messserie sind in Tabelle 23 angeführt.

Tabelle 23: Ergebnisse der Photo-DSC Messungen (t_{max} , DBC und t_{95}) der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm

Photoinitiator	320-500 nm			
	t_{max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	R_P [mol/Ls]
BAPO-PEG	19	54	42	0,007
BAPO-OLi	23	52	108	0,005
BAPO-ONa	24	62	170	0,005
Irgacure 2959	28	68	156	0,006

Um das Reaktivitätsverhalten der ungefüllten Vinylester Formulierungen durch die Zugabe von Thiol zu untersuchen, wurden eine Photo-DSC Studie mit unterschiedlichen Konzentrationen an Thiol durchgeführt. Die Photo-DSC Studien wurden bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm und 460 nm durchgeführt (siehe. Abbildung 57 und Abbildung 58).

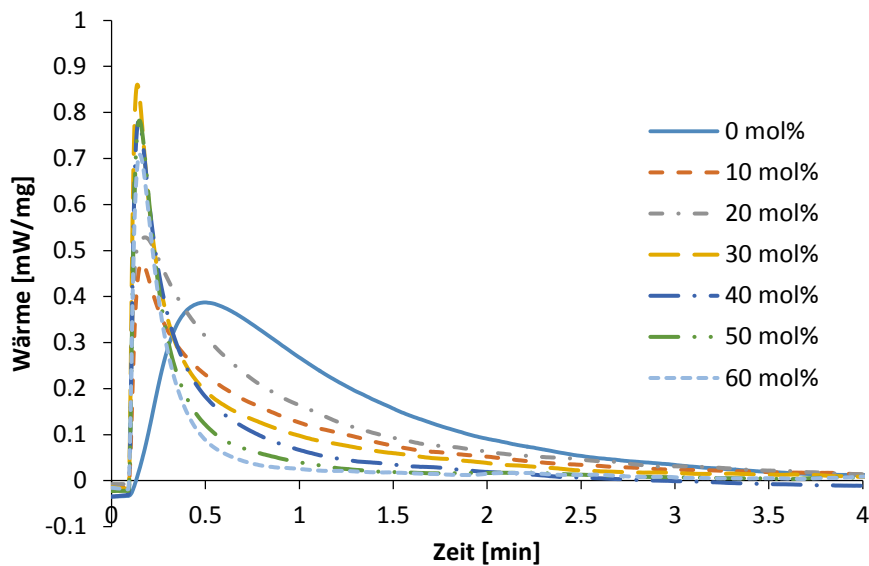


Abbildung 57: Photo-DSC Messung der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mit einer Wellenlänge von 320 – 500 nm; Auswirkungen verschiedener Konzentrationen (mol%) an Thiol

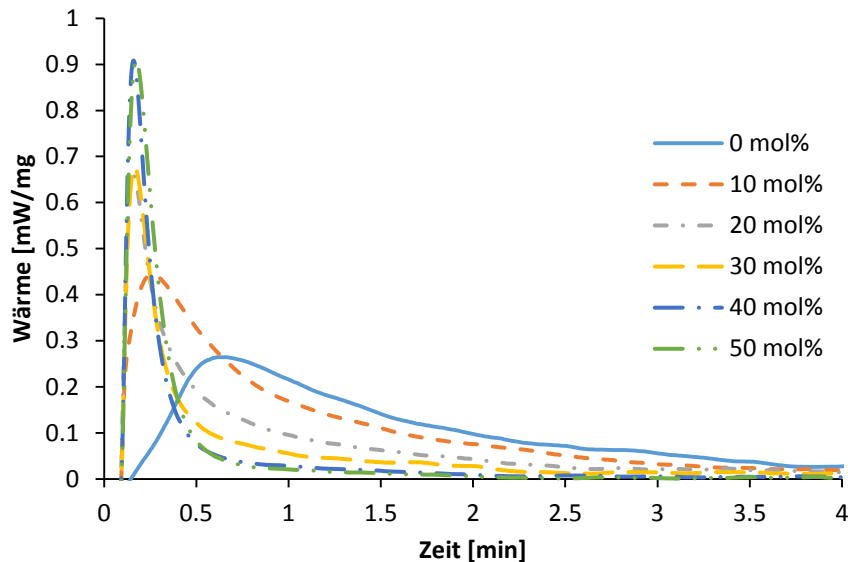


Abbildung 58: Photo-DSC Messung der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mittels LED-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm; Auswirkungen verschiedener Konzentrationen (mol%) an Thiol

In beiden Fällen ist ein deutlicher Anstieg der frei werdenden Wärmemenge bei der Polymerisation mit zunehmender Menge an verwendetem Thiol zu erkennen. Zusätzlich steigt die Reaktivität der ungefüllten Vinylester Hydrogelen mit zunehmender Thiolmenge in der Formulierung stark an. Dies kann durch den steilen Kurvenverlauf beobachtet werden. Im Falle von 0 mol% Thiol steigt die Kurve sehr langsam an und ist sehr weit nach rechts verschoben. Auch in den Ergebnissen, welche in Tabelle 24 zu sehen sind, zeigt sich dies wieder. Es wird

Allgemeiner Teil

deutlich, dass die Polymerisation mittels Thiol um ein Drittel im Falle der UV-Lampe und um etwa ein Viertel im Falle der LED-Lampe schneller verläuft verglichen zu ohne Thiol in der Formulierung. Die konnte durch den Vergleich der Werte t_{max} und t_{95} gezeigt werden.

Tabelle 24: Ergebnisse der Photo-DSC Messungen (t_{max} , DBC und t_{95}) der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm und 460 nm; * Konnte kein DBC berechnet werden (Reaktionsmischung)

Konz. ETTMP [mol%]	320 – 500 nm			460 nm		
	t_{max} [s]	DBC [%]	t_{95} [s]	t_{max} [s]	DBC [%]	t_{95} [s]
0	30	30	158	38	30	197
10	9	-*	184	16	-*	177
20	11	-*	168	9	-*	158
30	8	-*	171	10	-*	127
40	9	-*	151	10	-*	83
50	9	-*	130	10	-*	88

Die Ergebnisse der Charakterisierung mittels Photo-DSC der Ivocerin Nanopartikel in den ungefüllten Vinylester Formulierungen sind in Abbildung 59 gezeigt.

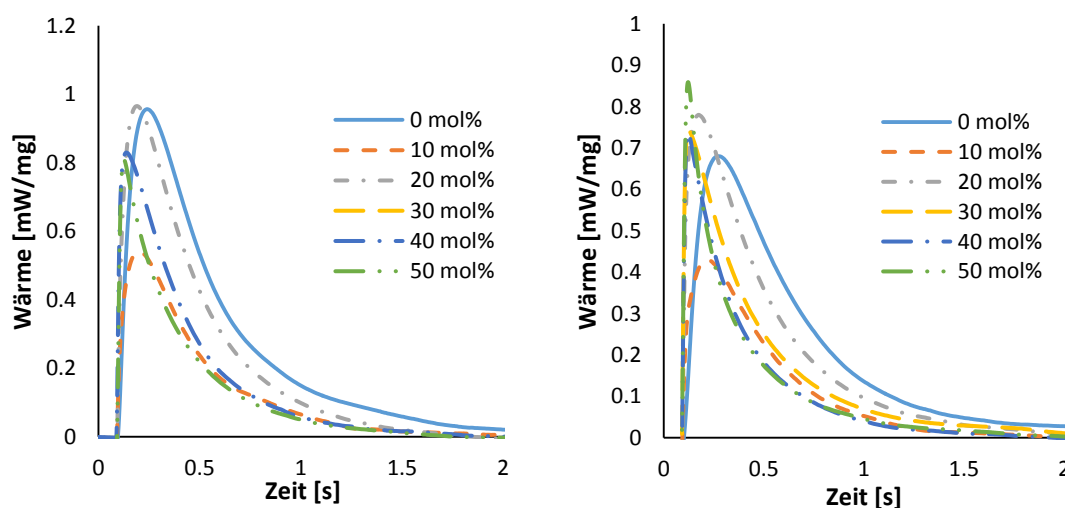


Abbildung 59: Photo-DSC Kurven bei einer Wellenlänge von 320 – 500 und 460 nm für die Ivocerin Kolloide für ungefüllte Vinylester Hydrogele

Allgemeiner Teil

In Abbildung 59 ist zu erkennen, dass sowohl bei der Photo-DSC Studie mittels UV-Lampe als auch bei der Studie mittels LED-Lampe die Reaktivität mit zunehmenden Thiol Konzentration ansteigt. Dies wird deutlich durch die immer steiler werdenden Kurvenverläufe. Bei der Messung mit einer Wellenlänge von 460 nm steigt auch die freiwerdende Polymerisationswärme mit zunehmender Thiolkonzentration an. In Tabelle 25 sind die jeweiligen Ergebnisse der einzelnen Photo-DSC Studien angeführt.

Tabelle 25: Ergebnisse der Photo-DSC Messungen (t_{max} , DBC und t_{95}) der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen bei einer Wellenlänge von 320 – 500 und 460 nm für die Ivocerin Kolloide; * DBC Konnte nicht berechnet werden (Reaktionsmischung)

Konzentration ETTMP [mol%]	320 – 500 nm			460 nm		
	t_{max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]	t_{max} [s]	DBC [%]	$t_{95\%}$ [s]
0	13	31	86	16	26	106
10	11	-*	105	12	-*	56
20	11	-*	66	11	-*	93
30	10	-*	87	8	-*	121
40	9	-*	86	8	-*	67
50	7	-*	69	8	-*	73

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Reaktivität der Formulierungen mit steigender Thiol Konzentration immer mehr zunimmt. Die Messwerte von t_{max} können somit im Falle der LED-Lampe (460 nm) halbiert werden.

Durch die Charakterisierung mittels Photo-DSC konnte eindeutig gezeigt werden, dass die beiden Initiatorsysteme (BAPO-PEG bzw. Ivocerin Kolloide) für ungefüllte Vinylester Formulierungen funktionieren. Jedoch wurde festgestellt, dass die Reaktivität für Ivocerin Kolloide als Photoinitiator viel größer ist im Vergleich zum BAPO-PEG für die Formulierung ohne Thiol. Durch die Zugabe von Thiol in die Formulierung konnte die Reaktivität für BAPO-PEG auf das gleiche Niveau gesteigert werden wie die Reaktivität der Ivocerin Kolloide. Dies konnte vor allem bei den Werten für t_{max} in beiden Messserien bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm und 460 nm beobachtet werden.

4.2.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie

Die Charakterisierung sowie die Auswertung der ungefüllten Hydrogel-Formulierungen mittels Photo-Rheologie wurde nach dem Prinzip, welches in Kapitel 3.1.1.2 beschrieben wurde durchgeführt.

Die ungefüllten Vinylester Hydrogele wurden zum einen mit der UV-Lampe (320 – 500 nm) und zum anderen mit der LED-Lampe (460 nm) untersucht. Die Bestrahlungsdauer betrug 200 s. Als Photoinitiator diente bei diesen Messungen BAPO-PEG. Da die allgemein schlechte Reaktivität der Vinylester bekannter Weise durch Thiol-En Chemie erhöht werden kann, wurde bei dieser Photo-Rheologie Studie die Auswirkungen unterschiedlicher Konzentrationen von Thiol in der Formulierung untersucht (Abbildung 60).

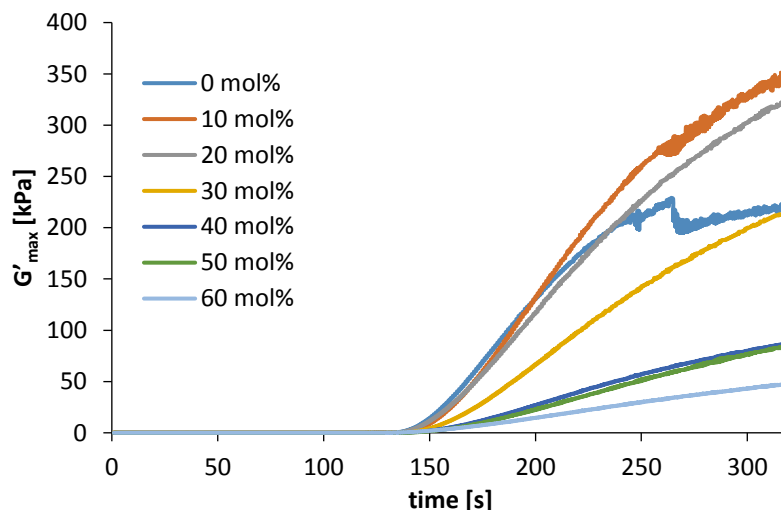


Abbildung 60: Photo-Rheologie Messung der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an ETTMP mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 - 500 nm

Es ist zu erkennen, dass die Bestrahlungsdauer von 200 s zu kurz gewählt war. Jedoch wurde dieses Programm als Standardprogramm verwendet und um die einzelnen Messungen besser miteinander vergleichen zu können beibehalten. Es konnte trotzdem der gewünschte Effekt durch die Zugabe von Thiol beobachtet werden. Durch die Zugabe von verschiedenen Thiolkonzentrationen zu der Formulierung, ist in Abbildung 60 zu erkennen, dass die Kurven mit 10 und 20 mol% Thiol einen höheren Verlauf aufweisen gegenüber dem Kurvenverlauf der Formulierung ohne Thiol. Diese zeigt jedoch auch einen

Allgemeiner Teil

Delaminierungseffekt, wodurch nicht das maximale Speichermodul erreicht wird. Außerdem erkennt man, dass die Kurven mit zunehmender Thiol Konzentration immer flacher werden. Dies ist ein Indiz dafür dass mit steigender Thiol Konzentration die ungefüllten Vinylester Hydrogele zunehmend weicher werden. Die Ergebnisse und die damit verbundenen Änderungen durch die Zugabe verschiedener Thiol Konzentrationen ist in den folgenden Abbildungen gezeigt.

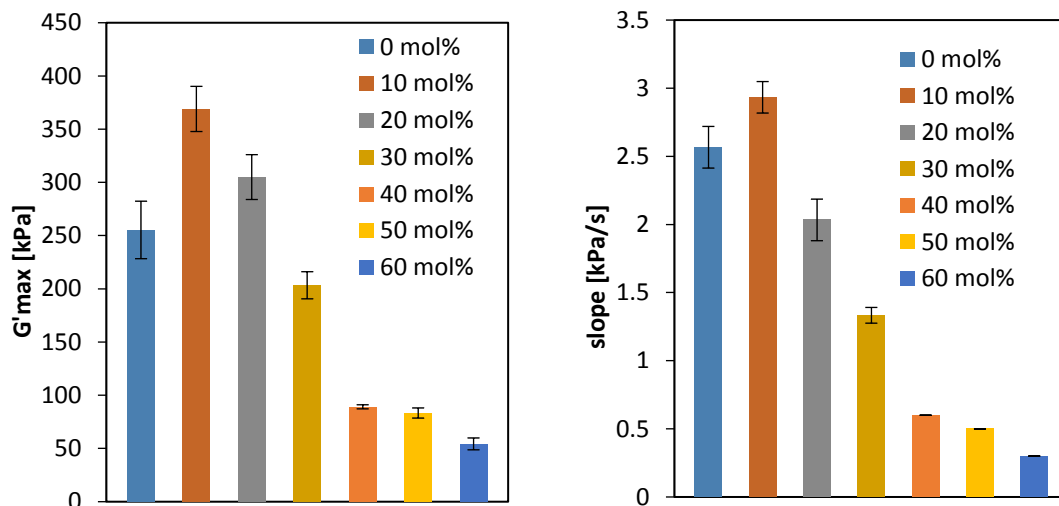


Abbildung 61: Speichermodul (G'_{max}) und der Anstieg der Kurve (slope) der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an ETTMP mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 320 - 500 nm

Es ist sowohl beim Speichermodul (kein Maximalwert, da Bestrahlungsdauer zu gering war) als auch bei der Steigung der Kurven ein eindeutiger Trend zu erkennen. Durch die Zugabe von Thiol in die Formulierung wird eine Erhöhung beim Speichermodul bis zu einer gewissen Thiolkonzentration erreicht. In diesem Fall kann das Speichermodul und somit die Stabilität bis zu einer Thiolkonzentration von 20 mol% erhöht werden. Jedoch ist bei einer weiter steigenden Thiol Konzentration keine Erhöhung des Speichermoduls mehr sichtbar. Es tritt der Fall auf, dass das Speichermodul sehr rapide absinkt und keine Verbesserung durch erhöhte Thiolkonzentrationen auftritt.

Auch bei der Betrachtung der Steigung der Kurve mit 10 mol% Thiol und die daraus resultierende Reaktivität der Formulierung zeigt einen kurzzeitigen Anstieg. Jedoch tritt auch bei der Untersuchung der Steigung der Fall ein, dass die gesteigerte Thiolkonzentration keine Verbesserung sondern eine Verschlechterung der Reaktivität hervorruft.

Neben der Photo-Rheologie Studie mittels UV-Lampe (320 – 500 nm) wurde zusätzlich die Formulierungen mittels LED-Lampe (460 nm) untersucht. Die Ergebnisse dieser Photo-Rheologie Studie sind in Abbildung 62 abgebildet.

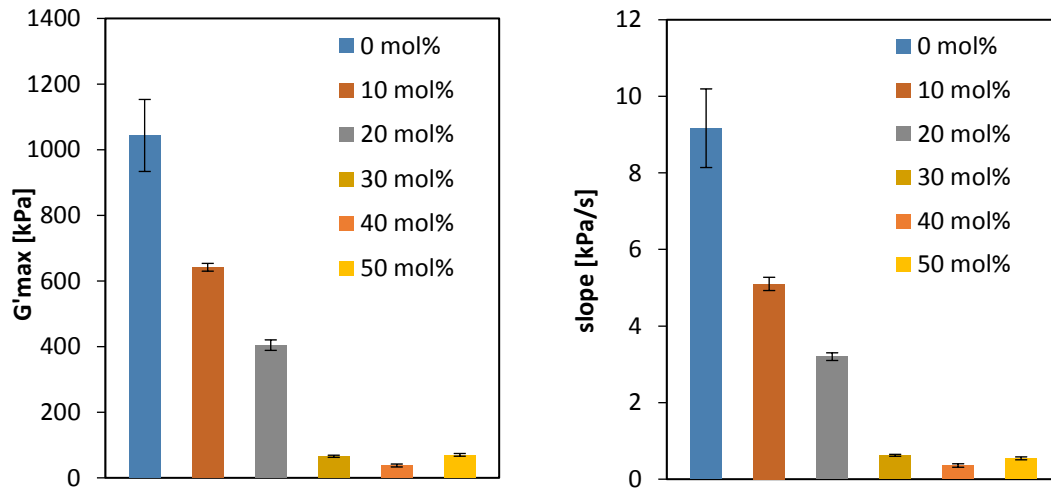


Abbildung 62: Speichermodul (G'_{max}) und der Anstieg der Kurve (slope) der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an ETTMP mittels UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm

In Abbildung 62 ist auch ein deutlicher Trend erkennbar. Jedoch blieb bei der Photo-Rheologie Studie mittels LED-Lampe der erhoffte Effekt aus, dass die Zugabe von Thiol dazu führt einen Anstieg der gemessenen Parameter zu bekommen. Stattdessen wurde durch die Zugabe von Thiol eine Verschlechterung der Eigenschaften für die ungefüllten Vinylester Hydrogele hervorgerufen. Mit zunehmender Thiol Konzentration wurde zum einen das Speichermodul (kein Maximalwert, da Bestrahlungsdauer zu gering war) als auch die Steigung der Kurve immer schlechter. Deswegen wurde neben BAPO-PEG als Photoinitiator zusätzlich die Reaktivität der Ivocerin Nanopartikel untersucht (Abbildung 63).

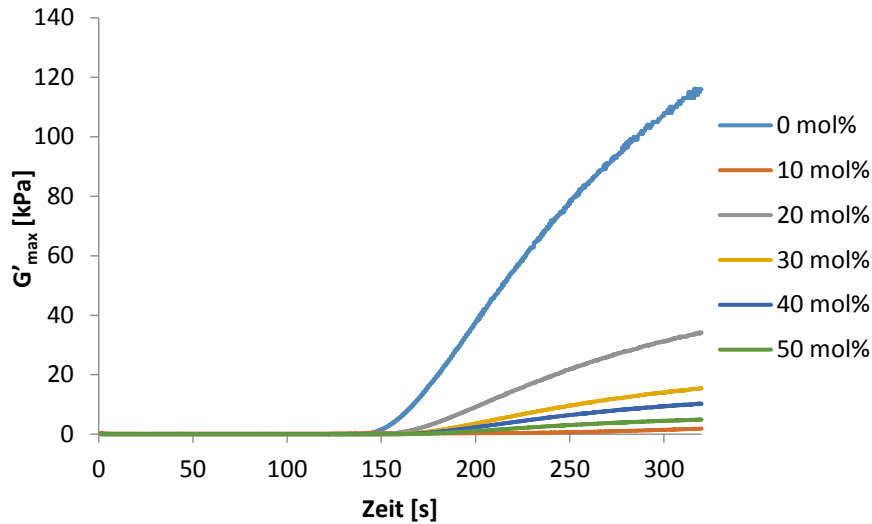


Abbildung 63: Photo-Rheologie Messung der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Ivocerin bei einer Wellenlänge von 460 nm

Normalerweise war es zu erwarten, dass die Kurven durch die Zugabe von Thiol zur Formulierung kurzzeitig ein höheres Speichermodul erreichen als die Formulierung ohne Thiol. Wie es der Fall bei den ungefüllten Vinylester Hydrogelformulierung mit BAPO-PEG als Photoinitiator war. Jedoch war in diesem Fall der umgekehrte Verlauf zu erkennen. Mit Zugabe von Thiol in die Formulierung wurde das Speichermodul extrem stark verkleinert im Vergleich zur Formulierung ohne Thiol. Dieser Effekt wird auch nochmals in den Ergebnissen, welche in Abbildung 64 dargestellt sind, deutlich.

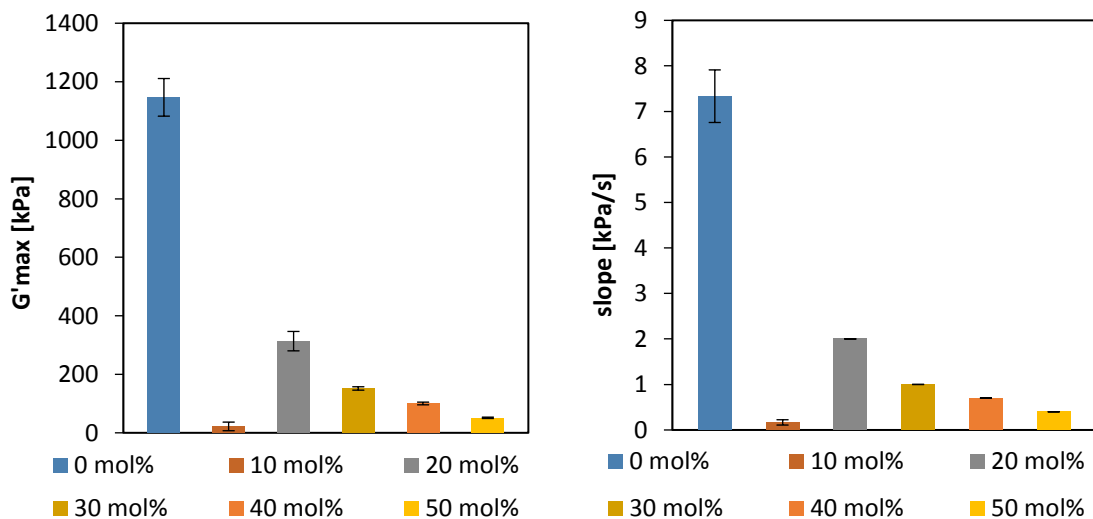


Abbildung 64: Speichermodul (G'_{max}) und der Anstieg der Kurve (slope) der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an ETTMP mittels LED-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm

Es ist eindeutig eine Verschlechterung zu erkennen. Vor allem bei der Zugabe von 10 mol% ETTMP ist eine extreme Verschlechterung beim Speichermodul als auch beim Anstieg der Photo-Rheologiekurve zu erkennen. Jedoch auch in den anderen Fällen ist im Vergleich zu der Formulierung ohne Thiol keine Verbesserung zu erkennen. Außerdem sieht man, dass das Speichermodul und der Anstieg der Photo-Rheologiekurve mit zunehmenden Thiolanteil immer schlechter und geringer werden.

Im Großen und Ganzen konnte gezeigt werden, dass die wasserdispergierbaren Photoinitiatoren eine sehr hohe Reaktivität aufweisen und hohe Speichermodule mit ihnen erzielt werden konnten. Jedoch war der starke Abfall des Speichermoduls im Falle der ungefüllten Vinylester Hydrogelformulierungen durch Zugabe von Thiol nicht zu erklären.

Schlussendlich konnte durch die Charakterisierung durch Photo-Rheologie gezeigt werden, dass die beiden Initiatorsysteme unter der Verwendung von Thiol unterschiedliche Eigenschaften besitzen. Bei der Messserie mit einer Wellenlänge von 320 – 500 nm konnte unter der Verwendung von BAPO-PEG und Thiol eine Steigerung des Speichermoduls beobachtet werden für die Formulierungen mit einem Thiolanteil von 10 mol% bzw. 20 mol%. Dieser Effekt war jedoch schon bei der Untersuchung mit einer Wellenlänge von 460 nm nicht mehr zu beobachten. Hier kam es zu keiner Steigerung der Reaktivität bzw. des Speichermoduls durch Zugabe von Thiol in die Formulierung. Die Messserie von Ivocerin Kolloiden als Photoinitiator bei einer Wellenlänge von 460 nm zeigte ein nicht erklärbares Phänomen. Durch die Zugabe von Thiol in die Formulierung fielen die Reaktivität sowie das Speichermodul des Systems rasant ab.

4.2.3. 3D-Druck

Der 3D-Druck wurde bereits in Kapitel 3.1.1.3 erklärt und auch für die Vinylester basierende Hydrogele nach diesem Prinzip durchgeführt.

Für den Druck von ungefüllten Vinylester Hydrogelen wurde eine Basisformulierung, welche aus 50 % (m/m) PEGDVA und 50 % (m/m) dest. Wasser bestand, hergestellt. Auf Grund der schlechten Reaktivität der Vinylester wurde die Photoinitiatorkonzentration von BAPO-PEG auf 8 mmol/L erhöht, welcher zusätzlich in die Basisformulierung eingesetzt wurde. Außerdem wurde die Lichtintensität des 3D-Druckers von 64,4 mW/cm² auf 100 mW/cm² erhöht.

Zunächst wurde die Eindringtiefenbestimmung für diese Formulierung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 angeführt.

Tabelle 26: Ergebnisse der Eindringversuch der ungefüllten Vinylester Hydrogelformulierung

Belichtungszeit [s]	Eindringtiefe [μm]
20	-
30	650
40	850

Wie zu erwarten war steigt die Belichtungszeit pro Schicht extrem stark an, da die Reaktivität der Vinylester im Vergleich zu den Acrylaten zu niedrig ist. Für den 3D-Druck ist jedoch eine Belichtungszeit von 30 s sehr hoch und ein Indiz dafür, dass der eingesetzte Photoinitiator (BAPO-PEG) nicht reaktiv genug ist. Außerdem ist die Schichtdicke für einen erfolgreichen Druck mit einer Eindringtiefe von 650 μ m viel zu hoch.

Um die Reaktivität des gesamten Systems zu steigern wurden nun als Photoinitiator die wasserdispergierbaren Ivocerin Kolloide verwendet. Da diese eine höhere Reaktivität gegenüber dem BAPO-PEG bei der Charakterisierung von den Hydrogelformulierungen gezeigt haben. Außerdem wurde Thiol eingesetzt um die Reaktivität zu steigern. Die Formulierung, welche nun gedruckt werden sollte, bestand nun schlussendlich aus 50 % (m/m) Monomerkomponente (PEGDVA und 20 mol% ETTMP) und aus einer 50 % (m/m)

Allgemeiner Teil

wässrigen Komponente (dest. Wasser). Zusätzlich wurden 20 mmol/L Ivocerin Kolloide als Photoinitiator dazu gegeben. Mit dieser Formulierung konnte wiederum die Schichtdickenbestimmung durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 27 gezeigt.

Tabelle 27: Ergebnisse der Eindringversuche der ungefüllten Vinylester Hydrogelformulierung mit zusätzlichem Anteil von ETTMP (20 mol%)

Belichtungszeit [s]	Eindringtiefe [μm]
15	45
20	50
25	55

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Bestrahlungszeit um die Hälfte reduziert werden konnte und auch die Schichtdicke sehr stark abgenommen hat. Mit diesen Ergebnissen sollten zwei Zylinder mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 10 mm gedruckt werden. Der 3D-Druck konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Nach etwa zwei Stunden Druckzeit gelierte die Formulierung in der Wanne des 3D-Druckers vollständig aus. Die Abbildung 65 zeigt die ausgeleierte Formulierung in der Wanne des 3D-Druckers sowie die gelierte Schicht auf der Bauplattform.

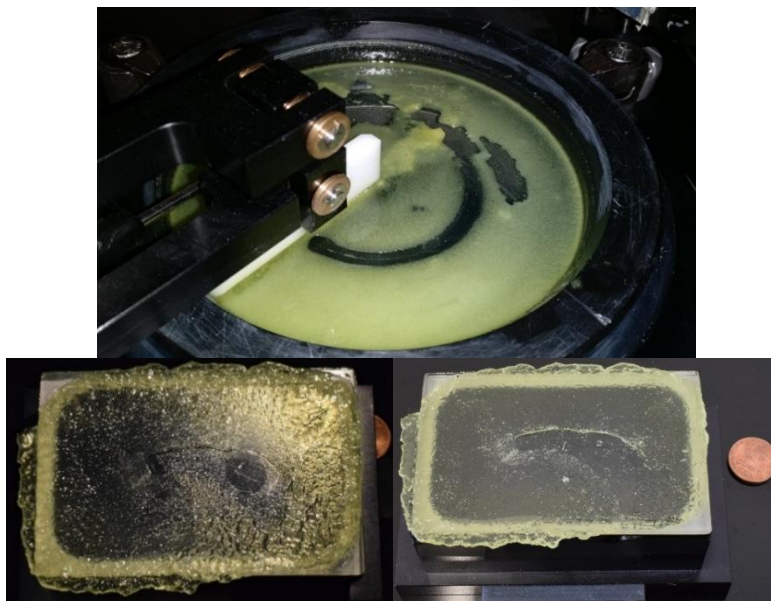


Abbildung 65: Gelerungseffekt während des 3D-Drucks der ungefüllten Vinylester Hydrogelformulierung mit zusätzlichem Anteil von ETTMP (20 mol%)

Allgemeiner Teil

Das Problem mit dem Gelieren der Formulierung kann durch den Einsatz vom Thiol hervorgerufen werden. Da diese laut Literatur dazu neigen nach einer gewissen Zeit zu Gelieren. Aus diesem Grund wurde die gleiche Formulierung nochmals hergestellt und zusätzlich ein Stabilisator hinzugegeben. Laut Literatur eignete sich eine Kombination aus zwei Stabilisatoren, 9 mM Pyrogallol in Kombination von 90 mM Phosphonsäure Monomer [4-(dihydroxyphosphoryl)2-oxo-butyl]acrylsäure, sehr gut für dieses Problem.⁸⁴ Die Eindringtiefenbestimmung wurde nach der Zugabe vom Stabilisator wiederholt. Die jeweiligen Daten sind in der Tabelle 28 angeführt.

Tabelle 28: Eindringversuch nach Zugabe des Stabilisators 9 mmol Pyrogallol in Kombination von 90 mmol Phosphonsäure Monomer [4-(dihydroxyphosphoryl)2-oxo-butyl]acrylsäure zur Formulierung

Belichtungszeit [s]	Eindringtiefe [μm]
15	35
20	50
25	65

Für den 3D-Druck wurde die Bestrahlungszeit von 20 s gewählt und der Druck der beiden Zylinder konnte ohne Gelierung durchgeführt werden. Die Zylinder, welche wiederum einen Durchmesser und eine Höhe von 10 mm besitzen, sind in Abbildung 66 zu sehen.

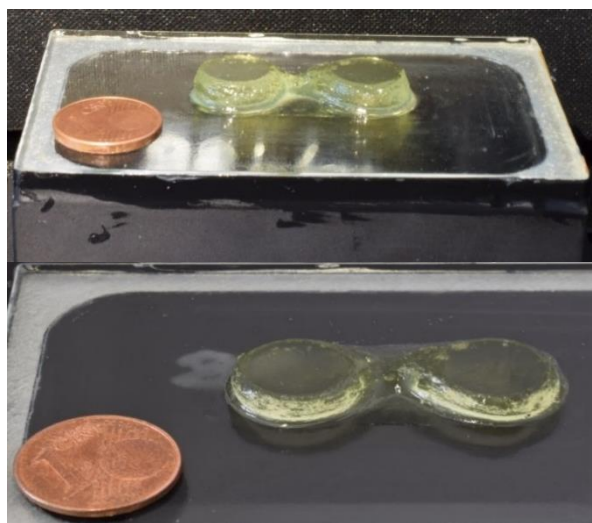


Abbildung 66: Druckversuch von Zylindern mittels der ungefüllten Vinylester Hydrogelformulierung mit Stabilisator

Allgemeiner Teil

Der Druck war zwar erfolgreich. Jedoch ist in der Abbildung 66 deutlich eine Überpolymerisation zwischen den beiden Zylindern zu erkennen, welche möglicherweise durch den geringen Abstand zwischen den beiden Zylindern hervorgerufen wurde. Trotzdem konnte im Großen und Ganzen gezeigt werden, dass der 3D-Druck der ungefüllten Vinylester Hydrogelen möglich ist. Um die Überpolymerisation bzw. die Gelierung der Formulierung zu verringern wurde ein geringer Anteil von 10 % (m/m) Hydroxylapatit-Pulver in die neue hergestellte Formulierung gegeben.

Für die gefüllten Vinylester Hydrogele wurden Hydroxylapatit (HA) Kolloide, welche von der Shanghai Universität zu Verfügung gestellt wurden, eingesetzt. Auch diese Hydrogelformulierung hatte wieder einen Monomeranteil von 50 % (m/m), welcher aus PEGDVA und 20 mol Thiol bestand. Der wässrige Anteil bestand aus 50 % (m/m) dest. Wasser. Zu dieser Basisformulierung wurde 20 mol Ivocerin Kolloid als Photoinitiator und 5 % (m/m) Disperbyk 199 als Dispergator beigemischt. Als Stabilisator wurde die Mischung aus 9 mM Pyrogallol und 90 mM Phosphonsäure Monomer [4-(dihydroxyphosphoryl)2-oxobutyl]acrylsäure verwendet. Die Bestimmung der Eindringtiefe ergab folgende Ergebnisse, siehe in Tabelle 29.

Tabelle 29: Schichtdickenbestimmung der gefüllten Vinylester Hydrogelformulierung mit einem zusätzlichen Anteil von 10 % (m/m) Hydroxylapatit (HA)

Belichtungszeit [s]	Schichtdicke [μm]
20	-
25	35
30	80

Für den anschließenden 3D-Druck wurde eine Belichtungszeit von 30 s gewählt, da bei der Schichtdickenbestimmung bei einer Belichtungszeit von 25 s zwar eine Schicht erhalten wurde, diese jedoch nicht vollständig durchpolymerisiert vorlag. Die Intensität des 3D-Druckers wurde auf 100 mW/cm² eingestellt und es wurden zwei Zylinder mit einem Durchmesser und einer Höhe von 10 mm gedruckt. Da aus dem vorhergehenden Druckversuch der ungefüllten Vinylester Hydrogelen das Problem mit der Überpolymerisation bekannt war, wurde dieses Mal der

Allgemeiner Teil

Abstand zwischen den beiden Zylindern größer gewählt. In Abbildung 67 sind die beiden Zylinder abgebildet.



Abbildung 67: Druckversuch von Zylindern der gefüllten Vinylester Hydrogelformulierung

Die relative starke Überpolymerisation, welche bei den ungefüllten Vinylester Hydrogelen aufgetreten ist konnte in diesem Versuch nicht minimiert werden. Es ist immer noch eine gewisse Überpolymerisation um die gedruckten Zylinder zu erkennen. Um diese Überpolymerisation weiter zu minimieren und möglicherweise zu eliminieren wurde Tartrazin als Absorber eingesetzt.

Es wurde die gleiche Formulierung wie beim vorhergehenden 3D-Druck beschrieben nochmals hergestellt und zusätzlich 0,01 % (m/m) Tartrazin als Absorber. Bei der Eindringtiefenbestimmung sind folgende Ergebnisse erhalten worden, siehe Tabelle 30.

Tabelle 30: Eindringversuch der gefüllten Vinylester Hydrogelformulierung mit einem zusätzlichen Anteil von 10 % (m/m) Hydroxyapatit (HA) und 0,01 % (m/m) Absorber (Tartrazin)

Belichtungszeit [s]	Eindringtiefe [μm]
25	-
30	40
35	60

Es wurde nun bei einer Bestrahlungszeit von 30 s und einer Lichtintensität von 100 mW/cm^2 gedruckt. Jedoch wurden dieses Mal keine Zylinder gedruckt sondern es wurde versucht eine aufwendigere Struktur zu drucken. Schlussendlich wurde die Gyroid-Struktur die schon von den ungefüllten

Diacrylat Hydrogelen bekannt war gedruckt. Diese sind in der Abbildung 68 gezeigt.

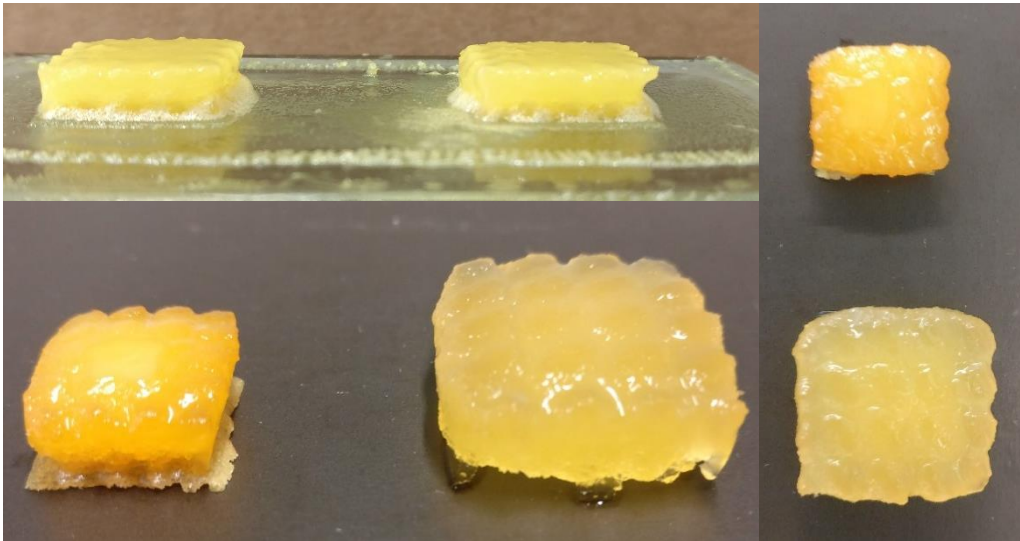


Abbildung 68: Druckversuch einer Gyroid-Struktur für die gefüllte Vinylester Hydrogelformulierung; im unteren Bild rechte Gyroid-Struktur mit Wasser gequollen; im rechten Bild untere Gyroid-Struktur mit Wasser gequollen

Die Abbildung zeigt deutlich, dass die Überpolymerisation zu stark ist. An den Rändern der Gyroid-Struktur erkennt man die gewollte Gitterstruktur. Jedoch ist es nicht möglich eine feine Gyroid-Struktur vollständig zu drucken und man erhält einen Vollpolymerisierten Quader. Der rechte Quader im unteren Bild bzw. der untere Quader im rechten Bild wurde für eine Woche in dest. Wasser gequollen. Die Abmessungen der beiden sind in Tabelle 31 angeführt.

Tabelle 31: Abmessungen der nicht in Wasser gequollenen und der in Wasser gequollenen Gyroid-Struktur

Abmessungen	Nicht gequollen	Gequollen
Breite [mm]	15	21
Länge [mm]	15	21
Höhe [mm]	5	7,4

Durch den Gelierungseffekt war es nicht möglich einen entsprechenden 3D-Druck für die ungefüllten bzw. gefüllten Vinylester Hydrogele durchzuführen, obwohl verschiedene Modifizierungen an den Formulierungen, wie beispielsweise der Einsatz eines Stabilisators, vorgenommen worden wurde. Da

dieser Gelierungseffekt bis zu dem Wechsel des Photoinitiators von BAPO-PEG auf die Ivocerin Kolloide nicht aufgetreten ist, wurde die gefüllte Diacrylat Hydrogelformulierung, welche bekannter Weise bestens funktionierte nochmals mit den Ivocerin Kolloiden als Photoinitiator gedruckt.

Dazu wurde folgende Basisformulierung, welche aus einem Monomer-Wasser Verhältnis 1:2 bestand hergestellt. Als Monomer diente PEGDA 700 und für die wässrige Komponente wurde dest. Wasser verwendet. Zusätzlich wurden 10 mmol/L Ivocerin Kolloide, 70 % (m/m) Zirkonipulver (ZirPro ISO) und 5 % (m/m) Disperbyk 199 als Dispergator beigemischt. Die Eindringtiefenbestimmungen wurden mit einer Intensität von 100 mW/cm² durchgeführt und die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 32 angeführt.

Tabelle 32: Eindringversuch der gefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung mit einem zusätzlichen Anteil von 70 % (m/m) Zirkonipulver; als Photoinitiator wurden die wasserdispergierbaren Ivocerin Kolloide verwendet

Belichtungszeit [s]	Eindringtiefe [μm]
1	155
2	250
3	260
5	270
8	300

Schon bei der Eindringtiefenbestimmung konnte festgestellt werden, dass das gesamte System durch die Verwendung der Ivocerin Kolloide extrem reaktiver im Vergleich zu BAPO-PEG geworden ist. Da schon bei einer Sekunde eine Schicht auspolymerisiert ist. Jedoch war eine Schichtdicke von 155 μ m zu hoch und somit wurde zusätzlich zu der Formulierung 0,01 % (m/m) Tartrazin als Absorber eingesetzt. Dadurch konnte die Schichtdicke bei einer Belichtungszeit von einer Sekunde auf 50 μ m reduziert werden.

Mit dieser Formulierung wurde der 3D-Druck mit einer Belichtungszeit von einer Sekunde, mit einer Lichtintensität von 100 mW/cm² und einem kontinuierlichem Wasserzulauf durchgeführt. In Abbildung 69 sind die Ergebnisse dieses Druckversuchs dargestellt.



Abbildung 69: Druckversuch der gefüllten Diacrylat Hydorgelformulierung mit einem zusätzlichen Anteil von 70 % (m/m) Zirkonipulver; als Photoinitiator wurden die wasserdispergierbaren Ivocerin Kolloide verwendet

Es ist deutlich zu erkennen, dass die ersten Schichten der Grundstruktur gedruckt werden konnten. Jedoch die Gyroid-Stäbe der Gyroid Struktur konnten nicht gedruckt werden, da diese nicht auf der Grundstruktur gehalten haben. Weiterst ist jedoch auch wiederum an den Rändern der Bauplattform klar und deutlich zu erkennen, dass die Formulierung begann zu gelieren. Mit dieser Erkenntnis konnte davon ausgegangen werden, dass der Gelierungseffekt durch die Ivocerin Kolloide und nicht wie am Anfang gedacht durch den Einsatz von Thiol hervorgerufen wurde.

Es wurde davon ausgegangen, dass Ivocerin Kolloide während des 3D-Drucks eine Art Dunkelreaktion durchführen. Das bedeutet, dass die durch die Bestrahlung gebildeten Radikale nicht vollständig verbraucht werden und die nicht verbrauchten Radikale in der Suspension weiter reagieren. Dieses Phänomen nimmt immer weiter zu bis es schlussendlich zur Gelierung der gesamten Formulierung in der Wanne des 3D-Druckers führt.

Um diese Dunkelreaktionen ausschließen bzw. erklären zu können wurden Photo-DSC und Photo-Rheologie Messungen mittels Kurzzeitbelichtungen durchgeführt.

Für die Photo-DSC Studien wurden zwei Basisformulierungen hergestellt, welche aus 50 % (m/m) PEGDA 700 als Monomer und 50 % (m/m) dest Wasser bestanden. Zu der einen Formulierung wurden zusätzlich 20 mmol/L Ivocerin Kolloide und zur anderen 5 mol-% BAPO-PEG als Photoinitiator dazugegeben. Die Kurzzeitbelichtungen wurden bei einer Sekunde bzw. bei zwei Sekunden durchgeführt. D.h. die Formulierung wurde mit einer Wellenlänge von 460 nm bei

einer maximalen Lichtintensität von 8 mW/cm^2 , welche am Lichtwellenleiter gemessen wurde, für ein bzw. zwei Sekunden beleuchtet. Im Vergleich dazu wurde das Standardprogramm, welches unter Kapitel 2.2. Photo-DSC näher erklärt wird, für beide Formulierungen gemessen. Man konnte zwischen den Kurzzeitbelichtungen und der Standardmethode keinen relevanten unterschied erkennen und somit keine Aussage darüber treffen, ob nun eine Dunkelreaktion stattfindet oder nicht.

Als Alternative konnte zusätzlich Photo-Rheologie gemessen werden und durch Kopplung des Infrarotspektrometers (RT-FTIR) konnte das Reaktionsverhalten der Doppelbindungen bei unterschiedlichen Belichtungszeiten charakterisiert werden. Dazu wurden erneut zwei Basisformulierungen hergestellt, welche aus 50 % (m/m) PEGDA 700 als Monomer und 50 % (m/m) dest. Wasser bestand. Auch hier wurden zusätzlich 20 mmol/L Ivocerin Kolloide sowie 5 mmol/L BAPO-PEG als Photoinitiatoren verwendet. Es wurde mittels LED-Lampe bei einer Wellenlänge von 460 nm und einer Lichtintensität von 8 mW/cm^2 die Spektren aufgenommen.

Die jeweiligen Kurvenverläufe der beiden Formulierungen sind in den folgenden Abbildung 70 und Abbildung 71 dargestellt.

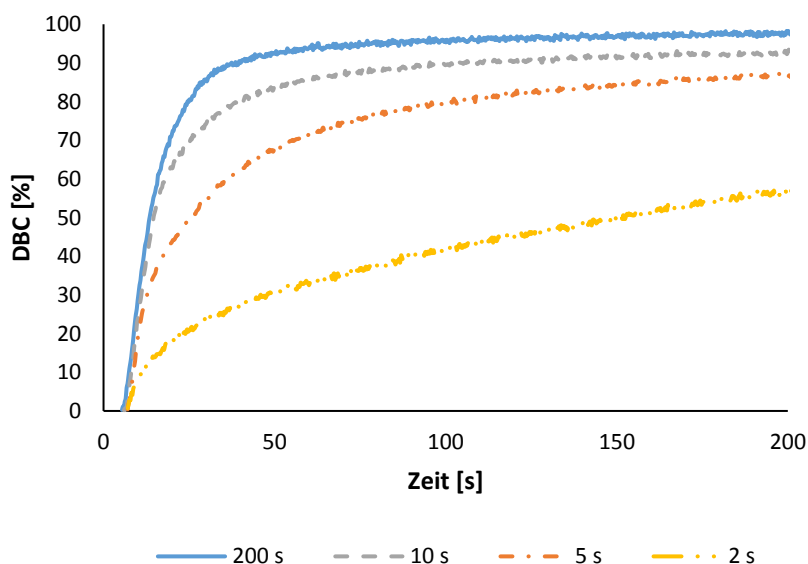


Abbildung 70: IR-Kurven von BAPO-PEG als Photoinitiator bei unterschiedlichen Belichtungszeiten mit einer Wellenlänge von 460 nm

Aus der Abbildung 70 geht hervor, dass bei der Verwendung von BAPO-PEG als Photoinitiator bei einer Kurzzeitbelichtung von 2 s (gelbe Kurve) nicht der Doppelbindungsumsatz erreicht wird wie wenn die Formulierung für 200 s voll durchpolymerisiert wird. Nach Bestrahlungsende steigt zwar der Doppelbindungsumsatz noch weiter an bis zu einem Wert von 57 % wobei dies weit unter dem Wert für die vollständig durchpolymerisierte, welche einen Umsatz von etwa 100 % aufweist, liegt. Somit kann eigentlich eine Dunkelreaktion durch die Verwendung von BAPO-PEG ausgeschlossen werden.

In der folgenden Abbildung 71 wird der Doppelbindungsumsatz von den Ivocerin Kolloiden als Photoinitiatoren gezeigt.

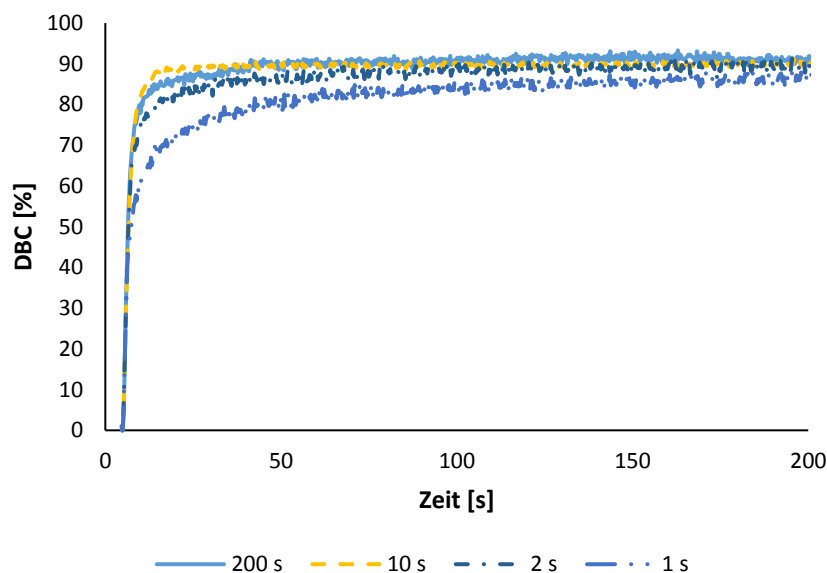


Abbildung 71: IR-Kurven von Ivocerin Kolloiden als Photoinitiator bei unterschiedlichen Belichtungszeiten mit einer Wellenlänge von 460 nm

Die Abbildung 71 zeigt, dass die Polymerisation mit den Ivocerin Kolloiden sehr reaktiv ist, da der Anstieg der Kurven sehr steil ansteigt. Außerdem kann man zwischen den Kurzzeitbelichtungen (10 s, 5 s und 1 s) und der voll durchpolymerisierten Formulierung (200 s) nicht wirklich unterscheiden. Bei der Kurve mit der Dauer von einer Sekunde Bestrahlungszeit ist erkennbar, dass der Doppelbindungsumsatz nach Beendigung der Bestrahlung einen geringeren Wert aufweist gegenüber den anderen Kurven. Jedoch steigt der Doppelbindungsumsatz mit der Zeit immer weiter an und erreicht schlussendlich dasselbe Niveau wie die anderen Kurven. Aus diesem Grund kann davon

Allgemeiner Teil

ausgegangen werden, dass die Dunkelreaktion bei der Verwendung von Ivocerin Kolloiden als Photoinitiator stattfindet und diese den Gelierungseffekt der Formulierung in der Wanne des 3D-Druckers auslöst.

Schlussendlich wurde das Problem der Gelierung nur bei der Verwendung der Ivocerin Kolloide als Photoinitiator beobachtet. Sowohl bei dem Druckversuch für gefüllte Diacrylat Formulierungen als auch bei den Vinylester Formulierungen. Da dieser Effekt durch die Dunkelreaktion für eine Diacrylat Formulierung gezeigt werden konnte, wurden keine weiteren Untersuchungen bezüglich der Vinylester Formulierungen vorgenommen.

Experimenteller Teil

3. Entwicklung eines wasserbasierten LCM

3.1. Optimierung der Hydrogel Präkursor Formulierung

Die Präparation der Hydrogel Präkursor Formulierung erfolgte bei Raumtemperatur und in einem orangefarbenem Labor indem die Belichtung mit einer Wellenlänge von 520 nm gegeben war. Die Formulierungen wurden in braunglas Penicillin Fläschchen eingewogen und für eine bessere Homogenisierung für eine halbe Stunde mittels Magnetrührstäbchen gerührt. Die Optimierung der Formulierungen wurde durch die Charakterisierung mittels Photo-DSC und Photo-Rheologie durchgeführt. Die Charakterisierung erfolgte mit zwei unterschiedlichen Lichtquellen. Zum einen mit einer UV-Lampe (Omnicure Serie 2000) welche einen Breitbandfilter eingebaut hatte und somit mit einer Wellenlänge von 320 – 500 nm die Formulierungen bestrahlte und zum anderen wurde eine LED-Lampe (Omnicure LX 400) mit einer Wellenlänge von 460 nm verwendet. Schlussendlich wurde die optimale Formulierung nach abgeschlossener Charakterisierung verwendet um mittels LCM-Verfahren 3D gedruckt zu werden.

3.1.1. Ungefüllte Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate

Die Formulierungen der ungefüllten Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate bestanden zu 50 % aus Monomer (PEGDA 700) und zu 50 % aus dest. Wasser. Es wurden 4 g Formulierungen hergestellt zu denen die verschiedenen Photoinitiatoren zusätzlich zugegeben wurden. Die jeweiligen Konzentrationen und Einwaagen sind in der folgenden Tabelle gezeigt.

Experimenteller Teil

Tabelle 33: Einwaage der verschiedenen Photoinitiatoren für die Herstellung der Formulierungen der ungefüllten Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate

Photoinitiator	Einwaage [mmol/L]
BAPO-OLi	5
BAPO-ONa	5
Irgacure 2959	5
BAPO-PEG	5
Ivocerin Kolloid (25 %)	2
Irgacure 819 (25%)	2

Mit diesen Formulierungen konnte die Bestimmung der Reaktivität der Hydrogelformulierungen mit den einzelnen Photoinitiatoren mittels Photo-DSC und Photo-Rheologie durchgeführt werden.

3.1.1.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC

Die Charakterisierung der hergestellten ungefüllten Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate mittels Photo-DSC wurde mit Hilfe von NETSCH DSC 204 F1 mit einem Autosampler durchgeführt. Dazu wurden von den hergestellten Formulierungen $10 \pm 0,5$ mg in Aluminiumschälchen eingewogen und diese mit einem Glasplättchen bedeckt um etwaiges Verdampfen von Wasser zu verhindern. Die Messung wurde bei einer Temperatur von 25 °C und Stickstoffatmosphäre 20 ml/min durchgeführt. Das Messprogramm jeder Messung hatte zu Beginn eine 4 minütige isotherme Einlaufphase mit anschließender Belichtungsphase, welche 300 s dauerte. Danach wurde nochmals eine Isotherme von 60 s vorgenommen bevor die zweite Belichtungsphase von 300 s folgte. Die Belichtungen mittels 320 – 500 nm Wellenlänge wurden mit einer Lichtintensität von 1 W/cm^2 durchgeführt wohingegen die Messungen mittels 460 nm Wellenlänge mit 8 mW/cm^2 erfolgten. Diese Intensitäten wurden direkt am Lichtwellenleiter gemessen. Von jeder Formulierung wurden dreifach Bestimmungen für beide Wellenlängen durchgeführt.

Die somit aufgezeichneten Kurvenverläufe konnten mit Hilfe von Netsch Proteus Software ausgewertet werden. Dazu wurde die Basislinie horizontal rechts startend eingestellt und die Werte für t_{\max} , t_{95} , DBC und R_P bestimmt.

3.1.1.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie

Für die Charakterisierung der ungefüllten Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate mittels Photo-Rheologie wurde ein Messsystem von Anton Paar verwendet. Der Aufbau des Photo-Rheometers ist in Abbildung 72 gezeigt.

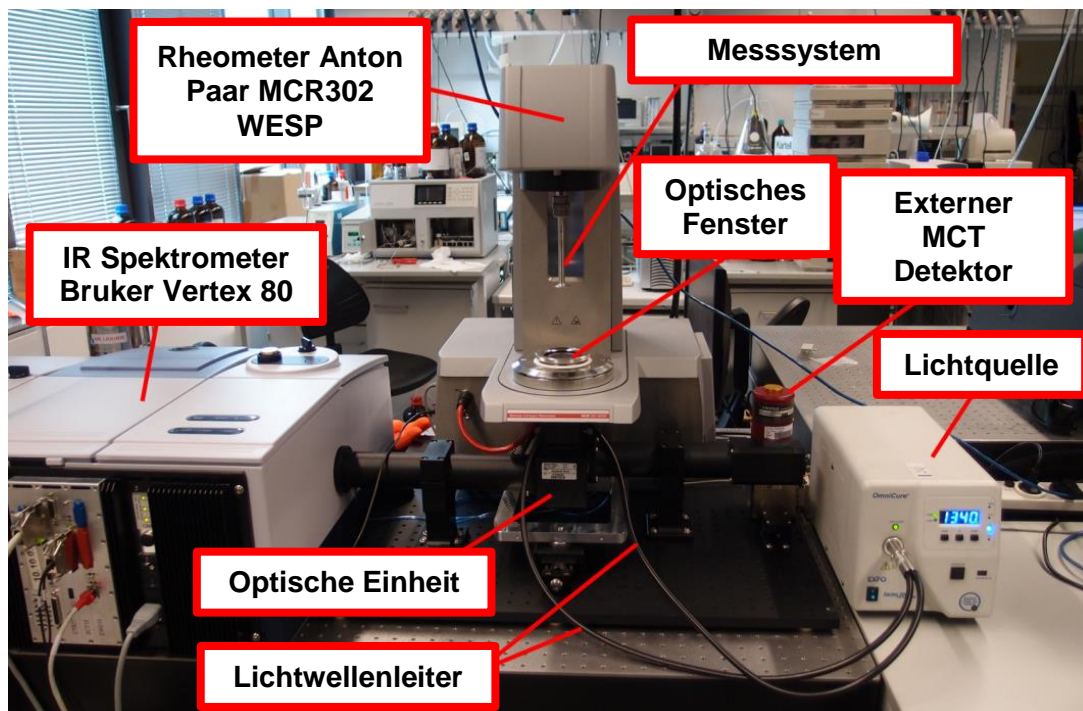


Abbildung 72: Aufbau des Messsystem der Photo-Rheologie Messungen

Das verwendete Photo-Rheometer bestand aus einem Rheometer von Anton Paar MCR 302 WESP mit einer P-PTD 200/GL Glasplatte und einem PP25 Messsystem. Es besteht die Möglichkeit der Kopplung eines RT-FTIR-Spektrometers von Bruker Vertex 80 für die Messung von RT-FTIR-Spektren. Dieses wurde nur für die Untersuchung der Dunkelreaktionen dazu geschaltet.

Für die Photo-Rheologie Studien wurden 55 μl der hergestellten Formulierungen verwendet. Dazu wurde das Messsystem (PP25) in Position hinunter gefahren bis eine Messposition von 0,5 mm (Abstand zwischen Messsystem und optischen Fenster) erreicht wurde. Die Formulierung wurde mit einer Hubkolbenpipette in

Experimenteller Teil

den Spalt eingespritzt. Es wurde bei Raumtemperatur mit einer Scherrate von 0,1 % und einer Frequenz von 1 Hz gemessen. Als Lichtquelle diente zum einen eine UV-Lampe mit einer Wellenlänge 320 – 500 nm und zum anderen eine LED-Lampe mit einer Wellenlänge von 460 nm. Mit der UV-Lampe konnte an der Glasplatte eine Intensität von 40 mW/cm² gemessen werden. Wohingegen mit der LED-Lampe nur 8 mW/cm² erreicht wurden. Als Lichtwellenleiter, welche an der Unterseite der Glasplatte angebracht waren, wurde ein Exfo OmniCure TM 2000 verwendet.

Die Messungen wurden mit Hilfe der Software Rheoplus/32 durchgeführt. Zu Beginn der Messung wurde eine Einlaufzeit von 120 s eingestellt. In dieser Zeit wurde ein Messpunkt/s aufgenommen. Anschließend erfolgte die Bestrahlung der Probe mittels der beschriebenen Lichtquellen für 200 s. In dieser Zeit wurde ein Messpunkt/0,2 s aufgenommen. Aus der aufgenommenen Kurve konnte das Speichermodul G' sofort abgelesen werden. Für jede Formulierung wurden dreifach Bestimmungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen angeführt.

Tabelle 34: Speichermodul, Anstieg der Kurve (slope) und Verzögerungszeit (t_d) der jeweiligen PI in der Formulierung der ungefüllten Diacrylate bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm

PI	MW. G'_{max} [kPa]	STAB. G'_{max} [kPa]	MW. slope [kPa/s]	STAB. slope [kPa/s]	MW. t_d [s]	STAB. t_d [s]
BAPO- OLi	529,5	38,6	76,7	4,3	2,4	0,2
BAPO- ONa	478,0	12,2	72,4	1,3	2,3	0,2
BAPO- PEG	454,8	9,0	150,2	27,2	1,2	0,6
Irgacure 2959	389,3	18,6	74,9	9,9	7,9	0,1

Experimenteller Teil

Tabelle 35: Speichermodul, Anstieg der Kurve (slope) und Verzögerungszeit (t_d) der jeweiligen PI in der Formulierung der ungefüllten Diacrylate bei einer Wellenlänge von 460 nm

PI	MW. G' max [kPa]	STAB. G' max [kPa]	MW. slope [kPa/s]	STAB. slope [kPa/s]	MW. td [s]	STAB. td [s]
BAPO- OLi	516,5	2,1	8,3	0,3	40,3	1,7
BAPO- ONa	516,0	21,0	7,2	0,2	58,8	2,8
BAPO- PEG	560,7	15,0	23,1	0,5	22,1	0,2

3.1.1.3. 3D-Druck

Für den 3D-Druck der ungefüllten Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate wurde eine Formulierung (20 g) aus 50 % Monomer und 50 % dest. Wasser hergestellt. Als Monomer diente wiederum PEGDA 700. Zusätzlich zu den 20 g Formulierung wurde als Photoinitiator BAPO-PEG (5 mmol/L) und als Absorber Tartrazin (0,2 % (m/m)) eingesetzt. Diese Formulierung wurde mit einem Speed Mixer DAC 400.1 FVZ, gerührt. Das Programm der Rührzeiten wurde folgendermaßen eingestellt. Es wurde für 30 s bei einer Geschwindigkeit von 1800 U/min und für 30 s bei 2700 U/min gerührt.

Nach der Präparation wurde die Schichtdicke der Formulierung bestimmt. Dazu wurde mittels Pipette ein paar Tropfen der Formulierung auf eine Mikrometerglassplatte gegeben und diese in die Wanne des 3D-Druckers gelegt. Diese wurde dann punktuell mit einem 10 mm Durchmesser bestrahlt. Die ausgehärtete Hydrogelschicht wurde dann anschließend mittels Mikrometerschraube vermessen.

Der anschließende 3D-Druck wurde mit Hilfe eines CeraFab 7500 von der Firma Lithoz durchgeführt. Die folgende Abbildung 73 zeigt das innere des 3D-Druckers. Es besteht im Wesentlichen aus vier Hauptkomponenten. Die Lichtquelle die von unten die Wanne mit der Suspension belichtet und somit auspolymerisiert. Die Rakel mit der die Suspension in der Wanne verteilt und die Schichtdicke eingestellt wird und der Bauplattform, welche in der z-Achse nach oben und unten fährt. Auf diese werden die einzelnen Schichten der Grünkörper

Experimenteller Teil

gebaut. Es wurde bei einer Wellenlänge von 460 nm belichtet und die Lichtintensität betrug $64,2 \text{ mW/cm}^2$. Die gedruckte Schichtdicke einer einzelnen Schicht betrug $25 \text{ }\mu\text{m}$.

Nach dem 3D-Druck wurde die Bauplattform entfernt und die erhaltenen Bauteile mit Wasser gewaschen um die überstehende Suspension zu entfernen. Anschließend wurden die Grünkörper mit einer Rasierklinge von der Bauplattform entfernt.

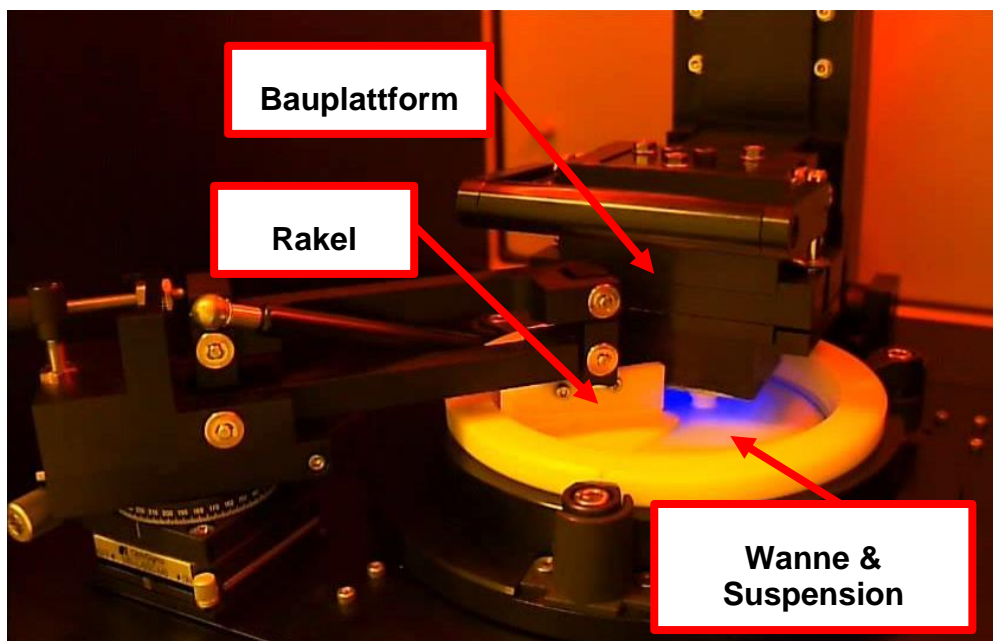


Abbildung 73: Aufbau des 3D-Druckers CeraFab 7500

3.1.2. *Gefüllte Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate*

Für die gefüllten Hydrogele wurde anstatt von dest. Wasser eine wässrige Kolloidsuspension verwendet, welche einen Zirkonia Nanopartikel (20 % (m/m)) enthielt. Die Formulierung basierend auf einer 50:50 Mischung bestehend aus PEGDA 700 als Monomer und dest. Wasser wurde hergestellt. Zusätzlich wurden die in Tabelle 36 angeführten Photoinitiatoren zu den jeweiligen Formulierungen zugegeben und deren Reaktivität mittels Photo-DSC und Photo-Rheologie untersucht.

Experimenteller Teil

Tabelle 36: Konzentrationen der einzelnen Photoinitiatoren in der Formulierung für die gefüllten Hydrogele auf Basis vernetzte Diacrylate

Photoinitiator	Einwaage [mmol/L]
BAPO-OLi	5
BAPO-ONa	5
BAPO-PEG	5
Irgacure 2959	5

3.1.2.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC

Die Charakterisierung der Formulierungen der gefüllten Hydrogele auf Basis der vernetzten Diacrylate wurde mittels Photo-DSC wie in Kapitel 3.1.1.1 durchgeführt.

3.1.2.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie

Die Charakterisierung der Formulierungen der gefüllten Hydrogele auf Basis der vernetzten Diacrylate wurde mittels Photo-Rheologie wie in Kapitel 3.1.1.2 durchgeführt.

Die Ergebnisse der Messungen sind in den folgenden Tabellen angeführt.

Tabelle 37: Verzögerungszeit (t_d) und Anstieg der Kurve (slope) der jeweiligen PI in der Formulierung der gefüllten Diacrylat Hydrogelen bei einer Wellenlänge von 320 – 500 nm

PI	MW. slope [kPa/s]	STAB. slope [kPa/s]	MW. td [s]	STAB. td [s]
BAPO-OLi	15,7	0,0	15,6	0,0
BAPO-ONa	14,9	22,1	22,0	7,0
BAPO-PEG	223,8	35,8	15,0	0,2
Irgacure 2959	72,9	6,0	7,7	1,1

Experimenteller Teil

Tabelle 38: Verzögerungszeit (t_d) und Anstieg der Kurve (slope) des jeweiligen PI in der Formulierung der gefüllten Diacrylat Hydrogelen bei einer Wellenlänge von 460 nm

PI	MW. slope [kPa/s]	STAB. slope [kPa/s]	MW. t_d [s]	STAB. t_d [s]
BAPO-PEG	23,0	0,8	14,8	0,2

3.1.2.3. 3D-Druck

Für den 3D-Druck wurde zunächst eine 1:1 Basisformulierung hergestellt, welche aus 50 % (m/m) PEGDA 700 und 50 % (m/m) wässriger Zirkonokoloid Suspension bestand. Zusätzlich wurde 5 mmol/L BAPO-PEG als Photoinitiator, 10 % (m/m) Disperbyk 199 und 70 % (m/m) Zirkonipulver zur Formulierung zugegeben. Jedoch konnte kein erfolgreicher Druck mit dieser Formulierung erzielt werden, da die Formulierung während des Druckvorganges in der Wanne austrocknete und sich ein Keramikfilm bildete. Deswegen wurde die Zusammensetzung der Basisformulierung verändert um dieses Problem zu umgehen. Statt einer Basisformulierung mit einem Verhältnis 1:1 wurde eine Basisformulierung mit einem Verhältnis 2:1 und eine weitere mit einem Verhältnis 1:2 hergestellt. Die weiteren Komponenten, welche zusätzlich zu diesen Formulierungen hinzugegeben worden sind können aus der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 39: Konzentrationen der zusätzlich zugegebenen Komponenten zur Formulierung für den 3D-Druck der gefüllten Hydrogele auf Basis vernetzter Diacrylate

Formulierung	PI	Dispersions-	Keramik
	BAPO-PEG [mmol/L]	mittel [% (m/m)]	ZrO ₂ [% (m/m)]
1	5	10	70
2	5	5	70

Der 3D-Druck selbst wurde wie bereits in Kapitel 2.1.1.3 beschrieben durchgeführt. Um das Problem des Austrocknens schlussendlich zu eliminieren wurde während des gesamten 3D-Druckes eine kontinuierliche Wasserzufuhr

Experimenteller Teil

eingesetzt. Es konnte ein kontinuierlicher Wasserzufluss von ein bis zwei Tropfen dest. Wasser pro Minute eingestellt werden. Durch diese Wasserzufuhr während des 3D-Druckes konnten Keramikbauteile (Zylinder) gedruckt werden. Diese wurden nach dem Druck von der Bauplattform entfernt und in einem Hochtemperaturofen bei einer Temperatur von 1450 °C gesintert.

Für die Charakterisierung des Gefüges der gesinterten Keramikbauteile wurde diese zerbrochen und mit Hilfe von REM-Messungen untersucht. Die REM-Messungen wurden vom Institut für Werkstoffwissenschaften und Werkstofftechnologie durchgeführt.

4. Entwicklung von Biomaterialien auf Basis gefüllter Hydrogele

4.1. Synthese von wasserlöslichen Divinylester

Für die Entwicklung von Biomaterialien auf Basis gefüllter Hydrogele war es notwendig einen wasserlöslichen Divinylester zu synthetisieren. Der Reaktionsweg ist in der folgenden Abbildung gezeigt.

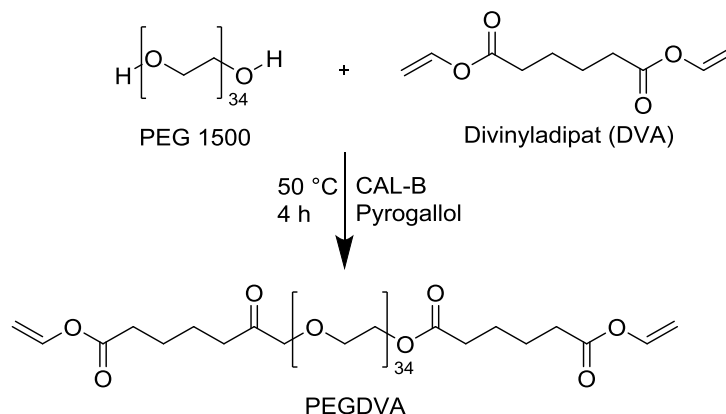


Abbildung 74: Schematischer Reaktionsweg für die Synthese von einem wasserlöslichen Vinylester (PEGDVA)

Es wurden in einem 500 ml Dreihalsrundkolben 50 g PEG 1500 bei einer Temperatur von 50 °C vorgelegt. Dazu wurden 130 g DVA hinzugegeben und die Lösung solange gerührt bis das PEG 1500 vollständig gelöst wurde. Nachdem sich das PEG 1500 vollständig gelöst hatte, wurde zusätzlich 5 g CALB als Katalysator zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Danach wurde die CALB über ein Filterpapier abfiltriert und die Reaktionslösung auf kalten Diethylether getropft.

Experimenteller Teil

Dabei bildete sich ein weißer Niederschlag. Dieser wurde anschließend abfiltriert und an der Hochvakuumpumpe für mehrere Stunden getrocknet. Die Charakterisierung des Produktes wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ durchgeführt.

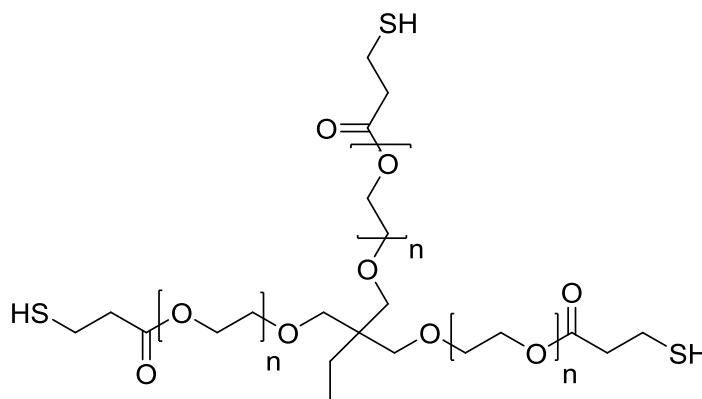
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) = 7.3 (4 H, dd, $J=6.3$, 1.3 Hz, $\text{CH}=\text{O}$), 4.91-4.84(2 H, td, $J=14$, 6.3, 1.7 Hz, $\text{CH}_2=$ of DVA), 4.57-4.54(2 H, td, $J=14$, 6.3, 1.7 Hz, $\text{CH}_2=$ of DVA), 4.22 (5 H, td, $J=14$, 6.3, 2.3, 1.7 Hz, $\text{CH}_2=$ of PEGDVA), 3.63 (149 H, s), 2.44-2.32 (10 H, m, CH_2), 1.73-1.65 (13 H, m, CH_2)

Für die GPC Messungen wurde eine Probe mit einer Konzentration von 1 mg/ml hergestellt. Dazu wurden 5 mg von PEGDVA in 5 ml THF gelöst und anschließend über einen $0,45\ \mu\text{m}$ Spritzenfilter filtriert. Für die Messung wurde 1 ml verwendet. Es wurde mit einer Flussrate von 0,8 ml/min und bei $40\ ^\circ\text{C}$ gemessen. Für die Auswertung der Daten wurde mittels OmniSEC Software von Malvern durchgeführt. Nach Auswertung der Daten konnte eine Molmassenverteilung (M_n) von 1779 g/mol ermittelt werden.

Die Ausbeute des Produktes (PEGDVA) betrug 72,4%.

4.2. Hydrogel Formulierung basierend auf Vinylester

Die Hydrogel Formulierung basierend auf Vinylester bestand aus 50 % (m/m) Monomerkomponente und aus 50 % (m/m) dest. Wasser. Die Monomerkomponente setzte sich aus dem synthetisierten PEGDVA und verschiedenen Konzentrationen von Thiol (ETTMP 1300, siehe Abbildung 75) zusammen.



n=7 Ethoxylated Trimethylpropane Tri(3-mercaptopropionate) 1300 (ETTMP1300)

Experimenteller Teil

Abbildung 75: Struktur des eingesetzten Thiol (ETTMP 1300) für die Hydrogelformulierung auf Basis von Vinylester

Für die anschließende Charakterisierung der Reaktivität und der Stabilität wurden verschiedene Formulierungen mit verschiedenen Konzentrationen an Thiol hergestellt. Die Konzentrationen der einzelnen Formulierungen sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Tabelle 40: Konzentrationen an ETTMP 1300 in den verschiedenen Hydrogelformulierungen

Formulation	ETTMP [mol%]
1	0
2	10
3	20
4	30
5	40
6	50
7	60

4.2.1. Charakterisierung mittels Photo-DSC

Die Charakterisierung der Formulierungen der ungefüllten Hydrogele auf Basis der vernetzten Vinylester wurde mittels Photo-DSC wie in Kapitel 3.1.1.1 durchgeführt.

4.2.2. Charakterisierung mittels Photo-Rheologie

Die Charakterisierung der Formulierungen der ungefüllten Hydrogele auf Basis der vernetzten Vinylester wurde mittels Photo-Rheologie wie in Kapitel 2.1.1.2 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen gezeigt.

Experimenteller Teil

Tabelle 41: Speichermodul und Anstieg der Kurve der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierung mit unterschiedlichen Konzentrationen an ETTMP und mit BAPO-PEG als PI mit einer Wellenlänge von 320 – 500 nm

Konz. ETTMP [mol%]	MW. slope [kPa/s]	STAB. slope [kPa/s]	MW. G'_{max} [kPa]	STAB. G'_{max} [kPa]
0	2,6	0,2	255,3	27,0
10	2,9	0,1	369,0	21,2
20	2,0	0,2	305,0	21,1
30	1,3	0,1	203,3	12,7
40	0,6	0,0	89,1	1,9
50	0,5	0,0	83,3	4,7
60	0,3	0,0	54,3	5,6

Tabelle 42: Speichermodul und Anstieg der Kurve der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierung mit unterschiedlichen Konzentrationen an ETTMP und mit BAPO-PEG als PI mit einer Wellenlänge von 460 nm

Konz. ETTMP [mol%]	MW. slope [kPa/s]	STAB. slope [kPa/s]	MW. G'_{max} [kPa]	STAB. G'_{max} [kPa]
0	9,2	1,0	1043,3	109,7
10	5,1	0,2	641,7	11,8
20	3,2	0,1	404,3	15,9
30	0,6	0,0	65,7	3,3
40	0,4	0,0	37,6	4,6
50	0,5	0,0	70,0	4,1

Experimenteller Teil

Tabelle 43: Speichermodul und Anstieg der Kurve der ungefüllten Vinylester Hydrogel Formulierung mit unterschiedlichen Konzentrationen an ETTMP und mit Ivocerin Kolloid (6A) als PI mit einer Wellenlänge von 460 nm

Konz. ETTMP [mol%]	MW. slope [kPa/s]	STAB. slope [kPa/s]	MW. G'_{max} [kPa]	STAB. G'_{max} [kPa]
0	7,3	0,6	1146,7	64,3
10	0,2	0,1	22,0	14,7
20	2,0	0,0	313,3	33,2
30	1,0	0,0	151,7	5,8
40	0,7	0,0	100,3	4,6
50	0,4	0,0	51,3	2,3

4.2.3. 3D-Druck

Der 3D-Druck wurde bereits in Kapitel 3.1.1.3 erklärt und auch für die Vinylester basierende Hydrogele nach diesem Prinzip durchgeführt.

Für den Druck von ungefüllten Vinylester Hydrogelen wurde eine Basisformulierung, welche aus 50 % (m/m) Monomer und 50 % (m/m) dest. Wasser bestand, hergestellt. Der Monomeranteil setzte sich aus PEGDVA und 20 mol ETTMP 1300 zusammen. Auf Grund der schlechten Reaktivität der Vinylester wurde die Photoinitiatorkonzentration von BAPO-PEG auf 8 mmol/L erhöht, welcher zusätzlich in die Basisformulierung eingesetzt wurde. Außerdem wurde die Lichtintensität des 3D-Druckers von 64,4 mW/cm² auf 100 mW/cm² erhöht. Jedoch konnte unter Verwendung von BAPO-PEG als Photoinitiator kein erfolgreicher 3D-Druck erzielt werden.

Anstatt BAPO-PEG als Photoinitiator zu verwenden wurden 20 mmol/L Ivocerin Nanopartikel eingesetzt. Zunächst wurden die Schichtdickenbestimmungen von dieser Formulierung durchgeführt. Der 3D-Druck konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden, da die Formulierung nach etwa zwei Stunden in der Wanne gelierte. Um dieses Problem zu umgehen wurde in der nächsten Formulierung zusätzlich ein Stabilisator eingesetzt. Dies war eine Kombination aus zwei Stabilisatoren – 9 mM Pyrogallol in Kombination von 90 mM Phosphonsäure

Experimenteller Teil

Monomer [4-(dihydroxyphosphoryl)2-oxo-butyl]acrylsäure. Dadurch konnte die Gelierung im nächsten 3D-Druck Vorgang zwar verbessert werden und es war möglich zwei Zylinder zu drucken. Jedoch war immer noch eine gewisse Gelierung der Formulierung bzw. Überpolymerisation zu sehen. Deswegen wurde eine weitere Formulierung hergestellt in welcher zusätzlich 10 % (m/m) Hydroxylapatit Pulver eingesetzt wurde. Außerdem wurde Disperbyk als 5 % (m/m) Dispergator und 0,01 % (m/m) Tartrazin als zusätzlicher Absorber eingesetzt. Mit dieser Formulierung konnte schlussendlich der 3D-Druck erfolgreich durchgeführt werden. Jedoch war die Überpolymerisation immer noch so stark, dass es nicht möglich war eine hochaufgelöste Gyroid-Struktur zu drucken.

Zusammenfassung

Lithographiebasierte Additive Fertigungsverfahren haben in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Dabei werden verschiedene Bauteile Schicht für Schicht mittels Photopolymerisation hergestellt. Für diesen Prozess werden photopolymerisierbare Formulierungen, wie z.B. Hydrogelformulierungen benötigt. Ein wichtiges Verfahren ist das Lithographiebasierte Ceramic Manufacturing (LCM-Verfahren). Durch Zugabe von Füllstoff in die Formulierung besteht die Möglichkeit mittels einem umweltfreundlichen Prozess hochgefüllte präzise Grünkörper zu drucken und diese anschließend zu dichten Keramiken zu sintern.

Für die Herstellung Keramiken aus Zirkonia war es notwendig einen wasserbasierten LCM-Prozess zu entwickeln. Dazu wurden Hydrogelformulierungen, welche aus verschiedenen Anteilen an Monomer und dest. Wasser bestanden, hergestellt. Als Monomer diente Poly(ethylenglycol) Diacrylat ($M_n = 700$ g/mol; PEGDA 700). Zusätzlich zu dieser Formulierung wurden verschiedene Photoinitiatoren eingesetzt. Es wurden Lithium und Natrium Salze von Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinate (BAPO-OLi und BAPO-ONa) sowie ein PEG modifiziertes Bisacylphosphinoxid (BAPO-PEG) als Photoinitiatoren verwendet. Außerdem wurde Irgacure 2959 als Referenzinitiator eingesetzt. Die Strukturen der PIs sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

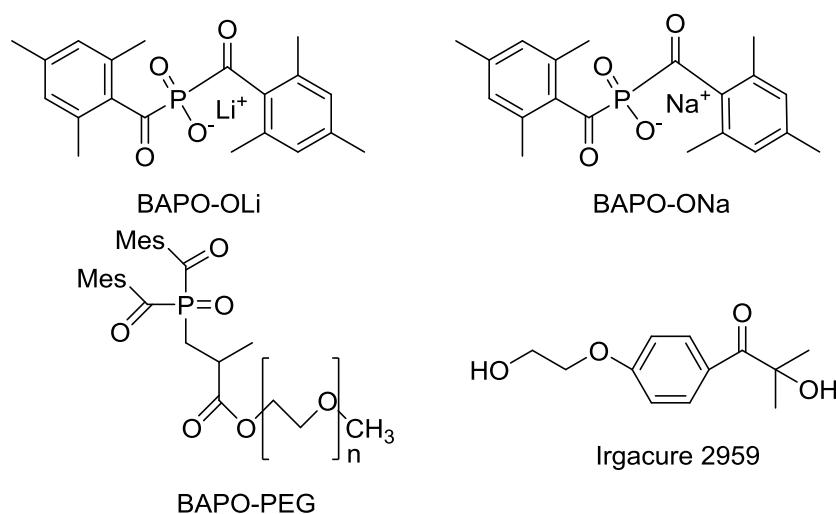


Abbildung 76: Struktur der jeweils verwendeten PIs für die Hydrogelformulierungen

Zusammenfassung

Die Hydrogelformulierungen wurden mittels Photo-DSC und Photo-Rheologie charakterisiert, wobei BAPO-PEG als reaktivster identifiziert wurde.

Mit dieser Erkenntnis konnte der erste 3D-Druck durchgeführt werden. Dazu wurde eine Hydrogelformulierung basierend auf 50 % (m/m) PEGDA 700 und 50 % (m/m) dest. Wasser hergestellt. Zusätzlich wurde BAPO-PEG (5 mmol/L) hinzugegeben. Da beim ersten Druck eine Überpolymerisation (Polymerisation, bei der nicht nur die gewünschte Struktur, sondern durch Streulicht eine größere Fläche bzw. dickere Schichten polymerisiert werden) auftrat wurde zusätzlich ein Absorber – 0,02 % (m/m) Tartrazin – eingesetzt. Mit dieser Formulierung konnte der 3D-Druck erfolgreich durchgeführt werden und es konnte eine hochaufgelöste Gyroid-Struktur gedruckt werden (Abbildung 77).

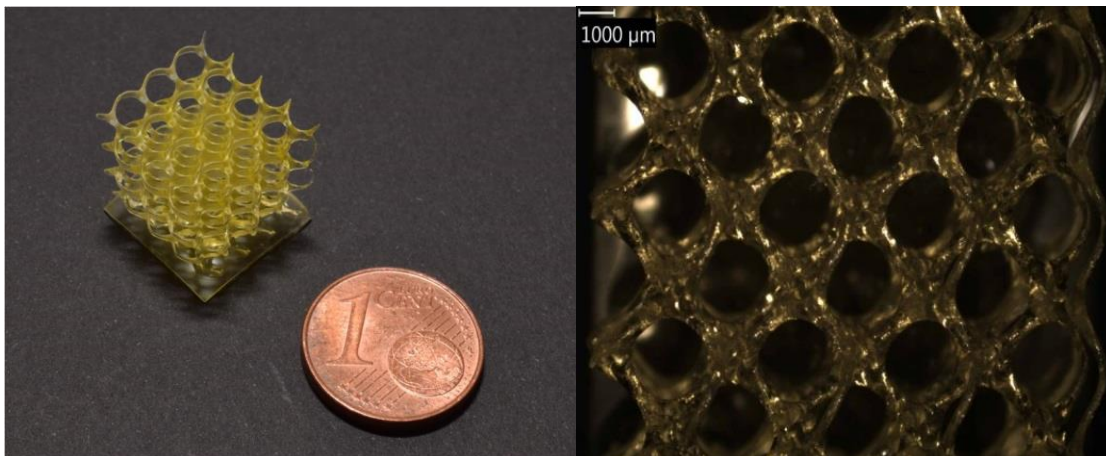


Abbildung 77: Druck der Gyroid-Struktur der ungefüllten Diacrylat Hydrogelformulierungen mit einem Absorberanteil von 0,2 % (m/m) und einer Belichtungszeit pro Schicht von 10 s

Im nächsten Schritt wurde anstatt des dest. Wassers eine wässrige Zirkonia-Kolloidmischung verwendet. Die Charakterisierung via Photo-DSC und Photo-Rheologie wurde wie bei den ungefüllten Systemen durchgeführt. Für den 3D-Druck der gefüllten Diacrylat Formulierungen musste jedoch noch zusätzlich Zirkoniapulver (ZirPro Iso; Zirkoniapulver welches für die allgemeine Herstellung von Zirkoniakeramiken verwendet wird) zur Formulierung hinzugegeben werden, da der bereits enthaltende Anteil für den anschließenden Sinterprozess zu gering war. Es konnte ein Füllgrad von 70 % (m/m) erzielt werden. Jedoch war der 3D-Druck des gefüllten Systems problematisch, da die Formulierung während des Druckes in der Wanne austrocknete. Dieses Problem konnte jedoch durch eine

Zusammenfassung

kontinuierliche Wasserzufuhr während des gesamten 3D-Druckes beseitigt werden. Schlussendlich konnten die Keramikbauteile aus Zirkonia gedruckt und anschließend gesintert werden. Diese sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

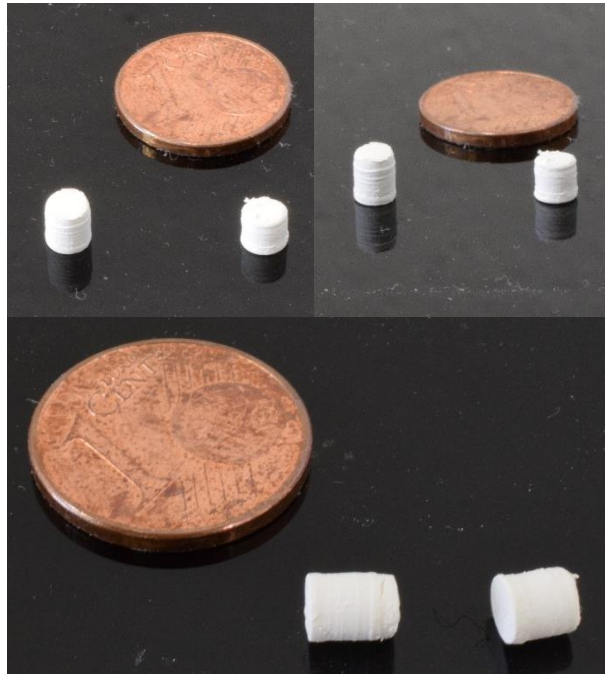


Abbildung 78: Gesinterte Bauteile der gefüllten Diacrylat Hydrogelformulierung

Für die biokompatiblen Hydrogele auf Basis von Vinylestern war zunächst die Synthese eines geeigneten wasserlöslichen Monomers notwendig, da die Acrylate auf Grund ihrer hohen Toxizität nicht verwendet werden konnten. Vinylester zeigen eine geringere Toxizität, jedoch auch eine geringere Reaktivität im Vergleich zu den Acrylaten. Um einen wasserlöslichen Vinylester zu synthetisieren wurde Divinyladipat (DVA) mit Poly(ethylenglycol) (PEG 1500) umgesetzt, wobei als Katalysator die Lipase *candida antarctica* (CALB) eingesetzt wurde.

Zusammenfassung

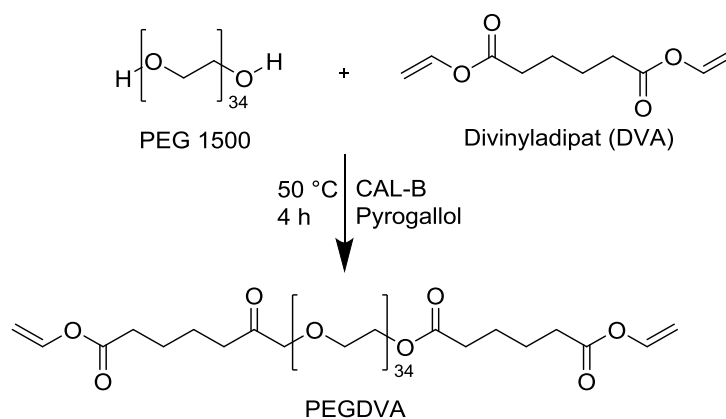


Abbildung 79: Synthese von PEG 1500 und DVA zu einem wasserlöslichen Divinylester PEGDVA

Um die Reaktivität zu steigern, können Thiole verwendet werden. Als Thiol wurde ein ethoxiliertes Trimethylolpropantri(3-mercaptopropionat) ($M_n = 1300$ g/mol, ETTMP 1300) verwendet und mit verschiedenen Konzentrationen eingesetzt. Die zu untersuchende Formulierung bestand aus 50 % (m/m) Monomer (PEGDVA und ETTMP; für die Verwendung von ETTMP wurde das Thiol-En Verhältnis zwischen PEGDVA und ETTMP berücksichtigt) und aus 50 % (m/m) dest. Wasser. Als PI wurde BAPO-PEG (5 mmol/L) verwendet und es konnte sowohl in der Photo-DSC als auch in der Photo-Rheologie eine Erhöhung der Reaktivität im Fall von 20 mol% ETTMP gezeigt werden. Mit zunehmender Thiol Konzentration (30 mol% ETTMP) sank die Reaktivität der Hydrogel-formulierungen wieder. Im Allgemeinen war jedoch die Reaktivität der Vinylester Hydrogele viel niedriger im Vergleich zu den Diacrylat Hydrogelen. Dies konnte durch die Eindringtiefenbestimmungen gezeigt werden. Da die Zeit bis sich eine Polymerisationsschicht bildete zu lange dauerte, konnte der 3D-Druck nicht durchgeführt werden. Somit wurde eine Alternative zum BAPO-PEG als PI benötigt. In der Literatur ist Ivocerin (Bis(4-methoxybenzoyl)diethylgermanium) als reaktiver PI bekannt. Jedoch ist dieser nicht wasserlöslich. Laut Literatur können jedoch wasserdispergierbare Nanopartikel von nicht wasserlöslichen PIs gewonnen und diese in einer wässrigen Lösung verwendet werden. Anstatt des BAPO-PEG wurden Ivocerin Kolloide als PI eingesetzt und die Reaktivitätsstudien wiederholt. Es stellte sich heraus, dass die Ivocerin Kolloide eine höhere Reaktivität im Vergleich zu BAPO-PEG zeigten, aufgrund der bathochromen Verschiebung des Aktivitätsspektrums. Der 3D-Druck der Vinylester Hydrogele

Zusammenfassung

stellte sich zu Beginn als sehr problematisch heraus. Es konnten keine Strukturen gebaut werden, da nach einer gewissen Zeit die gesamte Formulierung gelierte. Durch die Verwendung von Stabilisatoren (9 mmol Pyrogallol in Kombination von 90 mmol Phosphonsäure Monomer [4-(dihydroxyphosphoryl)2-oxo-butyl]-acrylsäure) und Hydroxylapatit (10 % (m/m)) als Füllstoff konnte die Gelierung verringert, aber nicht beseitigt werden. Schlussendlich war der 3D-Druck dieser Formulierung möglich, jedoch konnte keine hochaufgelöste Gyroid-Struktur gedruckt werden (siehe Abbildung 80).

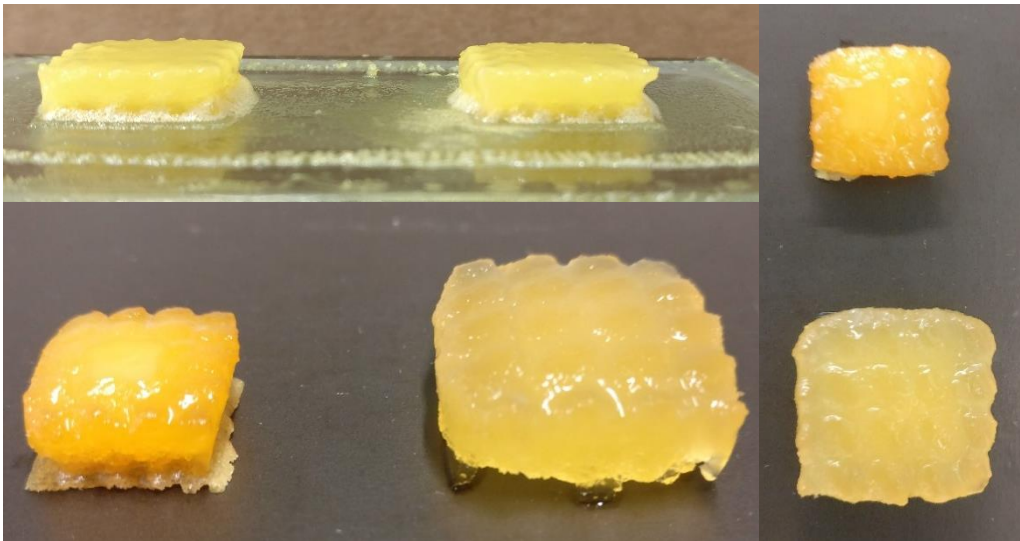


Abbildung 80: Druckversuch einer Gyroid-Struktur für die gefüllten Vinylester Hydrogelformulierungen; im unteren Bild rechte Gyroid-Struktur mit Wasser gequollen; im rechten Bild die untere Gyroid-Struktur mit Wasser gequollen

Auf Grund dieser Gelierungseffekte während des 3D-Druckes wurde eine Dunkelreaktion angenommen. Um dies darstellen zu können, wurden Photo-DSC und Photo-Rheologie Studien mit Kurzzeitbelichtung durchgeführt. Bei der Photo-Rheologie Studie wurde das RT-FTIR eingesetzt, um den Doppelbindungsumsatz zu analysieren. Mittels dieser Charakterisierung konnte gezeigt werden, dass der Doppelbindungsumsatz bei einer Belichtung von 1 s zwar zu Beginn geringer ist, dieser jedoch nach einer gewissen Zeit auf das gleiche Niveau wie bei einer Belichtungszeit von 200 s ansteigt.

Zusammenfassung

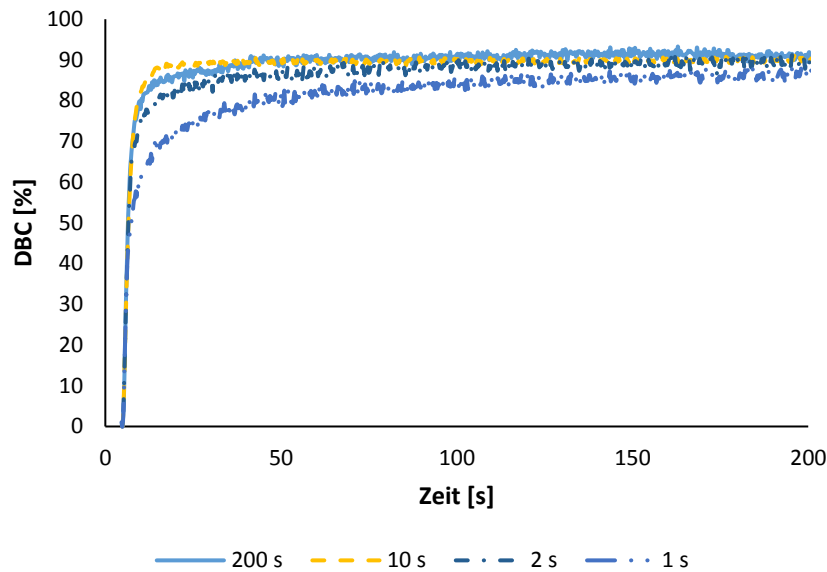


Abbildung 81: IR-Kurven von Ivocerin Kolloiden als PI bei unterschiedlichen Belichtungszeiten mit einer Wellenlänge von 460 nm

Für einen besseren Vergleich zwischen den Ivocerin Kolloiden als PI und BAPO-PEG wurde die Photo-Rheologie Studie mit FTIR nochmals mit BAPO-PEG als PI wiederholt. Der Doppelbindungsumsatz steigt nach Beendigung der Belichtung (2 s) noch an, jedoch nicht auf das Niveau wie bei einer Belichtungszeit von 200 s. Somit konnte unter der Verwendung von BAPO-PEG als PI eine Dunkelreaktion ausgeschlossen werden (siehe Abbildung).

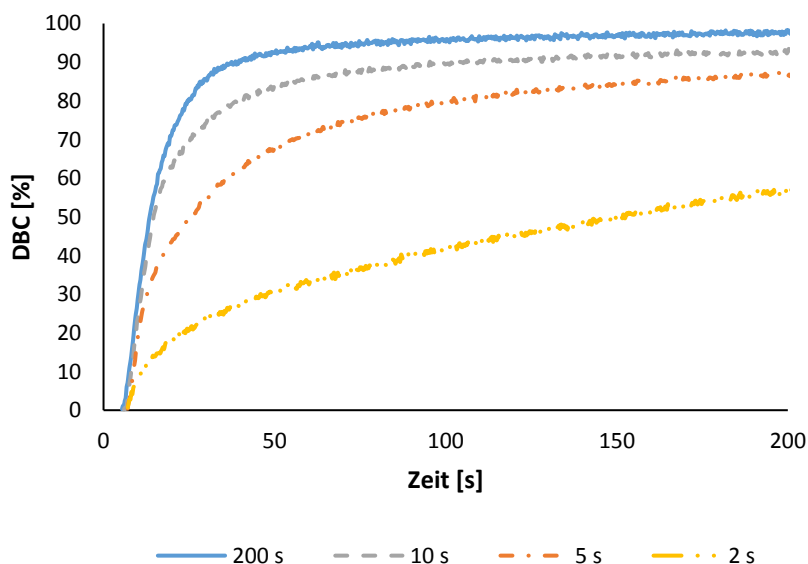


Abbildung 82: IR-Kurven von BAPO-PEG als PI bei unterschiedlichen Belichtungszeiten mit einer Wellenlänge von 460 nm

Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das bestehende LCM-Verfahren auf wässrige Systeme angewendet werden kann und somit Keramikbauteile aus Zirkonia gedruckt und gesintert werden können. Außerdem ist es möglich, biokompatible Hydrogele auf Basis von Vinylester zu drucken. Unter Verwendung der Ivocerin Kolloide als PI konnten jedoch keine Auflösungen wie bei den Acrylaten mit BAPO-PEG als PI erreicht werden, da der Einfluss des Gelierungseffektes, welcher durch die PI Kolloide hervorgerufen wird, noch zu groß ist. Um dieses Problem zu beseitigen wäre es notwendig noch weitere Studien bezüglich der Ivocerin Kolloide durchzuführen und andere PIs zu testen.

Materialien & Equipment

Chemikalien:	Lieferanten:
BAPO-OLi	ETH Zürich
BAPO-ONa	ETH Zürich
BAPO-PEG	ETH Zürich
Irgacure 2959	BASF
Irgacure 819	BASF
Ivocerin	Ivoclar Viva Dent
Poly(ethylenglycol) Diacrylat – PEGDA 700	Sigma Aldrich
Poly(ethylenglycol) – PEG 1500	Merck
Divinyladipat	TCI Europe
Lipase (candida Antarctica – CALB)	Sigma Aldrich
Pyrogallol	Sigma Aldrich
ETTMP 1300	Bruno Bock
ZirPro Iso	Lithoz
Disperbyk 199	BYK
Tartrazin	BASF
HA-/ ZrO ₂ - Kolloide	Shanghai University
n-Butylacetat	Alfa Aesar
Natriumlaurylsulfat	LOBA
Polyvinylpyrrolidon	Sigma Aldrich
2-Propanol	destilliert

UV-Vis-Spektrometrie

Dazu wurde mit einem Spektrometer LAMBDA 950 von Perkin Elmer mit einem PMT Detektor für den UV-Vis Bereich gemessen. Es wurden für alle Messungen Quart Küvetten verwendet.

Lyophilisation

Die Reaktionslösung wurde mittels flüssigem Stickstoff tiefgekühlt bis die gesamte Lösung gefroren war. Das Lösungsmittel wurde entfernt durch Sublimation via einem Christ Kühlsystem Gamma 2-20 bei einem Druck von 0,01 mbar und einer Temperatur von -85 °C.

NMR

Die Spektren wurden mit einem Bruker DPX-200 Fourier Transformations Spektrometer DPX-200 mit 200 MHz gemessen. Zusätzlich wurden für Messungen bei 400 MHz via Bruker Avance aufgenommen.

^1H : CDCl_3 : 7.26 ppm

Die Analyse bzw. Auswertung der Spektren wurde mit TopSpin (Version 2.1) von Bruker durchgeführt.

GPC

Das Molekulargewicht der Proben wurde via Vscotek 270 Dual Detektor RI Refraktionsdetektor bestimmt. Proben wurden getrennt mit Styragel® HR 0.5 THF 7.8 x 300 mm Säule (MW: 0–1 K), Styragel® HR 3 THF 7.8 x 300 mm Säule (MW: 500–30 K) und Styragel® HR 4 THF 7.8 x 300 mm Säule (MW: 5 K–600 K). Als Vorsäule wurde eine Styragel® Säule, 20 μm , 4.6 x 30 mm, 100–10 K verwendet. Kalibrierung wurde mit Polystyrol Standards durchgeführt mit verschiedenen MWs. Als Lösungsmittel wurde THF verwendet und es wurde mit einer Flussrate von 1 ml/min bei einer Temperatur von 40 °C gemessen.

Photo-DSC Messungen

Die Messungen wurden mit einer Omnicure 2000 von Lumen Dynamics mit Glasfaser Lichtwellenleiter durchgeführt. Die UV-Lichtquelle wurde mit einem Omnicure R2000 Radiometer kalibriert.

Photo-DSC Studien wurden mittels Photo-DSC 204 F1 von Netsch durchgeführt. Alle Messungen wurden unter Stickstoffatmosphäre (N₂ – Fluss von 20 mL/min) bei einer Temperatur von 25 °C durchgeführt. Für die Auswertung wurde die Software Netzsch Geraetebau verwendet.

Für die Messungen mit der 460 nm LED wurde als Lichtquelle Omnicure 400 LX verwendet. Um die LED mit der Photo-DSC zu verbinden wurde ein Arduino Board als CPU zwischengeschaltet.

Photo-Rheologie

Die Photo-Rheologie Messungen wurden mittels Anton Paar MCR 302 WESP Rheometer durchgeführt. Als UV-Lichtquelle wurde Omnicure S2000 EXFO mit einem Filter 320 – 500 nm verwendet. Die Lichtquelle wurde via Radiometer Omnicure R2000 kalibriert. Die Kalibration wurde direkt an der Glasplatte am Rheometer durchgeführt. Alle Messungen wurden mit einem Platte-Platte System (PP25) durchgeführt. Die Oszillationsmessungen wurden bei 25 °C mit einer 1 % Belastung und einer Frequenz von 1 Hz gemessen. Der Spalt zwischen Stempel und Glasplatte betrug 50 µm.

Zusätzlich zum Rheometer wurde ein Bruker Vertex 80 FTIR Spektrometer mit einem externen Spiegel für die Führung des IR-Strahls auf die Probe verwendet. Dabei wurde der Lichtstrahl durch die Glasplatte des Rheometers geleitet und wurde an der Platte des Stempels zurück zum MCT-Detektor reflektiert.

3D Drucker

Als 3D-Drucker wurde der CeraFab 7500 von der Firma Lithoz verwendet. Die Laterale Auflösung betrug 40 µm bei einer Schichtdicke von 10 -100 µm. Die Größe des Bauraums war mit 76 mm x 43 mm x 170 mm angegeben mit einer Anzahl an Pixel von 1920 x 1080 in der X – Y Ebene. Als Lichtquelle wurde eine LED mit einer Wellenlänge von 460 nm verwendet und die Baugeschwindigkeit beträgt bis zu 100 Schichten pro Stunde.

Abkürzungen

3D	3 dimensional
AMT	Additive Manufacturing Technology
BAPO	Bisacylphosphinoxid
CAD	Computer Assisted Design
CALB	Candida Antarctica
DBC	Doppelbindungsumsatz
dest.	destilliert
DLP	Digital Light Processing
DLS	Digital Light Scattering
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DVA	Divinyladipat
ETTMP 1300	ethoxiliertes Trimethylpropan Tri(3-mercaptopropionat) 1300
G_{max}	Speichermodul
GPC	Gelpermeationschromatographie
HA	Hyaluronsäure
IPA	2-Propanol
LCM	Lithography based Ceramic Manufacturing
LED	Leuchtdiode
MW	Mittelwert
n-BuAc	n-Butylacetat
PAAm	Polyacrylamid
PAS	Polyacrylsäure
PEG	Poly(ethylenglycol)
PEGDA	Poly(ethylglycol) diacrylat
PEGDVA	Poly(ethylenglycol) divinylester
PHEMA	Poly(hydroxymethyl methacrylat)
PI	Photoinitiator
PIM	Polyimid
POx	Poly-2-oxazoline
PVA	Poly(vinylalkohol)

Abkürzungen

PVP	Polyvinylpyrrolidon
REM	Rasterelektronenmikroskopie
R_h	Hydrodynamischer Radius
RP	Rapid Prototyping
R_p	Polymerisationsrate
RT-FTIR	Real Time-Fourier-Transform-Infrarotspektrometer
SDS	Natriumlaurylsulfat
SFF	Solid Free Form
STAB	Standardabweichung
t₉₅	Zeit bei der 95 % der DBC umgesetzt ist
t_d	Verzögerungszeit
TE	Tissue Engineering
t_{max}	Zeit bei der maximale Polymerisationswäre erreicht wird
TPO	Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphin oxid
XPS	Photoelektronenspektroskopie
XRD	Röntgenbeugung

Literatur

1. Tay, B.; Evans, J.; Edirisinghe, M., Solid freeform fabrication of ceramics. *Int. Mater. Rev.* **2003**, *48* (6), 341-370.
2. Zocca, A.; Colombo, P.; Gomes, C. M.; Günster, J., Additive Manufacturing of Ceramics: Issues, Potentialities, and Opportunities. *J. Am. Ceram. Soc.* **2015**, *98* (7), 1983-2001.
3. Grote, K.-H.; Antonsson, E. K., *Springer handbook of mechanical engineering*. Springer Science & Business Media: 2009; Vol. 10.
4. Standard, A., F2792. 2012. Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies. *ASTM F2792-10e1* **2012**.
5. Srivatsan, T.; Sudarshan, T., *Additive manufacturing: innovations, advances, and applications*. CRC Press: 2015.
6. Ligon, S. C.; Liska, R.; Stampfl, J.; Gurr, M.; Mülhaupt, R., Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (15), 10212-10290.
7. Gebhardt, A., Rapid Prototyping–Rapid Tooling–Rapid Manufacturing. *Carl Hanser, München* **2007**.
8. Gebhardt, A., *Understanding additive manufacturing: rapid prototyping-rapid tooling-rapid manufacturing*. Carl Hanser Verlag GmbH Co KG: 2012.
9. <http://www.rapidprototyping.nl/3d-printen/technieken/sla-stereolithografie/>, Stereolithographie. CustomPartNet: 2008.
10. Gmeiner, R.; Deisinger, U.; Schönherr, J.; Lechner, B.; Detsch, R.; Boccaccini, A.; Stampfl, J., *Additive Manufacturing of Bioactive Glasses and Silicate Bioceramics*. 2015; Vol. 6, p 75-86.
11. Gmeiner, R.; Mitteramskogler, G.; Stampfl, J.; Boccaccini, A. R., Stereolithographic ceramic manufacturing of high strength bioactive glass. *International Journal of Applied Ceramic Technology* **2015**, *12* (1), 38-45.
12. Schwentenwein, M.; Homa, J., Additive Manufacturing of Dense Alumina Ceramics. *International Journal of Applied Ceramic Technology* **2015**, *12* (1), 1-7.
13. Homa, J.; Schwentenwein, M., A Novel Additive Manufacturing Technology for High-Performance Ceramics. In *Advanced Processing and Manufacturing Technologies for Nanostructured and Multifunctional Materials*, John Wiley & Sons, Inc.: 2014; pp 33-40.
14. <http://www.lithoz.com/additive-manufacturing/lcm-verfahren>.
15. Olson, J. L.; Atala, A.; Yoo, J. J., Tissue Engineering: Current Strategies and Future Directions. *Chonnam Med. J.* **2011**, *47* (1), 1-13.
16. El-Sherbiny, I.; H Yacoub, M., *Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges*. 2013; Vol. 2013, p 316-342.
17. Lee, K. Y.; Mooney, D. J., Hydrogels for Tissue Engineering. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (7), 1869-1880.

18. Wichterle, O.; Lim, D., Hydrophilic gels for biological use. *Nature* **1960**, *185* (4706), 117-118.
19. Peppas, N. A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H., *Hydrogels in pharmaceutical formulations*. 2000; Vol. 50, p 27-46.
20. Van Vlierberghe, S.; Dubruel, P.; Schacht, E., Biopolymer-Based Hydrogels As Scaffolds for Tissue Engineering Applications: A Review. *Biomacromolecules* **2011**, *12* (5), 1387-1408.
21. Hunt, J. A.; Chen, R.; van Veen, T.; Bryan, N., Hydrogels for tissue engineering and regenerative medicine. *Journal of Materials Chemistry B* **2014**, *2* (33), 5319-5338.
22. Scranton, A. B.; Bowman, C. N.; Peiffer, R. W., *Photopolymerization: fundamentals and applications*. ACS Publications: 1997.
23. Fouassier, J.-P.; Rabek, J. F., *Radiation curing in polymer science and technology: Practical aspects and applications*. Springer Science & Business Media: 1993; Vol. 4.
24. Green, W. A., Industrial Photoinitiators: A Technical Guide. *Chemphyschem* **2011**, *12* (7), 1389-1389.
25. Gorsche, C.; Seidler, K.; Knaack, P.; Dorfinger, P.; Koch, T.; Stampfl, J.; Moszner, N.; Liska, R., Rapid formation of regulated methacrylate networks yielding tough materials for lithography-based 3D printing. *Polymer Chemistry* **2016**, *7* (11), 2009-2014.
26. Cai, Y.; Jessop, J. L., Decreased oxygen inhibition in photopolymerized acrylate/epoxide hybrid polymer coatings as demonstrated by Raman spectroscopy. *Polymer* **2006**, *47* (19), 6560-6566.
27. Tessmar, J. K.; Göpferich, A. M., Customized PEG-Derived Copolymers for Tissue-Engineering Applications. *Macromol. Biosci.* **2007**, *7* (1), 23-39.
28. Andrews, L.; Clary, J. J., Review of the toxicity of multifunctional acrylates. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues* **1986**, *19* (2), 149-164.
29. Husár, B.; Heller, C.; Schwentenwein, M.; Mautner, A.; Varga, F.; Koch, T.; Stampfl, J.; Liska, R., Biomaterials based on low cytotoxic vinyl esters for bone replacement application. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49* (23), 4927-4934.
30. Mautner, A.; Qin, X.; Kapeller, B.; Russmueller, G.; Koch, T.; Stampfl, J.; Liska, R., Efficient Curing of Vinyl Carbonates by Thiol-Ene Polymerization. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33* (23), 2046-2052.
31. Mautner, A.; Qin, X.; Wutzel, H.; Ligon, S. C.; Kapeller, B.; Moser, D.; Russmueller, G.; Stampfl, J.; Liska, R., Thiol-ene photopolymerization for efficient curing of vinyl esters. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51* (1), 203-212.
32. Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E., Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31* (5), 487-531.
33. Kharkar, P. M.; Rehmann, M. S.; Skeens, K. M.; Maverakis, E.; Kloxin, A. M., Thiol-ene Click Hydrogels for Therapeutic Delivery. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2016**, *2* (2), 165-179.

34. Bowman, C. N.; Peppas, N. A., Coupling of kinetics and volume relaxation during polymerizations of multiacrylates and multimethacrylates. *Macromolecules* **1991**, *24* (8), 1914-1920.
35. Decker, C., Kinetic study and new applications of UV radiation curing. *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23* (18), 1067-1093.
36. Gou, L.; Opheim, B.; Coretsopoulos, C. N.; Scranton, A. B., Consumption of the molecular oxygen in polymerization systems using photosensitized oxidation of dimethylantracene. *Chem. Eng. Commun.* **2006**, *193* (5), 620-627.
37. Kade, M. J.; Burke, D. J.; Hawker, C. J., The power of thiol-ene chemistry. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48* (4), 743-750.
38. Kolb, H. C.; Finn, M.; Sharpless, K. B., Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004-2021.
39. Hoyle, C. E.; Bowman, C. N., Thiol-Ene Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (9), 1540-1573.
40. R. Zonca Jr, M.; Falk, B.; Crivello, J., *LED-Induced Thiol-ene Photopolymerizations*. 2007; Vol. 41, p 741-756.
41. Hoyle, C. E.; Lee, T. Y.; Roper, T., Thiol-enes: Chemistry of the past with promise for the future. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42* (21), 5301-5338.
42. Maldonado-Codina, C.; Efron, N., Hydrogel lenses-materials and manufacture. A review. *Optometry in Practice* **2003**, *4*, 101-113.
43. White, J. K.; Titus, J.; Tanabe, H.; Aretz, H.; Torchiana, D. In *The use of a novel tissue sealant as a hemostatic adjunct in cardiac surgery*, Heart. Surg. Forum, 2000; pp 56-61.
44. DeLorenzi, C., Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet. Surg. J.* **2013**, *33* (4), 561-575.
45. Fuoco, C.; Salvatori, M. L.; Biondo, A.; Shapira-Schweitzer, K.; Santoleri, S.; Antonini, S.; Bernardini, S.; Tedesco, F. S.; Cannata, S.; Seliktar, D., Injectable polyethylene glycol-fibrinogen hydrogel adjuvant improves survival and differentiation of transplanted mesoangioblasts in acute and chronic skeletal-muscle degeneration. *Skeletal muscle* **2012**, *2* (1), 24.
46. Kim, B.-S.; Park, I.-K.; Hoshiba, T.; Jiang, H.-L.; Choi, Y.-J.; Akaike, T.; Cho, C.-S., Design of artificial extracellular matrices for tissue engineering. *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36* (2), 238-268.
47. Annabi, N.; Tamayol, A.; Uquillas, J. A.; Akbari, M.; Bertassoni, L. E.; Cha, C.; Camci-Unal, G.; Dokmeci, M. R.; Peppas, N. A.; Khademhosseini, A., 25th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Adv. Mater.* **2014**, *26* (1), 85-124.
48. Garbern, J. C.; Minami, E.; Stayton, P. S.; Murry, C. E., Delivery of basic fibroblast growth factor with a pH-responsive, injectable hydrogel to improve angiogenesis in infarcted myocardium. *Biomaterials* **2011**, *32* (9), 2407-2416.
49. Bergknut, N.; Smolders, L. A.; Koole, L. H.; Voorhout, G.; Hagman, R. E.; Lagerstedt, A.-S.; Saralidze, K.; Hazewinkel, H. A.; van der Veen, A. J.; Meij, B. P., The performance of a hydrogel nucleus pulposus prosthesis in an ex vivo canine model. *Biomaterials* **2010**, *31* (26), 6782-6788.

50. Banerjee, A.; Arha, M.; Choudhary, S.; Ashton, R. S.; Bhatia, S. R.; Schaffer, D. V.; Kane, R. S., The influence of hydrogel modulus on the proliferation and differentiation of encapsulated neural stem cells. *Biomaterials* **2009**, *30* (27), 4695-4699.
51. Chen, J.-P.; Tsai, M.-J.; Liao, H.-T., Incorporation of biphasic calcium phosphate microparticles in injectable thermoresponsive hydrogel modulates bone cell proliferation and differentiation. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **2013**, *110*, 120-129.
52. Diaz Lantada, A.; De Blas Romero, A.; Schwentenwein, M.; Jellinek, C.; Homa, J.; Predestinacion Garcia Ruiz, J., *Monolithic 3D labs- and organs-on-chips obtained by lithography-based ceramic manufacture*. 2017.
53. Carceller, C.; Gentili, F.; Reichartzeder, D.; Bösch, W.; Schwentenwein, M., *Development of monoblock TM dielectric resonator filters with additive manufacturing*. 2017.
54. Hingsammer, L.; Grillenberger, M.; Schagerl, M.; Michael, M.; Stefan, H., *Biomechanical testing of zirconium dioxide osteosynthesis system for Le Fort I advancement osteotomy fixation*. 2017; Vol. 77.
55. Heller, C.; Schwentenwein, M.; Russmueller, G.; Varga, F.; Stampfl, J.; Liska, R., Vinyl esters: low cytotoxicity monomers for the fabrication of biocompatible 3D scaffolds by lithography based additive manufacturing. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47* (24), 6941-6954.
56. Heller, C.; Schwentenwein, M.; Russmüller, G.; Koch, T.; Moser, D.; Schopper, C.; Varga, F.; Stampfl, J.; Liska, R., Vinylcarbonates and vinylcarbmates: Biocompatible monomers for radical photopolymerization. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49* (3), 650-661.
57. Fairbanks, B. D.; Schwartz, M. P.; Bowman, C. N.; Anseth, K. S., Photoinitiated polymerization of PEG-diacrylate with lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate: polymerization rate and cytocompatibility. *Biomaterials* **2009**, *30* (35), 6702-6707.
58. Lin, H.; Zhang, D.; Alexander, P. G.; Yang, G.; Tan, J.; Cheng, A. W.-M.; Tuan, R. S., Application of visible light-based projection stereolithography for live cell-scaffold fabrication with designed architecture. *Biomaterials* **2013**, *34* (2), 331-339.
59. Wang, J.; Stanic, S.; Altun, A. A.; Schwentenwein, M.; Dietliker, K. P.; Jin, L.; Stampfl, J.; Baudis, S.; Liska, R.; Grutzmacher, H., A highly efficient waterborne photoinitiator for visible-light-induced three-dimensional printing of hydrogels. *Chem. Commun.* **2018**.
60. Pawar, A. A.; Saada, G.; Cooperstein, I.; Larush, L.; Jackman, J. A.; Tabaei, S. R.; Cho, N.-J.; Magdassi, S., High-performance 3D printing of hydrogels by water-dispersible photoinitiator nanoparticles. *Sci. Adv.* **2016**, *2* (4).
61. Moszner, N.; Fischer, U. K.; Ganster, B.; Liska, R.; Rheinberger, V., Benzoyl germanium derivatives as novel visible light photoinitiators for dental materials. *Dent. Mater.* **24** (7), 901-907.
62. Liska, R., *Industrial Photoinitiators: A Technical Guide*. by W. Arthur Green. 2011; Vol. 12.
63. Schärfl, W., *Light scattering from polymer solutions and nanoparticle dispersions*. Springer Science & Business Media: 2007.
64. Brandrup, J.; Immergut, E.; Grulke, E. A., *Polymer handbook*. 4th. Edn. New York: A Wiley-Interscience publication **1999**.

65. Riedel, E.; Janiak, C., *Anorganische chemie*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG: 2015.
66. <https://www.byk.com/de/additive/additive-nach-namen/disperbyk-199.php>.
67. Felzmann, R.; Gruber, S.; Mitteramskogler, G.; Tesavibul, P.; Boccaccini, A. R.; Liska, R.; Stampfl, J., Lithography-Based Additive Manufacturing of Cellular Ceramic Structures. *Adv. Eng. Mater.* **2012**, *14* (12), 1052-1058.
68. Heller, C.; Schwentenwein, M.; Varga, F.; Liska, R.; Stampfl, J., Biocompatible and biodegradable photopolymers for microstereolithography. *Proceedings of LAMP* **2009**.
69. Killion, J. A.; Geever, L. M.; Devine, D. M.; Grehan, L.; Kennedy, J. E.; Higginbotham, C. L., Modulating the mechanical properties of photopolymerised polyethylene glycol–polypropylene glycol hydrogels for bone regeneration. *Journal of Materials Science* **2012**, *47* (18), 6577-6585.
70. Dai, S.; Xue, L.; Zinn, M.; Li, Z., Enzyme-Catalyzed Polycondensation of Polyester Macrodiols with Divinyl Adipate: A Green Method for the Preparation of Thermoplastic Block Copolyesters. *Biomacromolecules* **2009**, *10* (12), 3176-3181.
71. Uyama, H.; Yaguchi, S.; Kobayashi, S., Lipase-catalyzed polycondensation of dicarboxylic acid–divinyl esters and glycols to aliphatic polyesters. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37* (15), 2737-2745.
72. Takamoto, T.; Kerep, P.; Uyama, H.; Kobayashi, S., Lipase-Catalyzed Transesterification of Polyesters to Ester Copolymers. *Macromol. Biosci.* **2001**, *1* (6), 223-227.
73. Kumar, A.; Kulshrestha, A. S.; Gao, W.; Gross, R. A., Versatile Route to Polyol Polyesters by Lipase Catalysis. *Macromolecules* **2003**, *36* (22), 8219-8221.
74. Seo, K. S.; Castano, M.; Casiano, M.; Wesdemiotis, C.; Becker, M. L.; Puskas, J. E., Enzyme-catalyzed quantitative chain-end functionalization of poly(ethylene glycol)s under solventless conditions. *RSC Advances* **2014**, *4* (4), 1683-1688.
75. Kasper, J. R.; Sen, M. Y.; Puskas, J. E., Towards the Synthesis of Functionalized Polymers via Green Chemistry: Studies of Enzyme Catalyzed Transesterification. *Polymer Preprints* **2008**, *49* (1), 1161.
76. Puskas, J. E.; Seo, K. S.; Sen, M. Y., Green polymer chemistry: Precision synthesis of novel multifunctional poly (ethylene glycol) s using enzymatic catalysis. *Eur. Polym. J.* **2011**, *47* (4), 524-534.
77. Puskas, J. E.; Seo, K. S.; Castaño, M.; Casiano, M.; Wesdemiotis, C., Green Polymer Chemistry: Enzymatic Functionalization of Poly(ethylene glycol)s Under Solventless Conditions. In *Green Polymer Chemistry: Biocatalysis and Materials II*, American Chemical Society: 2013; Vol. 1144, pp 81-94.
78. Cheng, H. N.; Gross, R. A.; Smith, P. B., *Green Polymer Chemistry: Biocatalysis and Materials II*. American Chemical Society: 2013; Vol. 1144, p 0.
79. Williams, C. G.; Malik, A. N.; Kim, T. K.; Manson, P. N.; Elisseff, J. H., Variable cytocompatibility of six cell lines with photoinitiators used for polymerizing hydrogels and cell encapsulation. *Biomaterials* **2005**, *26* (11), 1211-1218.
80. Park, S.; Kim, D.; Ko, S. Y.; Park, J.-O.; Akella, S.; Xu, B.; Zhang, Y.; Fraden, S., Controlling uniformity of photopolymerized microscopic hydrogels. *Lab on a Chip* **2014**, *14* (9), 1551-1563.

81. Qiu, J.; Wei, J., Water-soluble and polymerizable thioxanthone photoinitiator containing imidazole. *J. Appl. Polym. Sci.* **2014**, *131* (16).
82. Zhang, J.; Dumur, F. d. r.; Xiao, P.; Graff, B.; Bardelang, D.; Gimes, D.; Fouassier, J. P.; Lalevée, J., Structure design of naphthalimide derivatives: Toward versatile photoinitiators for near-UV/visible LEDs, 3D printing, and water-soluble photoinitiating systems. *Macromolecules* **2015**, *48* (7), 2054-2063.
83. Kojima, K.; Ito, M.; Morishita, H.; Hayashi, N., A novel water-soluble photoinitiator for the acrylic photopolymerization type resist system. *Chem. Mater.* **1998**, *10* (11), 3429-3433.
84. Esfandiari, P.; Ligon, S. C.; Lagref, J. J.; Frantz, R.; Cherkaoui, Z.; Liska, R., Efficient stabilization of thiol-ene formulations in radical photopolymerization. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51* (20), 4261-4266.