

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
der Universität Würzburg

Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll

Entwicklung und Charakterisierung vorgemischter lagerstabiler Zementpasten für den 3D-Druck

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Melissa Jung

aus Würzburg

Würzburg, Oktober 2020

Referent: Prof. Dr. Uwe Gbureck

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2021

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Für meine Familie

In Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung und Problemstellung.....	1
2 Kenntnisstand.....	5
2.1 Calciumphosphatzemente.....	5
2.1.1 Hydroxylapatit-bildende Calciumphosphatzemente	8
2.1.2 Bruschit-bildende Calciumphosphatzemente	9
2.2 Präfabrizierte Calciumphosphatzement-Pasten	10
2.3 Scaffolds als Knochenersatzmaterial via 3D-Druck.....	14
2.3.1 Ansprüche an Scaffolds	15
2.3.2 Additive Fertigung von Scaffolds	16
3 Material und Methoden.....	19
3.1 Synthese der Ausgangsstoffe und Zementpasten.....	19
3.1.1 Herstellung der Pulverphasen und der ölbasierten Lösung	19
3.1.1.1 Pulverphase „Biozement D“	20
3.1.1.2 TTCP/DCPA Pulverphase	21
3.1.1.3 β -TCP/MCPA Pulverphase	22
3.1.1.4 Ölbasierte Lösung	22
3.1.2 Herstellung der Pasten und Anpassung der Pulver-Flüssigkeits- Verhältnisse.....	24
3.2 Charakterisierung des Materials.....	25
3.2.1 Partikelgrößenbestimmung der Ausgangspulver	25

3.2.2 Lagerstabilität und Injizierbarkeit der Pasten	26
3.2.3 Rheologie der Pasten	27
3.2.4 Phasenanalyse durch Röntgendiffraktometrie	29
3.2.5 Druckfestigkeit der ausgehärteten Zemente	30
3.3 3D-Druck mit den entwickelten Zementpasten.....	32
3.3.1 Erstentwicklung von Prozessparametern für den 3D-Druck.....	32
3.3.2 Oberflächenaufnahmen der verdruckten Pasten	33
3.4 Statistik	34
4 Ergebnisse	35
4.1 Partikelgrößen der Ausgangspulver	35
4.2 Anpassung der Pulver-Flüssigkeits-Verhältnisse	36
4.3 Lagerstabilität und Injizierbarkeit.....	37
4.3.1 Injektionsversuch zur Extrusionsmenge.....	37
4.3.2 Injektionsversuch zur Extrusionskraft.....	44
4.4 Rheologie	55
4.5 Phasenanalyse.....	58
4.5.1 Qualitative Phasenzusammensetzung.....	58
4.5.2 Quantitative Phasenzusammensetzung.....	62
4.6 Druckfestigkeit.....	68
4.7 Mikrostruktur der Zemente nach der Aushärtung	72
4.8 Gedruckte Scaffolds	75
5 Diskussion	77
6 Zusammenfassung und Ausblick.....	85
7 Literaturverzeichnis	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasentrennung der Zementpaste während dem Extrusionsprozess	12
Abbildung 2: Konzept des „Dispense Plotting“	17
Abbildung 3: Eigenaufbau des Injektionsversuchs.....	27
Abbildung 4: Anpassung des PLR.....	36
Abbildung 5: Extrusionsmenge der Biozement D Pasten.	38
Abbildung 6: Extrusionsmenge der TTCP/D CPA Pasten.	40
Abbildung 7: Extrusionsmenge der β -TCP/M CPA Pasten.	42
Abbildung 8: Typische Kraft-Verfahrweg Kurve unterschiedlicher Materialien.	45
Abbildung 9: Ausschnitt des Kurvenverlaufs (5-20 mm) zur Qualitätsprüfung der Paste.	46
Abbildung 10: Ausschnitt der Messverläufe (5-20 mm) der Zemente mit verschiedenen Kanülen und PLR.	49
Abbildung 11: Phasenseparation bei den β -TCP/M CPA Pasten	53
Abbildung 12: Darstellung erwünschter Messverläufe sowie Darstellung des Einflusses einer Agglomeratbildung auf die gemittelte Extrusionskraft.....	54
Abbildung 13: Vergleich der Viskosität der Biozement D Pasten.	55
Abbildung 14: Vergleich der Viskosität der TTCP/D CPA und β -TCP/M CPA Pasten.....	56
Abbildung 15: Darstellung der Rohpulvermischungen.	58
Abbildung 16: Phasenzusammensetzung des Biozements D	59
Abbildung 17: Phasenzusammensetzung des TTCP/D CPA Zements	60
Abbildung 18: Phasenzusammensetzung des β -TCP/M CPA Zements.....	61
Abbildung 19: Prozentuale Umsetzung der einzelnen Komponenten des Biozements D	63
Abbildung 20: Prozentuale Umsetzung der einzelnen Komponenten des TTCP/D CPA Zements	65
Abbildung 21: Prozentuale Umsetzung der einzelnen Komponenten des β -TCP/M CPA Zements	66
Abbildung 22: Gemittelte Druckfestigkeit der Biozement D Proben.....	68
Abbildung 23: Gemittelte Druckfestigkeit der TTCP/D CPA Proben.....	69
Abbildung 24: Gemittelte Druckfestigkeit der β -TCP/M CPA Proben	70
Abbildung 25: REM-Aufnahme der ausgehärteten Zementprobe "Biozement D, 85/15"	72
Abbildung 26: REM-Aufnahme der ausgehärteten Zementprobe "TTCP/D CPA, 85/15".....	73
Abbildung 27: REM-Aufnahme der ausgehärteten Zementprobe " β -TCP/M CPA, 70/30"	74
Abbildung 28: In Wasser ausgehärtete TTCP/D CPA Scaffolds mit unterschiedlich großem Wabenmuster	75
Abbildung 29: Übersicht der gedruckten pastösen Scaffolds.	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierung des CPC anhand unterschiedlicher Parameter	8
Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Chemikalien.....	19
Tabelle 3: Verwendete PLR der Pasten sowie Einstellungen des Mixers.	25
Tabelle 4: Überblick über die Einstellung des Röntgendiffraktometers.	30
Tabelle 5: Verwendete Parameter für den 3D-Druck.....	32
Tabelle 6: Mittlere Partikelgröße D_{50} der Ausgangspulver.....	35
Tabelle 7: Extrusionskraft der Nivea® Creme Proben.....	48
Tabelle 8: Gemittelte Extrusionskraft der verschiedenen Zementsysteme.....	51
Tabelle 9: (Hoch-) signifikante Unterschiede zwischen den Zementgruppen in Abhängigkeit der LD.....	71

Abkürzungsverzeichnis

α -TCP	α -Tricalciumphosphat (engl.: α -tricalcium phosphate)
β -TCP	β -Tricalciumphosphat (engl.: β -tricalcium phosphate)
CAD	Computergestütztes Design (engl.: computer aided design)
CAM	Computergestützte Fertigung (engl.: computer aided manufacturing)
CC	Calciumcarbonat (engl.: calcium carbonate)
CDHA	Calciumarmer Hydroxylapatit (engl.: calcium deficiente HA)
CPC	Calciumphosphatzement (engl.: calcium phosphate cement)
CT	Computertomographie (engl.: computed tomography)
DCPA	Dicalciumphosphatanhydrid (engl.: dicalcium phosphate anhydrous)
DCPD	Dicalciumphosphatdihydrat (engl.: dicalcium phosphate dihydrate)
HA	Hydroxylapatit (engl.: hydroxyapatite)
K18	Konische Kanüle der Größe 18 Gauge ($\varnothing = 0,84$ mm)
K20	Konische Kanüle der Größe 20 Gauge ($\varnothing = 0,58$ mm)
LD	Lagerungsdauer
MCPA	Monocalciumphosphatanhydrid (engl.: monocalcium phosphate anhydrous)
MCPM	Monocalciumphosphatmonohydrat (engl.: monocalcium phosphate monohydrate)
MRT	Magnetresonanztomographie (engl.: magnetic resonance tomography)
n	Anzahl der Proben (engl.: number of samples)
PLR	Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis (engl.: powder liquid ratio)
PMMA	Polymethylmethacrylat (engl.: polymethyl methacrylate)
REM	Rasterelektronenmikroskop (engl.: scanning electron microscope)
RT	Raumtemperatur (engl.: room temperature)
TCP	Tricalciumphosphat (engl.: tricalcium phosphate)
TTCP	Tetracalciumphosphat (engl.: tetracalcium phosphate)
XRD	Röntgendiffraktometrie (engl.: x-ray diffraction)

1 Einleitung und Problemstellung

Übersteigt ein angeborener oder erworbener Knochendefekt die sogenannte kritische Knochendefektgröße, bleibt eine spontane und vollständige Knochenheilung aus [1-3]. Infolgedessen wächst fibröses Bindegewebe überproportional in den Knochendefekt ein, da es sich schneller regeneriert als das Knochengewebe [3-5]. Fibröses Bindegewebe ersetzt jedoch weder Struktur noch Funktion des fehlenden Knochens, verhindert somit die Regeneration und der Bereich mit dem Knochendefekt bleibt nachhaltig geschädigt bzw. geschwächt. Um dies zu vermeiden, wird auf die Therapie mit Knochenersatzmaterialien zurückgegriffen [2, 4]. Autologe Knochentransplantate gelten bis heute als Goldstandard [4], denn sie besitzen alle notwendigen Eigenschaften für neues Knochenwachstum: Osteogenität, -induktivität sowie -konduktivität [6]. Sie sind jedoch nur begrenzt verfügbar und können zu postoperativen Komplikationen führen wie beispielsweise Morbidität der Entnahmestelle, erhöhte Knochenresorption während der Heilungsphase, Kontamination, Infektion, Schmerzen oder Blutung [1, 6-8]. Auch die zur Gewinnung des autologen Knochentransplantats notwendige Operation belastet den Patienten noch zusätzlich [9]. Neben weiteren Optionen wie allogenen oder xenogenen Knochenimplantaten stellen alloplastische Knochenersatzmaterialien eine interessante und zukunftsorientierte Alternative dar [4, 6]. Diese können u. a. minimalinvasiv in den Patientenkörper eingebracht werden und mit Antibiotika oder knochenwachstumsfördernden Komponenten versetzt werden. Derzeit werden bei bestimmten klinischen Verfahren, wie z. B. Vertebroplastie oder Ballon-Kyphoplastie, alloplastische injizierbare Knochenzemente verwendet [4]. Angesichts der hohen Inzidenz von Frakturen und Pathologien, die eine kritische Knochendefektgröße überschreiten, besteht ein hoher Bedarf an injizierbaren Knochenersatzmaterialien [4, 10].

Materialien auf Calciumphosphatbasis sind weithin erforscht und werden zur medizinischen Verwendung bei der Behandlung von Knochendefekten aufgrund ihres hervorragenden biologischen Verhaltens eingesetzt [2, 11]. Sie sind eine sehr gute Wahl, da das Implantatmaterial die natürliche Chemie der

mineralisierten Knochenmatrix imitiert und es in injizierbarer Zementform implementiert werden kann [12, 13]. Solche mineralischen Knochenzemente werden klinisch als Pulver-Flüssigkeitssysteme eingesetzt. Diese müssen bislang in den meisten Fällen intraoperativ angemischt werden und es besteht hiernach nur ein schmales Zeitfenster zur Einbringung in den Patienten. Eine deutliche Verbesserung bieten hier präfabrizierte Zementpasten, d. h. sofort gebrauchsfähige Pasten, bei denen das Zementpulver in einem inerten organischen Lösemittel dispergiert ist. Solche Pasten sind primär lagerstabil und härten erst nach Injektion in das feuchte physiologische Milieu aus, indem Wasser in die Paste eindiffundiert [11]. Dieses Konzept findet auch im 3D-Druck für filigrane Knochengerüste Verwendung, speziell für hochaufgelöste langandauernde Druckprozesse. Das Implantat kann mit einer hohen Auflösung perfekt an den vorhandenen Defekt angepasst werden, da u. a. Größe und Form exakt einstellbar sind [14]. Dies könnte mit einer wässrigen Paste aufgrund des schnell ablaufenden Abbindevorgangs nicht realisiert werden könnte [15]. Allerdings sind diese präfabrizierten Pasten bisher auf Hydroxylapatit-bildende Zemente beschränkt. Über andere Zementarten mit besserer Abbaubarkeit wie Bruschit-bildende Zemente [11] oder Magnesiumphosphat-Zemente [16] wurde nur ansatzweise geforscht.

Die weltweit erste vorgemischte injizierbare Knochenzementpaste auf der Basis von Calciumphosphat wurde von der Firma InnoTere (InnoTere GmbH, Radebeul, Deutschland) auf den Markt gebracht [17]. Die Zementpulverzusammensetzung ist an die Formulierung des „Biozement D“ angelehnt, welche ursprünglich von Driessen et al. [18] entwickelt wurde [2]. Als flüssige Phase wird eine spezielle Öl-Tensid-Mischung verwendet, durch die die Paste positive Eigenschaften erreicht wie eine gute Lagerstabilität, Injizierbarkeit und Kohäsion. Das Öl Miglyol® 812 ist gut geeignet als Trägerflüssigkeit für das Implantatmaterial. Es ist ein neutrales Öl mit einer niedrigen Viskosität, welche das Einarbeiten der festen Phase erleichtert. Zudem ist es nicht toxisch, wasserunlöslich und im Körper gut abbaubar [19]. Die Tenside (Kolliphor® ELP, Amphisol® A) unterstützen den Austausch der flüssigen Phase durch Wasser, nachdem die Paste in Berührung mit einer wässrigen Umgebung gekommen ist

und so die Abbindereaktion begünstigt [2]. Sie fördern ebenfalls die Vermischung der pulvrigen Phase in die Trägerflüssigkeit [19]. Die bisherige zeitaufwändige intraoperative Herstellung bzw. Vermengung der Paste mit Spatel und Schüssel oder komplexeren Mischgeräten und die damit verbundenen möglichen Fehler (wie Inhomogenität der Paste, Kontamination sowie Infektionsrisiko) können mit dieser Applikation umgangen werden; somit wird die Operation deutlich erleichtert und es werden reproduzierbare Materialeigenschaften sichergestellt [11]. Die Paste wird sofort einsatzbereit geliefert und kann mit bzw. ohne Kanüle in den Knochen appliziert werden. Da diese erst nach Kontakt mit wässriger Flüssigkeit und nicht bereits in der Spritze aushärtet, kann der Chirurg während der Anwendung ohne jeglichen zeitlichen Druck bedarfsgerecht applizieren [2]. Eine nahezu unbegrenzte Verarbeitungszeit, gute Injizierbarkeit, kontrollierte und kurze Abbindezeit in Kombination mit einer vordefinierten gleichbleibenden Zementkonsistenz sind Bestandteile einer idealen Zementpaste. Diese Eigenschaften vereint würden das Einsatzspektrum der Calciumphosphatzemente erweitern [11].

In der vorliegenden Arbeit wurde das Konzept der ölbasierten Zementpaste auf verschiedene Zementformulierungen mit dem Ziel der 3D-Verdruckung angewendet. Als Referenzzement diente eine Zusammensetzung auf der Basis von α -TCP, angelehnt an die „Biozement D“ Formulierung. Es wurden eine weitere Hydroxylapatit-bildende Zementpaste („TTCP/DCPA Paste“) und eine Bruschit-bildende Zementpaste („ β -TCP/MCPA Paste“) untersucht. Diese drei Zementformulierungen wurden auf verschiedene Materialeigenschaften geprüft, 3D-Druckversuchen unterzogen und miteinander verglichen.

Zunächst wurde die Partikelgröße der Ausgangspulver ermittelt und verschiedene Mischungsverhältnisse von pulvriger fester Phase zu ölbasierter flüssiger Phase bestimmt. Die Pasten wurden auf ihre Lagerstabilität, Injizierbarkeit sowie rheologischen Eigenschaften geprüft. Der Verlauf der Materialveränderung über die Zeit wurde exakt dokumentiert. Die Phasenzusammensetzung der Pasten als auch der ausgehärteten Zemente wurde qualitativ und quantitativ charakterisiert. Die Druckfestigkeit der ausgehärteten Prüfkörper wurde ebenfalls untersucht. Auf Basis dieser Material-

charakterisierung wurden die Pasten mit den besten Ergebnissen hinsichtlich Formstabilität, Injizierbarkeit und Vermischung für die Herstellung von makroporösen hexagonalen Scaffolds mithilfe eines 3D-Druckers verwendet. Im Anschluss an den Druckvorgang erfolgte eine Aushärtung der Scaffolds in physiologischer Modelllösung. Die Strukturen wurden nach Trocknung und weiterer Bearbeitung anhand mikroskopischer Bilder, aufgenommen mit einem Rasterelektronenmikroskop, analysiert.

2 Kenntnisstand

In den letzten Jahrzehnten ist die Nachfrage nach synthetischen Biomaterialien zur Reparatur und Regeneration von nicht ausheilbaren Knochendefekten im orthopädischen, dentalen und kraniofazialen Bereich kontinuierlich und rasch angestiegen [20, 21]. Zu der Gruppe der synthetischen Materialien gehören Metalle (z. B. Titan), Polymere (z. B. Polymethylmethacrylat, PMMA, engl: polymethyl methacrylate), Keramiken (z. B. Hydroxylapatit, HA, engl: hydroxyapatite oder Tricalciumphosphat, TCP, engl.: tricalcium phosphate) und Zemente (z. B. Calciumphosphatzement, CPC, engl.: calcium phosphate cement) [9, 15, 22]. Knochenzemente können aus chemischer Sicht in vier Gruppen unterteilt werden: CPC, Calciumsulfatzemente, Acrylknochenzemente und filamentäre Verbundmaterialien [4]. Ein besonderer Fokus liegt auf den CPC, da sich aufgrund ihrer vorteilhaften Eigenschaften wie Osteokonduktivität, Biokompatibilität, freie Formbarkeit und Injizierbarkeit ein vielversprechendes Potential für klinische Anwendungen ergibt [15, 20, 21].

2.1 Calciumphosphatzemente

Seit der Entdeckung durch Brown und Chow [21, 23] in den 1980er Jahren wurden die CPC kontinuierlich weiterentwickelt. Dies bildet sich u. a. in dem permanent zunehmenden klinischen Einsatz dieser Materialien v. a. im dentalen und orthopädischen Bereich ab [15, 24].

Der CPC entsteht durch das Mischen von einem oder mehreren Calciumphosphat-Pulvern mit einer flüssigen Phase, welche aus Wasser, einer wässrigen Lösung oder auch aus einer mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit besteht [4]. Durch das Vermengen dieser Phasen wird eine modellierbare Paste geformt, die in situ am Ort des Knochendefekts aushärtet [4, 15, 25]. Aus chemischer Sicht interagieren die Komponenten des CPC durch eine Lösungs-Fällungsreaktion [4, 25]: zuerst werden die initialen Calciumorthophosphate gelöst und im Anschluss kommt es zur Fällung in Kristalle bestehend aus HA,

calciumarmer HA (CDHA, engl.: calcium deficiente HA) oder Bruschit (DCPD, engl.: dicalcium phosphate dihydrate). Aufgrund des Wachstums und des Verzahnens der ausgefallten Kristalle härtet der Zement aus und stabilisiert mechanisch den Knochendefekt [24].

Durch das Variieren des Pulver-Flüssigkeits-Verhältnisses (PLR, engl.: powder liquid ratio) können die Eigenschaften des Materials beeinflusst werden. Wird beispielsweise das PLR reduziert, steigt durch den höheren Anteil der flüssigen Phase die Injizierbarkeit und die Abbindezeit. Gleichzeitig sinkt die mechanische Festigkeit aufgrund der steigenden Porosität [4, 26]. Je nach Verwendungszweck und -ort im Körper variieren die Anforderungen an das Implantat; wird die Zementpaste direkt in den Körper appliziert, darf die Abbindezeit nicht zu lange andauern, wohingegen bei einem Druckprozess eine lange Aushärtungszeit der Druckauflösung zu Gute kommen würde.

Aus biologischer Sicht sind CPC sehr vielversprechend: der ausgehärtete CPC hat, abhängig von der gewählten CPC Komposition, eine intrinsische poröse Matrix im Bereich der Submikrometer und Mikrometer [4, 27, 28]. Dies ist wichtig für Zirkulation der Körperflüssigkeit, Ansiedelung von Zellen, Transport von Nährstoffen sowie Stoffwechselendprodukten, der das Zellwachstum fördert [4, 29, 30]. Außerdem ermöglicht diese Struktur eine kontrollierte Freisetzung von wasserlöslichen Arzneimitteln wie Antibiotika oder Knochenwachstumsfaktoren, falls diese zuvor eingebracht wurden [27]. Der CPC weist zudem eine hervorragende Biokompatibilität und Osteokonduktivität auf, was die Frakturheilung sowie das „Remodeling“, d. h. den Knochenumbau, begünstigt und ihn somit für viele klinische Anwendungen interessant macht [4, 28]. Er eignet sich besonders als injizierbares Material für enge sowie irreguläre Knochendefekte oder für bioaktive Scaffolds in situ [4]. Im Vergleich zu anderen Implantatmaterialien wie PMMA, bei dem während der Abbindezeit 80-100 °C erreicht werden, verläuft die Aushärtung des CPC bei niedriger Temperatur (~ 25 °C) [31-33]; dies wirkt sich vorteilhaft bei einem Einsatz von empfindlichen biologischen Molekülen oder Wachstumsfaktoren aus [28] und schließt eine mögliche Gewebenekrose am Ort des Defekts durch hohe Aushärtungstemperaturen des Materials aus [31]. Eine große Limitation stellt allerdings der

Mangel an Makroporen dar [4, 21, 30]. Makroporen können die Resorption des Implantats und das Einwachsen des Knochens sowie der Blutgefäße in das Implantatgerüst unterstützen [4, 20, 21, 30]. Hierfür ist nachweislich ein Porendurchmesser von mehr als 100 µm nötig [21]. Die Porosität kann durch Zusatz von Calciumcarbonat (CC, engl.: calcium carbonate), Polymeren, Schaummittel, absorbierbare Gittergewebe, Blasenporenbildung oder Gefriertrocknung gesteigert werden [4, 20, 21]. Außerdem kann diese durch Prozessparameter wie PLR oder Partikelgröße verändert werden [4]. Ein geringes PLR beispielsweise führt zu einer hohen Porosität, da mehr Hohlräume durch die überschüssige flüssige Phase entstehen [34]. Bei der Partikelgröße ist vor allem die Partikelgrößenverteilung von Bedeutung. Dies kann anhand des Prinzips der „dichtesten Kugelpackung“ verdeutlicht werden. Es beschreibt die Anordnung gleich großer Partikel, welche so dicht wie möglich gepackt sind. Die Raumerfüllung bzw. Packungsdichte beträgt gemäß diesem Konzept 74 % [35]. Folglich verbleibt ein leerer Raum von 26 %. Würde es sich nun aber um eine bimodale Partikelgrößenverteilung handeln, also um Partikel verschiedener Größen, könnten die kleineren Partikel das leere Volumen von 26 % füllen, und so die „Kugelpackung“ weiterhin verdichten.

Neben diesen beschriebenen Materialcharakteristiken ist für den klinischen Erfolg die Handhabung des Materials ebenso wichtig. Nicht reproduzierbare oder komplizierte Mischprozesse, begrenzte Injizierbarkeit oder ein Mangel an Pastenkohäsion stehen dem erfolgreichen Einsatz von Zementpasten häufig im Weg [4].

Die CPC können anhand unterschiedlicher Parameter klassifiziert werden (Tabelle 1), wie z. B. der Anzahl der Komponenten in der festen Phase, der Reaktanden, des Reaktionstyps, des pH-Wert-Bereichs, der kristallographischen Struktur oder der Art der Produkte [4, 24]. Die CPC, unabhängig von ihrer exakten Formulierung, haben nur zwei verschiedene Hauptprodukte: HA und Bruschit bzw. Monetit [11, 26].

Tabelle 1: Klassifizierung des CPC anhand unterschiedlicher Parameter [4], modifiziert nach Ginebra et al. [36].

Produkt	HA-bildender CPC		Brusshit-bildender CPC
Pulver-komponenten	1	>1	>1
Reaktanden	α -TCP	TTCP + DCPA/DCPD	β -TCP + MCPM/MCPA
Reaktion	$3 \alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$	$2 \text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2 + 2 \text{CaHPO}_4 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} + 7 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 4 \text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
Reaktionstyp	Hydrolyse	Säure-Base	Säure-Base
pH-Wert	>4,2	>4,2	<4,2

2.1.1 Hydroxylapatit-bildende Calciumphosphatzemente

Da die anorganische Komponente in Zahn und Knochen HA ist, ist der Einsatz dessen als Biomaterial naheliegend [20, 27]. Ab einem pH-Wert von >4,2 ist HA das thermodynamisch stabilste Calciumphosphat [4, 37]. Abhängig von der Art der Reaktion (Tabelle 1) können Ein- oder Mehrkomponentenzemente unterschieden werden.

Der Einkomponentenzement mit einem metastabilen Calciumphosphat als Edukt, wie z. B. α -Tricalciumphosphat (α -TCP, $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), bildet in Kombination mit Wasser das CDHA ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$) gemäß Reaktionsgleichung 1 [24, 26]:



Bei einer Temperatur von 1100 °C wird β -Tricalciumphosphat (β -TCP) durch die Sinterung von DCPA und CaCO_3 gewonnen [38]. Um α -TCP herzustellen, wird β -TCP auf Temperaturen von über 1125 °C erhitzt und anschließend rasch abgeschreckt, um eine Transformation zum Ursprungsmaterial zu vermeiden [24]. Beide haben die gleiche chemische Zusammensetzung ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), unterscheiden sich jedoch u. a. in kristallographischer Struktur (α -TCP: monoklin, β -TCP: rhomboedrisch) und Dichte (α -TCP: 2,86 g/cm³, β -TCP: 3,07 g/cm³) [33, 39]. Dadurch ergeben sich unterschiedliche biologische Eigenschaften, wie z. B. die bessere Löslichkeit des α -TCP im Vergleich zum β -TCP, und folglich verschiedene Anwendungsgebiete [24, 40].

Beim Mehrkomponentenzement erfolgt eine Säure-Base-Reaktion (Reaktionsgleichung (2)). Hier entsteht HA durch die Reaktion zwischen dem basischen Edukt Tetracalciumphosphat (TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) und dem leicht sauren Edukt Dicalciumphosphatanhydrat (DCPA, CaHPO_4 , Synonym: Monetit) [24]:



HA-bildende Zemente können im Körper auch Jahre nach der Implantation noch vorliegen, da sie aus chemischer Sicht relativ stabil sind [11] und nur schlecht resorbiert werden [41]. Dies stellt eine ihrer größeren Nachteile dar. Ein bedeutender Vorteil des HA-bildenden Knochenzements ist die Aushärtung bei physiologischen Bedingungen mit nur geringem Temperaturanstieg. So können auch temperaturempfindliche biologische Komponenten wie Proteine mit in die Zementformulierung aufgenommen werden [14]. Ein großer Vorteil gegenüber den Bruschit-bildenden Zementen ist das Tolerieren höherer Druckbelastungen [26]. Daher ist auch ein Einsatz in teilbelasteten Defekten möglich [41].

2.1.2 Bruschit-bildende Calciumphosphatzemente

Bruschit-bildende Calciumphosphatzemente sind von besonderem Interesse, da im Vergleich zu HA Bruschit aufgrund der höheren Löslichkeit im physiologischen Milieu besser resorbierbar ist [42]. Dieses entsteht durch eine Säure-Base-Reaktion (Reaktionsgleichung (3)). Als feste Phase wird ein leicht basisches Calciumphosphat wie β -TCP ($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) und ein saures Calciumphosphat wie Monocalciumphosphatmonohydrat (MCPM; $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) verwendet [11, 24, 37].



Die feste Phase kann mit Wasser oder einer wässrigen Lösung vermischt werden. Die Paste härtet durch das Verzahnen der Kristalle in situ hauptsächlich zu den Endprodukten Bruschit und/oder Monetit, die wasserfreie Form von Bruschit, aus [11]. Zur Entstehung von Bruschit bzw. Monetit ist ein sehr saures

Milieu nötig [27]; diese stellen ab einem pH-Wert von $<4,2$ stabilste Calciumphosphat dar [4, 26, 42]. Bruschi-bildende Calciumphosphatzemente sind biokompatibel und osteokonduktiv, d. h. neben der Gewebeverträglichkeit beschleunigen sie außerdem die Knochenneubildung. Sie sind injizierbar und härten unter physiologischen Bedingungen aus [41]. Ein großer Vorteil gegenüber den HA-bildenden Zementen ist, dass die Bruschi-bildenden Zemente mit den Endprodukten Bruschi und/oder Monetit, schneller resorbiert bzw. besser abgebaut werden [11, 26, 41]. Dadurch könnte innerhalb weniger Monate das implantierte Material durch den körpereigenen Knochen ersetzt werden. Die Nachteile dieser Zemente wie eine kurze Verarbeitungszeit, komplexe Handhabung und niedrige mechanische Festigkeit schränken derzeit die klinische Anwendung erheblich ein [11].

2.2 Präfabrizierte Calciumphosphatzement-Pasten

Im Rahmen der CPC-Entwicklung sind gebrauchsfertige injizierbare Zementpasten von besonderem Interesse. Im Gegensatz zu der klassischen CPC-Paste, bei der die flüssige und feste Phase z. B. in einer Doppelkammerspritze getrennt sind, wird bei dem weiterentwickelten Ansatz die feste Phase mit einer speziellen flüssigen Phase kombiniert. Diese flüssige Phase enthält eine mit Wasser nicht mischbare Trägerflüssigkeit (z. B. Miglyol® 812) sowie geeigneten Tenside (z. B. Kolliphor® ELP, Amphisol® A). Diese spezielle Zusammensetzung der flüssigen Phase erleichtert die Vermengung mit der festen Phase und begünstigt einen nicht kontinuierlichen Flüssigkeitsaustausch mit Wasser während der Aushärtung. Dies unterstützt die Abbindereaktion des Zements [2, 11, 27].

Das Ziel einer „idealen“ präfabrizierten CPC-Paste sind Aspekte wie eine kürzere Vorbereitungszeit, einfacheres Handling, Homogenität, Lager- und Formstabilität sowie hohe Röntgenopazität für postoperative Kontrolluntersuchungen. Präfabrizierte Pasten sparen Arbeitszeit und verkürzen die Operationsdauer oder

Druckdauer, da sie vorgemischt geliefert werden und somit sofort einsatzbereit sind. Eine geeignete Kohäsion ist ebenfalls von Vorteil, da infolgedessen die Paste aushärtet, ohne in kleinere Fragmente zu zerfallen. Dies kann durch eine hohe Viskosität erreicht werden [11, 27, 30]. Da bei präfabrizierten Pasten der Arbeitsschritt des Anmischens vor Ort wegfällt, wird eine potenzielle Fehlerquelle, wie eine inhomogene Vermengung der Phasen, vermieden [43]. Zum einen wirkt sich die Homogenität auf die Qualität der Paste und infolgedessen auf die Qualität des ausgehärteten Implantats aus, zum anderen sorgt sie für ein gutes Handling der Paste, reproduzierbare Materialcharakteristiken und einen reibungslosen Injektionsprozess. Neben der Homogenität ist auch die Viskosität für die Injizierfähigkeit der Paste von Bedeutung. Durch die Lagerstabilität gibt es kaum eine Beschränkung der Verarbeitungszeit; daher ist eine diskontinuierliche Applikation in einer bedarfsgerechten Menge möglich. Zudem härten die präfabrizierten Pasten erst im Defekt im physiologischen Milieu oder bei Kontakt mit Wasser bzw. einer wässrigen Lösung aus. Die Formstabilität der Paste bis zur Abbindereaktion ist somit ebenfalls sehr wichtig [11, 27, 43].

Die Anwendung und Verarbeitung der Zementpasten bringen einige Herausforderungen mit sich, die es zu lösen bzw. zu verbessern gilt. Dazu zählen eine kurze Haltbarkeit, niedrige Kohäsion, niedrige mechanische Festigkeit oder Schwierigkeiten während des Injektionsprozesses [11]. Bei Kontakt mit einer wässrigen Umgebung kann durch eine niedrige Kohäsion die Handhabung der präfabrizierten Paste erschwert werden. Der Grund dafür kann ein geringes PLR, eine hohe Löslichkeit des Reaktanten wie z. B. MCPM [44] oder die Hydrophilie der Paste sein. Außerdem sind Komplikationen wie Blutgerinnung oder schwere Entzündungsreaktionen als Antwort des Körpers auf das fremde Material möglich [11]. Der Hauptgrund für eine limitierte Injizierbarkeit ist der Effekt der Phasentrennung (engl.: filter pressing effect, Abbildung 1) zwischen flüssiger und fester Komponente in der Zementpaste während des Extrusionsprozesses [4, 31].

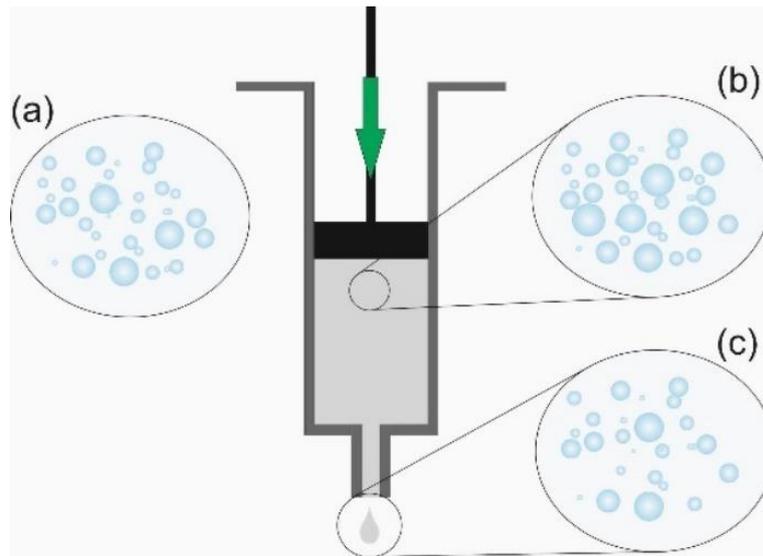


Abbildung 1: Phasentrennung der Zementpaste während dem Extrusionsprozess: (a) homogene Partikelverteilung in der Zementpaste, (b) und (c) Darstellung der Phasenseparation: (b) nicht-injizierbare Masse mit hohem Pulveranteil, (c) injizierbare Paste mit hohem Flüssigkeitsanteil [24].

Bevor der Extrusionsprozess gestartet wird, befinden sich die flüssige und feste Phase in einem gleichmäßig verteilten bzw. homogenen Gemisch (Abbildung 1 a). Wird der Versuch gestartet und Druck auf die Paste ausgeübt, wird die Paste bei richtig eingestellten Parametern aus der Spritze extrudiert. Ist der Druck des Kolbens, der auf die Paste wirkt, jedoch zu hoch, kommt es zum Druckanstieg innerhalb der Paste und folglich zur Phasenseparation (Abbildung 1 b und c). Das Verhältnis von fester Zementpaste in flüssiger wässriger Phase ändert sich, da die flüssige schneller als die feste Phase dem Druck weichen kann. Die Zementpartikel der festen Phase fügen sich zu Agglomeraten zusammen, bilden eine nicht injizierbare Masse und blockieren schließlich den Ausgang der Spritze, wohingegen die flüssige Phase abfließt und einen Tropfen mit Extrudat, reich an der flüssigen Phase, an der Kanüle bildet (Abbildung 9, Kapitel 4.3.2). Geschieht dies beispielsweise während des intraoperativen Injiziervorgangs, ist ein Verbleib des Biomaterials an Ort und Stelle des chirurgischen Eingriffs nicht mehr gewährleistet. Des Weiteren können sich auch durch diesen Effekt die finalen Eigenschaften des ausgehärteten Implantats verändern [4, 24, 31, 45].

Um auf der einen Seite die Vorteile einer vorgemischten Paste zu nutzen und auf der anderen Seite deren Nachteile zu umgehen, wurden Ansätze in Form eines Einphasen- oder Zweiphasensystems bereits realisiert:

Das Zweiphasensystem besteht aus zwei getrennten präfabrizierten Pasten, die einen basischen und eine sauren Calciumphosphatreaktant gemischt mit einer flüssigen Phase (wässrige Lösung oder mit Wasser mischbares Lösungsmittel) enthalten. Durch eine Vorrichtung wie z. B. einen statischen Mischer werden die beiden Pasten in einer Zweikammerspritze während des Injektionsprozesses miteinander vermengt [11, 27, 37, 46]. Dieses System weist einige Vorteile auf: da die Reaktanten separat in verschiedene Pasten aufgeteilt sind, erhöht sich die Haltbarkeit. Enthält zumindest eine der beiden Pasten eine wässrige Phase, ist nach dem Vermischen der beiden Pasten kein Wasser aus der Umgebung für die Aushärtung notwendig [11]. Ein schneller und zugleich reproduzierbarer Mischvorgang kann mit diesem System gewährleistet werden. Das Kontaminationsrisiko kann reduziert werden, da die Vermengung der beiden Pasten und der Injektionsprozess in den Knochendefekt in einem Schritt stattfinden [37]. Die Reduzierung des Kontaminationsrisikos ist ebenso ein Vorteil der Einphasensysteme.

Åberg et al. [43] stellten mittels Einphasensystem eine präfabrizierte saure CPC-Paste her. Diese bestand aus den pulvrigen Komponenten β -TCP sowie MCPM und einer flüssigen Phase. Die flüssige Phase basierte auf einer nicht-wässrigen, aber mit Wasser mischbaren Flüssigkeit (Glycerin) sowie einem Tensid (Polysorbate 20) und einem Geliermittel (Hydroxypropylmethylcellulose). Die Paste konnte direkt in den Defekt platziert werden und härtete aus, indem das Wasser in den Zement hineindiffundierte und die nichtwässrige Flüssigkeit ersetzte. Eine Herausforderung stellte die kurze Haltbarkeit dieser Pasten dar. Während der Herstellung sowie Lagerung der Pasten war es sehr schwierig den Zutritt von Feuchtigkeit auszuschließen. Infolgedessen bildete sich Monetit, wodurch die Haltbarkeit beschränkt wurde [11, 43, 44]. Des Weiteren ist zu bedenken, dass die mechanischen Eigenschaften des ausgehärteten Zements schwach waren, da nach dem Injizieren der Zement durch den Kontakt mit dem physiologischen Milieu von außen nach innen zu härten begann [11, 43, 47].

Heinemann et al. [2] kombinierten ein apatitbildendes Calciumphosphatpulver auf der Basis von α -TCP mit einer in Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit (Miglyol® 812) sowie zwei Tensiden (Kolliphor® ELP, Amphisol® A). Die ölige flüssige Phase ist biokompatibel und erhöht die Löslichkeit schlechtlöslicher Medikamente. Die Tenside erleichtern bei Kontakt der Paste mit einer wässrigen Umgebung den Austausch der Trägerflüssigkeit mit Wasser und begünstigen dadurch die Abbindereaktion [2, 27]. Die Kombination einer in Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit mit geeigneten Tensiden verlängert zudem die Haltbarkeit und erhöht die Reproduzierbarkeit [2]. Mit diesem Einphasensystem wurde erfolgreich eine gebrauchsfertige injizierbare Paste hergestellt, die ohne die mechanische Festigkeit negativ zu beeinflussen, eine bessere Kohäsion im Vergleich zu den konventionellen CPC-Zementen erzielte [11].

2.3 Scaffolds als Knochenersatzmaterial via 3D-Druck

Präfabrizierte Pasten eignen sich nicht nur für die direkte Applikation in den Knochendefekt, sondern auch für die Herstellung von biokeramischen Scaffolds mittels 3D-Drucks. Aus dem Blickwinkel des „Tissue Engineering“ und der regenerativen Therapie wird die Herstellung von individualisierten Scaffolds immer relevanter [48]. Das Hauptziel ist die vollständige Nachahmung bzw. Wiederherstellung der Funktion und Struktur des fehlenden Gewebes hinsichtlich chemischer, biologischer sowie mechanischer Aspekte [49] bis der Knochen neu nachgebildet ist und der Körper selbst die Funktion wieder übernehmen kann. Die additiven Fertigungsverfahren lassen eine individuelle Gestaltung der gewünschten Aspekte der herzustellenden Scaffolds zu [25].

Innerhalb dieser Fertigungstechnik sind Druckverfahren (wie z. B. der extrusionsbasierte 3D-Druck), die unter milden biokompatiblen Bedingungen stattfinden können, v. a. unter dem Aspekt der Verwendung empfindlicher biologischer Komponenten von besonderem Interesse [25]. So können beispielsweise durch den Einsatz von Arzneimitteln, Zellen oder Proteinen in den Scaffolds die Defekte

noch patientenspezifischer versorgt und die Wiederherstellung funktioneller Gewebe unterstützt werden [25, 50, 51].

2.3.1 Ansprüche an Scaffolds

Neben der chemischen Beschaffenheit des Materials (Kapitel 2.1) ist für den erfolgreichen Einsatz von Scaffolds auch die Morphologie von hoher Bedeutung. Das Scaffold sollte im Idealfall passgenau und patientenspezifisch dem Knochendefekt entsprechen [14]. Das strukturelle Design, wie Porengröße und Porosität, ist von entscheidender Bedeutung für die Regeneration und kann die Heilung des Defekts wesentlich beeinflussen [14, 52]. Eine Porenstruktur erhöht die Scaffoldoberfläche und unterstützt damit die Zelladhäsion sowie -proliferation [9]. Folglich begünstigt sie auch eine Vaskularisierung, also eine Gefäßneubildung in der Matrix [14]. Dies ist wichtig, um den neu gebildeten Knochen mit Nährstoffen sowie Sauerstoff zu versorgen [9, 14] und zugleich Abfallprodukte des Zellstoffwechsels zu entsorgen [52]. Die optimale Porengröße für die Vaskularisierung liegt zwischen 250-500 μm und die Porosität sollte idealerweise mehr als 60 % betragen [53]. Das Porenvolumen muss so groß sein, dass eine ausreichende Zellmenge sich ansiedeln und das Gewebe reparieren kann [52]. Des Weiteren erhöhen auch Verbindungskanäle bzw. die Poreninterkonnektivität die Erfolgswahrscheinlichkeit des Scaffolds, da die Zellen daran entlang wachsen und so mit der Zeit die komplette Matrix durchdringen können [52]. Mit steigender Porosität nimmt jedoch die mechanische Stabilität ab, gleichwohl ist eine ausreichende Stabilität für einen bestimmten Zeitraum zwingend erforderlich [9]. Idealerweise sollte das Scaffold ähnliche mechanischen Eigenschaften besitzen, wie diese ursprünglich im Defektbereich vorlagen [14]. Für lasttragende Bereiche kann beispielsweise ein Titangerüst als stabile Leitstruktur dienen, wohingegen für ein nicht-lasttragenden Bereich sich Materialien wie TCP anbieten, die günstige Eigenschaften wie Resorbierbarkeit oder Osteokonduktivität besitzen [9]. Weiterhin ist die Sterilisation des Scaffolds, eine kontrollierbare Degradation

des Implantats, genauso wie der Zusatz von Additiven oder aktiven Wirkstoffen, die das Gewebewachstum und die Einheilung unterstützen, erstrebenswert [52, 53].

Standardisierte Scaffolds sind bereits im klinischen Einsatz. Diese lassen sich jedoch teilweise schwer an die individuelle Situation des jeweiligen Defekts anpassen [9]. Außerdem besteht ein Bedarf an einer Verbesserung der Scaffolds in Bezug auf die mechanische Stabilität, Porenkonnektivität, kontrollierte Porosität sowie kontrollierte Porenverteilung [54]. Der 3D-Druck ist ein zukunfts-trächtiger Ansatz, um mit bereits etablierten Materialien Scaffolds herzustellen, die passgenau und patientenspezifisch sind und so schlussendlich zu einem besseren Behandlungsergebnis führen können [9].

2.3.2 Additive Fertigung von Scaffolds

In den vergangenen Jahren haben 3D-Druck-Verfahren in verschiedensten technischen Bereichen zunehmend Aufmerksamkeit erfahren, da sie ein „Rapid Prototyping“, d. h. eine schnelle Modellfertigung, aber insbesondere auch individuelle und günstige Einzelanfertigungen („Rapid Manufacturing“) ermöglichen. Neben dem „Dispense Plotting“, auf das im Folgenden noch genauer eingegangen wird, existiert eine Vielzahl an 3D-Druckverfahren für die unterschiedlichen Materialklassen, z. B. Stereolithografie (für Kunststoffe), selektives Laserschmelzen (für Metalle), selektives Elektronenschmelzen (für Metalle), „Binder Jetting“ (für Keramik und Metalle) und „Lithography-based Ceramic Manufacturing“ (kurz LCM, für Keramik) [9, 14, 50, 51, 55].

Das „Dispense Plotting“ (Abbildung 2) gehört zu den „Rapid Prototyping“-Techniken der extrusionsbasierten dreidimensionalen additiven Fertigungsverfahren [14]; andere, in der Literatur verwendete Begriffe für dieses Verfahren sind: „fused deposition modelling“, „(paste) extrusion free-forming“, „direct ink writing“, „direct-write assembly“ oder „robocasting“ [53].

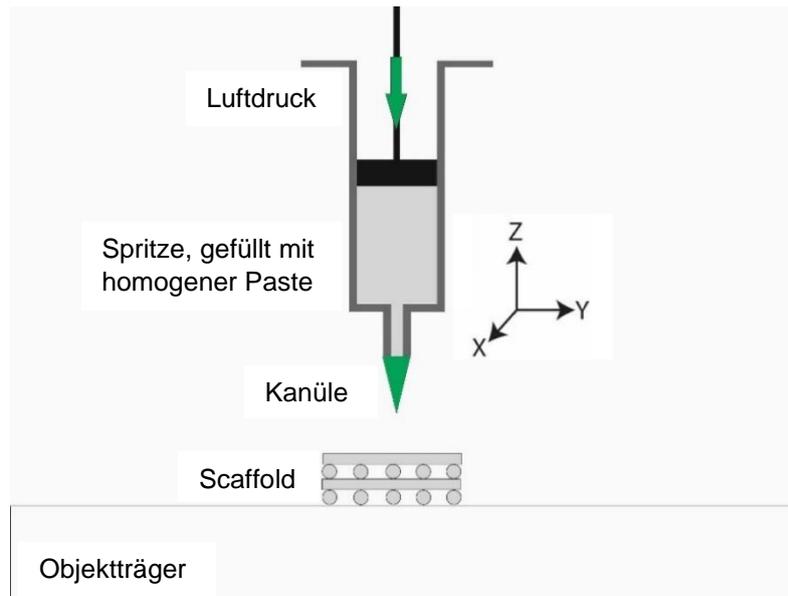


Abbildung 2: Konzept des „Dispense Plotting“: Pastenextrusion mittels Luftdruck auf einen Objektträger [53].

Es beruht auf dem Prinzip der Herstellung von individualisierten physischen Strukturen mithilfe eines digitalen Modells durch das schichtweise Auftragen von pastösem Material. Zunächst werden aus Röntgen-, CT- oder MRT-Untersuchungen Datensätze entnommen, die als Vorlage für das patientenspezifische dreidimensionale Scaffold dienen. Diese Daten werden durch ein computergestütztes Design (CAD, engl.: computer aided design) in ein virtuelles 3D-Modell umgesetzt. Unter Luftdruck wird die Paste in der Kartusche durch die Kanüle Schicht für Schicht in ein flüssiges oder gasförmiges Medium extrudiert, während sich die Spritze im Drucker oder der Collector computergesteuert in x-, y- und z-Richtung bewegt (CAM, engl.: computer aided manufacturing) [9, 14, 49, 53]. Der Druckprozess kann durch folgende Parameter beeinflusst und optimiert werden: rheologische Eigenschaft der Paste, Verarbeitungstemperatur, Durchmesser der Kanüle, Verfahrensgeschwindigkeit, Luftdruck des 3D-Druckers, Abstand zwischen Kanüle und Objektträger, Durchmesser sowie Abstand zwischen den einzelnen Strängen. Der Durchmesser der Kanüle sowie die Druckgeschwindigkeit bestimmen den Strangdurchmesser. Im Vergleich zu anderen Fertigungssystemen besteht dieses extrusionsbasierte System mit einfacher Handhabung, schneller Fertigung, und zugleich mit guten Druckergebnissen. Außerdem stehen eine Reihe an Verarbeitungsmaterialien zur

Verfügung: Biopolymere, Hydrogele, Verbundwerkstoffe und Keramiken [53]. Bisher waren Biopolymere und Hydrogele für diese Technik genutzt worden, jedoch sind sie mechanisch nicht stabil und für die Knochenregeneration ungeeignet [25]; Keramiken oder auch Kompositmaterialien, die sich als Gerüstmaterial für Implantate eignen, lassen sich auf diese Weise ebenfalls verarbeiten [9]. Zudem besteht bei diesem Fertigungsverfahren auch die Möglichkeit, die Operation aufgrund der digitalisierten Datensätze zuvor am Computer zu simulieren und so besser, v. a. im Falle eines schwierigen und komplexen Eingriffs, zu planen. Im Gegensatz zu einem laserbasierten System können mit diesem System nicht so hoch aufgelöste Strukturen produziert werden [9]. Eine weitere Herausforderung ergibt sich aus der Viskosität der Paste: auf der einen Seite muss die Paste dünnflüssig genug sein, um durch die verwendete Kanüle extrudiert werden zu können, auf der anderen Seite muss sie viskos bzw. stabil genug sein, um nach der Extrusion die entsprechende gedruckte Form zu behalten [53]. Hierfür eignet sich die rheologische Eigenschaft der Scherverdünnung sehr gut. Je höher die Scherrate ist, desto flüssiger wird die Paste. Nimmt die Scherrate anschließend wieder ab, verfestigt sich die Paste und bleibt formstabil.

3 Material und Methoden

3.1 Synthese der Ausgangsstoffe und Zementpasten

3.1.1 Herstellung der Pulverphasen und der ölbasierten Lösung

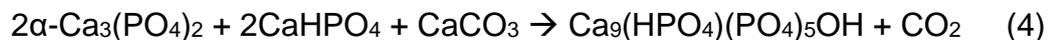
Vor der Versuchsdurchführung mussten zunächst die Zementedukte und anschließend die Zementmischungen (Kapitel 3.1.1.1) hergestellt werden, welche mit der ölbasierten Lösung (Kapitel 3.1.1.4) zu einer Paste (Kapitel 3.1.2) vermengt wurden. Im Folgenden ist eine Übersicht der verwendeten Chemikalien zu sehen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Chemikalien.

Substanz	Summenformel	Chargennummer	Artikelnummer	Firma
α-TCP	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Eigenherstellung im Labor (Kapitel 3.1.1)		
Amphisol® A	$\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{PO}_4$	0486019023	V10	DSM Nutritional Products Ltd., Basel, Schweiz
β-TCP	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Eigenherstellung im Labor (Kapitel 3.1.3)		
CC	CaCO_3	A0915620609	1.1212 09029	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
DCPA	CaHPO_4	0000169680, K32594, K06587	1430-07	J.T. Baker, Center Valley, USA
Dinatriumhydrogenphosphat	Na_2HPO_4	F2066186 918	1.06586	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Ethanol	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	SZBA263AV	32205	Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland
HA gefällt	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	Eigenherstellung im Labor (Kapitel 3.1.1)		
Dikaliumhydrogenphosphat	K_2HPO_4	AM1108504 909	1.05104.1 000	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Kolliphor® ELP	$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_4$	83071075L0	50259800	BASF SE, Ludwigshafen, Deutschland
MCPA	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	5818	C11-01	Chemische Fabrik Budenheim KG, Budenheim, Deutschland
Miglyol® 812	$\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_6$	19060003	3274-5I	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland
Natrium-dihydrogenphosphat	NaH_2PO_4	19J0884137	33,198-8	Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland
TTCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	Eigenherstellung im Labor (Kapitel 3.1.2)		

3.1.1.1 Pulverphase „Biozement D“

Die Zusammensetzung des Zementpulvers war an die Formulierung des Biozement D, welche ursprünglich von Driessen et al. [18] entwickelt wurde, angelehnt. Aufgrund dessen wurden 60,0 g α -TCP, 26,0 g DCPA, 10,0 g CC, 4,0 g HA gefällt sowie 2,5 g des Abbindebeschleunigers K_2HPO_4 vermengt. Diese Zementkomposition bindet hauptsächlich zu CDHA ab, wie Reaktionsgleichung (4) zeigt. Im Rahmen dieser Arbeit diente diese Zementformulierung als Referenz zu den zwei anderen Zementzusammensetzungen (TTCP/DCPA Pulverphase, Kapitel 3.1.1.2, und β -TCP/MCPA Pulverphase, Kapitel 3.1.1.3).



Das Ausgangspulver α -TCP wurde aus 1000,0 g CaHPO_4 und 342,3 g CaCO_3 bei einer Sintertemperatur von 1400 °C hergestellt. Der Sinterkuchen wurde gemörsert und anschließend auf <355 μm gesiebt. 75,0 g Pulver pro Zirkonoxidbecher wurden mit 4 Zirkonoxidkugeln gemischt und anschließend 4 h trocken mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 100 U/min und einem Rotationsrichtungswechsel pro Minute in einer Planetenkugelmühle (PM400, Retsch, Haan, Deutschland) zur mechanischen Aktivierung des Pulvers gemahlen.

HA wurde aus den Ausgangsstoffen α -TCP, 2,5 % Na_2HPO_4 -Lösung und H_2O gefällt. Hierfür wurden 100,0 g des Pulvers abgewogen und 30,0 ml der 2,5 % Na_2HPO_4 -Lösung sowie 1 l H_2O zugegeben. Diese Lösung wurde 7 d bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Der so entstandene HA wurde abfiltriert und bei 60 °C im Trockenschrank getrocknet.

180,0 g DCPA wurden mit 200,0 ml Ethanol absolut für 24 h bei 250 U/min ohne Richtungswechsel mit 200 Mahlkugeln (\varnothing 10 mm) nass gemahlen. Die Partikelgröße des DCPA wurde überprüft, welche sich zwischen 2-3,5 μm befand.

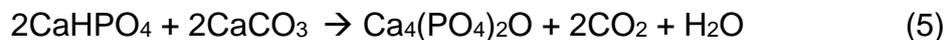
Um eine einheitliche Zementpulvermischung zu gewährleisten, wurden die abgewogenen Trockenpulverkomponenten des Biozements D in Zirkonoxidbecher mit jeweils 4 Zirkonoxidkugeln in eine Planetenkugelmühle gefüllt und für 1 h mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 100 U/min und einem Rotationsrichtungswechsel pro Minute homogenisiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Mischung, bestehend aus der Pulverphase „Biozement D“ und ölbasierter Lösung, als Biozement D Paste bezeichnet.

3.1.1.2 TTCP/DCPA Pulverphase

Zunächst wurden die Ausgangsstoffe für die TTCP/DCPA Pulverphase hergestellt.

Für das TTCP Pulver wurden 1646,3 g CaHPO_4 mit 1151,0 g CaCO_3 in einem molaren Verhältnis von 1,21:1,15 im Pflugscharmischer für 1 h trocken vermisch, in Sintertiegel gefüllt und bei 1500 °C für 5 h gesintert (Reaktionsgleichung (5)). Anschließend wurde der Sinterkuchen gemörsert und auf $<125 \mu\text{m}$ gesiebt. Zur Mahlung wurden 180,0 g CaHPO_4 eingewogen, 200,0 ml Ethanol zugegeben und mit 200 Achatmahlkugeln ($\varnothing 10 \text{ mm}$) gemischt. Die Mahlung erfolgte für 24 h bei 250 U/min ohne Richtungswechsel. Die Reaktion zum TTCP Pulver erfolgte gemäß Reaktionsgleichung (5):



Bei der Natriumphosphatmischung wurden 20,0 g Na_2HPO_4 sowie 8,5 g NaH_2PO_4 für 1 h bei 200 U/min trocken vermengt. Die Natriumphosphatmischung diente als Abbindebeschleuniger, da sonst der Zement sehr langsam aushärtet.

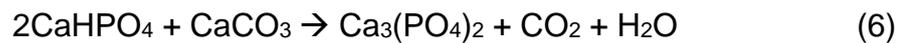
Nun wurden 73,2 g TTCP mit 1,0 g Natriumphosphatmischung versetzt und für 10 min bei 200 U/min mit einem Rotationsrichtungswechsel pro Minute trocken vermisch. Anschließend wurden 74,2 g dieser Mischung mit 30,0 g CaHPO_4 , welches zuvor 24 h nass gemahlen wurde, in einem molaren Verhältnis von 1:1 miteinander vermengt. Dies ergab die TTCP/DCPA Pulverphase. Die Reaktion von TTCP mit DCPA zu HA erfolgte gemäß Reaktionsgleichung (2):



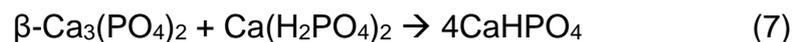
Im Rahmen dieser Arbeit wird die Mischung, bestehend aus TTCP/DCPA Pulverphase und ölbasierter Lösung, als TTCP/DCPA Paste bezeichnet.

3.1.1.3 β -TCP/MCPA Pulverphase

Es wurden 1462,7 g CaHPO_4 mit 500,5 g CaCO_3 im Pflugscharmischer 1 h vermischt und anschließend in Sintertiegel bei einer Temperatur von 1100 °C gesintert (Reaktionsgleichung (6)). Das Pulver wurde für 1 h bei 200 U/min und mit einem Rotationsrichtungswechsel pro Minute in den Zirkonoxidmahlbechern mechanisch aktiviert.



Für die Herstellung der β -TCP/MCPA Pulverphase wurden jeweils 10,0 g β -TCP sowie 7,6 g MCPA in einer Kaffeemühle für 30 sek vermengt. Bei Wasserkontakt bindet diese Zementzusammensetzung (β -TCP + MCPA) hauptsächlich zu Bruschi bzw. Monetit ab (Reaktionsgleichung 7).



Im Rahmen dieser Arbeit wird die Zementmischung, bestehend aus β -TCP/MCPA Pulverphase und ölbasierter Lösung, als β -TCP/MCPA Paste bezeichnet.

3.1.1.4 Ölbasierte Lösung

Die ölbasierte Lösung bestand aus eine in Wasser nicht mischbare Trägerflüssigkeit (Miglyol® 812), und zwei Tensiden (Kolliphor® ELP, Amphisol® A). Für die flüssige Phase wurden 80,4 g Miglyol® 812, 14,7 g Kolliphor® ELP und 4,9 g Amphisol® A miteinander vermengt. Die Lösung wurde auf 60 °C unter ständigem Rühren auf einem Magnetrührer erhitzt, um die Tenside Kolliphor® ELP und Amphisol® A im Öl Miglyol® 812 zu lösen und so eine homogene Lösung herzustellen.

Miglyol® 812 ist ein hellgelbes, nahezu geruchloses und niedrigviskoses Neutralöl. Es ist eine Mischung mittelkettiger gesättigter Fettsäuretriglyceride, die aus der Veresterung der Fettsäuren C_8 (Caprylsäure, mit einem Anteil von

50-65 %) und C₁₀ (Caprinsäure, mit einem Anteil von 30-45 %) mit Glycerin gewonnen werden [56, 57]. Mittelkettige Triglyceride werden verwendet, um die Medikamentenlöslichkeit zu steigern [56], die Absorption von Verbindungen durch lipophile Wechselwirkung zu verbessern [58] und die Produktstabilität sowie -funktionalität zu fördern [56]. Anwendung findet es u.a. in oraler Verabreichungsform als Vehikel für Lösungen, Suspensionen und als spreizungs- sowie penetrationsfördernde Komponente in Cremes, Emulsionen und Salben. In dieser Arbeit dient Miglyol® 812 als nicht reaktives Schmiermittel und Trägerflüssigkeit [2].

Die ungiftigen Tenside Kolliphor® ELP und Amphisol® A unterstützen die Vermengung der polaren Mineralpartikel mit der hydrophoben Ölphase Miglyol® 812, wodurch ein hoher Pulveranteil in der Paste erreicht werden kann. Bei Kontakt der Paste mit einer wässrigen Umgebung fördern die Tenside mit ihren hydrophilen Enden den Austausch des Öls gegen Wasser. Die Reaktion schreitet von der Oberfläche in das Volumen des pastösen Formkörpers nach und nach fort. Wo Öl war, befinden sich nun Poren bzw. eine neu ausgefallene Zementphase. Das Öl im Innern muss durch den bereits abgebundenen oberflächlichen Teil der Zementpaste diffundieren, was den Abbindevorgang komplex gestaltet [2].

Der nichtionische Öl-in-Wasser-Emulgator bzw. Lösungsvermittler Kolliphor® ELP, welcher früher unter der Bezeichnung Cremophor® ELP bekannt war, ist ein Polyoxyl-35-Rizinusöl. Es ist eine weiß bis gelblich trübe, dickflüssige Substanz. Diese hochgereinigte Form von Kolliphor® EL weist eine sehr gute Verträglichkeit mit empfindlichen Wirkstoffen auf und kann mit fettlöslichen Vitaminen, ätherischen Ölen oder als gereinigter Lösungsvermittler in Paclitaxel-Formulierungen zur Bekämpfung von Krebserkrankungen verwendet werden. Kolliphor® ELP eignet sich besonders gut für parenterale Darreichungsformen, da es die Stabilität injizierbarer Formulierungen erhöht. Es kann aber auch für orale und topische Therapien verwendet werden [59].

Wie Kolliphor® ELP ist auch Amphisol® A ein anionischer Öl-in-Wasser-Emulgator. Dieser besteht aus Hexadecyl-dihydrogen-phosphat und ist ein weißes bis beiges geruchloses Pulver, welches sich in Öl, Ethanol sowie Fetten

löst. Amphisol® A wird für kosmetischen Zubereitungen verwendet, um kostengünstige, homogene sowie stabile Sonnen- und Hautpflegeemulsionen über einen weiten pH-Bereich herzustellen [60].

3.1.2 Herstellung der Pasten und Anpassung der Pulver-Flüssigkeits-Verhältnisse

Um aus den Zementpulvern druckbare Pasten herzustellen, wurden die pulvrigen Zementmischungen mit der auf 60 °C erhitzten Öl-Tensid-Lösung zunächst manuell vermengt. Die Paste wurde in eine 5 ml Luer-Lok-Spritzen (BD 5 ml Syringe Luer-Lok Tip, Becton Dickinson and Company, New Jersey, USA) gefüllt und durch konische Kanülen (Precision Tips, Engineered Fluid Dispensing, Nordson EFD, Erkrath, Deutschland) der Größe Gauge 18 ($\varnothing = 0,84$ mm, grün, Bezeichnung: K18) und der Größe Gauge 20 ($\varnothing = 0,58$ mm, pink, Bezeichnung: K20) manuell extrudiert. Um die PLR zu bestimmen und eine erste Auswahl zu treffen, wurden die Pasten bezüglich Formstabilität und Extrusionskraft beurteilt. Wies die Paste eine gewisse Formstabilität auf, welche visuell beurteilt wurde und ließ sie sich per Hand durch eine Spritze drücken (maximale manuelle Extrusionskraft: 350 N), wurde dieses PLR ausgewählt (Kapitel 4.2).

In einem weiteren Schritt wurde das gewählte PLR maschinell mit dem Planetenzentrifugalmischer „THINKY“ (planetary vacuum mixer, Thinky Corporation, Tokyo, Japan) vermengt, um für die Materialcharakterisierung eine reproduzierbare Paste herzustellen. Während des Mischvorgangs entstand Wärme (bis zu 80 °C), die auf die hohe Anzahl der Umdrehungen bzw. die dadurch entstehende Reibung im Planetenzentrifugalmischer zurückzuführen ist. Die Wahl der Bechergöße und -form, die Zementmenge, die Mischgeschwindigkeit als auch die Mischdauer sind von Bedeutung, da diese Parameter das Mischergebnis erheblich beeinflussten. Ein Becher mit einem leicht gewölbten Boden führte zur Phasenseparation, so dass sich die flüssige Phase in der Vertiefung sammelte und sich kaum mit der festen pulvrigen Phase verband. Daher wurde ein Becher

($h = 8 \text{ cm}$, $r = 3 \text{ cm}$) mit einem flachen Boden für den Anmischvorgang verwendet. Auch die zu mischende Masse beeinflusst die Vermengung: je mehr Material in den Becher gefüllt wurde, desto schlechter war das Mischergebnis. Aufgrund der verschiedenen Einflussfaktoren konnte die Auswahl der Paste des manuellen Anmischens nicht 1:1 auf den maschinellen Anmischvorgang übertragen werden, genauso wenig wie die verwendete Zementmenge. Die aus dem manuellen Vorversuch ausgewählten PLR mussten daher mit dem maschinellen Anmischprozess überprüft werden und ggf. erneut angepasst werden. Die unterschiedlichen PLR je Paste, die für die Versuche verwendet wurden, sowie die dazu entsprechenden Mischeinstellungen sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Verwendete PLR der Pasten sowie Einstellungen des Mixers.

Pulver- phasen	PLR			Dauer [min]	Geschwindigkeit [rpm]
	[%]				
Biozement D	80/20	85/15	87/13	20	2000
TTCP/DCPA	83/17	85/15		20	2000
β-TCP/MCPA	67/33	70/30		10	1500

3.2 Charakterisierung des Materials

3.2.1 Partikelgrößenbestimmung der Ausgangspulver

Die Partikelgrößenanalyse wurde mit den Ausgangsstoffen durchgeführt, um die Verteilung der Partikelgröße und die mittlere Partikelgröße D_{50} der jeweiligen Pulver zu ermitteln. Dazu wurde ein Laser-Streulichtspektrometer (Horiba LA-300, Horiba, Minami-ku Kyoto, Japan) verwendet, das auf der statischen Laserlichtstreuung basiert. Das Licht, ausgehend von einer Laserdiode (Wellenlänge: 650 nm, Leistung: 5 mW), trifft auf die Partikel in einer Suspension, an denen es gestreut wird. Das gestreute Licht wird als elektrisches Signal von sechs Weitwinkeldetektoren und einem Multi-Element-Detektor registriert und auf der Grundlage der Mie-Streuungstheorie ausgewertet. So werden Informationen über die Größenverteilung der Partikel gewonnen [61-63].

Es wurden 100 mg Zementpulver in 20 ml Isopropanol in einem Becherglas im Ultraschallbad für 15 min dispergiert. Anschließend wurde die Suspension in die Messkammer überführt und die Messung gestartet. Sowohl die Partikelgröße also auch die Partikelgrößenverteilung wurden mit der Software „LA 300 WET“ bestimmt. Pro Pulverphase wurden 3 unabhängige Messungen durchgeführt.

3.2.2 Lagerstabilität und Injizierbarkeit der Pasten

Als Vergleich für die Lagerstabilität und die Injizierbarkeit wurden zunächst 5 ml Luer-Lok-Spritzen mit Nivea® Creme (Beiersdorf AG, Hamburg, Deutschland) gefüllt, um einen Kurvenverlauf einer idealen Paste mit perfekter Homogenität darzustellen. Dieser Versuch wurde mit unterschiedlichen Prüfungsgeschwindigkeiten (5 und 30 mm/s) sowie den konischen Kanülen K20 und K18 durchgeführt.

Zur Feststellung der Lagerstabilität und Injizierbarkeit der Zementproben wurde ähnlich vorgegangen. Nach dem Mischvorgang wurden jeweils 3 ml der Paste in 5 ml Luer-Lok-Spritzen umgefüllt, zur Vermeidung der Verdunstung der flüssigen Phase mit Kappen verschlossen und bei Raumtemperatur (22 °C) unterschiedlich lang gelagert. Der Biozement D und die TTCP/DCPA Pasten wurden 0, 1, 7, 14, 21, 28 d und 35 d vor der Materialtestung gelagert. Die β -TCP/MCPA Pasten wurden initial tageweise bis 7 d und anschließend wöchentlich bis 28 d gelagert und getestet. Pro PLR und Lagerungsdauer (LD) wurden 6 Proben präpariert, um 3 Proben mit der Kanüle K20 sowie 3 weitere Proben mit der Kanüle K18 zu testen. Der Injektionsversuch wurde in einem Eigenaufbau in der mechanischen Prüfmaschine (Z010, Zwick/Roell, Ulm, Deutschland) durchgeführt (Abbildung 3) und die Kraft, die zum Injizieren mit einer 10 kN-Kraftmessdose nötig war, mithilfe der Software „TestXpert® II“ (Zwick GmbH, Ulm, Deutschland) aufgenommen. Die Vorkraft betrug 1 N, die Geschwindigkeit der Vorkraft 5 mm/min, die Prüfungsgeschwindigkeit 30 mm/min und die obere Kraftgrenze 350 N.



Abbildung 3: Eigenaufbau des Injektionsversuchs.

Zur Bestimmung der extrudierten Menge wurde zunächst das Gewicht der leeren Spritze inklusive Kanüle bestimmt, anschließend mit ca. 3 ml Paste gefüllt, erneut ausgewogen und entsprechend der LD gelagert. Nach dem Injektionsversuch wurde die Spritze mit Kanüle gewogen. Alle drei Gewichtswerte wurden dokumentiert und daraus die extrudierte Masse berechnet.

3.2.3 Rheologie der Pasten

Um das Deformations- und Fließverhalten der verwendeten Materialien zu analysieren, wurden mit einem Rheometer („Physica MCR 301“, Anton Paar, Graz, Österreich) Rotationsversuche mit kontinuierlicher Scherung durchgeführt. Hierfür wurde das Messsystem „Platte/Platte“ (engl.: plate/plate, parallel-plates) verwendet, welches sich besonders für Pasten eignet. Es wurden mindestens 3 Proben je PLR und Zementsystem jeweils nach 0 d und 14 d LD getestet. Die zu messende Probe wurde auf die untere starre Platte überführt und die obere bewegliche Platte mit einem Plattendurchmesser von 25 mm, welche parallel zur unteren ist, fuhr nach der Probenpräparation auf die Höhe des voreingestellten Messspalts von 1 mm. Die Gerätetemperatur betrug 23 °C. Für alle Proben wurde

eine Rotationsmessung der Scherviskosität mit einer Scherratenrampe von 0,01-100 1/s durchgeführt. Die Messungen wurden mit der Software „Rheoplus“ (Anton Paar GmbH, Graz, Österreich) erfasst. Vorteil dieses Versuchsaufbaus ist die geringe erforderliche Probenmenge, die einfache Handhabung bzw. Durchführung der Messung sowie die schnelle Reinigung der Platten. Nachteilig wirken sich jedoch die ungleichmäßigen Scherbedingungen im Spalt auf die Messung aus: am äußeren Rand kommt es zu einer höheren Scherung als in der Mitte der Platte. Dies kann zu einer Spaltenentleerung am Plattenrand führen. Des Weiteren muss die mögliche unterschiedliche Temperierung der Probe aufgrund des Messspaltes in Betracht gezogen werden, da die Einstellung der Temperatur nur von der unteren Messplatte aus steuerbar war.

Die Viskosität stellt eine durch innere Reibung verursachte Fließwiderstandskraft dar. Diese entsteht, wenn Moleküle aneinander entlanggleiten müssen. Hier wird in dickflüssige / hochviskose / nicht fließfähige oder in dünnflüssige / nieder-viskose / fließfähige Materialien unterschieden. Um die Viskosität (Gleichung 3) zu ermitteln, sind die Parameter Scherrate (Gleichung 1) sowie Schubspannung (Gleichung 2) von Bedeutung.

Die Scherrate wird auch als Deformationsrate bezeichnet. Das Rheometer zeichnet die Drehzahl und somit die Geschwindigkeit v pro Messpunkt auf. Die Spaltweite h wurde vor der Versuchsdurchführung eingestellt und ist somit bekannt. Die Scherrate (Gleichung 1) ist folgendermaßen definiert:

$$\dot{\gamma} = \frac{v}{h} \quad (Gl. 1)$$

Scherrate $\dot{\gamma}$: [1/s]

Geschwindigkeit v : [m/s]

Scherspalt h : [m]

Die Schubspannung (Gleichung 2) ist von der Scherkraft und der Scherfläche abhängig. Das Rheometer zeichnet das Drehmoment und somit die Scherkraft F pro Messpunkt auf. Die Scherfläche ist durch das gewählte Messsystem bekannt.

$$\tau = \frac{F}{A} \quad (Gl. 2)$$

Schubspannung τ : [1 N/m² = 1 Pa]
Scherkraft F : [N]

Scherfläche A : [m²]

Das Viskositätsgesetz (Gleichung 3) beschreibt den Zusammenhang zwischen Schubspannung und Scherrate. Die Scherviskosität wird auch als dynamische Viskosität bezeichnet.

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad (\text{Gl. 3})$$

Scherviskosität η : [1 Pas] = [1000 mPas]
Schubspannung τ : [1 N/m²] = [1 Pa]

Scherrate $\dot{\gamma}$: [1/s]

3.2.4 Phasenanalyse durch Röntgendiffraktometrie

Treffen Röntgenstrahlen auf eine kristalline Probe, so kommt es zur Beugung der Röntgenstrahlung an Netzebenen. Es entsteht eine konstruktive Interferenz, wenn der Gangunterschied der reflektierten Strahlen ($2 \cdot d \cdot \sin(\theta)$) ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge ($n \cdot \lambda$) ist. Die reflektierten Strahlen befinden sich „in Phase“ und verstärken sich durch konstruktive Interferenz zu einem messbaren Strahl. Diesen Zusammenhang gibt die Braggsche Gleichung (Gleichung 4) wieder [63-65]:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin(\theta) \quad (\text{Gl. 4})$$

n : natürliche Zahl,

d : Abstand der Netzebenen,

λ : Wellenlänge des Röntgenstrahls,

θ : Winkel zwischen Röntgenstrahl und Netzebene

Ist die Beugungsbedingung (Gleichung 4) erfüllt, treten Beugungspeaks auf. Der charakteristische Aufbau der Elementarzelle eines Elements verursacht ein spezifisches Beugungsdiagramm, mit dem das Element durch einen Vergleich mit einer Datenbank identifiziert werden kann [63-65].

Es wurden die Rohpulver, die nicht ausgehärteten Zementpasten sowie die abgebundenen gemörserten und getrockneten Zemente gemessen. Zunächst wurde das Material auf einen Probenteller gegeben und mit Hilfe einer Glasplatte die Oberfläche homogen geglättet. Der präparierte Probenteller wurde in die Vorrichtung des Röntgendiffraktometers (Bruker D8 Advance DaVinci Design Diffractometer, Bruker GmbH, Bruker AXS, Karlsruhe, Deutschland) eingebaut

und die Messung mit den Einstellungen, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind, gestartet. Das Röntgendiffraktometer enthält zwei Sollerblenden mit $2,5^\circ$ und einen XE-T Detektor für eine schnellere Datenerfassung.

Tabelle 4: Überblick über die Einstellung des Röntgendiffraktometers.

Beschleunigungsspannung	40 kV
Strom	40 mA
Winkelbereich 2θ	10° - 60°
Scangeschwindigkeit	0,2 s/step
Schrittweite	$0,02^\circ$
Scantyp	Coupled Two Theta/Theta

Die erhaltenen Diffraktogramme wurden mit Hilfe der PDF2 Datenbank (ICDD, Philadelphia, USA), Software „Diffrac.EVA“ (Bruker GmbH, Bruker AXS, Karlsruhe, Deutschland) und „Diffrac.TOPAS“ (Bruker GmbH, Bruker AXS, Karlsruhe, Deutschland) ausgewertet, um sowohl qualitativ als auch quantitativ Aussagen über das Material treffen zu können.

3.2.5 Druckfestigkeit der ausgehärteten Zemente

Wird ein Bauteil belastet, verformt sich dieses. Bei einem Druckversuch treten Druckkräfte auf, die die Probe stauchen. Die Kräfte wirken senkrecht auf die Querschnittsfläche der Probe. Der Bruch erfolgt bei spröden Festkörpern ohne plastische Verformung und verläuft unter einem Winkel von ca. 45° zur Kraftrichtung. Der Begriff „Druckfestigkeit“ beschreibt die Nennspannung, die bei einem Bruch der Probe vorhanden ist. Diese ist gemäß Gleichung 5 definiert:

$$\sigma = \frac{F}{A} = \frac{F}{d \cdot b} \quad (\text{Gl. 5})$$

σ : Druckfestigkeit [MPa = N/mm²],

F: Bruchkraft [N],

A: Ursprüngliche Querschnittsfläche [mm²],

d: Ursprüngliche Dicke [mm],

b: Ursprüngliche Breite [mm]

Die bleibende Stauchung des Bauteils wird als Bruchstauchung bezeichnet und kann wie in Gleichung 6 berechnet werden [63, 66].

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0} \cdot 100\% \quad (\text{Gl. 6})$$

ε : Dehnung [%],

l_0 : Ursprüngliche Länge [mm]

Δl : Längenänderung [mm],

Die Probenkörper des Biozements D und der TTCP/DCPA Mischung wurden 7 d in einer Silikonform im Wasserbad bei einer Temperatur von 37 °C und 100 % Luftfeuchtigkeit ausgelagert. Anschließend wurden die Probenkörper in Zellcountergefäße gefüllt, mit Wasser bedeckt und im Wasserbad für weitere 7 d gelagert. Die Probenkörper der β -TCP/MCPA Pasten wurden 14 d in der Silikonform und anschließend für weitere 14 d in Wasser gefüllte Zellcountergefäße gelagert. Der β -TCP/MCPA Zement erforderte eine längere Auslagerung, da er sich innerhalb 7 d kaum verfestigte und sich nicht aus der Silikonform herauslösen ließ.

Der Querschnitt der quaderförmigen Proben wurde mit Hilfe einer Schieblehre („digimatic“, Mitutoyo Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) vermessen und über die Mittelung von je vier Messpunkten bestimmt. Die Abmessungen wurden in die Software „TestXpert® II“ (Zwick/Roell, Ulm, Deutschland) eingegeben. Der Quader wurde auf eine Vorrichtung der Druckfestigkeitsmaschine („Z010“, Firma Zwick/Roell, Ulm, Deutschland) gestellt und die Messung gestartet. Der obere Teil der Maschine, eine 10 kN-Messdose, fuhr mit konstanter Geschwindigkeit von 5 mm/min mit einer Vorkraft von 1 N auf die Probe zu, während der untere Teil sich nicht bewegte. Der Prüfkörper wurde mit einer Prüfgeschwindigkeit von 1 mm/min bis zum Bruch belastet. Die obere Kraftgrenze betrug 2500 N. Die Software zeichnete die aufgewendete Kraft F [N] auf und bezog diese auf den zuvor vermessenen Querschnitt A [mm²] der Probe. Gemäß Gleichung 2 ergibt sich die Druckfestigkeit σ [MPa], welche die Software automatisch errechnete [63].

3.3 3D-Druck mit den entwickelten Zementpasten

3.3.1 Erstentwicklung von Prozessparametern für den 3D-Druck

Für den Versuch des 3D-Drucks wurde der „CellInk BioX®“ (CELLINK AB, Gothenburg, Schweden) verwendet. Für die ersten Extrusionsversuche der Paste wurde innerhalb eines Druckprozesses kein konstanter Extrusionsdruck und keine konstante Extrusionsgeschwindigkeit des Druckers verwendet, sondern der Situation entsprechend nachgeregelt, d. h. die ausgewählten Pasten mit unterschiedlichen PLR wurden im Bereich von einem Extrusionsdruck von 45-150 kPa und Geschwindigkeiten von 4-20 mm/s bei RT auf einen Objektträger verdruckt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verwendete Parameter für den 3D-Druck.

Probe	Extrusionsdruck [kPa]	Extrusionsgeschwindigkeit [mm/s]
Biozement D 85/15, K18	85-100	10
TTCP/DCPA 83/17, K20	45-100	4-20
TTCP/DCPA 85/15, K20	150	4
β-TCP/MCPA 70/30, K18	124-140	7

Anfangs wurde ein größerer Druck verwendet bis die Paste zu „fließen“ begann, sie die Kanüengeometrie überwunden hatte und die erste Schicht gedruckt war. Diese sollte mit dem Ziel der Stabilitätssteigerung breiter sein als die darauffolgenden Schichten. Anschließend wurde der Luftdruck und die Geschwindigkeit des Druckers entsprechend geregelt, abhängig davon, ob es aufgrund von Agglomeratbildung zu Verstopfungen kam oder aufgrund von Luftbläschen ungleichmäßig Material extrudiert wurde. Die Geschwindigkeit des Druckers beeinflusste wesentlich die Genauigkeit der Geometrie des hergestellten Konstrukts.

Zuletzt wurden die gedruckten Strukturen inklusive Objektträger zur Aushärtung für 14 d in Wasser gelegt.

3.3.2 Oberflächenaufnahmen der verdruckten Pasten

Die Oberflächenbeschaffenheit einer Probe kann mit einem Rasterelektronenmikroskop (REM) analysiert werden.

Die von der Kathode austretenden Elektronen werden durch den negativ vorgespannten Wehnelt-Zylinder zur Anode hin beschleunigt. Um Kollisionen mit anderen Gasmolekülen zu vermeiden, findet der Vorgang unter Hochvakuum statt, da ansonsten die Elektronen kinetische Energie verlieren würden [63, 64]. Das verwendete Kathodenmaterial ist meist ein haarnadelförmiger Wolframdraht, der von dem Wehnelt-Zylinder umgeben ist. Nach dem Verlassen der Elektronenkanone trifft der Strahl auf die elektromagnetischen Linsen. Die Funktion dieses elektromagnetischen Linsensystems, bestehend aus Kondensorlinse, Objektivlinse und Ablenkspule, ist, die Elektronen zu bündeln und so den Strahl exakt auszurichten. Trifft der Elektronenstrahl auf die Probe, entstehen bei der Wechselwirkung zwischen Elektronen und Probe u. a. Sekundärelektronen, Rückstreuелеktronen und Röntgenstrahlen [63, 67]. Besonders wichtig ist die Erzeugung von Sekundärelektronen und Rückstreuелеktronen. Die Sekundärelektronen stammen aus der oberen Schicht der Probe und eignen sich daher für die Abbildung der unmittelbaren Oberfläche sehr gut. Im Gegensatz dazu besitzen die Rückstreuелеktronen eine größere Austrittstiefe, wodurch auch tiefer liegende Partikel abgebildet werden können [63, 64].

Für die Aufnahmen mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops (DSM 940, Fa. Carl Zeiss SMT GmbH, Oberkochen, Deutschland) wurden möglichst flache Bruchstücke der Proben verwendet. Diese wurden zuerst mit Platin beschichtet, da der Zement selbst nicht elektrisch leitfähig war. Dies ist nötig, um zu verhindern, dass die Probe sich statisch auflädt und damit eine Messung nicht mehr möglich ist. Auf die Probenhalter wurde eine leitfähige Paste (Leit-C, Fa. Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland) aufgetragen, um die Bruchstücke anschließend darauf fixieren zu können. Der Probenteller wurde in die Sputteranlage (Emitech K550, Fa. Quorum Technologies Inc., Guelph, Ontario, Kanada) eingebracht und unter Argonatmosphäre mit 4 nm Platin beschichtet.

Nach dem Sputtern wurden die Proben in das Rasterelektronenmikroskop eingebaut und bei einer Beschleunigungsspannung von 2 kV Bilder mit unterschiedlicher Vergrößerung (500-, 2000-, 3000-fach) aufgenommen.

3.4 Statistik

Für die statistische Analyse der Messwerte aus dem Injektionsversuch zur Extrusionsmenge (Kapitel 4.3.1) und dem Druckfestigkeitsversuch (Kapitel 4.6) wurde das Programm „IBM SPSS Statistics“ (für Windows, Version 25.0, IBM Corp. Armonk, NY, USA) verwendet.

Folgende Zusammenhänge wurden untersucht:

- 1) Gibt es einen Unterschied zwischen den Zementgruppen?
- 2) Unterscheiden sich innerhalb einer Zementgruppe die Messwerte unter Berücksichtigung der LD voneinander?

Die vorliegenden Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Diese lag nicht vor. Für die Beantwortung der Fragestellungen 1 und 2 kamen non-parametrische Tests zum Einsatz. Um mehrere unabhängige Variablen zu beurteilen (wie in Frage 1 gefordert), wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. In der Frage 2 sind die Variablen abhängig voneinander, daher wurde der Friedmann-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau liegt bei $p \leq 0,05$ (*, signifikant) bzw. $p \leq 0,01$ (**, hochsignifikant).

4 Ergebnisse

4.1 Partikelgrößen der Ausgangspulver

Um eine Charakterisierung der Zementpasten hinsichtlich ihrer Partikelgröße durchzuführen, wurden die einzelnen Rohpulver untersucht. Die Rohpulver je Pulverphase mit den entsprechenden mittleren Partikelgrößen D_{50} sind der Tabelle 6 zu entnehmen. Der D_{50} -Wert beschreibt die mittlere Partikelgröße, bei der 50 % der gemessenen Partikel kleiner sind als diese. Jede Zementformulierung enthält unterschiedliche Größen an Partikel. Eine Streuung der Partikelgrößen begünstigt den „Rieseleeffekt“. Kleinere Partikel können die Zwischenräume der großen Partikel füllen und fördern somit die Injizierbarkeit der Pasten.

Tabelle 6: Mittlere Partikelgröße D_{50} der Ausgangspulver.

Pulverphase		Mittlere Partikelgröße D_{50} [μm]
Biozement D Mischung	α -TCP	$11,78 \pm 1,12$
	DPCA	$1,20 \pm 0,17$
	CaCO_3	$21,82 \pm 0,59$
	HA	$3,87 \pm 0,45$
TTCP/DCPA Mischung	TTCP	$20,71 \pm 1,27$
	DPCA	$1,20 \pm 0,17$
β-TCP/MCPA Mischung	β -TCP	$11,23 \pm 0,79$
	MCPA	$52,19 \pm 3,21$

4.2 Anpassung der Pulver-Flüssigkeits-Verhältnisse

Am Beispiel der β -TCP/MCPA Mischung (Abbildung 4) wird die Bestimmung der PLR erklärt.

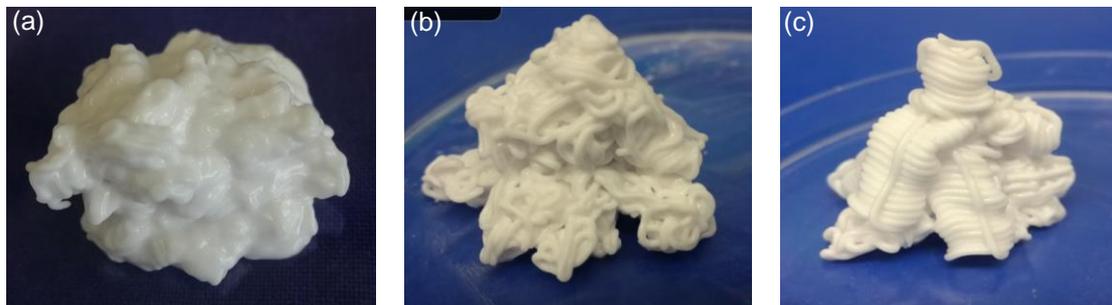


Abbildung 4: Anpassung des PLR, beispielhaft mit der β -TCP/MCPA Paste dargestellt. (a) PLR 65/35, (b) PLR 67/33, (c) PLR 70/30.

Die Paste mit einem PLR 65/35 (Abbildung 4 a) war nicht formstabil, da nach einigen Minuten die einzelnen Stränge nicht mehr zu sehen waren und die Paste sich zu einer einheitlichen Masse verflüssigte. Daher wurde dieses PLR nicht ausgewählt. Im Gegensatz dazu sind bei einem PLR von 67/33 (Abbildung 4 b) die Stränge gut sichtbar und die Paste ließ sich aus der Spritze mit der Kanüle K18 leicht extrudieren. Um eine noch höhere Formstabilität zu erzielen, wurde der Pulveranteil auf 70/30 (Abbildung 4 c) erhöht, wodurch jedoch gleichzeitig die Extrusionskraft anstieg. Somit dienten Formstabilität und Extrusionskraft als Parameter, um geeignete PLR festzulegen. Die Pasten mit den PLR 67/33 sowie 70/30 wurden für die weiteren Versuche der Materialcharakterisierung und des 3D-Drucks verwendet.

Für die HA-bildenden Zementpasten (Biozement D, TTCP/DCPA Mischung) wurde ebenfalls so vorgegangen wie für die oben beschriebene β -TCP/MCPA Mischung. Alle ausgewählten PLR sind in der Tabelle 3 (Kapitel 3.1.2) zu finden.

4.3 Lagerstabilität und Injizierbarkeit

Die Lagerstabilität und Injizierbarkeit wurden anhand der extrudierten Pastenmenge (Kapitel 4.3.1) sowie der benötigten Extrusionskraft (Kapitel 4.3.2) im Injektionsversuch beurteilt und in Diagrammen veranschaulicht.

4.3.1 Injektionsversuch zur Extrusionsmenge

Die während dem Injektionsversuch extrudierte Menge, abhängig von Zementformulierung, PLR, Kanülengröße sowie LD, sind in den Abbildungen 5-7 prozentual dargestellt.

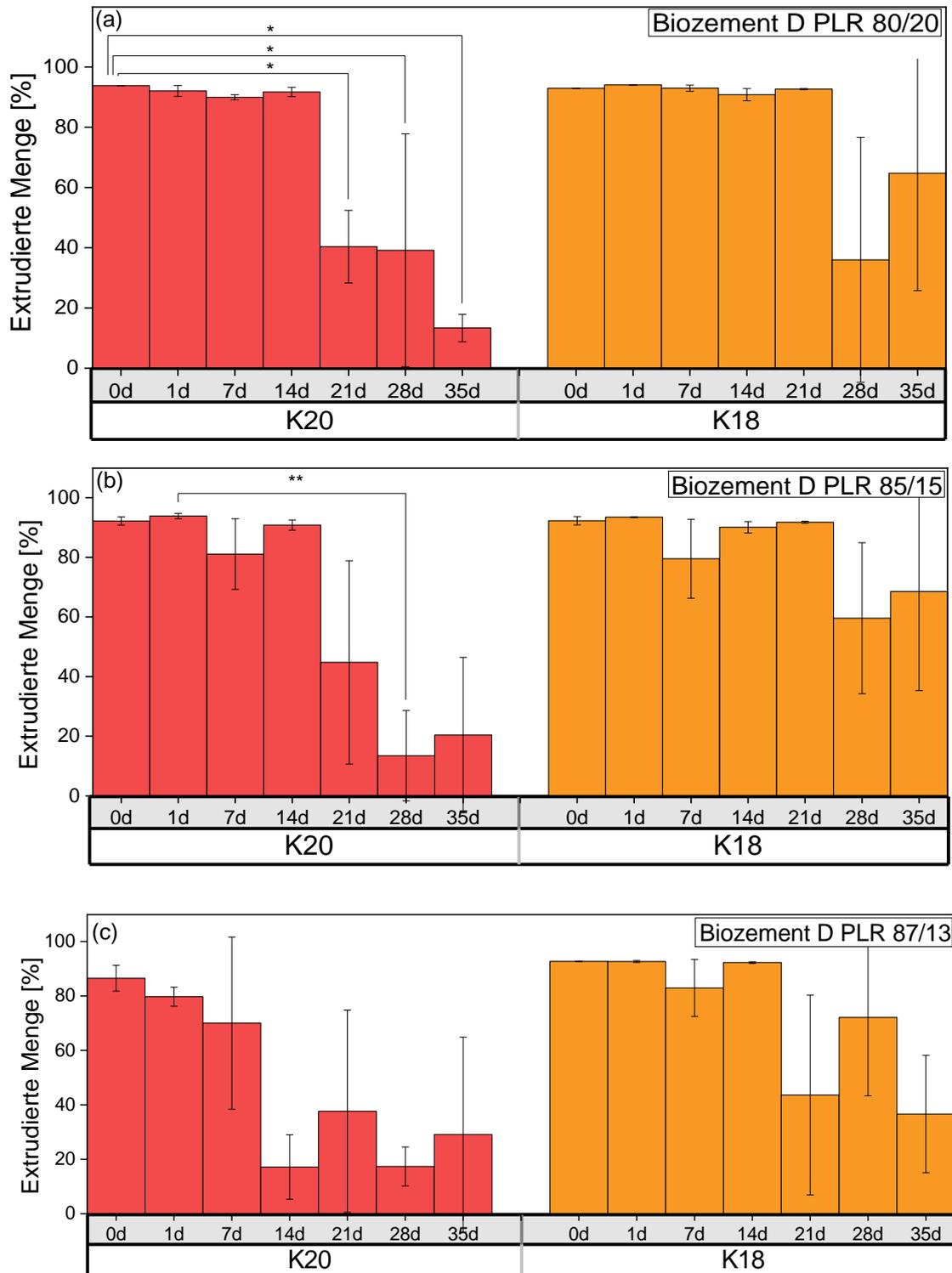


Abbildung 5: Extrusionsmenge der Biozement D Pasten. In Abhängigkeit von der Kanülengröße (K20, K18), LD (0-35 d) und PLR (80/20 (a), 85/15 (b), 87/13 (c)), mit hochsignifikanten ($p < 0,01$, **) und signifikanten ($p < 0,05$, *) Unterschieden, $n(0\text{ d}, 1\text{ d}, 7\text{ d}, 14\text{ d}, 21\text{ d}, 28\text{ d}, 35\text{ d}) = 3$.

In den ersten 14 d wurden >90 % der Biozement D Paste mit einem PLR von 80/20 sowie 85/15 und der Kanüle K20 aus der Spritze extrudiert (Abbildung 5 a und b). Der Fehler lag bei <2 %. Eine Ausnahme stellte die Probe „85/15, 7d“ mit $81,1 \pm 11,8$ % dar. Ab 21 d sank die Menge, die injiziert werden konnte. Bei der Probe mit dem PLR 80/20 reduzierte sich die Masse auf $40,3 \pm 12,1$ % und ab 28 d stieg der Fehler deutlich an ($39,1 \pm 38,6$ %). Ab 35 d konnte nur $13,3 \pm 4,6$ % der Paste injiziert werden. Bei der Probe mit dem PLR 85/15 fiel die extrudierte Menge ebenfalls ab der dritten Woche und der Fehler stieg an (21 d: $44,8 \pm 34,1$ %; 28 d: $13,5 \pm 15,2$ %; 35 d: $20,4 \pm 26,1$ %). Mit der größeren Kanüle (K18), aber denselben PLR wurden >90 % der Masse mit einem Fehler ≤ 2 % in den ersten 21 d extrudiert (Abbildung 5 a und b). Eine Ausnahme stellte die Probe „85/15, 7 d“ mit $79,5 \pm 13,2$ % dar. Ab einer LD von 28 d sank die Durchschnittsmenge und zugleich stieg der Fehler. Die Proben mit dem PLR 80/20 extrudierten $35,9 \pm 40,7$ % nach 28 d und $64,7 \pm 38,9$ % nach 35 d. Die Proben mit dem PLR 85/15 extrudierten nach 28 d noch $59,6 \pm 25,3$ % sowie nach 35 d $68,5 \pm 33,2$ %. Der Referenzzement mit dem höchsten PLR und der kleinen Kanülengröße (Abbildung 5 c) erzielte nur in der ersten Woche hohe Extrusionsmengen (0 d: $86,5 \pm 4,7$ %; 7 d: $70,0 \pm 31,7$ %). In den weiteren Wochen schwankte die Durchschnittsmenge zwischen 0-74 %. Im Gegensatz dazu, konnten mit der größeren Kanüle (Abbildung 5 c) deutlich bessere Resultate erzielt werden. Am 0 d wurde $92,7 \pm 0,2$ % extrudiert und auch an den folgenden Tagen bis zu zwei Wochen konnte >92 % mit einem Fehler von $\leq 0,3$ % injiziert werden. Eine Ausnahme stellte die Probe am Tag 7 mit $82,9 \pm 10,5$ % dar. Ab Tag 21 sank die extrudierte Masse und der Fehler nahm zu (21 d: $43,6 \pm 36,7$ %; 28 d: $72,1 \pm 28,8$ %; 35 d: $36,6 \pm 21,6$ %).

Bei der statistischen Auswertung der Daten zeigten sich bei jeder Gruppe („Biozement D PLR 80/20“, „Biozement D PLR 85/15“, „Biozement D PLR 87/13“) ungeachtet der Kanülengröße signifikante Unterschiede. Dies bedeutet, dass die Verteilung der extrudierten Pastenmenge über die LD nicht identisch war.

Für eine detailliertere Analyse wurde bei einer weiteren Berechnung die Kanülengröße berücksichtigt. Hier konnte nur innerhalb der Gruppe „Biozement D PLR 80/20 K20“ am Tag 0 und 21/ 28/ 35 ein signifikanter

Unterschied (Abbildung 5 a) sowie ein hochsignifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe „Biozement D PLR 85/15 K20“ am Tag 1 und 28 (Abbildung 5 b) festgestellt werden. Dies könnten darauf zurückzuführen sein, dass sich bei der feineren Kanüle (K20) Veränderungen in der Pastenkonsistenz wie Agglomeratbildung oder inhomogene Mischung schneller bemerkbar machen. Um die Einflüsse der verschiedenen Faktoren wie PLR, Kanülengröße und LD überprüfen zu können, wurden insgesamt 126 Proben hergestellt. In einem Zeitraum von 35 d (7 Prüftage) wurden daher pro PLR und Kanülengröße 3 Proben getestet. Damit beruhen die statistischen Ergebnisse lediglich auf einer Anzahl von 3 Messdaten, die zukünftig durch weitere Tests mit einer umfangreicheren Stichprobe zu verifizieren wären.

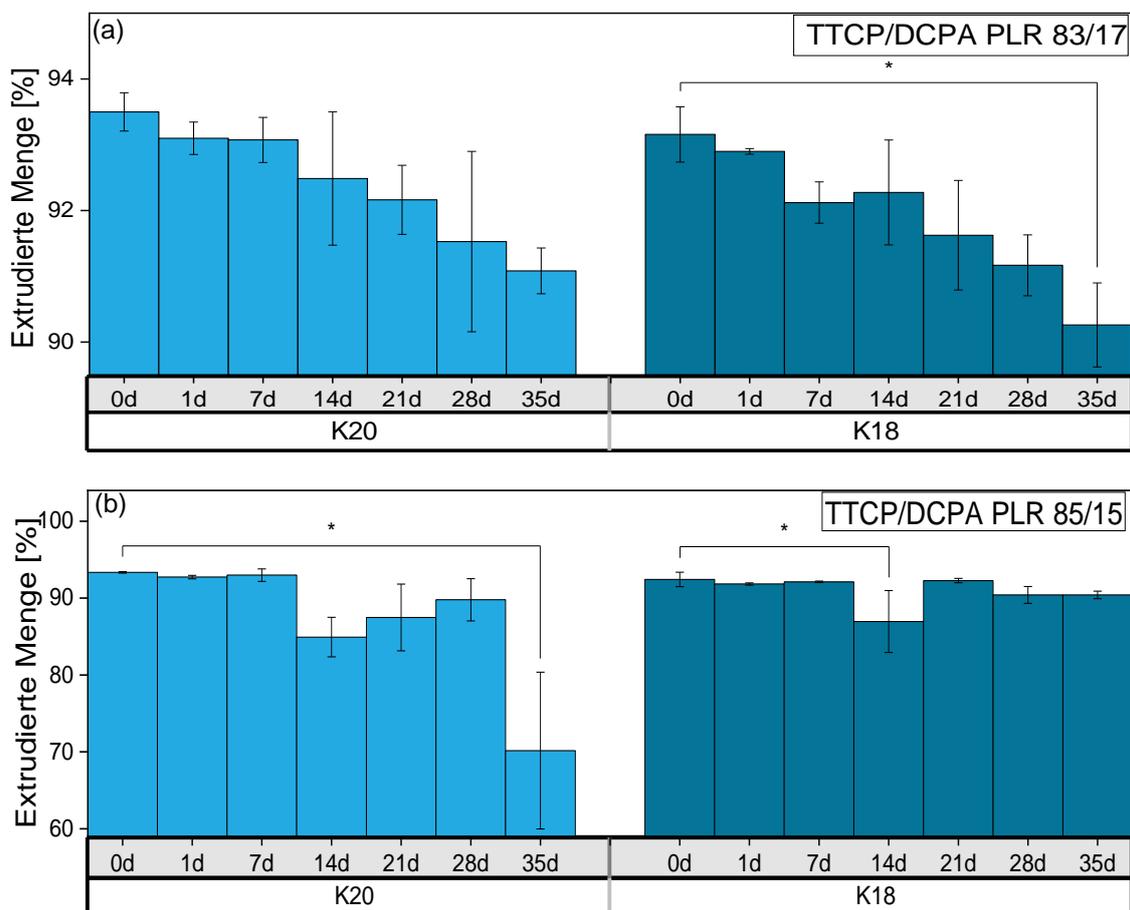


Abbildung 6: Extrusionsmenge der TTCP/DCPA Pasten. In Abhängigkeit von der Kanülengröße (K20, K18), LD (0-35 d) und PLR (83/17 (a), 85/15 (b)), mit signifikantem ($p < 0,05$, *) Unterschied, n (0 d, 1 d, 7 d, 14 d, 21 d, 28 d, 35 d) = 3.

Bei der TTCP/DCPA Paste mit einem PLR von 83/17 (mit K20 und K18) sowie 85/15 (mit K18) konnte über die gesamte LD >90 % der Paste mit geringer Streuung (≤ 1 %) extrudiert werden (Abbildung 6). Eine Ausnahme stellte die Probe „85/15, K18, 14d“ mit $86,9 \pm 4,0$ % dar. Die TTCP/DCPA Paste mit einem PLR von 85/15 und der Kanüle K20 erzielte ebenfalls hohe Extrusionsmengen: 0-7 d >92 % sowie 14-28 d >82 %. Nach 35 d konnte immer noch $70,2 \pm 10,2$ % aus der Spritze extrudiert werden.

Statistisch ausgewertet, zeigten die Daten bei jeder Gruppe („TTCP/DCPA PLR 83/17“, „TTCP/DCPA PLR 85/15“) ungeachtet der Kanülengröße signifikante Unterschiede. Wie bei dem Zementsystem zuvor ist auch hier die Verteilung der extrudierten Pastenmenge über die LD nicht identisch.

Für eine genauere Analyse wurde bei einer weiteren Berechnung die Kanülengröße berücksichtigt. Hier konnte innerhalb der Gruppe „TTCP/DCPA 83/17 K18“ und „TTCP 85/15 K20“ jeweils zwischen den Tagen 0 und 35 (Abbildung 6 a und b), sowie innerhalb der Gruppe „TTCP/DCPA 85/15 K18“ zwischen den Tagen 0 und 14 (Abbildung 6 b) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Wie bei dem Zementsystem zuvor beschrieben, wurden auch hier nur 3 Proben pro LD, PLR und Kanülengröße getestet. Zur Verifizierung der vorliegenden Ergebnisse wäre eine Wiederholung des Tests mit einer höheren Probenanzahl zu überlegen.

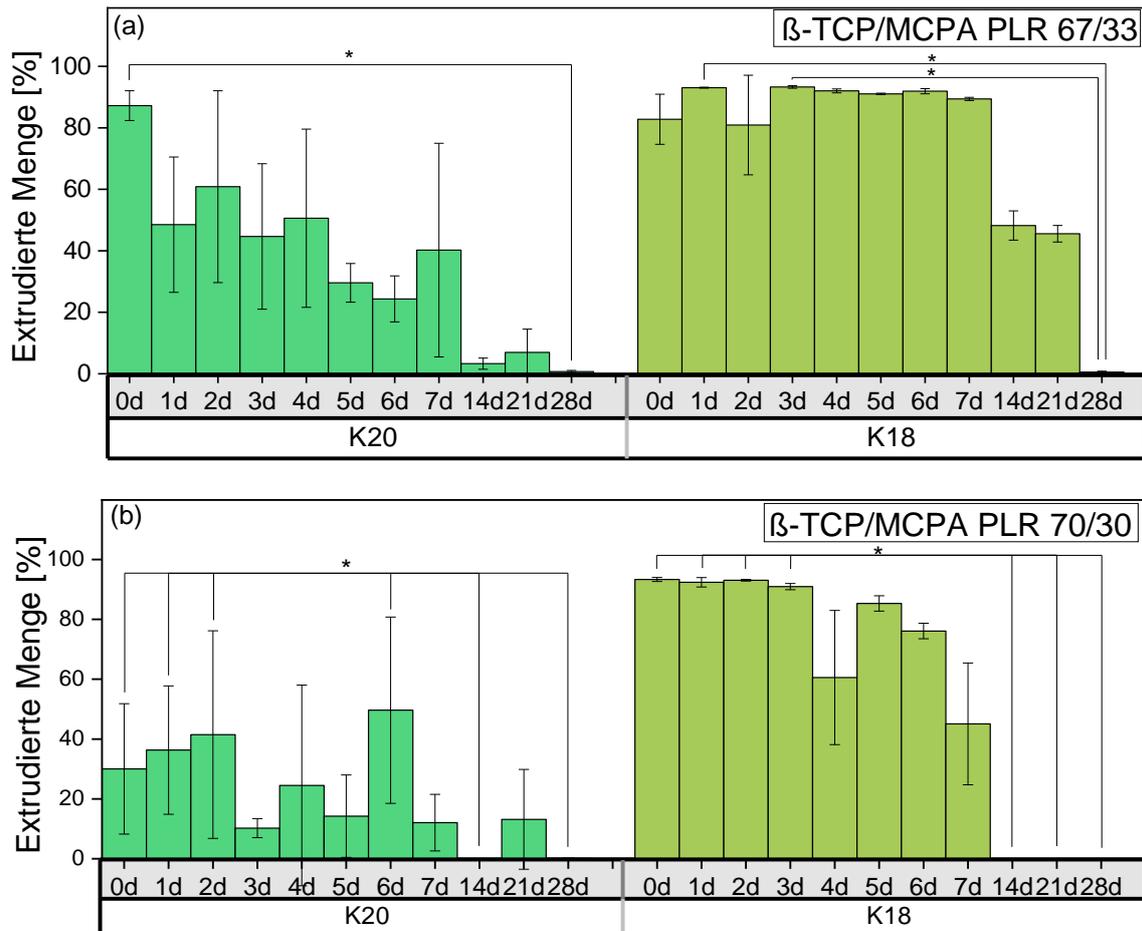


Abbildung 7: Extrusionsmenge der β -TCP/MCPA Pasten. In Abhängigkeit von der Kanülengröße (K20, K18), LD (0-28 d), und PLR (67/33 (a), 70/30 (b)), mit signifikantem ($p < 0,05$, *) Unterschied, n (0 d, 1 d, 2 d, 3 d, 4 d, 5 d, 6 d, 7 d, 14 d, 21 d, 28 d) = 3.

Die β -TCP/MCPA Paste mit der Kanüle K20 wies in den Tagen 0-7 variable Resultate mit hohen Fehlern auf (Abbildung 7). Ab einer LD von 14 d nahm die extrudierte Menge deutlich ab. Bei der Probe mit einem PLR von 67/33 waren es $3,3 \pm 1,8$ % (14 d), $6,9 \pm 7,6$ % (21 d) sowie < 1 % nach 28 d. Bei den Proben mit einem PLR von 70/30 wurden nach 14 d Lagerung < 1 % extrudiert. Mit der Kanüle K18 konnten bessere Resultate erreicht werden: mit einem PLR von 67/33 konnten in den Tagen 0-7 > 90 % der Paste mit einem Fehler < 1 % extrudiert werden. Die Proben mit einem PLR von 70/30 konnten dies in den Tagen 0-3 d ebenfalls erzielen. Ab Tag 7 (bei einem PLR 70/30) bzw. Tag 14 (bei einem PLR 67/33) sank die Injizierbarkeit. Es wurde nahezu keine Paste (< 1 %) ab Tag 14 bei der Probe mit einem PLR 70/30 und ab Tag 28 bei der Probe mit einem PLR 67/33.

Die statistische Analyse der Daten zeigte sowohl bei der Gruppe „ β -TCP/MCPA PLR 67/33“ als auch bei „ β -TCP/MCPA PLR 70/30“ (ungeachtet der Kanülengröße) signifikante Unterschiede. Die Verteilung der extrudierten Pastenmenge über die LD war daher nicht identisch.

Für eine detailliertere Analyse wurde bei einer weiteren Berechnung die Kanülengröße berücksichtigt. Hier konnte innerhalb jeder Gruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Tage 0 und 28 unterscheiden sich innerhalb der Gruppe „ β -TCP/MCPA PLR 67/33 K20“ sowie die Tage 1 bzw. 3 und 28 innerhalb der Gruppe „ β -TCP/MCPA 67/33 K18“ signifikant (Abbildung 7 a). Innerhalb der Gruppe „ β -TCP/MCPA 70/30 K20“ gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten am Tag 0/1/6 und 28, sowie am Tag 0/1/2/6 und 14. Die Gruppe „ β -TCP/MCPA 70/30 K18“ zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Tagen 0/1/2/3 und 28, 0/1/2/3 und 21, sowie 0/1/2/3 und 14 (Abbildung 7 b). Dies lässt vermuten, dass innerhalb weniger Tage bzw. spätestens nach 6 d die Paste eine deutlich schlechtere Injizierbarkeit aufweist. Auch bei dieser Berechnung wäre es zu überlegen, diese mit einer höheren Stückzahl zu wiederholen. Insgesamt wurden 132 Proben hergestellt. Pro Kanülengröße, PLR und LD wurden jedoch nur 3 Pasten getestet.

In der Biozement D Gruppe (Abbildung 5) zeichneten sich besonders die Zementproben mit den PLR 80/20 sowie 85/15 und der Kanüle K18 mit einer hohen Extrusionsmenge von >90 % über eine LD von 21 d aus. Außer die 87/13-Mischung zeigten alle Pasten auch mit der Kanüle K20 bis Tag 14 eine mehrheitlich gute Injizierbarkeit und damit Lagerstabilität, da >80 % injiziert werden konnte. Ab Tag 21 bzw. 28 sank die Injizierbarkeit bei allen Formulierungen deutlich auf Werte zwischen 10 % und 70 % ab, bei der 87/13-Mischung mit Kanüle K20 bereits ab Tag 14. Der Fehler der Messungen war bis Tag 14 zum großen Teil <2 %, stieg mit längerer LD aber deutlich an. Der Kanüldurchmesser hat bei den Mischungen 80/20 und 85/15 keinen merklichen Einfluss auf die Injizierbarkeit, bei der Mischung 87/13 ist die Injizierbarkeit tendenziell besser bei größerem Kanüldurchmesser.

Im Gegensatz zum Biozement D war bei der TTCP/DCPA Mischung (Abbildung 6) kein plötzlicher, sondern stetiger Abfall der Injizierbarkeit über die LD zu beobachten. Diese Zementformulierung zeigte eine sehr gute Lagerstabilität und eine konstant hohe Injizierbarkeit von >80% über die gesamte LD (Ausnahme: „85/15, K20, 35 d“). Hier konnte kein deutlicher Einfluss des Kanüldurchmessers festgestellt werden.

Die β -TCP/MCPA Paste (Abbildung 7) brachte die größten Herausforderungen mit sich. Dies zeigte sich anhand der variierenden Resultate und der hohen Streuung. Die Kanüलगröße beeinflusste die erzielte Extrusionsmenge besonders. Die höchste Pastenmenge (>90 %) wurde mit der Kanüle K18 über eine LD von 3 d (PLR 70/30) sowie 7 d (PLR 67/33) injiziert.

Im statistischen Vergleich der drei Zementgruppen unterschieden sich alle hoch- bzw. signifikant voneinander: Zwischen den Zementgruppen TTCP/DCPA und β -TCP/MCPA bzw. TTCP/DCPA und Biozement D besteht jeweils ein hochsignifikanter Unterschied. Die Zementgruppe β -TCP/MCPA unterscheidet sich signifikant von der Biozement D-Gruppe.

4.3.2 Injektionsversuch zur Extrusionskraft

Die Extrusionskraft-Verfahrweg-Kurve charakterisiert den Extrusionsprozess. Dieser hängt von der Spritzengröße und dem Sprizentyp, dem Material, der Form und Stärke der Kanüle, der Kolbenverdrängungsgeschwindigkeit bzw. Prüfungsgeschwindigkeit sowie den rheologischen Eigenschaften des CPC ab. Der in der vorliegenden Arbeit zur Injektionsfähigkeit verwendete Versuchsaufbau ist in Abbildung 3 (Kapitel 3.2.2) dargestellt. Bei den Versuchen wurde eine maximale Kraft von 350 N verwendet, welche die Obergrenze der manuellen Injektionskraft darstellt. So wurde die allgemeine Injizierbarkeit der Pasten geprüft.

Zunächst wurde der Kurvenverlauf einer Nivea® Creme aufgezeichnet, da diese eine ideale Paste repräsentiert (Abbildung 8: schwarze Kurve). Diese diente im Anschluss als Vergleich, um die Unterschiede der getesteten Zementpasten

herausarbeiten zu können (Abbildung 8: Biozement D Paste (grüne Kurve), TTCP/DCPA Paste (blaue Kurve), β -TCP/MCPA Paste (rote Kurve)).

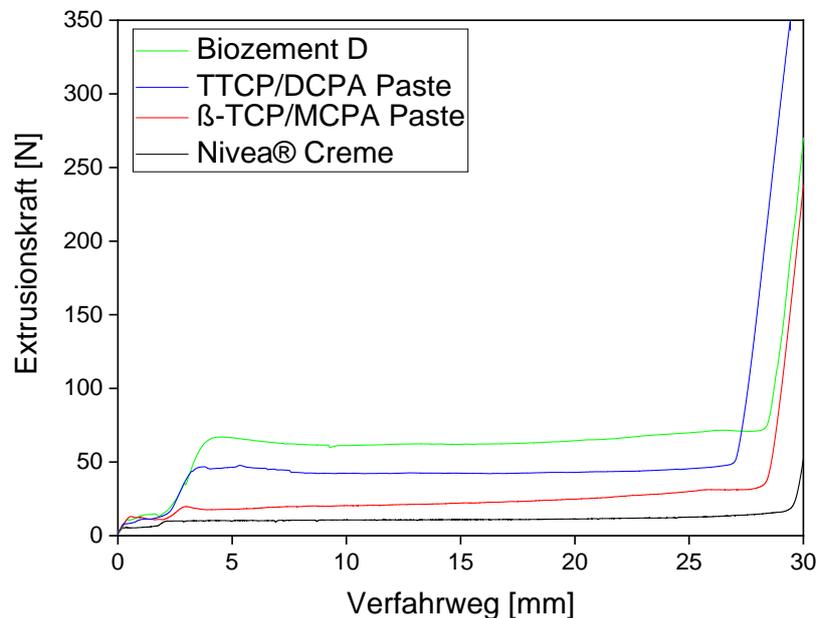


Abbildung 8: Typische Kraft-Verfahrweg Kurve unterschiedlicher Materialien. Nivea® Creme (schwarzer Kurvenverlauf, Darstellung einer „idealen“ Paste, Prüfgeschwindigkeit von 5 mm/s, Kanüle K20), verschiedene Zementproben (Prüfgeschwindigkeit von 30 mm/s, Grün = Biozement D Paste PLR 85/15 K18, Blau = TTCP/DCPA Paste PLR 85/15 K20, Rot = β -TCP/MCPA Paste PLR 70/30 K18).

In Abbildung 8 ist der vollständige Injektionsprozess der Nivea® Creme und beispielhaft jeweils eine Probe der verwendeten Zementsysteme dargestellt bzw. die aufgewendete Extrusionskraft [N] in Abhängigkeit des Verfahrwegs [mm] des Plungers. Jede dieser Kurven zeigt einen typischen anfänglichen raschen Anstieg der Extrusionskraft (0-5 mm) und ein anschließendes charakteristisches Kraftmaximum, das nach dem Füllen der Kanüle sowie Austreten der Paste aus der Kanüle auf ein Plateau absinkt (5-28 mm). Dies weist auf einen stabilen Injektionsprozess und auf eine homogene Vermengung der Paste hin. Am Ende des Vorgangs (= vollständiges Entleeren der Spritze) steigt die Kraft auf ein Maximum von 350 N an. Dies stellt die maximal möglich aufzuwendende manuelle Kraft dar.

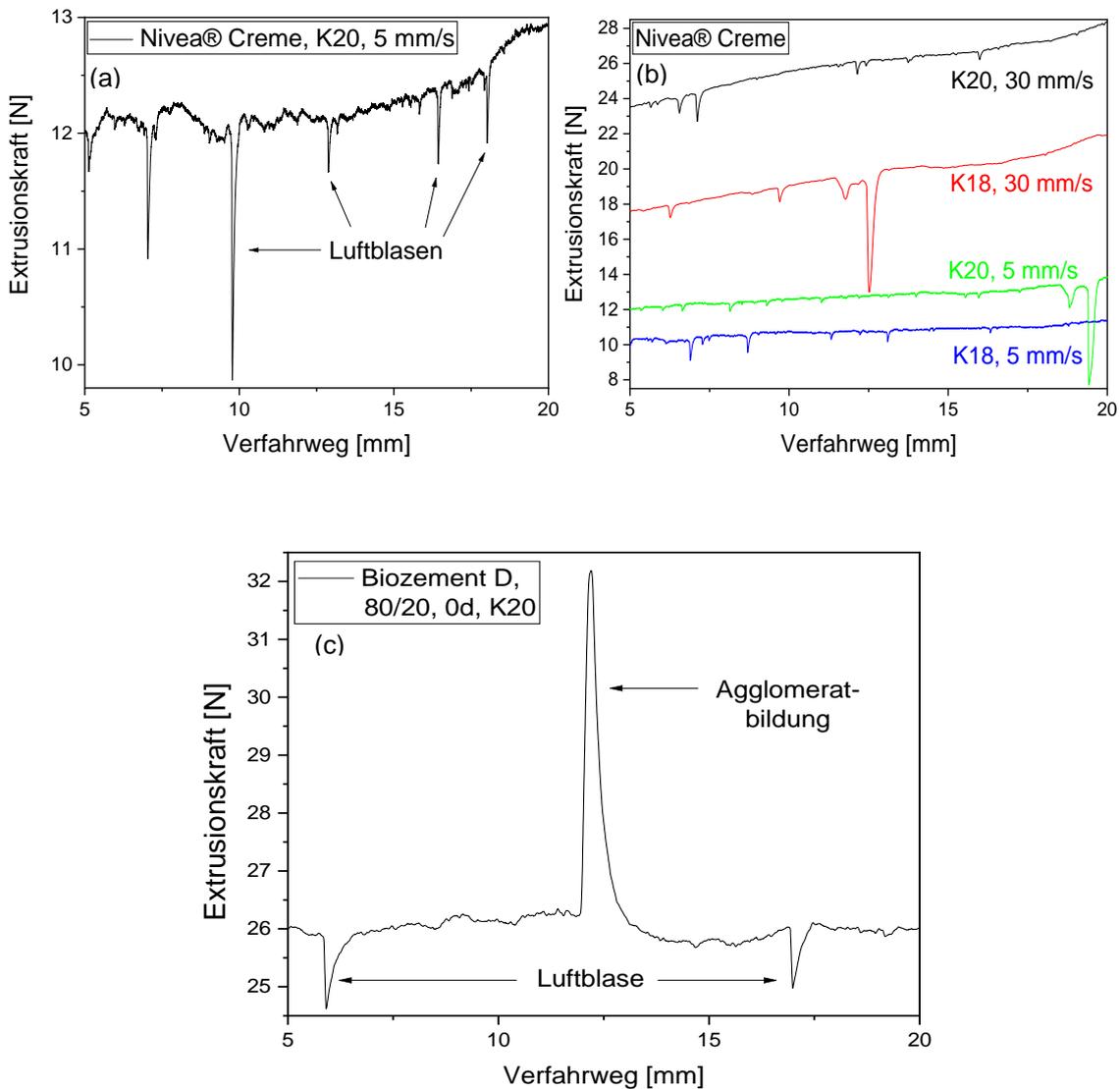


Abbildung 9: Ausschnitt des Kurvenverlaufs (5-20 mm) zur Qualitätsprüfung der Paste. (a): Nivea® Creme mit dem Kraftplateau bei $12,2 \pm 0,3$ N, Aufzeigen der Luftblasen (die beim Beladen der Spritze entstehen). (b) Nivea® Creme mit verschiedenen Prüfgeschwindigkeiten und Kanülen im ausgewählten Bereich (5-20 mm): Anstieg der Extrusionskraft mit zunehmender Prüfgeschwindigkeit und abnehmenden Kanüldurchmesser (vgl. Tabelle 7). (c) Veranschaulichung der Agglomeratbildung sowie Luftblasen in der Messkurve, anhand der Paste „Biozement D, 80/20, 0d, K20“.

Um den Verlauf der Messung und somit die Homogenität der Paste genauer zu analysieren, wurde ein Ausschnitt des Kurvenverlaufs (Abbildung 9 a) gewählt. Dieser erstreckt sich von 5-20 mm und liegt somit im Plateaubereich. Anhand des Ausschnitts wird die Qualität der Paste beurteilt, wohingegen durch die Darstellung des gesamten Kurvenverlaufs die möglichen Mängel einer Paste nicht gut

erkennbar wären. In den Vergrößerungen (Abbildung 9) werden die Schwierigkeiten des Beladens der Spritze durch die Luftblasen deutlich. Bei den Zementpasten kam es, abhängig von der Agglomeratbildung, zu einem Anstieg der Extrusionskraft bis zur Überwindung der Verstopfung (Abbildung 9 c) oder sogar zum Beenden des Injektionsprozesses. Aus der Betrachtung des Kurvenverlaufs jeder einzelnen Probe können Rückschlüsse auf die Eigenschaften der jeweiligen Paste wie Homogenität oder „Handling“ beim Beladen der Spritze gezogen werden.

In der Abbildung 9 a ist der Kurvenverlauf der Nivea® Creme mit einer Kanüle von 20 Gauge und einer Prüfgeschwindigkeit von 5 mm/s dargestellt: die Extrusionskraft befindet sich in einem Bereich von $12,2 \pm 0,3$ N. Es haben sich keine Agglomerate gebildet. Dies deutet auf eine hohe Homogenität der Paste hin. Auffallend sind die vielen Luftblasen, die bei Befüllung der Spritzen verursacht wurden. Die Extrusionskraft steigt über einen Verfahrensweg von 15 mm nur ca. 1 N an. Dies wird in der Darstellung des gesamten Kurvenverlaufs (Abbildung 8) nicht deutlich.

Der Einfluss der Parameter „Prüfgeschwindigkeit“ und „Kanüledurchmesser“ auf den Injektionsprozess ist in Abbildung 9 b sowie in Tabelle 7 veranschaulicht. Die aufzubringende Extrusionskraft steigt mit zunehmender Prüfgeschwindigkeit und abnehmendem Kanüledurchmesser. Die Probe mit der Kanüle K18 und einer Prüfgeschwindigkeit von 5 mm/s benötigt eine durchschnittliche Extrusionskraft von $12,7 \pm 1,9$ N, wohingegen die Probe mit der Kanüle K20 und einer Prüfgeschwindigkeit von 30 mm/s ungefähr die doppelte Extrusionskraft ($24,2 \pm 2,9$ N) braucht. Aus der Tabelle 7 ist ersichtlich, dass die Prüfgeschwindigkeit im Vergleich zu dem Kanüledurchmesser einen größeren Einfluss auf die Höhe der Extrusionskraft hat. Je langsamer die Prüfgeschwindigkeit, desto weniger Extrusionskraft ist nötig, um die Paste zu injizieren. Der Kurvenverlauf zeigt eine zunehmende Steigung mit höherer Prüfgeschwindigkeit (Abbildung 9). Dies deutet daraufhin, dass bei einer Prüfgeschwindigkeit von 30 mm/s zu viel Druck in der Paste aufgebaut wurde bzw. die Paste nicht schnell genug aus der Kanüle extrudiert werden konnte. Im Gegensatz dazu ist die Extrusionskraft bei einer Prüfgeschwindigkeit von 5 mm/s mit der Kanüle K20 und K18 nahezu gleichbleibend.

Tabelle 7: Extrusionskraft der Nivea® Creme Proben, in Abhängigkeit der Prüfgeschwindigkeit sowie Kanülengröße. Getestet wurden jeweils 3 Proben.

Prüfgeschwindigkeit [mm/s]	Extrusionskraft [N]	
	K20	K18
30	24,2 ± 2,9	19,2 ± 3,6
5	13,3 ± 1,2	12,7 ± 1,9

Nachdem sich bei der „idealen Paste“ (hier: Nivea® Creme) im Bereich 5-20 mm ein Plateau einstellt, wurde dieser Bereich für alle Zementproben ausgewählt und analysiert.

In Abbildung 10 sind repräsentative originale Messverläufe der jeweiligen Proben nach 0 d dargestellt.

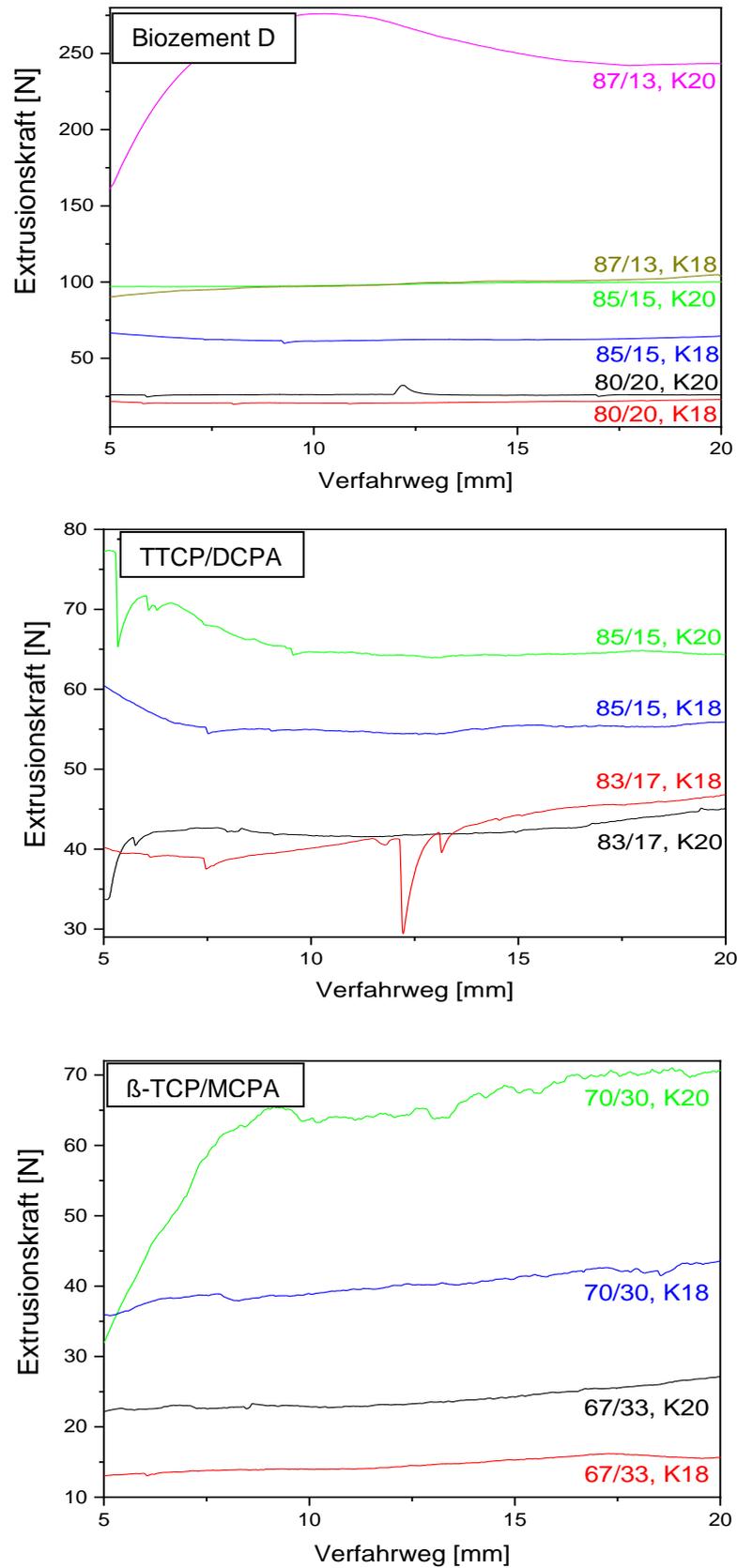


Abbildung 10: Ausschnitt der Messverläufe (5-20 mm) der Zemente mit verschiedenen Kanülen und PLR. Proben aus der Messreihe „LD 0 d“.

Die Ergebnisse aus Abbildung 10 zeigen, dass sich bei den meisten Proben eine Plateau-Phase einstellt. Ausnahmen stellen die Proben „Biozement D, 87/13, K20“, „TTCP/DCPA, 85/15, K20“ und „ β -TCP, 70/30, K20“ dar. Hier nimmt nach dem typischen anfänglichen Kraftanstieg (0-5 mm) der Kurvenverlauf weiterhin zu und erst bei einem Verfahrensweg von 9 mm (bei der TTCP/DCPA und β -TCP/MCPA Paste) bzw. 16 mm (bei der Biozement D Paste) stellt sich das Plateau ein.

Die abnehmende Kanülengröße und das steigende PLR haben einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Steigung der Messkurve, jedoch einen großen Einfluss auf den Übergang zur Plateau-Phase (v. a. bei höheren PLR) sowie auf das Niveau der Plateau-Phase. Die Biozement D Paste (0 d) befindet sich im Kraftbereich zwischen 26,5-274,9 N, die TTCP/DCPA Paste (0 d) zwischen 41,2-65,7 N und die β -TCP/MCPA Paste (0 d) zwischen 11,1-110,5 N. Durch die große Spanne der benötigten Extrusionskraft ist der Einfluss des PLR und des Kanüledurchmessers gut ersichtlich. Zudem gibt Abbildung 10 bereits nach der ersten Versuchsreihe Hinweise, welche Pasten für die späteren Druckversuche möglicherweise geeignet sind.

In Tabelle 8 sind die gemittelten Extrusionskräfte von jeweils 3 Proben pro LD, welche im Bereich des Verfahrenswegs von 5-20 mm aufgebracht wurden, in Abhängigkeit der LD aufgelistet.

Tabelle 8: Gemittelte Extrusionskraft der verschiedenen Zementsysteme, abhängig von der LD.

Extrusionskraft [N] der Biozement D Mischung						
	80/20		85/15		87/13	
LD [d]	K20	K18	K20	K18	K20	K18
0	29,6 ± 3,0	31,2 ± 12,8	145,5 ± 30,9	80,9 ± 11,8	243,3 ± 31,6	107,6 ± 12,9
1	26,1 ± 7,8	20,3 ± 0,0	66,8 ± 4,6	42,7 ± 2,3	258,6 ± 20,2	184,5 ± 15,9
7	17,4 ± 4,3	15,3 ± 1,1	70,7 ± 2,0	57,3 ± 7,1	188,2 ± 13,8	176,3 ± 33,6
14	39,2 ± 0,4	25,5 ± 1,0	164,3 ± 6,0	129,5 ± 1,6	305,8 ± 5,1	249,4 ± 42,8
21	22,9 ± 1,7	28,8 ± 4,8	75,7 ± 8,4	67,0 ± 10,0	170,1 ± 10,9	134,3 ± 39,3
28	134,2 ± 65,9	158,3 ± 89,2	200,9 ± 57,9	121,3 ± 55,5	214,4 ± 15,7	164,0 ± 64,8
35	170,9 ± 15,1	85,4 ± 73,7	211,9 ± 60,8	122,2 ± 55,3	224,9 ± 54,8	182,2 ± 33,3
Extrusionskraft [N] der TTCP/DCPA Mischung						
	83/17		85/15			
LD [d]	K20	K18	K20	K18		
0	46,7 ± 3,1	45,3 ± 4,1	56,5 ± 9,2	52,5 ± 6,8		
1	64,3 ± 17,1	39,6 ± 6,9	123,2 ± 25,3	80,0 ± 16,7		
7	88,6 ± 12,9	46,7 ± 2,9	113,0 ± 2,2	67,4 ± 0,5		
14	91,8 ± 3,8	62,7 ± 6,0	166,5 ± 14,2	133,8 ± 4,2		
21	91,4 ± 9,0	67,1 ± 1,3	169,2 ± 26,8	127,2 ± 15,4		
28	100,0 ± 9,1	62,4 ± 8,7	211,0 ± 19,0	142,1 ± 27,3		
35	114,2 ± 18,3	74,6 ± 10,5	273,4 ± 39,1	181,5 ± 54,3		
Extrusionskraft [N] der β-TCP/MCPA Mischung						
	67/33		70/30			
LD [d]	K20	K18	K20	K18		
0	27,6 ± 3,6	14,5 ± 3,4	86,8 ± 23,7	37,4 ± 1,5		
1	88,2 ± 47,1	15,4 ± 0,6	89,4 ± 21,9	37,7 ± 26,9		
2	67,9 ± 61,3	20,4 ± 4,8	140,2 ± 94,6	25,9 ± 1,8		
3	100,6 ± 70,9	15,4 ± 0,7	256,8 ± 40,1	29,3 ± 8,9		
4	61,5 ± 31,2	15,7 ± 0,9	214,9 ± 79,1	100,2 ± 19,3		
5	94,8 ± 4,0	14,9 ± 0,9	248,2 ± 52,8	31,1 ± 2,7		
6	161,7 ± 20,5	15,5 ± 0,6	173,3 ± 54,2	53,2 ± 14,0		
7	101,1 ± 54,8	17,5 ± 2,1	231,1 ± 52,5	161,3 ± 61,2		
14	97,2 ± 107,2	20,9 ± 1,3	142,1 ± 73,2	44,0 ± 14,2		
21	281,9 ± 6,7	264,6 ± 10,5	299,5 ± 3,9	336,7 (nur 1 Probe)		
28	296,0 ± 18,0	298,6 ± 10,1	/	/		

Die Extrusionskraft der Biozement D Mischung 80/20 befindet sich in den ersten 21 d in einem Bereich von $28,3 \pm 10,9$ N (mit K20) bzw. $23,2 \pm 7,9$ N (mit K18). Danach steigt diese deutlich an. Mit steigendem PLR nehmen auch die Schwankungen der Extrusionskraft zu (siehe 85/15 und 87/13). Dies lässt Rückschlüsse auf die Homogenität und Lagerung der Paste zu. Außerdem wurden im Vergleich

zu dem PLR 80/20 bei einem PLR von 85/15 und 87/13 erheblich höhere Kräfte notwendig, um die Paste zu injizieren: nach einer LD von 14 d waren mit der K20 bei einem PLR von 80/20 lediglich $39,2 \pm 0,4$ N nötig, wohingegen bei 85/15 schon $164,3 \pm 6,0$ N und bei 87/13 $305,8 \pm 5,1$ aufgebracht werden musste. Einen Effekt der verschiedenen Kanülengrößen auf das Injizierverhalten lässt sich bei dem PLR von 80/20 nicht klar erkennen. Bei einem größeren Pulveranteil wirkt sich dieser jedoch deutlich aus: bei der Paste 85/15 mit K20 wurde $145,5 \pm 30,9$ N am Tag 0 aufgebracht. Im Gegensatz dazu war am selben Tag mit der größeren Kanüle (K18) nur eine Kraft von $80,9 \pm 11,8$ N. Noch deutlicher zu sehen ist der Effekt bei dem höchsten PLR von 87/13: mit der K20 ist eine größere Extrusionskraft ($243,3 \pm 31,6$ N) notwendig, als mit der K18 ($107,6 \pm 12,9$ N). Bei der TTCP/DCPA Mischung sind die Trends, welche an dem Referenzzement (Biozement D Mischung) zu beobachten waren, ebenfalls zu erkennen: mit steigender LD, zunehmendem PLR und abnehmender Kanülengröße steigt die Extrusionskraft. Am Beispiel der LD von 14 d soll dies veranschaulicht werden. Die Paste mit dem PLR 83/17 und K20 benötigte eine Extrusionskraft von $91,8 \pm 3,8$ N. Mit dem gleichen PLR, aber der größeren Kanüle mussten ca. 30 N weniger aufgewendet werden ($62,7 \pm 6,0$ N). Im Vergleich zu der Probe „83/17, K20“ wurde die Extrusionskraft ($166,5 \pm 14,2$ N) mit dem höheren PLR von 85/15 und der kleineren Kanüle (K20) fast verdoppelt. Bei gleichbleibendem PLR, jedoch größerer Kanüle (K18) verringert sich auch hier die Kraft auf $133,8 \pm 4,2$ N. Der Referenzzement und die TTCP/DCPA Mischung ließen sich über die komplette geplante LD injizieren. Dies war bei der β -TCP-Mischung nicht der Fall, welche am Tag 28 schlecht (67/33, K20“: $296,0 \pm 18,0$ N; „67/33, K18“: $298,6 \pm 10,1$ N) bzw. nicht (70/30) extrudiert werden konnte. In den ersten 14 d erzielten die Pasten mit der K18 innerhalb ihrer PLR-Gruppe ähnliche Extrusionskräfte. Die Paste „67/33, K18“ befindet sich in einem Bereich von $17,7 \pm 3,2$ N und die Paste „70/30, K18“ bei $39,6 \pm 13,7$ N. Ausnahmen stellten die Proben „70/30, K18“ am Tag 4 und 7 dar. Ab der 3. Testwoche steigt die Kraft der Probe „67/33, K18“ auf $264,6 \pm 10,5$ N und nach 4 Wochen sogar auf $298,6 \pm 10,1$ N. Bei der Paste „70/30, K18“ konnte nach 21 d nur eine Probe mit $336,7$ N injiziert werden, während die anderen zwei Pasten nicht aus der Spritze extrudiert werden konnten. Die Proben mit

der K20 weisen tendenziell einen höheren Fehler auf, als die mit K18. Bei der Probe „67/33, K20“ sind große Schwankungen der Extrusionskräfte in den ersten zwei Wochen vorhanden (Tiefstwert am Tag 0: $27,6 \pm 3,6$ N, Höchstwert am Tag 6: $161,7 \pm 20,5$ N) und ab der dritten Woche steigt diese stark an ($281,9 \pm 6,7$ N). Die Probe „70/30, K20“ zeigt schon ab Tag 2 einen Kraftanstieg. Die notwendige Extrusionskraft lag zunächst bei $86,8 \pm 23,7$ N (0 d) bzw. $89,4 \pm 21,9$ N (1 d) und stieg sprunghaft auf $140,2 \pm 94,6$ N am Tag 3 an. Bei höherer LD nahm die Extrusionskraft erneut deutlich zu (z. B. Tag 21: $299,5 \pm 3,9$ N). Auch bei dieser Zementformulierung sind die Trends, welche bei den vorherigen Systemen beobachtet wurden, erkennbar.

Wie in Kapitel 2.2 bereits beschrieben, stellt der „filter pressing effect“ eines der größten Probleme bei der Injektion dar. Dieser trat bei der β -TCP/MCPA Paste auf (Abbildung 11). Die Partikel bildeten Agglomerate am Austrittsende und verstopften diese wie ein Sieb. Überwiegend trat der flüssige Anteil heraus, der ein Tropfen am Ende der Kanüle bildete. Dies geschah sowohl mit K20 als auch mit K18. Mit steigendem PLR und abnehmender Kanülengröße nahm dieser Effekt zu, d.h. mit der Kanüle K20 trat die Phasenseparation öfter auf als mit der Kanüle K18.

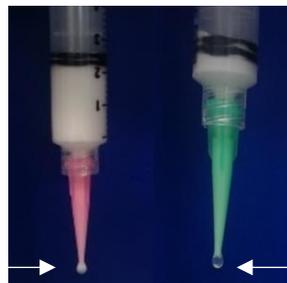


Abbildung 11: Phasenseparation bei den β -TCP/MCPA Pasten (mit K20, rosa Kanüle und K18, grüne Kanüle).

Die hohen Fehler weisen auf inhomogene Pasten hin. Die Schwankung der Extrusionskräfte in Abhängigkeit der LD können durch zufällige Agglomeratbildungen begründet werden. Der Anstieg der Extrusionskraft über die LD lässt sich durch eine mögliche Alterung der Pasten oder durch eine falsche Lagerungsart (kein vollständiger Luftausschluss) erklären. Die Luftfeuchtigkeit kann zur partiellen Austrocknung der Paste und damit verbundener Änderung des PLR oder zur Reaktion zwischen Paste und Luftfeuchtigkeit führen. Eine Weiterentwicklung der

Paste bzw. eine Verbesserung der Homogenität wird Schwankungen der Extrusionskraft reduzieren und die Extrusionskraft, die in dieser Versuchsreihe erreicht wurden, senken, da die Verstopfung der Kanülen bzw. die Peaks der Agglomeratbildung im Messverlauf miteinberechnet wurden. Daher wurde in der folgenden Abbildung (Abbildung 12) originale Messkurven dargestellt, die nahezu keine Luftblasen oder Agglomeratbildungen zeigen, um das Potential der Paste anzuzeigen.

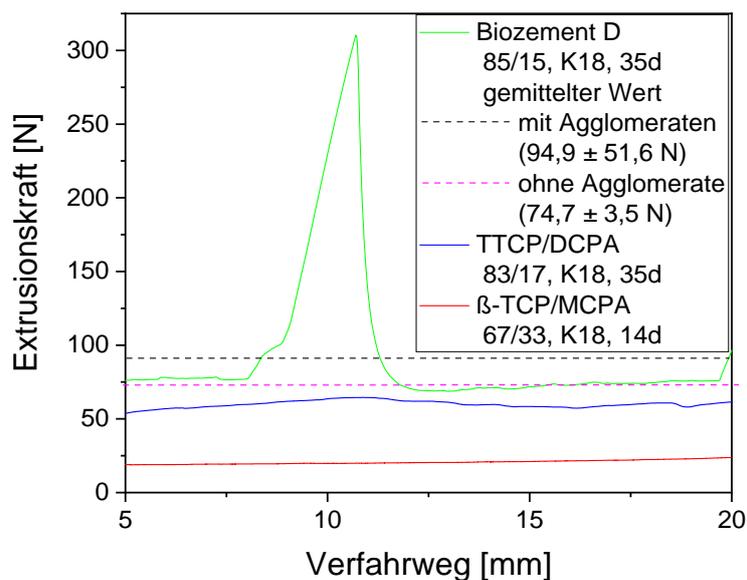


Abbildung 12: Darstellung erwünschter Messverläufe (rot: β -TCP/MCPA Paste 67/33, K18, 14d und blau: TTCP/D CPA Paste 83/17, K18, 35d) sowie Darstellung des Einflusses einer Agglomeratbildung auf die gemittelte Extrusionskraft (grün: Biozement D Paste 85/15, K18, 35d; schwarz gestrichelt: Mittelwert mit Berücksichtigung der Agglomeratbildung, rosa gestrichelt: Mittelwert unter Ausschluss der Agglomeratbildung)

Die originale Messkurve des Biozements D Paste in der Abbildung 12 ergibt einen gemittelten Extrusionswert von $94,9 \pm 51,6$ N (schwarz gestrichelte Linie). Wäre die Paste homogen und sie würden keine Agglomerate bilden, läge die notwendige Kraft nur bei $74,7 \pm 3,5$ N (rosa gestrichelte Linie). Zudem würde sich der Fehler deutlich reduzieren. Dies wäre vorteilhaft für eine spätere Verwendung mit dem 3D-Drucker. Einen nahezu idealen Messverlauf stellen die extrudierten Pasten „ β -TCP/MCPA 67/33, K18, 14d“ sowie „TTCP/D CPA 83/17, K18, 35d“. Das Ziel einer Weiterentwicklung der Pasten ist, dass auch Proben mit anderen PLR und LD ähnliche Messkurven aufzeigen.

4.4 Rheologie

Der Kurvenverlauf der rheologischen Messungen jeder Zementformulierung nach 0 d und 14 d wurde in einem Bereich der Scherrate von 0,01-10 1/s dargestellt (Abbildung 13). Der Scherratenbereich von 10-100 1/s wurde abgeschnitten, da die Probe häufig bei hohen Scherraten aus dem Messspalt herausrutschte und somit einen starken Abfall der Messkurve provozierte. Dies spiegelt jedoch nicht die eigentliche Fließfähigkeit der Paste wider, sondern erklärt sich durch das Entweichen der Paste aus dem Messspalt.

Bei allen Pasten ist ein scherverdünnendes Verhalten deutlich sichtbar, d. h., dass mit steigender Scherrate die Viskosität der Zementpaste sinkt. Dies wird durch die abfallende Messkurve visualisiert.

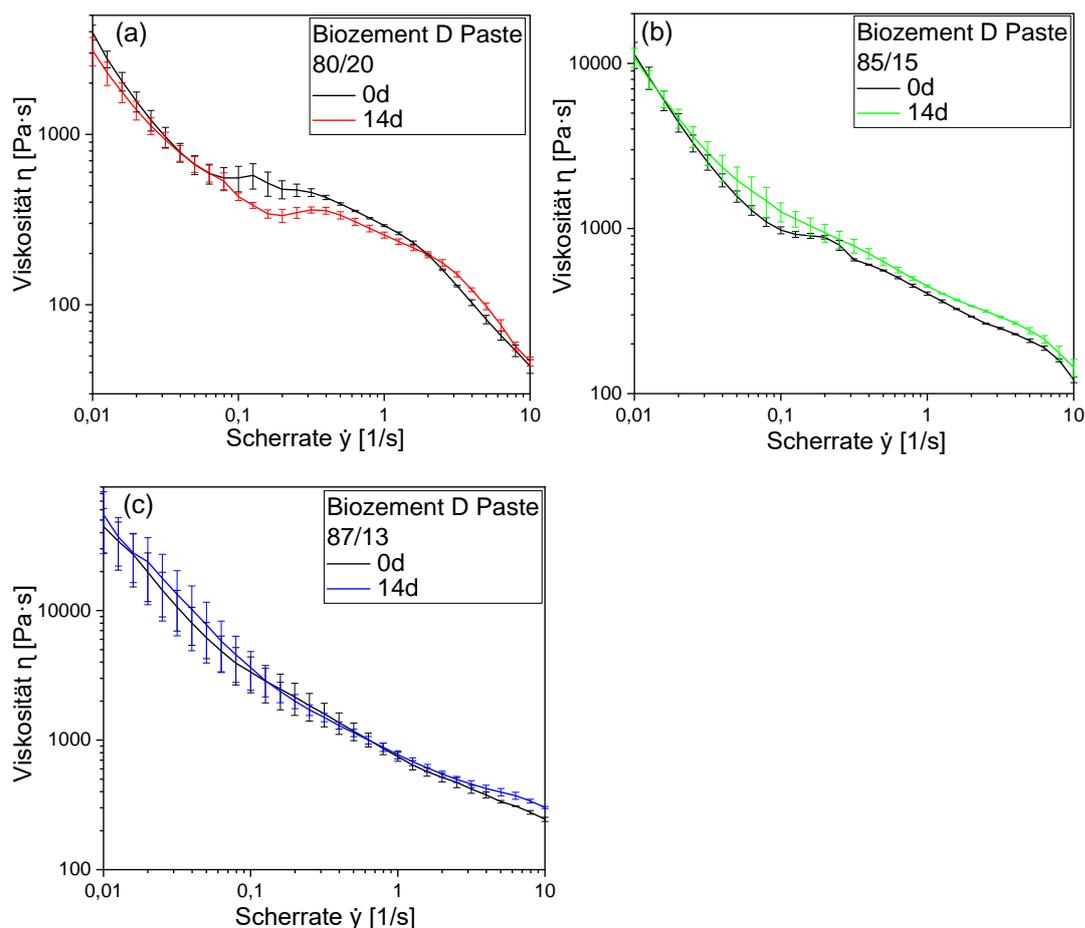


Abbildung 13: Vergleich der Viskosität der Biozement D Pasten nach einer LD von 0 d und 14 d. (a) PLR 80/20, (b) PLR 85/15, (c) PLR 87/13.

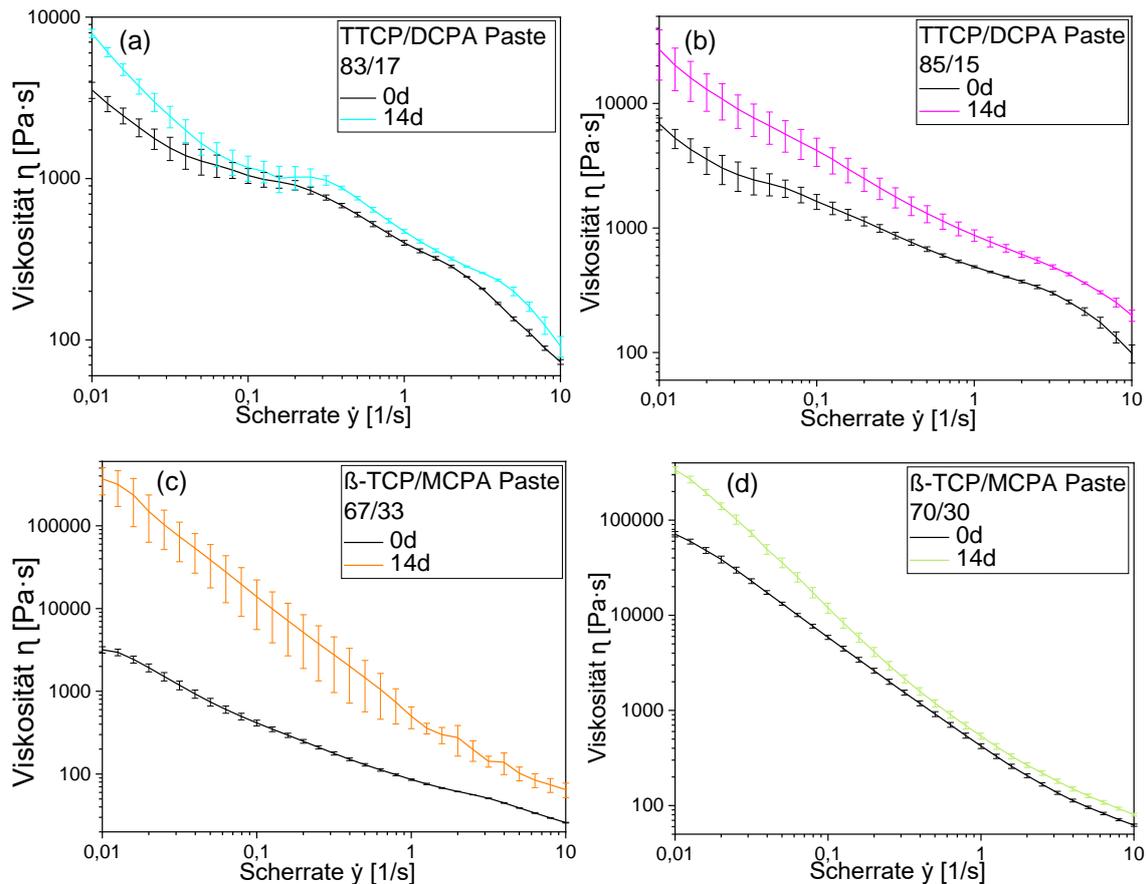


Abbildung 14: Vergleich der Viskosität der TTCP/DCPA und β -TCP/MCPA Pasten nach einer LD von 0 d und 14 d. (a) TTCP/DCPA, 83/17, (b) TTCP/DCPA, 85/15, (c) β -TCP/MCPA, 67/33, (d) β -TCP/MCPA, 70/30.

Bei einer idealen Paste würde die Lagerungsdauer die rheologischen Eigenschaften nicht beeinflussen. Dies ist jedoch nicht bei allen getesteten Pasten der Fall. Bei dem Referenzzement „Biozement D, 80/20“ (Abbildung 13 a) liegt der gemittelte Viskositätswert nach 0 d bei 3977 ± 402 Pa·s und nach 14 d bei 3110 ± 591 Pa·s ab. Im Vergleich dazu erzielte der „Biozement D, 85/15“ (Abbildung 13 b) eine fast dreimal so hohe Viskosität: nach 0 d lag diese bei 11357 ± 2046 Pa·s und nach 14 d bei 10880 ± 1471 Pa·s. Der Biozement D mit dem höchsten PLR (87/13, Abbildung 13 c) erreichte einen viermal höheren Wert als die Mischung mit dem PLR 85/15. Hier lag die Viskosität bei 44700 ± 16759 Pa·s nach 0 d bzw. 55067 ± 27532 Pa·s nach 14 d. Mit zunehmendem PLR steigt also deutlich die Viskosität. Auch der Fehler nimmt mit steigendem PLR zu. Die LD

scheint keinen besonderen Einfluss auf den Biozement D zu haben. Die Messkurven von 0 d sowie 14 d sind sehr ähnlich, überschneiden sich sogar teilweise und liegen im Bereich der Abweichungen der jeweils anderen Kurve (Abbildung 13 a-c).

Die Viskosität der TTCP/DCPA-Mischung liegt mit einem PLR von 83/17 (Abbildung 14 a) am Tag 0 bei 3540 ± 404 Pa·s und am Tag 14 bei 7933 ± 478 Pa·s. Im Bereich der Scherrate von 0,01-0,04 1/s nähern sich die Messkurven an und von 0,04-10 1/s überschneiden sie sich teilweise. Wird das PLR um 2 % erhöht („TTCP/DCPA-Mischung, 85/15, Abbildung 14 b), wird die Paste deutlich viskoser: nach 0 d 6877 ± 752 Pa·s und nach 14 d 27167 ± 11774 Pa·s. Hier überlappen sich die Messkurve nicht und es ist ein deutlicher Unterschied zwischen dem Verlauf am Tag 0 und 14 zu sehen.

Am stärksten veränderte sich die Fließfähigkeit der β -TCP/MCPA Paste (Abbildung 14 c-d). Bei einer LD von 0 d beginnt diese bei 3177 ± 284 Pa·s mit einem PLR 67/33 (Abbildung 14 c) bzw. 71333 ± 4599 Pa·s mit einem PLR 70/30 (Abbildung 14 d). Nach einer LD von 14 d stieg die Viskosität deutlich an: die β -TCP/MCPA Paste erlangte mit einem PLR von 67/33 einen Wert von 369500 ± 132888 Pa·s (Abbildung 14 c) und mit einem PLR von 70/30 einen Wert von 338333 ± 27633 Pa·s (Abbildung 14 d). Bei der Messkurve mit dem PLR 67/33 (Abbildung 14 c) ist ein deutlicher Unterschied zwischen 0 d und 14 d zu erkennen, wohingegen bei einem PLR von 70/30 (Abbildung 14 d) die Verläufe der 0 d-Kurve und der 14 d-Kurve sich mit steigender Scherrate annähern. Die kleinen Fehler der Messkurven 0 d und der 14 d (PLR 70/30) weisen auf eine hohe Homogenität der Paste hin.

Die TTCP/DCPA und β -TCP/MCPA Pasten weisen einen Anstieg der Viskosität (erster Mittelwert) über die LD auf. Dies bedeutet, dass wahrscheinlich eine Alterung des Materials während der Lagerung stattfindet. Da trotz Verschlusskappe kein absoluter Luftausschluss garantiert werden kann, könnte die Paste mit der Luftfeuchtigkeit reagieren und dadurch die Viskosität schließlich ansteigen lassen. Eine andere mögliche Fehlerquelle könnte in der Probenpräparation liegen, da diese manuell stattfindet ist es nicht möglich jede Probe exakt gleich

zu präparieren. Im Vergleich dazu zeigt der Referenzzement (Biozement D Mischung) kaum eine Änderung der Viskosität bei einer Lagerung von 14 d.

4.5 Phasenanalyse

4.5.1 Qualitative Phasenzusammensetzung

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen LD (Kapitel 3.2.2) wurden zur Erörterung der qualitativen kristallinen Phasenzusammensetzung Rohpulver, Pasten und abgebundene Zemente der verschiedenen Formulierungen mithilfe der Röntgendiffraktometrie untersucht.

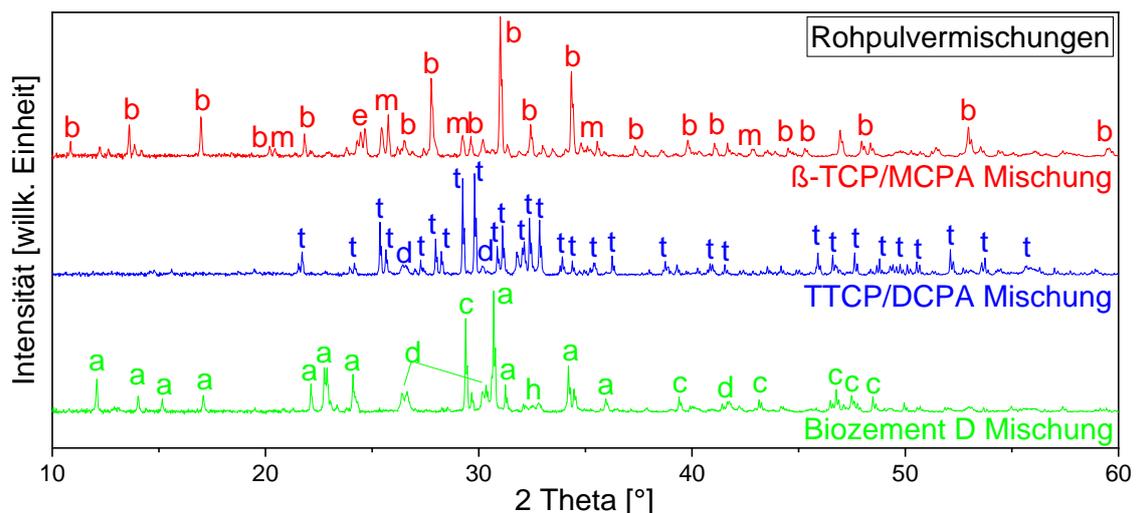


Abbildung 15: Darstellung der Rohpulvermischungen. Biozement D Mischung (grün), a: α -TCP, c: Calcit, d: DCPA, h: HA; TTCP/DCPA Mischung (blau), d: DCPA, t: TTCP; β -TCP/MCPA Mischung (rot), b: β -TCP, e: MCPM, m: MCPA.

Die Pulverphasen der Zemente wurden einzeln in luftdichten Behälter aufbewahrt, damit sich keine Zwischenprodukte bilden können. Vor jeder Versuchsreihe wurde die entsprechenden Rohpulvermischungen hergestellt und auf Reinheit überprüft (Abbildung 15). Da keine Verunreinigungen vorhanden waren, konnte die Versuchsreihe durchgeführt werden.

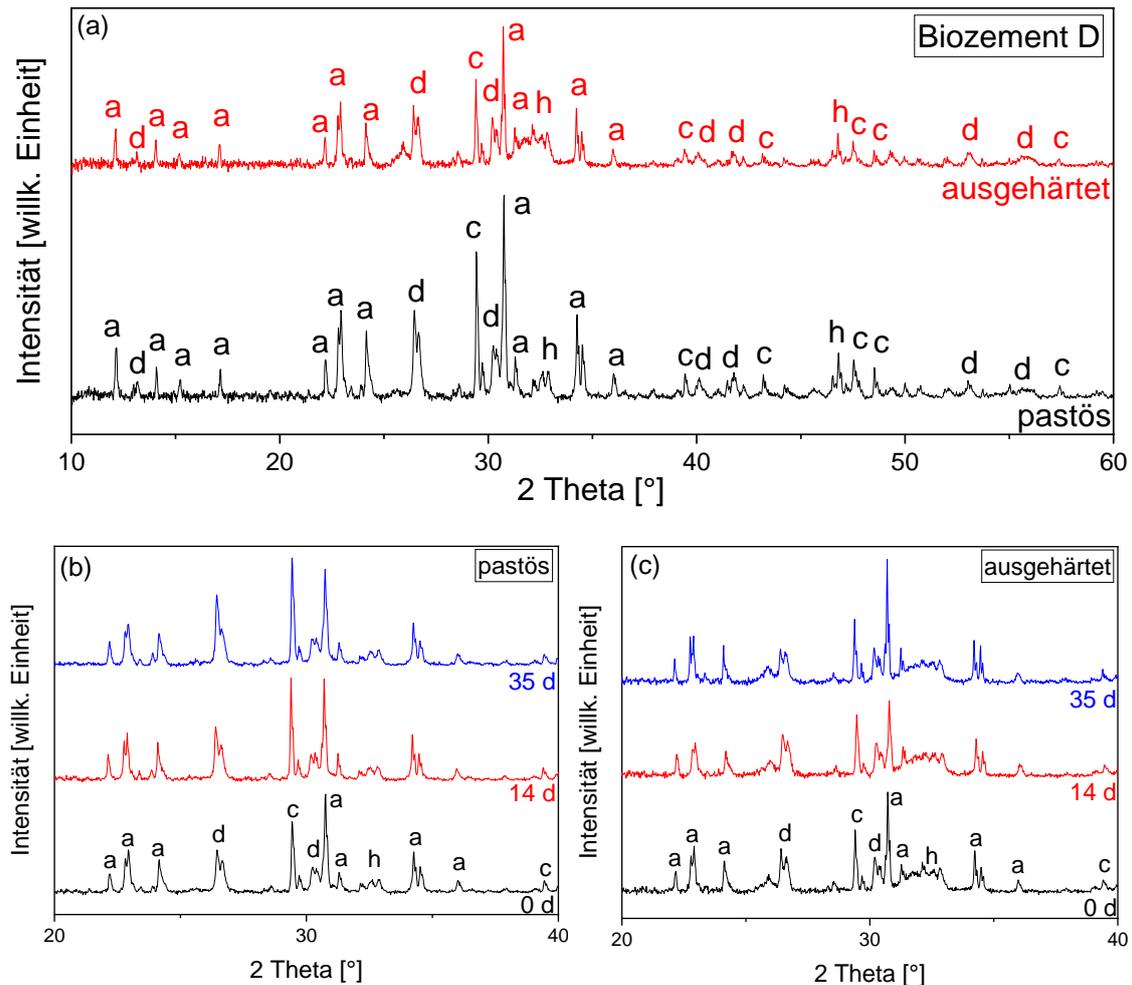


Abbildung 16: Phasenzusammensetzung des Biozements D am Beispiel der Paste mit dem PLR 85/15; (a) Material im pastösen und ausgehärteten Zustand mit einem Winkelbereich von 10-60 ° und einer LD von 0 d; (b) Vergleich der Pasten über die gesamte LD von 35 d; (c) Vergleich der ausgehärteten Zemente über die gesamte LD von 35 d; der Zement enthält folgende kristallinen Phasen: a: α -TCP, c: Calcit, d: DCPA, h: Hydroxylapatit.

In Abbildung 16 a ist die Phasenzusammensetzung des Biozement D in pastöser sowie abgebundener Form dargestellt. Die Paste besteht aus α -TCP, Monetit, Hydroxylapatit und Calcit. Nach der Aushärtung verbleiben einerseits Anteile des Ausgangspulver im Zement, andererseits bildet sich Hydroxylapatit neu. Qualitativ konnte über einen Zeitraum von 35 d kein Unterschied des Materials in pastöser sowie ausgehärteter Form festgestellt werden (Abbildung 16 b und c).

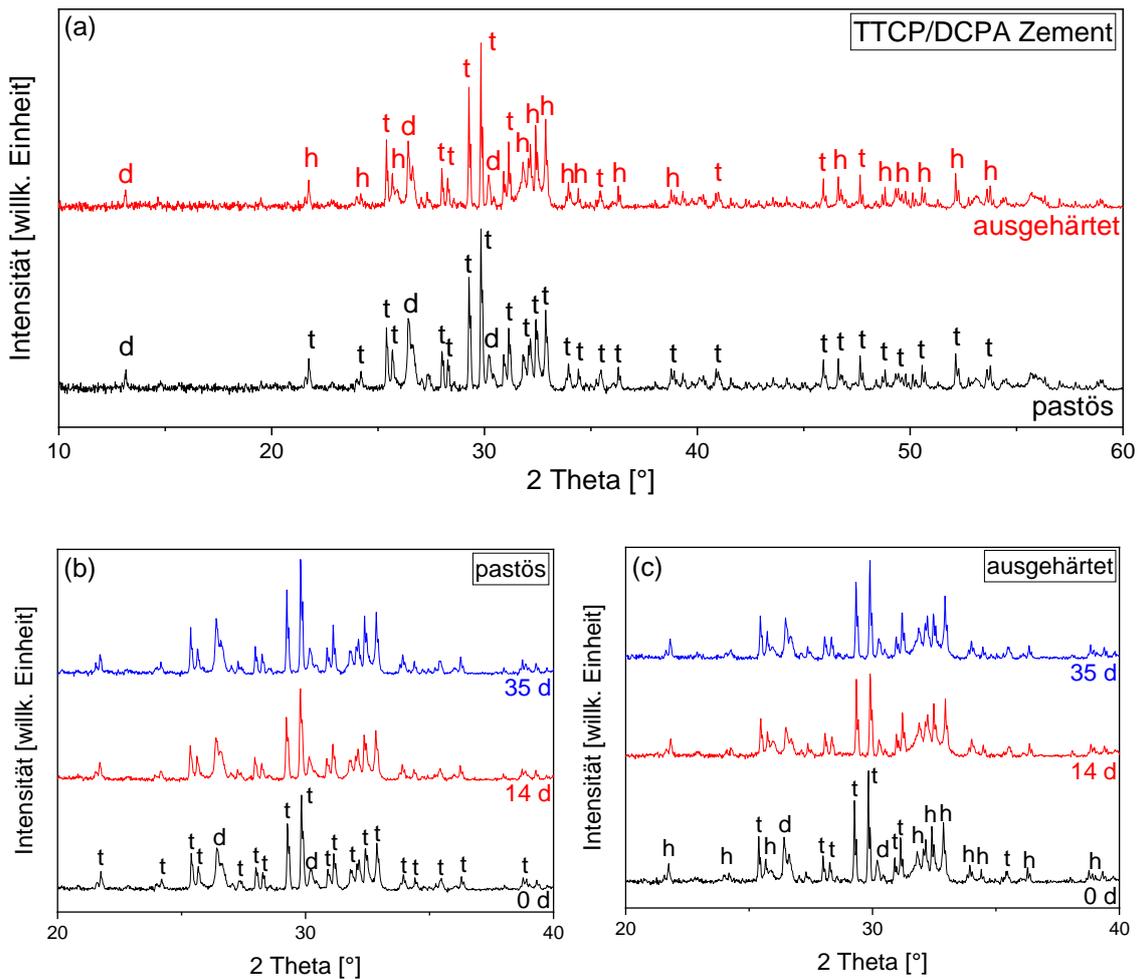


Abbildung 17: Phasenzusammensetzung des TTCP/DCPA Zements am Beispiel der Paste mit dem PLR 85/15; (a) Material im pastösen und ausgehärteten Zustand mit einem Winkelbereich von 10-60 ° und einer LD von 0 d; (b) Vergleich der Pasten über die gesamte LD von 35 d; (c) Vergleich der ausgehärteten Zemente über die gesamte LD von 35 d; der Zement enthält folgende kristallinen Phasen: d: DCPA, h: Hydroxylapatit, t: TTCP.

Die Abbildung 17 a zeigt den TTCP/DCPA Zement vor und nach der Reaktion mit Wasser. In pastöser Form besteht er aus TTCP und Monetit. Nach der Aushärtung bildet sich Hydroxylapatit; außerdem sind Rückstände des Ausgangspulver vorzufinden. Über die LD von 35 d veränderte sich der Zement hinsichtlich der Phasenzusammensetzung weder in der Paste noch im abgebundenen Zustand (Abbildung 17 b und c).

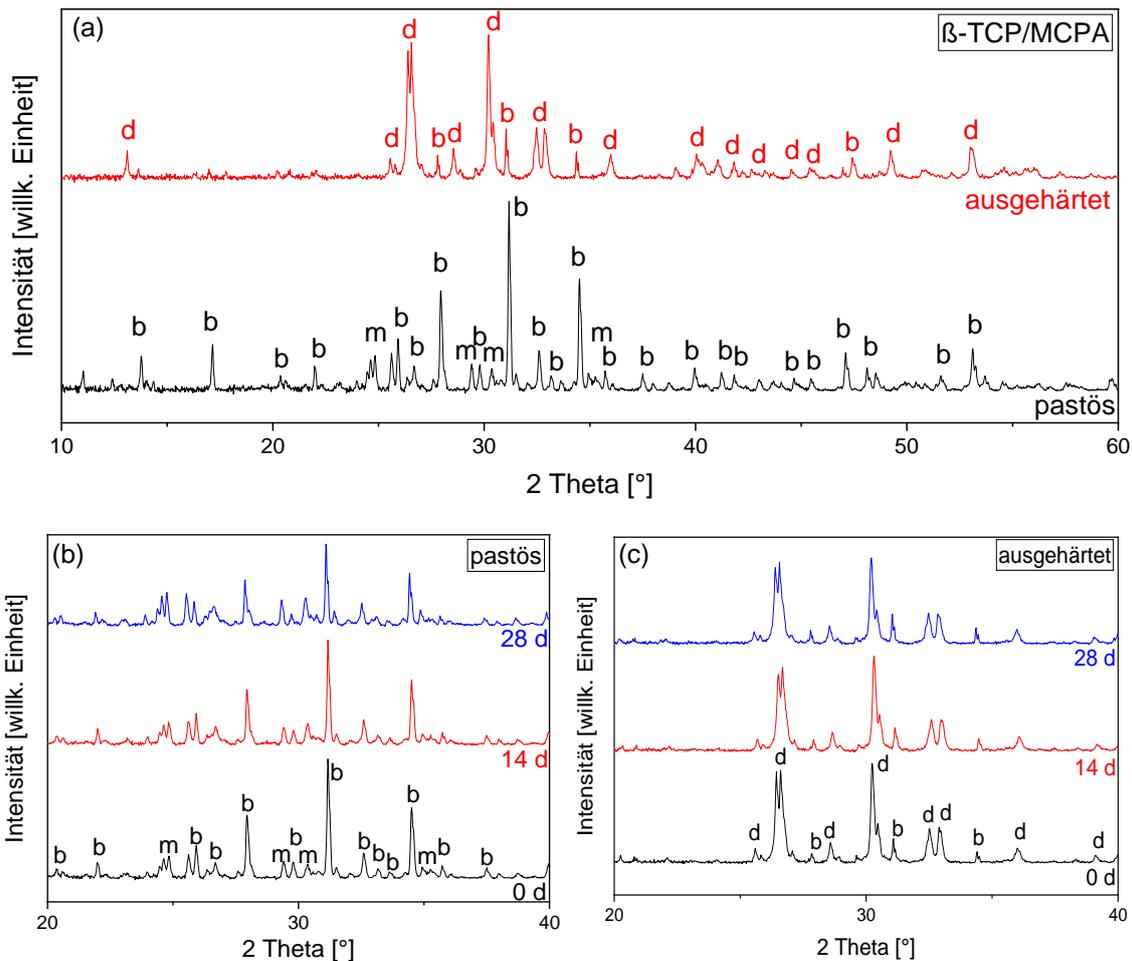


Abbildung 18: Phasenzusammensetzung des β -TCP/MCPA Zements am Beispiel der Paste mit dem PLR 70/30; (a) Material im pastösen und ausgehärteten Zustand mit einem Winkelbereich von 10-60 ° und einer LD von 0 d; (b) Vergleich der Pasten über die gesamte LD von 28 d; (c) Vergleich der ausgehärteten Zemente über die gesamte LD von 28 d; der Zement enthält folgende kristallinen Phasen: b: β -TCP, d:DCPA, m: MCPA.

In Abbildung 18 a ist die Phasenzusammensetzung des β -TCP/MCPA Zements sowohl in pastöser als auch abgegebundener Form dargestellt. Die Paste besteht aus β -TCP und MCPA. Der ausgehärtete Zement besteht hauptsächlich aus DCPA, wobei Spuren von β -TCP ebenfalls zu finden sind. Die Abbildungen 18 b und c zeigen die Phasenzusammensetzung der Proben nach einer LD von 0 d, 14 d und 28 d im pastösem sowie ausgehärtetem Zustand. Über die LD von 28 d sind keine qualitativen Veränderungen zu erkennen, weder im pastösem noch im ausgehärteten Zustand. Die Lagerung beeinflusst die Qualität des Materials vermutlich nicht.

4.5.2 Quantitative Phasenzusammensetzung

Mit der Software „Diffrac.Topas“ (Bruker GmbH, Bruker AXS, Karlsruhe, Deutschland) wurde der prozentuale Anteil der Komponenten, der in den Rohpulvern, pastösem sowie ausgehärteten Material vorhanden war, berechnet. Hierzu wurden die theoretischen Strukturen der enthaltenen Phasen verwendet, um deren Parameter so zu verfeinern, dass sie den in der Probe vorliegenden Phasen gleichen. Anhand der gemessenen Phasenzusammensetzung konnte nun der Anteil berechnet werden.

Das Rohpulver der Biozement D Mischung enthielt 54,5 % (theo.: 58,8 %) α -TCP, 26,7 % (theo.: 25,5 %) DCPA, 4,8 % (theo.: 3,9 %) HA und 13,9 % (theo.: 9,8 %) CC. Das Rohpulver der TTCP/DCPA Mischung bestand aus 84,6 % (theo.: 71,2 %) TTCP und 15,4 % (28,8 %) Monetit. Das Rohpulver der β -TCP/MCPA Mischung setzte sich aus 55,7 % (theo.: 57,0 %) β -TCP, 13,5 % Monetit, 28,7 % (theo.: 43,0 %) MCPA sowie 2,2 % MCPM zusammen. Bei der Lagerung des MCPA hat sich vermutlich durch die Reaktion mit der Luftfeuchtigkeit MCPM gebildet. Des Weiteren war MCPA anscheinend mit DCPA verunreinigt. Deshalb setzt sich der theoretische Wert des MCPA von 43,0 % aus dem gemessenen DCPA-Wert von 13,5 %, dem MCPA-Wert von 28,7 % und dem MCPM-Wert von 2,2 % zusammen.

Da die amorphen Anteile mit dem XRD nicht erfasst werden, können die gemessenen Pulveranteile von den abgewogenen abweichen.

In den Abbildungen 19-21 ist die Umsetzung der einzelnen Komponenten je Zementsystem, PLR und LD dargestellt.

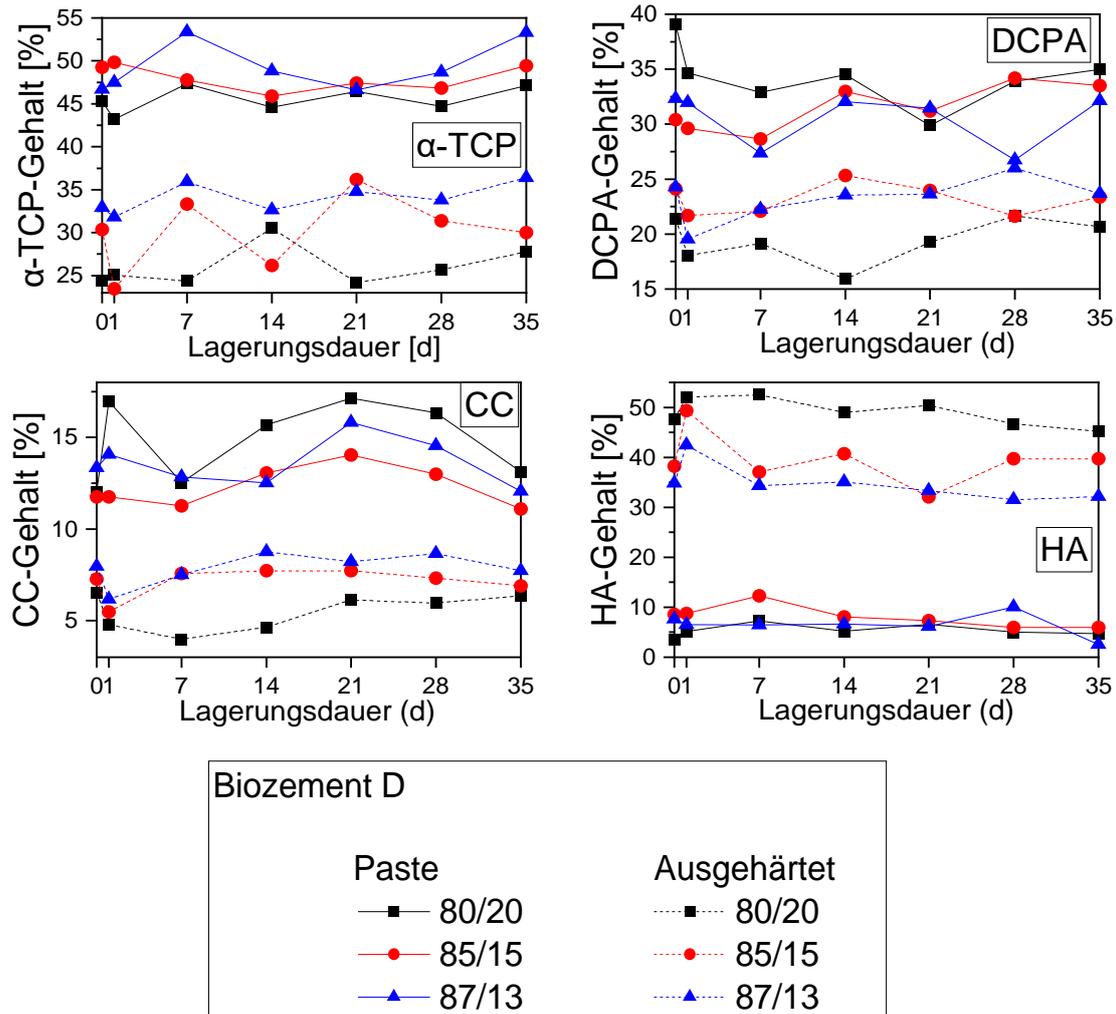
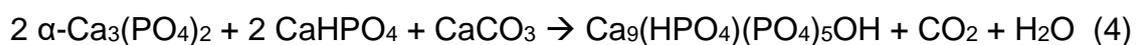


Abbildung 19: Prozentuale Umsetzung der einzelnen Komponenten des Biozements D vom pastösen Zustand (durchgezogene Linie) in den ausgehärteten Zustand (gestrichelte Linie) mit den PLR 80/20 (schwarz), 85/15 (rot) und 87/13 (blau) über eine LD von 35 d; dargestellt ist die Veränderung des α -TCP-, DCPA-, HA-, CC-Gehalts.

In der Abbildung 19 ist der Anteil [%] der einzelnen kristallinen Phasen α -TCP, DCPA, HA, CC des pastösen (durchgezogene Linie) und ausgehärteten (gestrichelte Linie) Biozement D mit den PLR 80/20 (schwarz), 85/15 (rot) und 87/13 (blau) über einen Zeitraum von 35 d veranschaulicht. Die Edukte reagieren gemäß Reaktionsgleichung (4) hauptsächlich zu CDHA.



Ideal wäre, wenn sich durch die Lagerung keine Änderung der Zementzusammensetzung ergeben würde. Unter Berücksichtigung einer gewissen Varianz,

vermutlich verursacht durch die Probenpräparation, verändert sich der Anteil der jeweiligen Komponenten über die LD geringfügig. Der α -TCP-Gehalt der Paste (Abbildung 19) mit einem PLR von 80/20 beträgt im Durchschnitt $45,5 \pm 1,4$ %, mit einem PLR von 85/15 $48,1 \pm 1,4$ % und mit einem PLR von 87/13 $49,3 \pm 2,7$ %. Die ausgehärteten Proben (Abbildung 19) weisen bei einem PLR von 80/20 durchschnittlich $26 \pm 2,2$ %, bei einem PLR von 85/15 $30,5 \pm 4,1$ % und bei einem PLR von 87/13 $34,1 \pm 1,6$ % α -TCP auf. Im Durchschnitt ist der Anteil des DCPA (Abbildung 19) bei der Paste mit einem PLR von 80/20 bei $34,3 \pm 2,5$ %, mit einem PLR von 85/15 bei $31,5 \pm 1,9$ % und mit einem PLR von 87/13 bei $30,6 \pm 2,2$ %. In den abgebundenen Zementen beträgt der DCPA-Anteil $19,4 \pm 1,9$ % (PLR 80/20), $23,2 \pm 1,3$ % (PLR 85/15) und $23,3 \pm 1,9$ % (PLR 87/13). Auch der CC-Anteil (Abbildung 19) in der Paste unterscheidet sich bezüglich der PLR nicht wesentlich: $14,8 \pm 2,0$ % (PLR 80/20), $12,3 \pm 1,0$ % (PLR 85/15) und $13,6 \pm 1,2$ % (PLR 87/13). Nach der Aushärtung der Proben sinkt der CC-Anteil auf $5,5 \pm 0,9$ % (PLR 80/20), $7,1 \pm 0,7$ % (PLR 85/15) sowie $7,9 \pm 0,8$ % (PLR 87/13). Im Vergleich zu den vorherig beschriebenen Komponenten nimmt der HA-Anteil bei der Reaktion bzw. Aushärtung deutlich zu (Abbildung 19). Im pastösen Zustand enthält der Zement durchschnittlich $5,4 \pm 1,1$ % (PLR 80/20), $8,1 \pm 2,0$ % (PLR 85/15) und $6,6 \pm 2,1$ % (PLR 87/13). Nach der Auslagerung in Wasser stieg der HA-Anteil auf $49,1 \pm 2,6$ % (PLR 80/20), $39,6 \pm 4,8$ % (PLR 85/15) sowie $34,8 \pm 3,4$ % (PLR 87/13).

Das PLR scheint keinen entscheidenden Einfluss auf die prozentuale Zusammensetzung des Zements und auf die Umsetzung zu haben.

Nach der Aushärtung des Zements sind noch, wenn auch wesentlich geringer, Anteile der Edukte vorhanden.

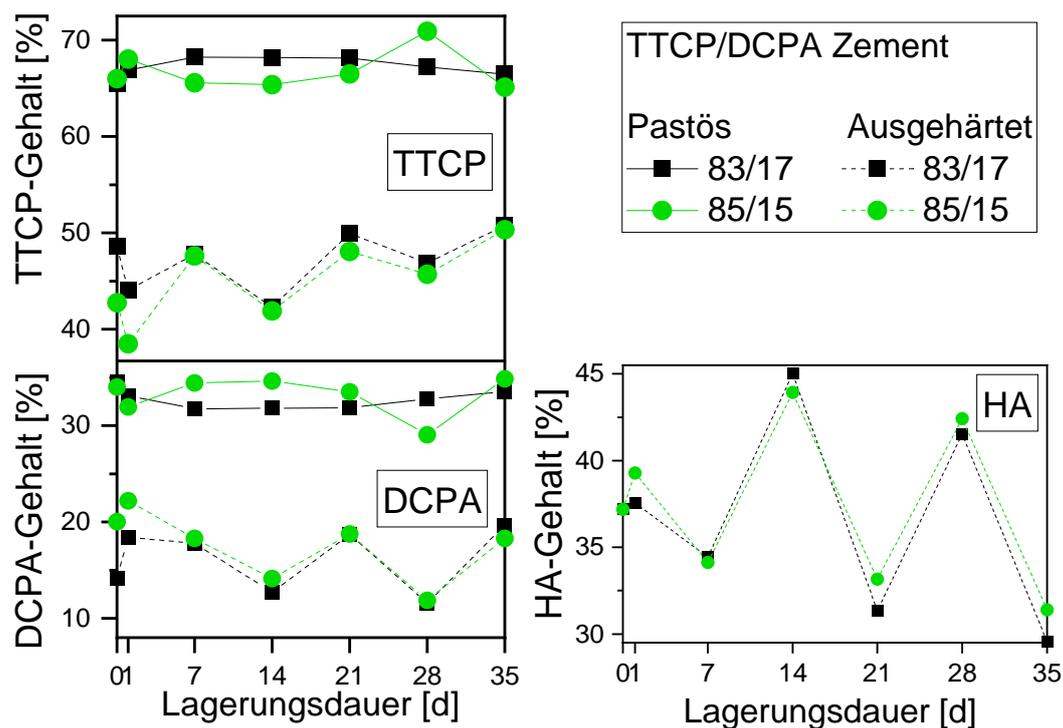


Abbildung 20: Prozentuale Umsetzung der einzelnen Komponenten des TTCP/DCPA Zements vom pastösen Zustand (durchgezogene Linie) in den ausgehärteten Zustand (gestrichelte Linie) mit den PLR 83/17 (schwarz) und 85/15 (grün) über eine LD von 35 d; dargestellt ist die Veränderung des TTCP-, DCPA-, HA-Gehalts.

In der Abbildung 20 ist der prozentuale Anteil der einzelnen Komponenten (TTCP, DCPA, HA) der TTCP/DCPA Formulierung jeweils in pastöser (durchgezogene Linie) und ausgehärteter (gestrichelte Linie) Form, abhängig von der LD und dem PLR (PLR 83/17: schwarz, PLR 85/15: grün), dargestellt. Die Edukte TTCP und DCPA setzen sich in der Reaktion mit Wasser zu HA um (Reaktionsgleichung (2)).



Der TTCP-Gehalt in den Pasten (Abbildung 20) ist mit Ausnahme der Paste „TTCP/DCPA, 85/15“ am Tag 28 nahezu gleichbleibend. Die Paste mit dem PLR 83/17 enthält durchschnittlich $67,5 \pm 0,7$ % TTCP bzw. mit dem PLR 85/15 $66,9 \pm 2,0$ % TTCP. Nach der Aushärtung besitzt der Zement noch $46,9 \pm 3,0$ % (bei einem PLR von 83/17) und $45,4 \pm 4,0$ % (bei einem PLR von 85/15) des Ausgangspulver. Der Verlauf des TTCP-Gehalts in den ausgehärteten Proben weist eine größere Streuung auf als in pastöser Form. Ähnlich wie der TTCP-Gehalt

bleibt auch der DCPA-Gehalt stabil (Ausnahme: „TTCP, 85/15, 28d“). Durchschnittlich besteht dieser Zement zu $32,8 \pm 1,0$ % (bei einem PLR von 83/17) bzw. $33,2 \pm 1,9$ % (bei einem PLR von 85/15) aus DCPA im pastösen Zustand und zu $16,2 \pm 3,0$ % (mit einem PLR von 83/17) bzw. $17,7 \pm 3,3$ % (bei einem PLR von 85/15) aus DCPA im abgebundenen Zustand. Durch die Reaktion des TTCP/DCPA Zements mit Wasser entsteht HA, das durchschnittlich in einer Höhe von $36,7 \pm 5,1$ % (PLR 83/17) und $37,4 \pm 4,4$ % (PLR 85/15) vorliegt. Auch hier ist eine Varianz der Messwerte deutlich erkennbar.

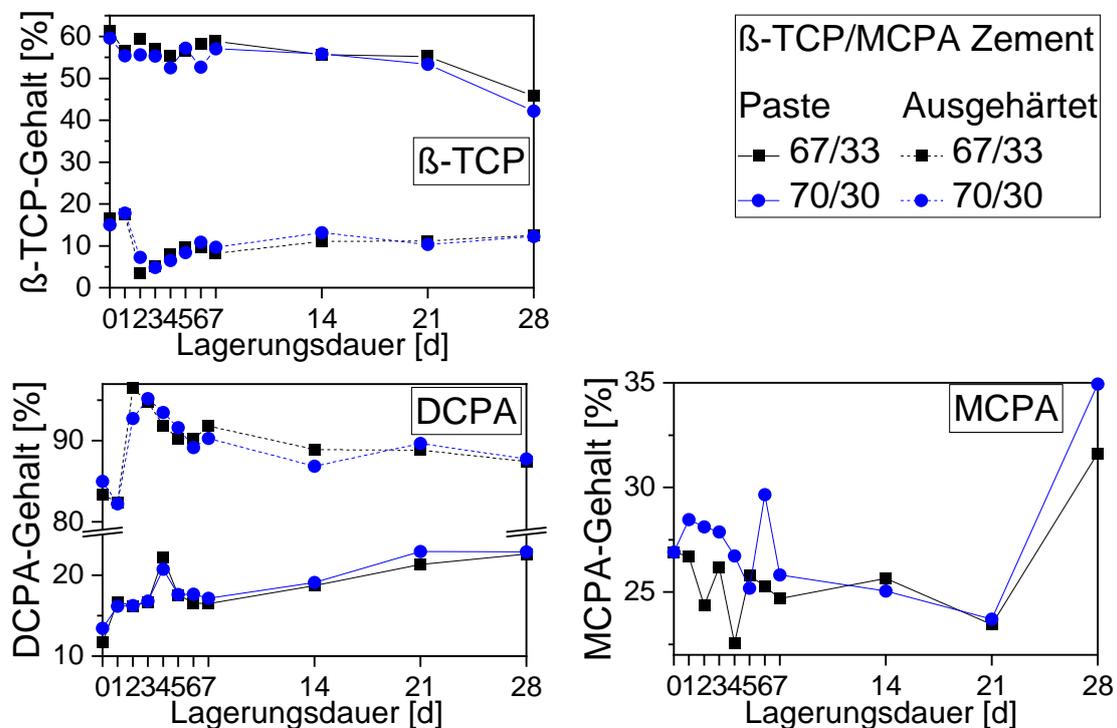
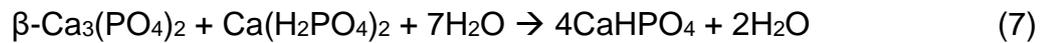


Abbildung 21: Prozentuale Umsetzung der einzelnen Komponenten des β -TCP/MCPA Zements vom pastösen Zustand (durchgezogene Linie) in den ausgehärteten Zustand (gestrichelte Linie) mit den PLR 67/33 (schwarz) und 70/30 (blau) über eine LD von 28 d; dargestellt ist die Veränderung des β -TCP-, DCPA- und MCPA-Gehalts.

Die Abbildung 21 zeigt den prozentualen Anteil der jeweiligen Komponenten (β -TCP, DCPA, MCPA) der β -TCP/MCPA Formulierung in pastöser (durchgezogene Linie) und ausgehärteter (gestrichelte Linie) Form mit den PLR 67/33 (schwarze Messkurve) sowie 70/30 (blaue Messkurve) über einen Zeitraum von

28 d. Die Edukte reagieren gemäß Reaktionsgleichung (7) hauptsächlich zu DCPA.



Jedoch könnte beim Mischvorgang der Paste aufgrund einer mechanochemischen Reaktion bereits DCPA entstanden sein.

Der β -TCP-Gehalt in Abbildung 21 verhält sich bei den Pasten mit den zwei unterschiedlichen PLR sehr ähnlich. Am Tag 0 ist dieser bei 61,4 % (PLR 67/33) bzw. 59,7 % (PLR 70/30), sinkt leicht und bleibt dann stabil bei $57,0 \pm 1,5$ % (PLR 67/33) bzw. $55,0 \pm 1,7$ % (PLR 70/30) zwischen Tag 1-21. Am Tag 28 nimmt der Gehalt nochmal bis auf 45,8 % (PLR 67/33) sowie 42,2 % (PLR 70/30) ab. Die abnehmende Tendenz des β -TCP-Gehalts könnte auf eine in der Spritze bereits beginnende Reaktion des Zements mit der Luftfeuchtigkeit hinweisen. Der ausgehärtete Zement enthält $10,3 \pm 4,1$ % β -TCP (bei einem PLR von 67/33) und $10,6 \pm 3,7$ % β -TCP (bei einem PLR von 70/30). Die Messkurve des DCPA-Gehalts hat einen zunehmenden Trend, der die Vermutung der beginnenden Abbinde-reaktion des Zements während der Lagerung stützt. Der DCPA-Gehalt liegt bei der Paste mit dem PLR von 67/33 am Tag 0 bei 11,7 % und steigt auf $16,7 \pm 0,4$ % für die Tage 1-7 (mit Ausnahme von Tag 4: 22,1 % DCPA). Mit zunehmender LD steigt weiterhin der DCPA-Gehalt: Tag 14 18,7 %, Tag 21 21,3 % sowie Tag 28 22,6 %. Der Zement mit einem PLR von 70/30 besitzt am Tag 0 13,4 % DCPA, von Tag 1-7 $16,9 \pm 0,6$ % DCPA (mit Ausnahme von Tag 4: 20,7 % DCPA), am Tag 14 19,1 % DCPA und von Tag 21-28 $22,9 \pm 0,03$ % DCPA. Nach der Auslagerung und der Abbinde-reaktion mit Wasser entstand mehr als 82 % DCPA. Die Proben enthielten einen DCPA-Anteil von $89,7 \pm 4,1$ % (mit einem PLR von 67/33) bzw. $89,5 \pm 3,7$ % (mit einem PLR von 70/30). MCPA war nur in den Pasten vorzufinden. Der Anteil lag bei $25,8 \pm 2,3$ % (PLR 67/33) und $27,5 \pm 2,9$ % (PLR 70/30).

4.6 Druckfestigkeit

Die Abbildungen 22-24 stellen die gemittelten Druckfestigkeitswerte pro Zementgruppe, PLR und LD dar. Für jeden Messtag wurden mindestens 6 Proben je Zementssystem hergestellt. Beim Herauslösen der zwei bzw. vier Wochen gelagerten Zemente zerbrachen einige Probe. Dies führte dazu, dass teilweise nur eine geringe Anzahl an Proben für die Druckfestigkeitsprüfung zur Verfügung stand.

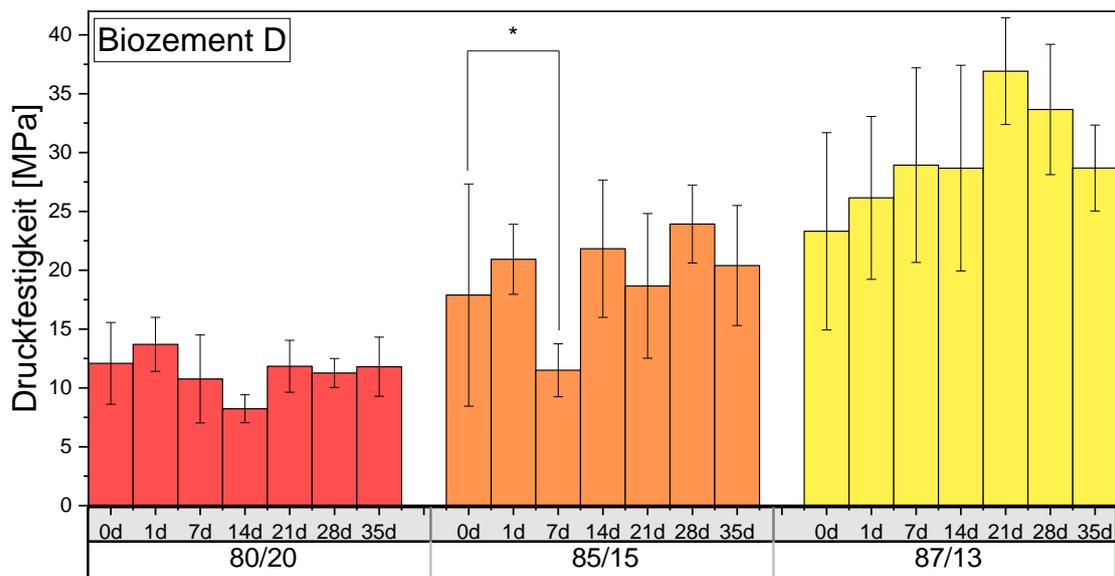


Abbildung 22: Gemittelte Druckfestigkeit der Biozement D Proben, abhängig von PLR und LD mit hochsignifikanten ($p < 0,01$) und signifikanten ($p < 0,05$) Unterschieden. PLR 80/20 (rot) mit $n(0\text{ d}) = 6$, $n(1\text{ d}) = 14$, $n(7\text{ d}) = 8$, $n(14\text{ d}) = 9$, $n(21, 28, 35\text{ d}) = 4$, PLR 85/15 (orange) mit $n(0\text{ d}) = 11$, $n(1\text{ d}) = 14$, $n(7\text{ d}) = 9$, $n(14\text{ d}) = 12$, $n(21, 28, 35\text{ d}) = 4$, PLR 87/13 (gelb) mit $n(0,1\text{ d}) = 12$, $n(7, 14\text{ d}) = 9$, $n(21, 28, 35\text{ d}) = 4$. Alle Proben wurden 14 d in Wasser ausgelagert.

In der Abbildung 22 werden die Biozement D Proben veranschaulicht. Über einen Zeitraum von 35 d erzielten die Zemente mit einem PLR von 80/20 durchschnittlich Druckfestigkeiten von $11,4 \pm 1,5$ MPa, mit einem PLR von 85/15 $19,3 \pm 3,7$ MPa und mit einem PLR von 87/13 $29,5 \pm 4,2$ MPa. Mit steigendem PLR nimmt die Druckfestigkeit sowie die Streuung zu.

Innerhalb der Zementgruppe mit einem PLR von 80/20 und 87/13 gibt es keinen signifikanten Unterschied (statistische Berechnung, Kapitel 3.4), d. h. die Verteilung von 0, 1, 7, 14, 21, 28 und 35 d sind identisch. Bei der Zementgruppe mit

einem PLR von 85/15 wird die Nullhypothese („alle Proben sind identisch“) abgelehnt, d. h. die Verteilung bezogen auf die LD sind nicht identisch. Einen signifikanten Unterschied besteht zwischen den Proben von Tag 0 und 7.

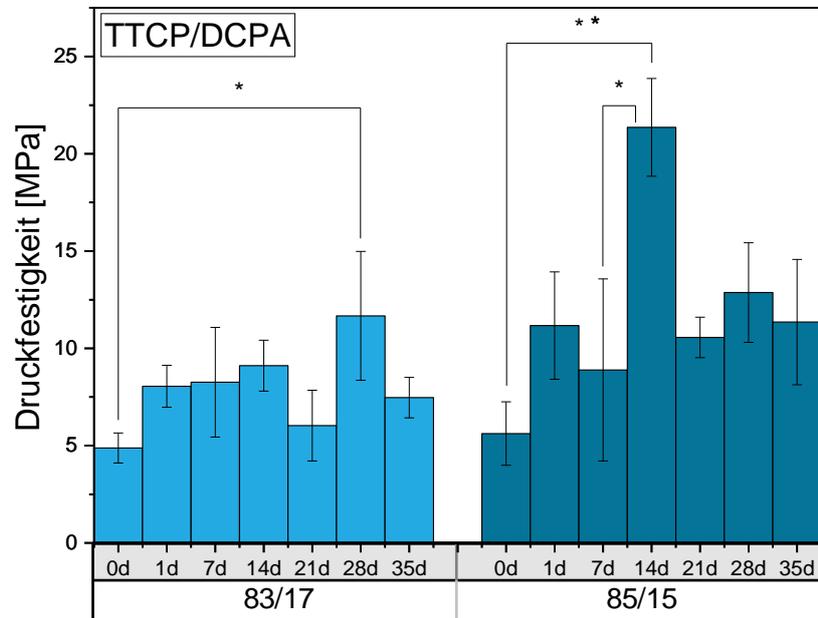


Abbildung 23: Gemittelte Druckfestigkeit der TTCP/DCPA Proben, abhängig von PLR und LD mit hochsignifikanten ($p < 0,01$) und signifikanten ($p < 0,05$) Unterschieden. PLR 83/17 (hellblau) bzw. 85/15 (dunkelblau) mit $n(0, 1, 7, 14, 21, 28, 35 \text{ d}) = 6$. Alle Proben wurden 14 d in Wasser ausgelagert.

In der Abbildung 23 werden die TTCP/DCPA Proben veranschaulicht. Über einen LD von 35 d erreichten die Zemente mit einem PLR von 83/17 durchschnittlich Druckfestigkeiten von $7,9 \pm 2,0$ MPa und mit einem PLR von 85/15 $11,7 \pm 4,5$ MPa. Mit steigendem PLR und LD nimmt die Druckfestigkeit tendenziell zu.

Bei beiden Gruppen wird die Nullhypothese abgelehnt. Die Proben mit einem PLR von 83/17 unterscheiden sich signifikant an Tag 0 und 28. Am Tag 0 und 14 unterscheiden sich die Proben mit einem PLR von 85/15 hochsignifikant ($p < 0,01$) sowie am Tag 7 und 14 signifikant ($p < 0,05$).

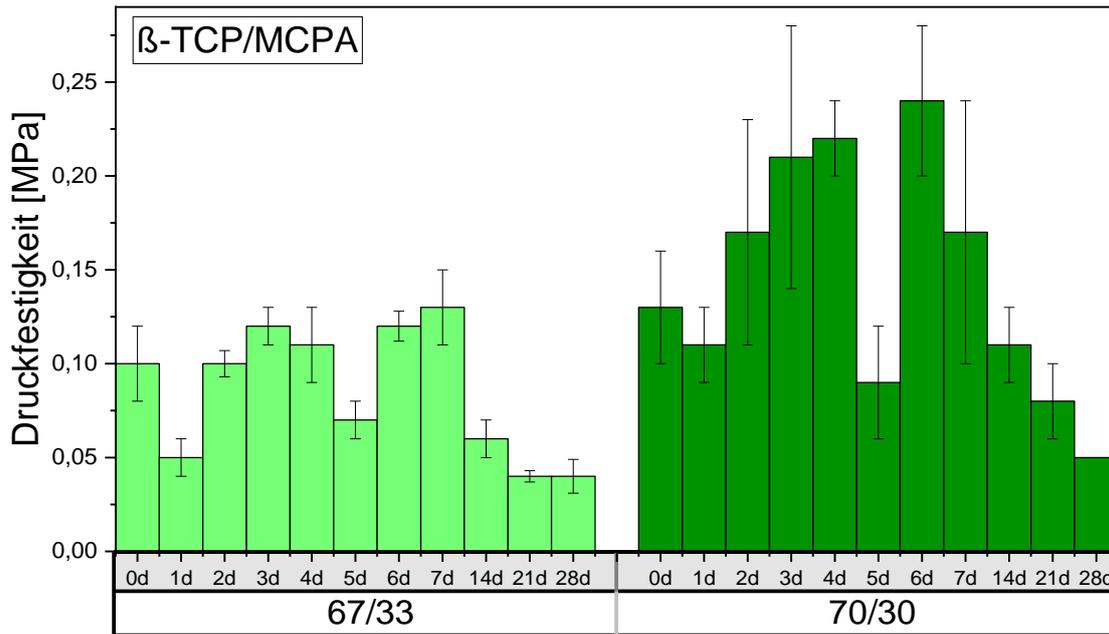


Abbildung 24: Gemittelte Druckfestigkeit der β -TCP/MCPA Proben, abhängig von PLR und LD mit hochsignifikanten ($p < 0,01$) und signifikanten ($p < 0,05$) Unterschieden. PLR 67/33 (dunkelgrün) mit $n(0 \text{ d}) = 6$, $n(1,2 \text{ d}) = 3$, $n(3,4 \text{ d}) = 5$, $n(5 \text{ d}) = 4$, $n(6 \text{ d}) = 3$, $n(7, 14, 21 \text{ d}) = 4$, $n(28 \text{ d}) = 3$, PLR 70/30 (hellgrün) mit $n(0 \text{ d}) = 6$, $n(1,2 \text{ d}) = 3$, $n(3,4 \text{ d}) = 5$, $n(5 \text{ d}) = 4$, $n(6 \text{ d}) = 3$, $n(7 \text{ d}) = 4$, $n(14 \text{ d}) = 5$, $n(21 \text{ d}) = 4$, $n(28 \text{ d}) = 1$. Alle Proben wurden 28 d in Wasser ausgelagert.

In der Abbildung 24 werden die β -TCP/MCPA Proben veranschaulicht. Über einen Zeitraum von 28 d erzielten die Zemente mit einem PLR von 67/33 durchschnittlich Druckfestigkeiten von $0,2 \pm 0,0$ MPa und mit einem PLR von 70/30 $0,1 \pm 0,1$ MPa. Weder bei der Gruppe mit dem PLR 67/33 noch mit 70/30 gibt es einen signifikanten Unterschied.

Werden alle Zementproben pro Messtag betrachtet, besteht zwischen den Gruppen immer ein signifikanter Unterschied. In Tabelle 9 werden die (hoch-) signifikanten Unterschiede zwischen den Zementgruppen in Abhängigkeit der LD zusammengefasst.

Tabelle 9: (Hoch-) signifikante Unterschiede zwischen den Zementgruppen in Abhängigkeit der LD.

LD [d]	Hochsignifikanter Unterschied (p < 0,01)	Signifikanter Unterschied (p < 0,05)
0	<ul style="list-style-type: none"> „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 85/15“ „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 87/13“ „TTCP/DCPA, 85/15“ und „Biozement D, 87/13“ 	<ul style="list-style-type: none"> „TTCP/DCPA, 85/15“ und „Biozement D, 85/15“
1	<ul style="list-style-type: none"> „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 85/15“ „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 87/13“ „TTCP/DCPA, 85/15“ und „Biozement D, 87/13“ „Biozement D, 80/20“ und „Biozement D, 87/13“ 	<ul style="list-style-type: none"> „TTCP/DCPA, 85/15“ und „Biozement D, 85/15“ „Biozement D/DCPA, 80/20“ und „Biozement D, 85/15“
7	<ul style="list-style-type: none"> „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 87/13“ „TTCP/DCPA, 85/15“ und „Biozement D, 87/13“ 	<ul style="list-style-type: none"> „Biozement D, 80/20“ und „Biozement D, 87/13“ „Biozement D, 85/15“ und „Biozement D, 87/13“
14	<ul style="list-style-type: none"> „Biozement D, 80/20“ und „Biozement D, 85/15“ „Biozement D, 80/20“ und „Biozement D, 87/13“ „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 87/13“ 	<ul style="list-style-type: none"> „Biozement D, 80/20“ und „TTCP, 85/15“
21	<ul style="list-style-type: none"> „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 87/13“ 	/
28	/	<ul style="list-style-type: none"> „Biozement D, 80/20“ und „Biozement D, 87/13“ „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 87/13“ „TTCP/DCPA, 85/15“ und „Biozement D, 87/13“
35	<ul style="list-style-type: none"> „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 87/13“ 	<ul style="list-style-type: none"> „TTCP/DCPA, 83/17“ und „Biozement D, 85/15“

Die berechneten signifikanten Unterschiede sind aus mechanistischer Sicht schwer zu erklären sind, da sie keinem offensichtlichen Prinzip folgen. Daher bedarf es einer Überprüfung, in der der Versuch mit neu gemischten Pasten wiederholt wird. Es kann jedoch festgehalten werden, dass keine signifikante Verschlechterung über die LD der Proben aufgetreten ist.

4.7 Mikrostruktur der Zemente nach der Aushärtung

Die Abbildungen 25-27 zeigen die Mikrostruktur der ausgehärteten Zementproben „Biozement D, 85/15“, „TTCP/DCPA 85/15“ und „ β -TCP/MCPA, 70/30“.

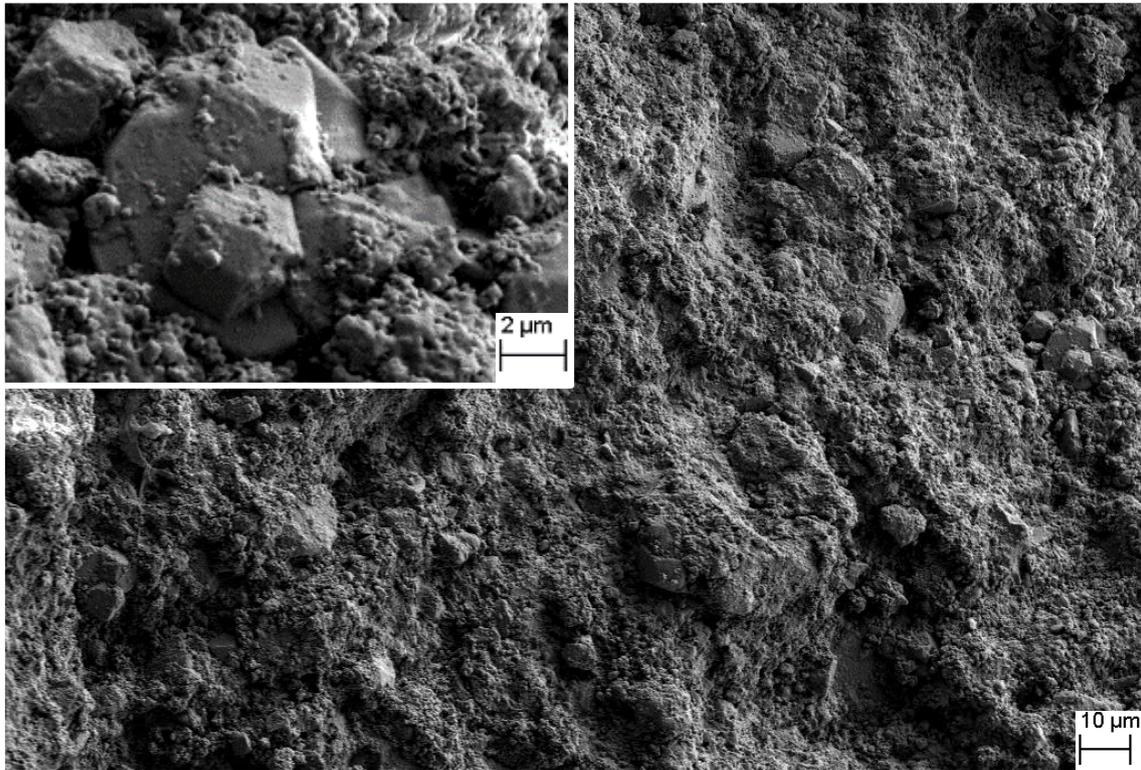


Abbildung 25: REM-Aufnahme der ausgehärteten Zementprobe "Biozement D, 85/15" mit 500- und 2000-facher Vergrößerung.

Die Abbildung 25 zeigt die ausgehärtete Zementprobe „Biozement D, 85/15“. Diese besitzt ein homogenes Gefüge, bei der sich kleinere runde an größere irreguläre Partikel angelagert haben. In der Vergrößerung ist ein Partikel mit einer Größe von ca. 10 µm zu sehen, der von deutlich kleineren Partikeln mit einer Größe von 1-2 µm umgeben ist. Da nach der Abbindereaktion Spuren von Edukten vorzufinden waren, könnte das große Partikel ein nicht-reagiertes Pulverpartikel des Ausgangsmaterials sein und die kleineren Partikel auskristallisiertes Material sein.

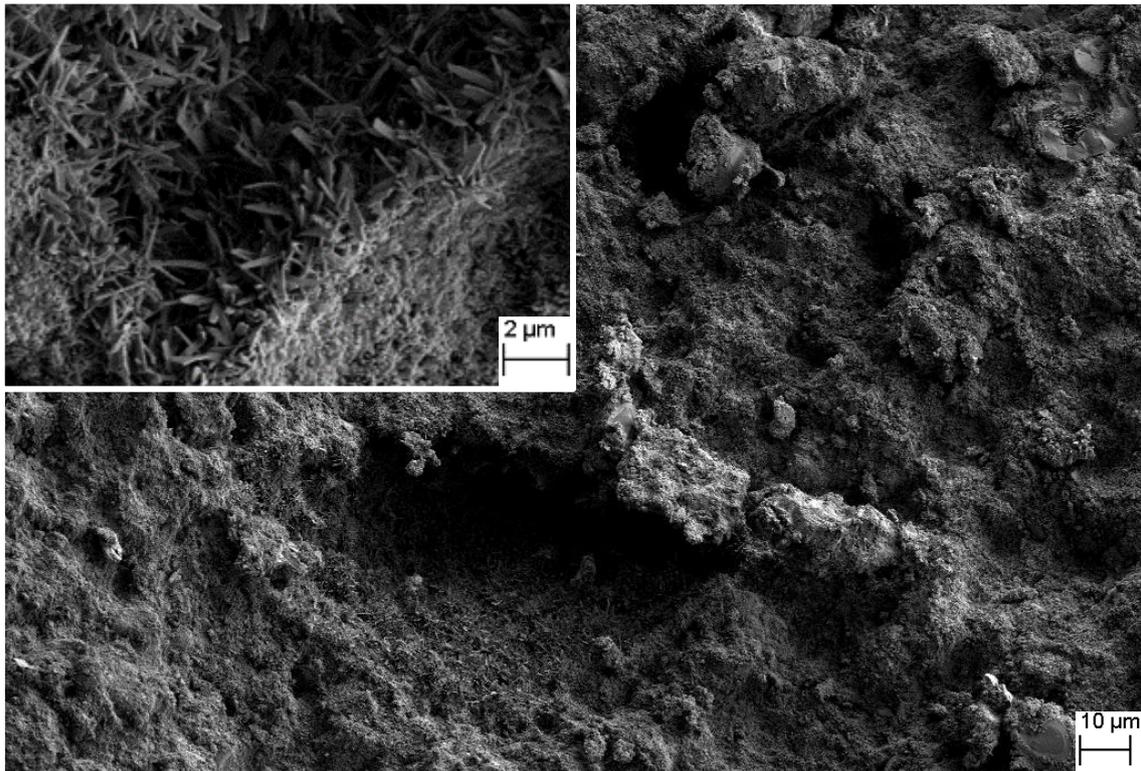


Abbildung 26: REM-Aufnahme der ausgehärteten Zementprobe "TTCP/D CPA, 85/15" mit 500- und 3000-facher Vergrößerung.

Die Abbildung 26 zeigt die abgebundene Zementprobe „TTCP/D CPA, 85/15“. Dieser Zement weist eine ungleichmäßigere Oberflächenmorphologie im Vergleich zum Biozement D auf. Der TTCP/D CPA Zement enthält Poren unterschiedlicher Größe (von ca. 10-80 µm), in denen sich Hydroxylapatit mit seiner charakteristischen nadelförmigen Kristallformation (ca. 1-2 µm Länge) gebildet hat. Die größeren Partikel sind noch nicht-reagierte Partikel des Rohpulvers.

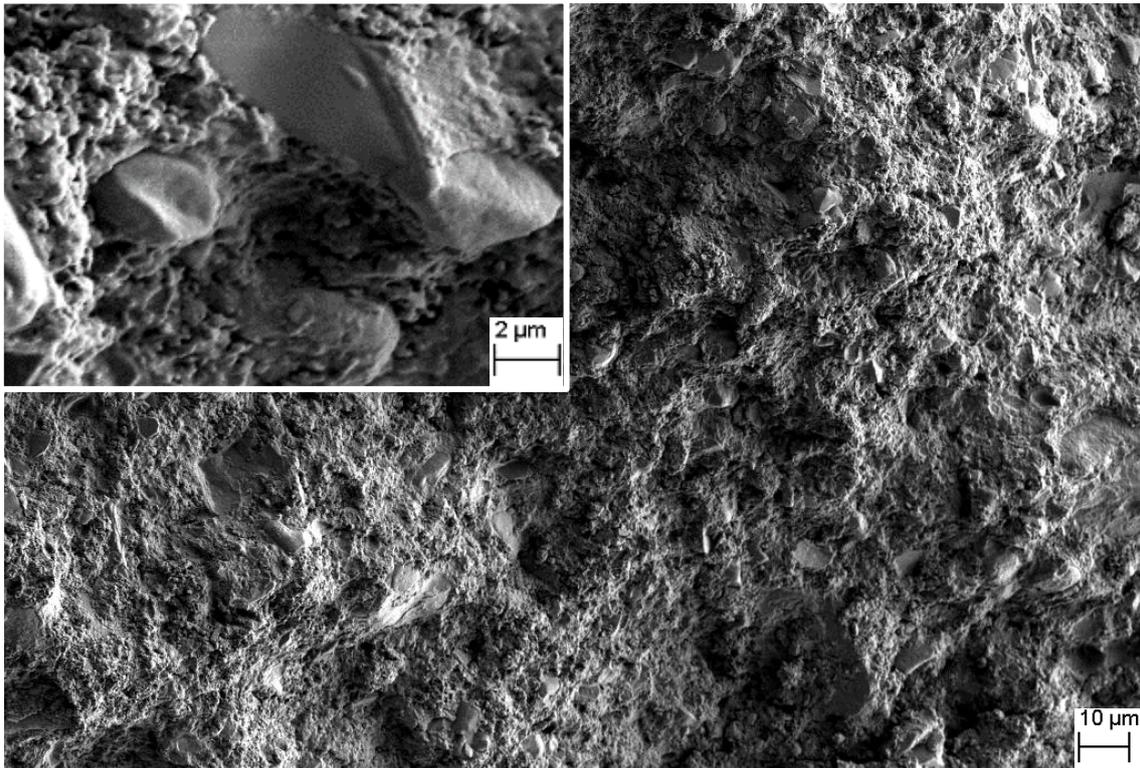


Abbildung 27: REM-Aufnahme der ausgehärteten Zementprobe „ β -TCP/MCPA, 70/30“ mit 500- und 2000-facher Vergrößerung.

In der Abbildung 27 ist die ausgehärtete Zementprobe „ β -TCP/MCPA, 70/30“ dargestellt. Die Partikel sind gleichmäßig verteilt. Die Vergrößerung zeigt sehr große nicht-reagierte Partikel des Ausgangspulvers (ca. 12 μm), die von wesentlich kleineren reagierten Partikeln (0,5-2 μm) umgeben werden.

4.8 Gedruckte Scaffolds

Mithilfe des 3D-Druckers wurden Scaffolds mit der Größe 2x2 cm und unterschiedlich großen hexagonalen Wabenmuster hergestellt. Ein Beispiel ist in Abbildung 28 veranschaulicht. Die TTCP/DCPA Paste mit dem höheren Flüssigkeitsanteil (Abbildung 28 a) konnte für kleinere Wabenmuster und höhere Druckgeschwindigkeit verwendet werden. Im Gegensatz dazu wurde die Paste mit einem höheren Pulveranteil (Abbildung 28 b) präziser und stabiler, jedoch zugleich langsamer und mit einem größeren Wabenmuster verdruckt.

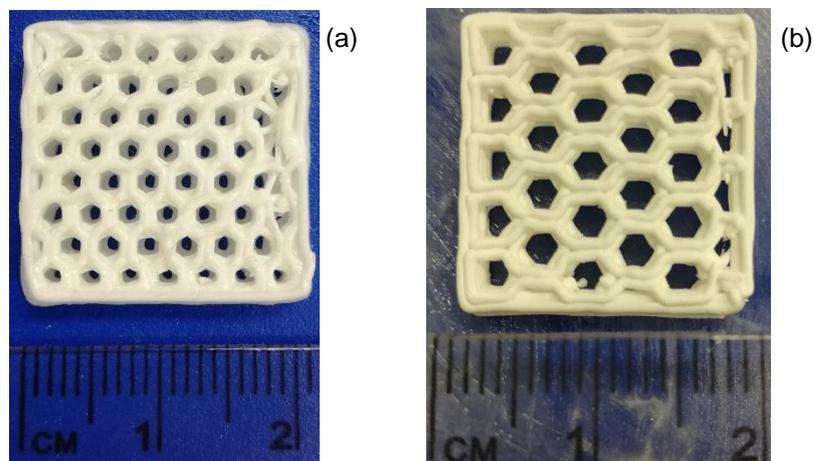


Abbildung 28: In Wasser ausgehärtete TTCP/DCPA Scaffolds mit unterschiedlich großem Wabenmuster (a) PLR 83/17, (b) PLR 85/15.

In Abbildung 29 ist eine Übersicht der gedruckten Scaffolds dargestellt. Es wurden pro Zementformulierung jeweils zwei PLR für den Druckprozess ausgewählt. Die Abbildungen 29 a und b zeigen das Gerüst aus der Biozement D Paste mit einem PLR von 80/20 sowie 85/15. Mit dem PLR von 80/20 (Abbildung 29 a) wurde nur eine Schicht gedruckt, da die hexagonale Geometrie der Pastenstränge nach dem Drucken direkt verlief. Mit dieser Paste konnte kein stabiles Konstrukt hergestellt werden. Mit dem PLR von 85/15 (Abbildung 29 b) konnten mehrere Schichten gedruckt werden, welche auch nach dem Druckprozess formstabil blieben und die hexagonale Struktur gut erkennbar war. Der TTCP/DCPA Zement konnte sowohl mit dem PLR 83/17 als auch mit dem PLR 85/15 erfolgreich verdruckt werden. Im Vergleich zu der Paste „TTCP/DCPA, 85/15“ (Abbildung 29 d) konnte die Paste „TTCP/DCPA, 83/17“ (Abbildung 28 c) mit einer

höheren Druckgeschwindigkeit und kleinerem Wabenmuster verarbeitet werden. Diese zeigt eine gewisse Formstabilität, welche mit einem höheren PLR weiter zunimmt. Der Vorteil der Paste „TTCP/DCPA, 85/15“ liegt in der höheren Formstabilität und Präzision des Drucks. Ähnlich wie bei der Paste „Biozement D, 80/20“ waren die gedruckten Stränge der Paste „ β -TCP/MCPA, 67/33“ (Abbildung 29 e) instabil, und sind daher für weitere Druckversuche nicht von Interesse. Mit dem höheren PLR (Abbildung 29 f) konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Das Konstrukt besteht aus mehreren Schichten mit hexagonaler Geometrie.

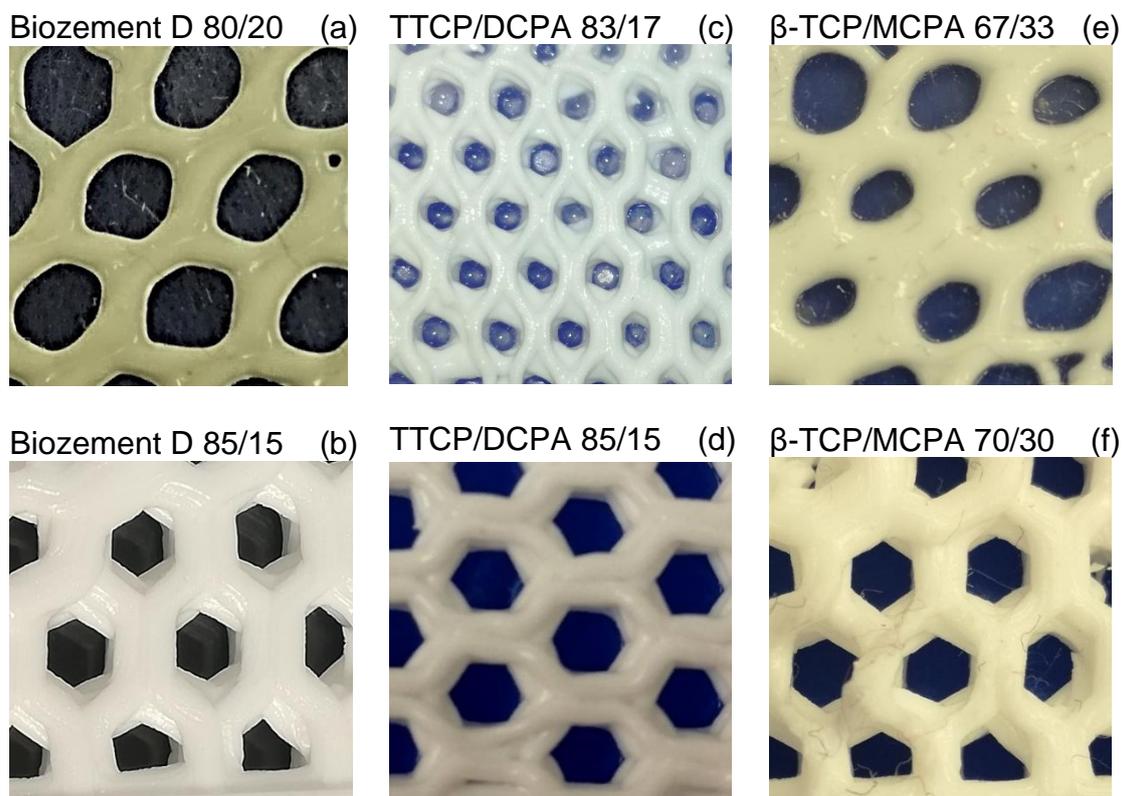


Abbildung 29: Übersicht der gedruckten pastösen Scaffolds. (a) Biozement D, 80/20, (b) Biozement D, 85/15, (c) TTCP/DCPA, 83/17, (d) TTCP/DCPA, 85/15, (e) β -TCP/MCPA, 67/33, (f) β -TCP/MCPA, 70/30. Ausschnitt 1 x 1 cm.

Die Pasten „Biozement D, 80/20“ sowie „ β -TCP/MCPA, 67/33“ waren zu dünnflüssig und daher nicht für den Druckversuch geeignet. Die Paste „TTCP/DCPA, 83/17“ erzielte gute Resultate. Für den Druckprozess war ein niedriger Luftdruck nötig und zugleich eine höhere Druckgeschwindigkeit möglich. Die besten Ergebnisse wurden mit dem jeweils höchsten PLR erzielt. Die Scaffolds blieben formstabil und zeigten die gewünschte Geometrie.

5 Diskussion

Überschreitet ein Knochendefekt eine kritische Größe, findet keine vollständige Knochenregeneration statt [2, 68]. Durch den Einsatz von Knochenersatzmaterialien kann das Einwachsen von Bindegewebe in den Defekt vermieden, Struktur und Funktionalität des verlorengegangenen Knochens wiederhergestellt sowie der Heilungsprozess gefördert werden [2, 4, 5]. Eine vielversprechende Werkstoffklasse für den Knochenersatz stellen die Calciumphosphatzemente dar. Diese härten in Abhängigkeit des pH-Wertes mehrheitlich zu Apatit (pH-Wert $>4,2$) oder Brushit/Monetit (pH-Wert $<4,2$) aus. Neben der Ähnlichkeit mit der Mineralphase des menschlichen Knochens zeichnen sich diese Zemente durch besondere Eigenschaften wie Biokompatibilität, Osteokonduktivität, freie Formbarkeit, Injizierbarkeit und Resorbierbarkeit aus [15, 20, 21].

Ziel der Arbeit war die Entwicklung und Charakterisierung vorgemischter lagerstabiler Calciumphosphatzementpasten zur Verwendung im 3D-Druck. Die Aushärtung dieser ölbasierten präfabrizierten Pasten findet erst nach der Applikation in ein feuchtes Milieu statt. Die umgebende Flüssigkeit diffundiert in die Paste, was zur Abbindereaktion des Zements führt. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber anderen Zementssystemen, da hierdurch eine nahezu unlimitierte Verarbeitungszeit der Paste und folglich auch ein langandauernder hochaufgelöster Druckprozess ermöglicht werden kann. Es standen zwei HA-bildende Zemente (Biozement D, TTCP/DCPA) sowie ein Brushit-bildender Zement (β -TCP/MCPA) im Fokus. Die Pulverphasen wurden mit einer in Wasser nicht mischbaren Trägerflüssigkeit (Öl Miglyol® 812) und zwei Tensiden (Kolliphor® ELP, Amphisol® A) vermengt. Durch ihre hydrophilen Enden erleichtern diese Tenside bei Kontakt mit einer wässrigen Phase den Austausch der Trägerflüssigkeit durch Wasser und unterstützen so die Abbindereaktion. Zudem erhöhen sie die Haltbarkeit sowie Reproduzierbarkeit [2].

Für die Verwendung von Zementen als medizinisches Produkt ist die Lagerstabilität ein entscheidendes Kriterium, daher wurden die Zementpasten über eine LD von 28 d bzw. 35 d untersucht. Die relevanten Faktoren für die Alterung sind

Luftfeuchtigkeit, Lagerungstemperatur und Art des Anmischens der Komponenten [42].

Um Luftfeuchtigkeit möglichst auszuschließen, wurden die befüllten Spritzen mit luftdichten Kappen verschlossen. Die Lagerungstemperatur betrug für alle Pasten 22 °C (Raumtemperatur). Bei den HA-bildenden Zementpasten fand keine Umsetzung zum Produkt während der Lagerung statt, d. h. die Lagerungstemperatur schien keinen großen Einfluss auf die Zusammensetzung der Paste zu nehmen (Kapitel 4.5.2). Die Bruschit-bildende Zementpaste jedoch wies schon nach einem Lagerungstag einen sprunghaften Anstieg des Monetitgehalts auf. Über die gesamte LD nahm der Monetitanteil stetig zu. Dies deutet auf eine beginnende Reaktion der Komponenten während der Lagerung hin. Am Tag 28 beispielsweise war der Anteil doppelt so hoch wie am Tag 0 (PLR 67/33: 0 d 11,7 %, 28 d 22,6 %; PLR 70/30: 0 d 13,4 %, 28 d 22,9 %, Kapitel 4.5.2). Diese anfängliche Umsetzungsreaktion könnte der Grund für die schlechten Eigenschaften (geringe Injizierbarkeit, niedrige mechanische Festigkeit) dieser Paste sein. Eine beginnende Reaktion der Ausgangskomponenten kann durch die Lagerungstemperatur beeinflusst werden. Gbureck et al. [42] reduzierten während der LD von 21 d die Umsetzungsrate des β -TCP/MCPM Zements zu Monetit durch eine Lagerungstemperatur bei 6 °C. Jedoch konnte auch hier die Alterung der Ausgangsstoffe nicht vollständig verhindert werden. Neben der niedrigen Lagerungstemperatur fanden sie weitere Bedingungen, um die Zementstabilität zu verlängern: Zugabe von festem Zitronensäureverzögerer, trockene Argon-Atmosphäre sowie langsames Vermengen der flüssigen und festen Phase.

Die Bildung des Monetits in der Spritze könnte während der Lagerung durch die Reaktion mit der Luftfeuchtigkeit entstanden sein. In diesem Fall ist es jedoch unwahrscheinlich, da die HA-bildenden Systeme keine derartige Veränderung wie der Bruschitbildende Zement aufzeigt, obwohl beide Systeme mit den gleichen luftdichten Kappen verschlossen wurden. Eine weitere mögliche Ursache könnte die Verunreinigung von DCPA bzw. MCPM im Rohpulver der Bruschit-bildenden Zementpaste sein. Diese Verunreinigung könnte als Kristallisationskeim dienen, an denen weitere Kristalle ausfallen können und somit die Umsetzung beschleunigen.

Serraj et al. [69] zeigten in ihrer Studie eine vollständige Umsetzung der TCP/MCPM Mischung durch hohe Rotationsgeschwindigkeit (350 rpm) und langandauerndes Mahlen bzw. Vermengen (1 h) der Ausgangsstoffe. Durch die so entstandene mechanische Energie wurde eine chemische Reaktion initiiert und die Edukte reagierten miteinander. Die in dieser Arbeit verwendeten Pulverkomponenten wurden daher in luftdichtverschlossenen Behälter aufbewahrt und erst vor jeder Messreihe mithilfe einer Kaffeemühle 30 sek miteinander vermengt. So wurde die Einwirkung der mechanisch erzeugten Energie auf die Edukte gering wie möglich gehalten und gleichzeitig eine homogene Vermengung erzielt.

Schon die Herstellung der Rohpulver beeinflusst Qualität und Eigenschaften des ausgehärteten Zements. Durch die Einstellung der Partikelgröße kann die Injizierbarkeit der Zementpaste variiert und optimiert werden. Einerseits kann mit einer Reduktion der Partikelgröße eine Verbesserung der Injizierbarkeit erzielt werden. Andererseits können sich durch langes Mahlen der Rohpulver auch Agglomerate bilden, die die Homogenität der Zementpaste beeinträchtigen und folglich die Injizierbarkeit sowie Druckfestigkeit verringern [26, 70].

Durch den Einsatz von Füllstoffen ist es möglich die Partikelgrößenverteilung zusätzlich zu variieren. Füllstoffe mit kleiner Partikelgröße lagern sich an größere Partikel der Reaktanden an und senken somit die Zementviskosität bzw. steigern die Injizierbarkeit. Gbureck et al. [71] zeigten, dass die Füllstoffe (u. a. DCPA, CC mit einer Partikelgröße von 0,5-1,1 μm) die Partikelanordnung des Reaktanden (α -TCP mit einer Partikelgröße von 9,8 μm) beeinflussten, den Abstand zwischen den Partikeln um ein Vielfaches reduzierten und folglich den elektrostatischen Abstoßungseffekt steigerten.

Die in dieser Arbeit untersuchten Rohpulvermischungen weisen eine große Streuung der Partikelgröße (1,0-55,4 μm) auf. Die Variation an Partikelgrößen ist vorteilhaft, da dadurch der „Rieseleffekt“ zum Tragen kommt. Dennoch ist es eine Herausforderung, die Verteilung der Partikelgrößen von Reaktanden und Füllstoffen passend einzustellen. Bei der TTCP/DCPA Pulvermischung ist der Unterschied zwischen den Partikelgrößen der Ausgangskomponenten (TTCP: $20,7 \pm 1,3 \mu\text{m}$, DCPA: $1,2 \pm 0,2 \mu\text{m}$) Faktor 20. Das Mengenverhältnis setzt sich auch

70 m% großen Partikeln sowie 30 m% kleinen Partikeln zusammen. Im Gegensatz dazu beträgt der Faktor bei der β -TCP/MCPA Pulvermischung (β -TCP: $11,2 \pm 0,8 \mu\text{m}$, MCPA: $52,2 \pm 3,2 \mu\text{m}$) nur etwa 5. Das Mengenverhältnis besteht aus 44 m% kleinen Partikeln und 56 m% großen Partikeln. Die unterschiedlichen Partikelgrößen sowie das Partikelgrößenverhältnis könnten Hinweise auf die Qualität der Injizierbarkeit der Paste geben. Offenbar sind die Partikelgrößen sowie -verteilung des TTCP/DCPA Zementsystems gut gewählt, da diese Paste einen stabilen Injektionsprozess über die gesamte LD aufweist. Im Kontrast dazu zeigt das β -TCP/MCPA Zementsystem einen sehr unsteten Injektionsprozess. Vermutlich konnten sich die kleinen Partikel nicht so gut zwischen die großen platzieren. Des Weiteren trägt auch die beginnende Aushärtungsreaktion in der Spritze zu der schlechten Injizierbarkeit bei, die mit zunehmender LD immer deutlicher zum Vorschein kam. Zudem trat bei diesen Pasten häufig der „filter pressing effect“ (Kapitel 2.2), also die Separation der festen und flüssigen Phasen während der Injektion, auf. Dieser Effekt wird neben der Partikelgröße und -form auch durch den Flüssigkeitsanteil in der Paste, Viskosität und Zusatz von Additiven bestimmt [2, 72].

Da es keine allgemeingültige Definition der Injizierbarkeit gibt, müssen neben den Resultaten die jeweiligen Rahmenbedingungen betrachtet werden. Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass nahezu jede Zementpaste injizierbar ist. Die Frage ist, unter welchen Umständen sie sich injizieren lässt und wie sich z. B. die Zugabe von Additiven auf andere Eigenschaften der Paste auswirkt. Borzacchiello et al. [73] gaben zu ihrer untersuchten Zementpaste Polyvinylalkohol hinzu und beobachteten einen deutlichen Anstieg der Injizierbarkeit. Neben dieser zunächst scheinbaren Verbesserung nahm jedoch auch die Abbindezeit erheblich zu.

Die Injizierbarkeit hängt stark von der Zementkomposition sowie der Konzentration der Abbindebeschleuniger, der Partikelgröße und -form, dem PLR, der Viskosität der Paste, der LD und der Alterung der Rohpulver ab [2, 74]. Runde Partikelformen, Reduzierung des PLR und Zugabe von Additiven (wie z. B. Polyvinylalkohol, Citrationen, Glycerin, Milchsäure, Chitosan, viskose Polymerlösung) begünstigen die Injizierbarkeit [75, 76].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Injizierbarkeit der Pasten mithilfe verschiedener PLR optimiert. Eine Beurteilung dieser Eigenschaft fand anhand der extrudierten Menge sowie benötigten Extrusionskraft in Abhängigkeit der LD statt. Die besten Ergebnisse wurden mit der TTCP/DCPA Paste (mit beiden PLR) erzielt, da über die gesamte LD konstant mehr als >80 % des Materials injiziert werden konnte. Die Biozement D Paste erzielte ebenfalls hohe Extrusionsmengen von >90 % über 21 d (mit PLR 80/20, 85/15 und K18) sowie über 14 d (mit PLR 87/13 und K18). Die β -TCP/MCPA Paste konnte nur über eine LD von 3 d (mit PLR 70/30 und K18) bzw. 7 d (mit PLR 67/33 und K18) >90 % extrudieren. Bei einer Extrusionsmenge von mindestens 90 % kann von einem vollständigen Injektionsvorgang ausgegangen werden. Aufgrund der Spritzen- und Kanüengeometrie verbleibt ein gewisser Restanteil der Paste (~ 7 %), auch wenn diese sich perfekt extrudieren lässt. Bei allen Zementsystemen stieg die Extrusionskraft über die LD stark an, d. h. die Lagerung hat einen großen Einfluss auf die Pastenqualität und führt zu einer Alterung der Paste bzw. Reduzierung der Injizierbarkeit. Dies könnte durch einen Austausch zwischen Luftfeuchtigkeit und Paste während der Lagerung verursacht worden sein. Für den Injizierversuch wurde pro Probe eine Einmalspritze benutzt. Die Kanülen jedoch wurden mehrmals verwendet. Trotz manueller Reinigung mit einem Draht sowie anschließender Säuberung mit einer Zitronensäurelösung im Ultraschallbad konnte beobachtet werden, dass die Kanüle mit steigender Anzahl der Benutzung schneller verstopfte. Dies stellt also eine weitere Fehlerquelle beim Injizierversuch dar und könnte die Ergebnisse der Injizierbarkeit verändern.

Die Extrusionskraft stieg mit zunehmender Prüfgeschwindigkeit sowie abnehmender Kanülengröße. Dies ist auf die erhöhte Reibung zwischen den Zementpartikeln zurückzuführen [2]. Der Einfluss der Kanülengröße auf die Extrusionskraft bzw. Injizierbarkeit konnte auch in anderen Studien, wie z. B. von Burguera et al. [77] oder Heinemann et al. [2] demonstriert werden. Auch das Material der Kanüle (Kunststoff, Metall) beeinflusst die Injizierbarkeit. Die Reibung zwischen Zementpaste und den Wänden der Applikationsvorrichtungen war bei Metallkanülen höher als bei Kunststoffkanülen. Heinemann et al. [2] stellt die These auf,

dass die polaren Zementpartikel dazu neigen, an der Metalloberfläche zu haften, während sie entlang einer Kunststoffoberfläche einfach fließen.

Solange es kein anerkanntes Standardverfahren gibt, ist ein Vergleich der mechanischen Daten für mineralische Knochenzemente schwierig. In vielen Studien treten aus unbekanntem Gründen große Abweichungen zwischen der mechanischen Festigkeit der CPC auf. In der Literatur erstrecken sich die gemessenen Druckfestigkeitswerte von injizierbaren CPC von wenigen MPa bis hin zu 83 MPa. Diese Variation an Druckfestigkeitswerten ergibt sich aus der unterschiedlichen Probenvorbereitung und -behandlung während der Aushärtung [2, 78, 79]. Für die Herstellung einer möglichst reproduzierbaren Paste wurde in dieser Arbeit ein maschinelles Anmischverfahren mit einem Planetenzentrifugalmischer gewählt. Um die mechanische Festigkeit der getesteten Zementsysteme zu erhöhen, könnte in zukünftigen Untersuchungen neben dem Einsatz von Additiven und Füllstoffen zunächst das Medium, in dem die Proben aushärten, variiert werden. Da die Streuung der erzielten Druckfestigkeit sehr groß ist, sollte der Versuch mit neu gemischten Pasten wiederholt werden. Es ist festzuhalten, dass in den durchgeführten Druckfestigkeitsversuchen keine Verschlechterung der Festigkeit mit steigender LD der Pasten festgestellt werden konnte.

Die in Wasser ausgehärteten, Biozement D Proben erreichten mit dem PLR 80/20 eine maximale mechanische Festigkeit von $13,7 \pm 2,3$ MPa (1 d), mit dem PLR 85/15 höchstens $23,9 \pm 3,3$ MPa (28 d) und mit dem PLR 87/13 maximal $36,9 \pm 4,5$ MPa (21 d). Die besten Druckfestigkeiten der TTCP/DCPA Proben waren $11,7 \pm 3,3$ MPa (28 d) mit dem PLR 83/17 und $21,4 \pm 2,5$ MPa (14 d) mit dem PLR 85/15.

Heinemann et al. [2] hingegen legten zunächst in ihrer Studie die Biozement D Proben (PLR 85/15) mit der Silikonform 24 h in 0,9 % NaCl, um eine initialen Aushärtung zu erreichen. Anschließend wurden die Proben aus der Silikonform entnommen und bis zu 4 d bei 37 °C direkt in 0,9 % NaCl inkubiert. Es konnte eine Druckfestigkeit von $44,8 \pm 0,9$ MPa erzielt werden. Diese ist bei gleichbleibendem PLR nahezu doppelt so hoch, im Vergleich zu der erreichten Festigkeit in der hier vorliegenden Arbeit.

Die Proben der β -TCP/MCPA Zementmischung erzielten über die gesamte LD sehr schlechte Ergebnisse der mechanischen Festigkeit (PLR 67/33: $0,2 \pm 0,0$ MPa; PLR 70/30: $0,1 \pm 0,1$ MPa). Dies könnte auf die hohe Reaktivität zwischen MCPA sowie β -TCP und der hohen Löslichkeit von MCPA zurückzuführen sein. Infolgedessen könnte schon während der Lagerung ein Anteil der Paste in der Spritze abreagieren. Bei der eigentlichen Aushärtung verbliebe nur noch ein geringer Umwandlungsgrad, der die mechanische Festigkeit beeinträchtigt. Gemäß Luo et al. [11] führt die Kombination der Pulverphasen mit einer in Wasser nicht mischbaren Trägerflüssigkeit in einem Einphasensystem neben einer schlechten Haltbarkeit auch zu einer geringen mechanischen Festigkeit. Sie untersuchten daher in ihrer Studie Bruschit-bildende Zemente, bestehend aus einer MCPM-Paste und β -TCP-Paste in einer Doppelkammerspritze. Nach der Vermengung beider Pasten wurden die Proben in einer phosphatgepufferten Salzlösung in versiegelten Kunststoffbehältern bei 37 °C für jeweils 4 h oder 24 h ausgelagert. Es wurden Druckfestigkeiten zwischen 8,3 MPa und 20,9 MPa erzielt [11]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Proben zwar länger, jedoch nur in Wasser bei 37 °C ausgelagert und erreichten eine mechanische Festigkeit von $<0,3$ MPa. Beim Herauslösen aus der Silikonform zerbröckelten einige Proben schon, wodurch teilweise nur eine geringe Anzahl getestet werden konnte. Die schwache Umsetzung könnte durch die geringe Oberfläche, die mit dem Wasser Kontakt hatte, verursacht worden sein, d. h. die Schnittfläche reagierte mit dem Wasser, „schirmte“ anschließend die restliche Probe vom Wasser ab und blockierte so den weiteren Austausch zwischen Paste und Wasser. Zur Belegung dieser These sollten weitere Tests mit anderen Silikonformen durchgeführt werden.

Die Bruschit-bildenden Zemente besitzen aufgrund der schlechten Kristallverdichtung beim Aushärten allgemein eine intrinsisch geringere mechanische Festigkeit im Vergleich zu den HA-bildenden Zementen [80]. Zur Verbesserung dieser Eigenschaft können Additive (z. B. Zitronensäure, Glykolsäure, Pyrophosphat) sowie Füllstoffe (z. B. DCPA, TiO_2) eingesetzt werden [71, 80]. Engstrand et al. [80] untersuchten die Veränderung der mechanischen Eigenschaft des Bruschit-bildenden Zements, abhängig von der Phasenzusammensetzung.

zung. In deren Fokus standen zwei Verzögerungsmittel (Dinatriumdihydrogenpyrophosphat, Zitronensäure) und ein Füllstoff (β -TCP-Füllstoffpartikel). Die Ergebnisse zeigten, dass die Zugabe geringer Mengen an Füllstoff ($\leq 10\%$) als auch die Zugabe von Zitronensäure, die ein hohes PLR erlaubt, große Auswirkungen auf die mechanischen Eigenschaften haben kann. Der höchste Wert von 41,8 Pa wurde bei einem molaren Verhältnis von 45:55 MCPM/ β -TCP, PLR 80/20 und einer 0,5 M Zitronensäure in der flüssigen Phase erzielt. Die Auswirkung der Verzögerungs- und Füllstoffe auf die Injizierbarkeit des Zements wurde jedoch bei dieser Studie nicht untersucht, die in der vorliegenden Arbeit eine der zentralen Eigenschaften der Paste darstellt.

Hier konnte die Anwendung des 3D-Drucks durch die „Dispense Plotting“-Technik zur Herstellung von Scaffolds aus Calciumphosphatzementen erfolgreich gezeigt werden. Die formstabilsten und genauesten Druckergebnisse wurden mit den Zementen „Biozement D, PLR 85/15“, „TTCP/DCPA, PLR 83/17 und 85/15“ sowie „ β -TCP/MCPA, PLR 70/30“ erzielt.

Lode et al. [14] untersuchten einen Biozement D Zement von der Firma InnoTere mit dem PLR 80/20. Mit diesem Mischungsverhältnis erlangten sie eine gute Verarbeitbarkeit im Druckprozess sowie stabile Scaffolds. In der hier vorliegenden Arbeit führte das PLR 80/20 der Biozement D Proben zwar zu einem guten Handling während des Druckens, jedoch konnte nur ein mäßig formstabiles Scaffold hergestellt werden. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass die gedruckten hexagonalen Strukturen komplexer im Vergleich zu dem Versuch von Lode et al. (Gitterstruktur) waren. Das beste Druckergebnis wurde mit einem PLR von 85/15 erzielt. Lode et al. [14] realisierten des Weiteren ihre Experimente unter sterilen Bedingungen. Dies ist ein sehr wichtiger sowie interessanter Aspekt hinsichtlich der medizinischen Anwendung der Implantate und sollte in weiterführenden Versuchen mit den in dieser Arbeit untersuchten Zementen ebenfalls getestet werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Charakterisierung vorgemischter lagerstabiler Calciumphosphatzementpasten sowie die Übertragung des Konzepts dieser ölbasierten Pasten auf den 3D-Druck. Die bereits etablierte Biozement D Paste diente als Referenzzement zu den neu entwickelten TTCP/DCPA und β -TCP/MCPA Pasten. Diese drei Zementformulierungen wurden auf verschiedene Materialeigenschaften geprüft und 3D-Druckversuchen unterzogen. Die Vor- und Nachteile jeder Pastenzusammensetzung wurden herausgearbeitet und diese miteinander verglichen. Die Biozement D Paste wurde mit drei PLR (80/20, 85/15, 87/13), die TTCP/DCPA Paste mit zwei PLR (83/17, 85/15), und die β -TCP/MCPA Paste ebenfalls mit zwei PLR (67/33, 70/30) getestet. Alle Pasten konnten mit dem 3D-Drucker erfolgreich verdruckt werden. Die Biozement D Paste mit dem PLR 85/15 stellte sich in ihrer Gruppe als die geeignetste Paste heraus. Bessere Ergebnisse bezüglich der Injizierbarkeit und Druckbarkeit erreichte die TTCP/DCPA Paste. Hier wurden mit beiden PLR formstabile Scaffolds erzielt. Feine Wabenmuster konnten mit dem PLR von 83/17 in Kombination mit einer hohen Druckgeschwindigkeit hergestellt werden. Mit dem höheren PLR (85/15) und einer niedrigeren Druckgeschwindigkeit stieg die Formstabilität weiter an, wodurch die hexagonale Struktur exakter gedruckt werden konnte. Ein gutes Druckergebnis konnte auch mit der β -TCP/MCPA Paste und dem PLR 70/30 erreicht werden.

Da bei der Erstentwicklung von Prozessparametern für den 3D-Druck die Pasten vielversprechende Ergebnisse lieferten, sollte weiter daran geforscht und die derzeit noch auftretenden Schwierigkeiten reduziert bzw. beseitigt werden. Bei zukünftigen Untersuchungen sollte das Beladen der Spritze verbessert werden, da bei allen drei Zementpasten häufig Luftblasen in den befüllten Spritzen vorzufinden waren. Der „filter pressing effect“ trat nur bei der β -TCP/MCPA Paste auf und stellte eine weitere Herausforderung für den Druckprozess dar. Diese Aspekte beeinträchtigten wesentlich die Qualität der gedruckten Scaffolds. Ferner sollten die 3D-Druckversuche mit metallischen Kanülen sowie reduzierter Prüfgeschwindigkeit durchgeführt werden, um komplexere Geometrien exakter

drucken zu können. Des Weiteren sollte das komplette Verfahren, also die Herstellung der Paste bis hin zum dreidimensionalen gedruckten Scaffold, unter sterilen Bedingungen getestet werden. Im Hinblick auf die mögliche Verwendung biologischer Komponenten sind die bereits in dieser Untersuchung festgestellten milden Rahmenbedingungen wie Ausbleiben hoher Reaktionstemperaturen von erheblichem Vorteil.

Nach Abschluss der Untersuchungen erscheint der Ansatz, das Konzept der ölbasierenden Zementpasten auf den 3D-Druck zu übertragen, für die Herstellung von individualisierten Implantaten mit patientenspezifischen Anforderungen sehr aussichtsreich zu sein.

7 Literaturverzeichnis

- [1] M. Leiblein, E. Koch, A. Winkenbach, A. Schaible, C. Nau, H. Büchner, K. Schröder, I. Marzi, D. Henrich, Size matters: Effect of granule size of the bone graft substitute (Herafill®) on bone healing using Masquelet's induced membrane in a critical size defect model in the rat's femur, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 108(4) (2020) 1469-1482.
- [2] S. Heinemann, S. Rössler, M. Lemm, M. Ruhnow, B. Nies, Properties of injectable ready-to-use calcium phosphate cement based on water-immiscible liquid, *Acta biomaterialia* 9(4) (2013) 6199-6207.
- [3] A. Kheiri, R. Amid, L. Kheiri, M. Namdari, M. Mojahedi, M. Kadkhodazadeh, Effect of Low-Level Laser Therapy on Bone Regeneration of Critical-Size Bone Defects: A Systematic Review of In Vivo Studies and Meta-Analysis, *Archives of Oral Biology* (2020) 104782.
- [4] A.M. Yousefi, A review of calcium phosphate cements and acrylic bone cements as injectable materials for bone repair and implant fixation, *Journal of applied biomaterials and functional materials* 17(4) (2019) 2280800019872594.
- [5] Y. Liu, G. Wu, K. de Groot, Biomimetic coatings for bone tissue engineering of critical-sized defects, *Journal of the Royal Society Interface* 7(suppl_5) (2010) S631-S647.
- [6] Z. Sheikh, S. Najeeb, Z. Khurshid, V. Verma, H. Rashid, M. Glogauer, Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications, *Materials* 8(9) (2015) 5744-5794.
- [7] B.Y. Ozturk, I. Inci, S. Egri, A.M. Ozturk, H. Yetkin, G. Goktas, C. Elmas, E. Piskin, D. Erdogan, The treatment of segmental bone defects in rabbit tibiae with vascular endothelial growth factor (VEGF)-loaded gelatin/hydroxyapatite "cryogel" scaffold, *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 23(7) (2013) 767-774.
- [8] J.E. Jeon, C. Vaquette, T.J. Klein, D.W. Hutmacher, Perspectives in multiphasic osteochondral tissue engineering, *The Anatomical Record* 297(1) (2014) 26-35.
- [9] M. Heller, H. Bauer, E. Goetze, M. Gielisch, I. Ozbolat, K. Moncal, E. Rizk, H. Seitz, M. Gelinsky, H. Schröder, Materials and scaffolds in medical 3D printing and bioprinting in the context of bone regeneration, *International Journal of Computerized Dentistry* 19(4) (2016) 301-321.

- [10] A.J. Suda, C.T. Schamberger, T. Viergutz, Donor site complications following anterior iliac crest bone graft for treatment of distal radius fractures, *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 139(3) (2019) 423-428.
- [11] J. Luo, H. Engqvist, C. Persson, A ready-to-use acidic, brushite-forming calcium phosphate cement, *Acta biomaterialia* 81 (2018) 304-314.
- [12] S.V. Dorozhkin, Calcium orthophosphate cements and concretes, *Materials* 2(1) (2009) 221-291.
- [13] A. Paknahad, N.W. Kucko, S.C.G. Leeuwenburgh, L.J. Sluys, Experimental and numerical analysis on bending and tensile failure behavior of calcium phosphate cements, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 103 (2020) 103565.
- [14] A. Lode, K. Meissner, Y. Luo, F. Sonntag, S. Glorius, B. Nies, C. Vater, F. Despang, T. Hanke, M. Gelinsky, Fabrication of porous scaffolds by three-dimensional plotting of a pasty calcium phosphate bone cement under mild conditions, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 8(9) (2014) 682-93.
- [15] H.H. Xu, P. Wang, L. Wang, C. Bao, Q. Chen, M.D. Weir, L.C. Chow, L. Zhao, X. Zhou, M. A. Reynolds, Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties, *Bone research* 5 (2017) 17056.
- [16] H. Zhou, A.K. Agarwal, V.K. Goel, S.B. Bhaduri, Microwave assisted preparation of magnesium phosphate cement (MPC) for orthopedic applications: a novel solution to the exothermicity problem, *Materials Science and Engineering: C* 33(7) (2013) 4288-94.
- [17] INNOTERE GmbH, INNOTERE Paste-CPC Ready-To-Use Bone Cement. <https://www.innotere.de/paste-cpc>. (Accessed: 26.03.2020).
- [18] I. Khairoun, M. G. Boltong, F.C. Driessens, J.A. Planell, Effect of calcium carbonate on clinical compliance of apatitic calcium phosphate bone cement, *Journal of biomedical materials research* 38(4) (1997) 356-60.
- [19] B. Nies, Hydraulic cement-based implant material and use thereof, (2017), U.S. Patent Application No. 15/678,892.
- [20] H.H. Xu, C.G. Simon Jr, Self-hardening calcium phosphate cement–mesh composite: Reinforcement, macropores, and cell response, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 69(2) (2004) 267-278.

- [21] S. Hesarakı, A. Zamanian, F. Moztaazadeh, The influence of the acidic component of the gas-foaming porogen used in preparing an injectable porous calcium phosphate cement on its properties: Acetic acid versus citric acid, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 86(1) (2008) 208-216.
- [22] H. Sailer, F.E. Weber, *Knochenersatzmaterialien, Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie* 4(1) (2000) S384-S391.
- [23] J. Zhang, W. Liu, V. Schnitzler, F. Tancret, J.-M. Bouler, Calcium phosphate cements for bone substitution: chemistry, handling and mechanical properties, *Acta biomaterialia* 10(3) (2014) 1035-1049.
- [24] R. O'Neill, H.O. McCarthy, E.B. Montufar, M.-P. Ginebra, D.I. Wilson, A. Lennon, N. Dunne, Critical review: Injectability of calcium phosphate pastes and cements, *Acta biomaterialia* 50 (2017) 1-19.
- [25] A.R. Akkineni, Y. Luo, M. Schumacher, B. Nies, A. Lode, M. Gelinsky, 3D plotting of growth factor loaded calcium phosphate cement scaffolds, *Acta biomaterialia* 27 (2015) 264-274.
- [26] J. Weichhold, U. Gbureck, F. Goetz-Neunhoeffler, K. Hurle, Setting Mechanism of a CDHA Forming alpha-TCP Cement Modified with Sodium Phytate for Improved Injectability, *Materials* 12(13) (2019).
- [27] E. Vorndran, M. Geffers, A. Ewald, M. Lemm, B. Nies, U. Gbureck, Ready-to-use injectable calcium phosphate bone cement paste as drug carrier, *Acta Biomater* 9(12) (2013) 9558-67.
- [28] A. Fuchs, E. Langenmair, A. Hirschmüller, N. Südkamp, L. Konstantinidis, Implant Augmentation for Trochanteric Fractures with an Innovative, Ready to Use Calcium-Phosphate-Cement, *Journal of Orthopaedics and Bone Research* 1(1) (2019) 1.
- [29] L. Wang, D. Zou, S. Zhang, J. Zhao, K. Pan, Y. Huang, Repair of bone defects around dental implants with bone morphogenetic protein/fibroblast growth factor-loaded porous calcium phosphate cement: a pilot study in a canine model, *Clinical oral implants research* 22(2) (2011) 173-181.
- [30] G. Lewis, Injectable bone cements for use in vertebroplasty and kyphoplasty: State-of-the-art review, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 76B(2) (2006) 456-468.
- [31] P.M. Torres, S. Gouveia, S. Olhero, A. Kaushal, J.M. Ferreira, Injectability of calcium phosphate pastes: Effects of particle size and state of aggregation of beta-tricalcium phosphate powders, *Acta Biomaterialia* 21 (2015) 204-16.

- [32] C. Moseke, V. Saratsis, U. Gbureck, Injectability and mechanical properties of magnesium phosphate cements, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 22(12) (2011) 2591-2598.
- [33] M. Mathew, L. Schroeder, B. Dickens, W. Brown, The crystal structure of α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* 33(5) (1977) 1325-1333.
- [34] M.P. Hofmann, A.M. Young, U. Gbureck, S.N. Nazhat, J.E. Barralet, FTIR-monitoring of a fast setting brushite bone cement: effect of intermediate phases, *Journal of Materials Chemistry* 16(31) (2006) 3199-3206.
- [35] U. Müller, Sind Kugelpackungen mit größerer Dichte als bei den dichtesten Kugelpackungen möglich? Wie viele dichteste Kugelpackungen gibt es?, *Angewandte Chemie* 104(6) (1992) 744-745.
- [36] M.-P. Ginebra, C. Canal, M. Espanol, D. Pastorino, E.B. Montufar, Calcium phosphate cements as drug delivery materials, *Advanced drug delivery reviews* 64(12) (2012) 1090-1110.
- [37] S.V. Dorozhkin, Self-setting calcium orthophosphate formulations, *Journal of functional biomaterials* 4(4) (2013) 209-311.
- [38] E. Vorndran, M. Klarner, U. Klammert, L.M. Grover, S. Patel, J.E. Barralet, U. Gbureck, 3D powder printing of β -tricalcium phosphate ceramics using different strategies, *Advanced Engineering Materials* 10(12) (2008) B67-B71.
- [39] X. Yin, M. Stott, A. Rubio, α -and β -tricalcium phosphate: A density functional study, *Physical Review B* 68(20) (2003) 205205.
- [40] R.G. Carrodegua, S. De Aza, alpha-Tricalcium phosphate: synthesis, properties and biomedical applications, *Acta Biomaterialia* 7(10) (2011) 3536-46.
- [41] E. Charrière, S. Terrazzoni, C. Pittet, P. Mordasini, M. Dutoit, J. Lemaitre, P. Zysset, Mechanical characterization of brushite and hydroxyapatite cements, *Biomaterials* 22(21) (2001) 2937-2945.
- [42] U. Gbureck, S. Dembski, R. Thull, J.E. Barralet, Factors influencing calcium phosphate cement shelf-life, *Biomaterials* 26(17) (2005) 3691-3697.
- [43] J. Aberg, H. Brisby, H. Henriksson, A. Lindahl, P. Thomsen, H. Engqvist, Premixed acidic calcium phosphate cement: characterization of strength and microstructure, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 93(2) (2010) 436-441.

- [44] J. Engstrand, J. Aberg, H. Engqvist, Influence of water content on hardening and handling of a premixed calcium phosphate cement, *Materials Science and Engineering: C* 33(1) (2013) 527-531.
- [45] U. Gbureck, R. Thull, Mechanische und rheologische Eigenschaften mineralischer Knochenzemente, *BIOmaterialien* 6(4) (2005) 287-296.
- [46] M. Bohner, Design of ceramic-based cements and putties for bone graft substitution, *European Cells and Materials* 20(1) (2010) 3-10.
- [47] J. Åberg, J. Engstrand, H. Engqvist, Influence of particle size on hardening and handling of a premixed calcium phosphate cement, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 24(4) (2013) 829-835.
- [48] G. Turnbull, J. Clarke, F. Picard, P. Riches, L. Jia, F. Han, B. Li, W. Shu, 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering, *Bioactive materials* 3(3) (2018) 278-314.
- [49] T. Ahlfeld, F. Doberenz, D. Kilian, C. Vater, P. Korn, G. Lauer, A. Lode, M. Gelinsky, Bioprinting of mineralized constructs utilizing multichannel plotting of a self-setting calcium phosphate cement and a cell-laden bioink, *Biofabrication* 10(4) (2018) 045002.
- [50] R. Trombetta, J.A. Inzana, E.M. Schwarz, S.L. Kates, H.A. Awad, 3D printing of calcium phosphate ceramics for bone tissue engineering and drug delivery, *Annals of Biomedical Engineering* 45(1) (2017) 23-44.
- [51] T. Ahlfeld, A.R. Akkineni, Y. Forster, T. Kohler, S. Knaack, M. Gelinsky, A. Lode, Design and Fabrication of Complex Scaffolds for Bone Defect Healing: Combined 3D Plotting of a Calcium Phosphate Cement and a Growth Factor-Loaded Hydrogel, *Annals of Biomedical Engineering* 45(1) (2017) 224-236.
- [52] S. Yang, K.-F. Leong, Z. Du, C.-K. Chua, The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors, *Tissue engineering* 7(6) (2001) 679-689.
- [53] R. Gmeiner, U. Deisinger, J. Schönherr, B. Lechner, R. Detsch, A. Boccaccini, J. Stampfl, Additive manufacturing of bioactive glasses and silicate bioceramics, *Journal of Ceramic Science and Technology* 6(2) (2015) 75-86.
- [54] S. Yang, K.-F. Leong, Z. Du, C.-K. Chua, The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part II. Rapid prototyping techniques, *Tissue engineering* 8(1) (2002) 1-11.

- [55] S.C. Ligon, R. Liska, J.r. Stampfl, M. Gurr, R. Mülhaupt, Polymers for 3D printing and customized additive manufacturing, *Chemical reviews* 117(15) (2017) 10212-10290.
- [56] H. Zhang, Z. Wang, O. Liu, Simultaneous determination of kolliphor HS15 and miglyol 812 in microemulsion formulation by ultra-high performance liquid chromatography coupled with nano quantity analyte detector, *Journal of Pharmaceutical Analysis* 6(1) (2016) 11-17.
- [57] F.R. Steinmacher, N. Bernardy, J.B. Moretto, E.I. Barcelos, P.H. Araujo, C. Sayer, Kinetics of MMA and VAc miniemulsion polymerizations using miglyol and castor oil as hydrophobe and liquid core, *Chemical engineering & technology* 33(11) (2010) 1877-1887.
- [58] R.S. Sellers, M. Antman, J. Phillips, K. Khan, S. Furst, Effects of Miglyol 812 on rats after 4 weeks of gavage as compared with methylcellulose/Tween 80, *Drug and chemical toxicology* 28(4) (2005) 423-432.
- [59] BASF SE, Kolliphor® ELP, Technical Information (2019).
- [60] DSM Nutritional Products Ltd, Amphisol® A Safety Data Sheet (2019).
- [61] K. Blum, H. Fissan, Determination of Particle Size Distribution Parameters using a Laser-Scattered Light Spectrometer, *Particle & Particle Systems Characterization* 5(4) (1988) 165-169.
- [62] A. Jerkovic, H.J. Fissan, Scattered Light Photometer for On-Line monitoring of size distribution parameters and particle number concentration, *Particle & particle systems characterization* 10(1) (1993) 33-37.
- [63] M. Jung, Charakterisierung von strontiummodifizierten Magnesiumphosphat-Zementen, 2013.
- [64] T. Takahashi, M. Yamamoto, K. Ioku, S. Goto, Relationship between compressive strength and pore structure of hardened cement pastes, *Advances in Cement Research* 9(33) (1997) 25-30.
- [65] C.G. Pope, X-ray diffraction and the Bragg equation, *Journal of chemical education* 74(1) (1997) 129.
- [66] S.M. Belkoff, S. Molloy, Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty, *Spine* 28(14) (2003) 1555-1559.
- [67] D.A. Skoog, J.J. Leary, *Instrumentelle Analytik: Grundlagen-Geräte-Anwendungen*, Springer-Verlag 2013.

- [68] H. Develioglu, S. Saraydin, Ü. Kartal, L. Taner, Evaluation of the long-term results of rat cranial bone repair using a particular xenograft, *Journal of Oral Implantology* 36(3) (2010) 167-173.
- [69] S. Serraj, P. Boudeville, B. Pauvert, A. Terol, Effect on composition of dry mechanical grinding of calcium phosphate mixtures, *Journal of Biomedical Materials Research* 55(4) (2001) 566-575.
- [70] V. Jack, F. Buchanan, N. Dunne, Particle attrition of α -tricalcium phosphate: effect on mechanical, handling, and injectability properties of calcium phosphate cements, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* 222(1) (2008) 19-28.
- [71] U. Gbureck, K. Spatz, R. Thull, J. Barralet, Rheological enhancement of mechanically activated α -tricalcium phosphate cements, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 73B(1) (2005) 1-6.
- [72] G. Zhao, R. Cui, Y. Chen, S. Zhou, C. Wang, Z. Hu, X. Zheng, M. Li, S. Qu, 3D Printing of Well Dispersed Electrospun PLGA Fiber Toughened Calcium Phosphate Scaffolds for Osteoanagenesis, *Journal of Bionic Engineering* 17 (2020) 652-668.
- [73] S.V. Borzacchiello A, Ambrosio L, Ginebra MP, Planell JA, , Characterization of an injectable hydrogel composite for orthopedic applications, *Proceedings of the Second International Conference on New Biomedical Materials, Cardiff, UK* (2003).
- [74] I. Khairoun, M. Boltong, F.M. Driessens, J. Planell, Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 9(8) (1998) 425-428.
- [75] M. Bohner, G. Baroud, Injectability of calcium phosphate pastes, *Biomaterials* 26(13) (2005) 1553-1563.
- [76] S. Barinov, V. Komlev, Calcium phosphate bone cements, *Inorganic Materials* 47(13) (2011) 1470-1485.
- [77] E.F. Burguera, H.H. Xu, L. Sun, Injectable calcium phosphate cement: effects of powder-to-liquid ratio and needle size, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 84(2) (2008) 493-502.
- [78] M. Bohner, Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery, *European Spine Journal* 10(2) (2001) S114-S121.

-
- [79] I. Rajzer, O. Castano, E. Engel, J. Planell, Injectable and fast resorbable calcium phosphate cement for body-setting bone grafts, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 21(7) (2010) 2049-2056.
- [80] J. Engstrand, C. Persson, H. Engqvist, The effect of composition on mechanical properties of brushite cements, *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 29 (2014) 81-90.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Personen, die durch Ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Uwe Gbureck, der mir nach meiner Bachelorarbeit 2013 erneut die Möglichkeit gab im Bereich der Knochenzemente zu forschen. Vielen Dank für die professionelle Betreuung und Unterstützung sowie die Förderung eigene Ideen in das Forschungsprojekt mit einfließen lassen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Den Firmen BASF SE und DSM Nutritional Products Ltd. danke ich für die kostenlose Bereitstellung der Produkte Kolliphor® ELP und Amphisol® A im Rahmen meiner Doktorarbeit. Dies hatte keinerlei Auswirkung auf die dargestellten Ergebnisse.

Isabell Biermann gilt ein herzlicher Dank für ihre freundliche, offene und hilfsbereite Unterstützung im Labor.

Dr. Tomasz Jüngst danke ich für seine wissenschaftlichen Anregungen zur Gestaltung der Experimente.

Ruben Scheuring danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der 3D-Druckversuche.

Judith Friedlein danke ich für die Anfertigung der REM-Aufnahmen.

Meinem Mitdoktoranden Jan Weichhold und meiner Mitdoktorandin Friederike Kaiser danke ich für die kompetenten Ratschläge sowie ergänzenden Anregungen, mit denen sie mich stets konstruktiv begleitet haben.

Eigenständigkeitserklärung

„Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die Arbeit keiner anderen Prüfungsbehörde unter Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.“

Würzburg, den

.....

Melissa Jung