

# **Calciumphosphate**

Synthese, Reaktionen in wässrigen Medien und  
Charakterisierung von Oberflächen und Grenzflächen

## **DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

vorgelegt von

**Dipl. Min. Michael A. Bufler**

eingereicht beim Fachbereich 8  
der Universität Siegen

Siegen 2004

---

Eingereicht beim Fachbereich 8 der Universität Siegen

21. April 2004

Tag der mündlichen Prüfung

28. Juni 2004

Berichterstatter

Prof. Dr. R. Trettin, Universität Siegen

Prof. Dr. H. Böhm, Universität Mainz

Mitglied der Promotionskommission

Prof. Dr. X. Jiang, Universität Siegen

urn:nbn:de:hbz:467-619

## Kurzfassung

Calciumphosphate besitzen chemisch, strukturell und funktional nahezu identische Eigenschaften mit Knochen und Zähnen. Biomaterialien auf Basis dieser Verbindungen sind daher wichtige Komponenten für die Defektheilung in der mineralisierten Hartschubstanz des Menschen. Die Entwicklung von anwendungsorientierten und optimierten implantierbaren Biomaterialien (z.B. Bindemittel, Keramiken und Komposite) im System  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$  ist von herausragender Bedeutung. Detaillierte Kenntnisse über die ablaufenden chemischen Prozesse innerhalb der beteiligten komplexen Systeme können in erheblichem Maße zum Verständnis von Biomineralisationsvorgängen beitragen. Mechanismen auf Grund der Reaktion von Calciumphosphaten mit wässrigen Lösungen, insbesondere an Oberflächen und Grenzflächen, sowie die dabei entstehenden Produkte sind jedoch bisher weitgehend unbekannt. Die Erforschung dieser Prozesse und ihrer Auswirkungen auf die Materialien besitzt daher große Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit umfasst bezüglich dieser Problematik drei Hauptaspekte. Erstens das Verständnis struktureller Gemeinsamkeiten zwischen den Calciumphosphaten, insbesondere hinsichtlich Hydroxylapatit. Zweitens die phasenreine Synthese der relevanten Calciumphosphate. Drittens und dies ist das primäre Ziel dieser Arbeit, die Aufklärung und Charakterisierung der Materialoberflächen und Grenzflächen in Folge der Reaktion mit wässrigen Lösungen. In diesem Kontext wurden darüber hinaus anwendungsbezogene die Verbundeigenschaften zwischen einem Calciumphosphat Bindemittel und dem anorganischen Anteil des Knochens analysiert. Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Analyse von Auswirkungen auf Grund von Lösungsvorgängen, Keimbildung, Kristallisation und Phasenumwandlung, sowie die Charakterisierung der Grenzflächen hinsichtlich der auftretenden Materialeigenschaften. Die Untersuchungen wurden insbesondere unter Verwendung von hochauflösenden mikro- und nanoskopischen Techniken (z.B. Rastersondenmikroskopie) und der Rietveld Methode durchgeführt.

Die vorliegenden Ergebnisse besitzen Relevanz für die zielgerichtete Entwicklung von Calciumphosphat Biomaterialien und tragen außerdem zum Verständnis von Prozessen bei, die im biologischen System Einfluss auf die Biokompatibilität haben können.

## Abstract

Calciumphosphate biomaterials are very important components repairing the mineralised tissue of humans. The chemical, structural, mechanical, and functional properties of these materials are very similar to teeth and bones. The development of application-oriented and optimized implantable biomaterials (e.g. cements, ceramics and composite materials) in the system  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$  is of great importance. A detailed knowledge of chemical processes in this complex system can help us to understand, to a considerable extent, very important aspects of biomineralization. For this reason the investigation of hydration mechanisms, chemical reactions especially on interfaces, and the products arising, which are not yet well understood, is of outstanding importance.

This thesis covers three main aspects. First aspect is the understanding of structural relationships between calciumphosphates especially with respect to hydroxyapatite. Synthesis of the relevant phase-pure calciumphosphates is the second aspect. Third aspect is the investigation and characterization of calciumphosphate material surfaces, interfaces, and boundaries between calciumphosphate cements and denatured bone parts. This contains the observation of effects caused by solution, precipitation, crystallization, and transformation of phases and characterization of the interface regarding material properties as well. For these investigations especially high-resolution micro- and nanoscopic techniques (i.e. Scanning Probe Microscopy) and Rietveld analysis were performed.

The results regarding this thesis can be useful to develop and optimize calciumphosphate biomaterials. In addition they can be helpful to understand processes which influence the biocompatibility in the physiological environment.

# Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Bau- und Werkstoffchemie der Universität Siegen unter der Leitung von Prof. Dr. Reinhard Trettin.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Reinhard Trettin. Über die Vergabe des interessanten und aktuellen Themas hinaus gab er mir die zur Durchführung notwendige Freiheit, Unterstützung und war stets zur fachlichen Diskussion bereit.

Herrn Prof. Dr. Horst Böhm und Herrn Prof. Dr. Xin Jiang danke ich für die Mitwirkung in der Promotionskommission.

Herrn Prof. Dr. Reinhard Trettin und Herrn Prof. Dr. Horst Böhm bin ich außerdem für ihre nachhaltige Motivation und richtungweisenden Einflüsse während meines Studiums dankbar.

Ein großer Dank gilt allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn Dr. Karl-Georg Böttger für die kompetente Unterstützung bei der Erstellung einiger Rasterelektronen-mikroskopischer Aufnahmen und der RFA Messungen, sowie Frau Ingrid Hommel für ihre Hilfe bei den IC Analysen. Darüber hinaus danke ich Frau Marie-Luise Kleinschmidt für ihre Hilfsbereitschaft in allen organisatorischen Fragen.

Besonderer Dank gilt hierbei natürlich meinen „Zimmerkollegen“ Herrn Dr. Pingze Wang und Herrn Arjan Korppa für ein freundschaftliches Arbeitsklima.

Herrn Dr. Brett Hunter (Lucas Heights Research Laboratories, Menai, Australien), danke ich für die Anfertigung der Synchrotron-Datensätze und Herrn Huth (MPI für Kosmochemie, Mainz) für die Unterstützung bei der Erstellung der Niedrigvakuum-REM Aufnahmen.

Besonders danken möchte ich meiner Schwiegermutter Frau Hildegard Schuwirth, die durch ihre kompetente Abschlusskorrektur meine Arbeit auf den „neuesten Stand“ der deutschen Rechtschreibung gebracht hat.

Besonders danke ich natürlich ganz herzlich meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung während meines bisherigen Lebensweges.

Schließlich und ganz besonders danken möchte ich meiner Frau Nele Schuwirth für ihre Unterstützung zu jeder Zeit. Durch ihre unermüdliche Diskussionsbereitschaft, das Korrekturlesen und ihre grenzenlose Geduld hat sie großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Allgemeines über Knochenersatzstoffe .....	1
1.2	Problemstellung .....	3
1.3	Zielstellung .....	4
2	Grundlagen und Literaturübersicht.....	6
2.1	Allgemeines zu Calciumphosphaten.....	6
2.2	Struktur- und Kristallchemie .....	9
2.2.1	Apatitähnliche Strukturen.....	10
2.2.2	Strukturen des Glaserit Typs .....	20
2.2.3	Ca-PO <sub>4</sub> -Schicht Strukturen.....	26
2.3	Thermodynamik und Kinetik der Hydrolyse von Calciumphosphaten .....	32
2.3.1	Löslichkeit .....	32
2.3.2	Oberflächen und Grenzflächen .....	35
2.3.3	Grundlagen der Transportkinetik.....	40
2.3.4	Thermodynamik der Kristallkeimbildung .....	42
2.4	Calciumphosphat Bindemittel .....	47
3	Methoden und Materialien.....	53
3.1	Struktur- und Phasenanalytik.....	53
3.2	Thermoanalytik: Wärmefluss-Differenzkalorimetrie (DCA) .....	62
3.3	Oberflächen- und Grenzflächenanalytik.....	67
3.3.1	Raster-Sondenmikroskopie (SPM).....	67
3.3.2	Elektronenstrahlmethoden .....	74
3.3.3	Gasadsorption .....	75
3.3.4	Quecksilber-Druck Porosimetrie .....	75

3.3.5	Laser-Granulometrie.....	76
3.4	Element- und Speziesanalytik.....	77
3.4.1	Hydrochemische Speziesmodellierung.....	77
3.4.2	Ionenchromatographie (IC) .....	79
3.4.3	Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA).....	79
3.5	Materialien.....	80
3.5.1	Calciumphosphat Knochenersatzstoff.....	80
3.5.2	Modelllösung für wässrige Körperflüssigkeiten.....	81
4	Synthese von Calciumphosphaten.....	83
4.1	Synthese von MCPA und MCPM.....	83
4.2	Synthese von DCPA und DCPD.....	85
4.3	Synthese von OCP .....	88
4.4	Synthese von $\beta$ -TCP und $\alpha$ -TCP.....	90
4.5	Synthese von TetCP.....	93
4.6	Synthese von HAp .....	95
4.7	Zusammenfassung .....	101
5	Reaktionen von Calciumphosphaten in wässrigen Lösungen .....	103
5.1	Hydrochemische Modellierung .....	104
5.1.1	Randbedingungen der Modellierung .....	104
5.1.2	Eigenschaften der phosphatgepufferten Lösung.....	106
5.1.3	Stabilität und Eigenschaften relevanter Calciumphosphate in Wasser.....	109
5.2	Kinetik der Reaktion von Calciumphosphaten in wässriger Lösung.....	113
5.2.1	Wärmeentwicklung der Reaktion .....	114
5.2.2	Einfluss der Lösungsphasen auf die Reaktion.....	115
5.2.3	Einfluss der Temperatur auf den Reaktionsverlauf.....	119
5.2.4	Vergleich des Reaktionsverlaufs mit anderen Calciumphosphaten.....	121
5.2.5	Zeitaufgelöste Untersuchung der Lösungsphase .....	123

5.3	Mikro- und nanoskopische Analyse .....	127
5.4	Quantitative röntgenographische Charakterisierung .....	139
5.5	Vorschlag eines Modells der Reaktion .....	150
5.6	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	157
6	Charakterisierung der Grenzfläche Calciumphosphatbindemittel/Knochen .....	164
6.1	Materialien .....	165
6.2	Identifikation und chemische Analyse.....	166
6.3	Struktur, Vermessung, Partikelanalyse und Materialeigenschaften .....	170
6.4	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	182
7	Zusammenfassung der Arbeit und Schlussfolgerung .....	186
8	Literaturverzeichnis .....	190

Abkürzungen

Anhang



# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines über Knochenersatzstoffe

Aufgrund mechanischer Überbeanspruchung sowie durch pathologische Vorgänge kann es zu Defekten im Knochenbau von Mensch und Tier kommen. Da das Knochenskelett einem permanenten selbstgesteuerten Auf- und Abbau unterworfen ist, kann der Organismus üblicherweise kleinere Defekte selbst beheben. Größere Schäden bedürfen jedoch einer sehr viel längeren Regeneration bei einer gleichzeitigen temporär größeren Instabilität des Bewegungsapparates. Darüber hinaus ist der Organismus bei umfangreicheren Defektstrukturen nicht ohne weiteres in der Lage diese „originalgetreu“ und ohne spätere Beeinträchtigung der Beweglichkeit und Belastbarkeit wiederherzustellen. Durch Einbringen von Substanzen in den Körper, die den Defektbereich im Knochenskelett temporär ausfüllen und stabilisieren, kann dem Organismus bei der Eigenregeneration geholfen werden. Weiterhin können für den Körper irreparable Schäden durch Implantate lang andauernd behoben werden.

Materialien, die den Knochen ersetzen können, müssen in vielerlei Hinsicht der natürlichen Knochensubstanz ähneln. Neben physikalischen Eigenschaften, die im Wesentlichen die Stabilität der eingesetzten Substanzen beeinflussen, müssen insbesondere auch chemische und biologische Eigenschaften erfüllt sein, die den *in-vivo* Einsatz als Implantate ermöglichen.

Heute werden primär Knochenersatzmaterialien eingesetzt, die auf Calciumphosphaten basieren. Bereits seit den 60er Jahren wird weltweit intensiv auf dem Gebiet solcher Substanzen hinsichtlich ihrer funktionalen Eignung als Knochenersatzstoff geforscht.

Calciumphosphate sind Orthophosphatverbindungen mit den Elementen Calcium, Phosphor und Sauerstoff, wobei der Phosphor in Form von isolierten Phosphatgruppen ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) vorliegt. Bedeutung im Bereich klinischer Implantate besitzen diese Substanzen

wegen ihrer chemisch-stöchiometrischen und strukturellen Analogie zum anorganisch-mineralischen Anteil der Knochensubstanz von Säugetieren, so auch des Menschen.

Erste umfassende Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen den biologischen Eigenschaften und chemisch-werkstofflichen Parametern wurden in den Jahren 1973 bis 1979 von HEIDE et al. (1973, 1979) und KÖSTER et al. (1976, 1977, 1978, 1979) durchgeführt. Die Ergebnisse sind bis heute im Wesentlichen akzeptiert. Im Laufe dieser Untersuchungen wurden aus verschiedenen Calciumphosphaten mit wechselnden CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Verhältnissen durch Sinterverfahren granulare Keramiken hergestellt und im Tierversuch getestet. Folgendes sind die Ergebnisse dieser Studien:

- Calciumphosphatkeramiken bestimmter Zusammensetzung besitzen gegenüber natürlicher Knochensubstanz eine sehr hohe Gewebeverträglichkeit.
- Keramiken mit optimaler Gewebeverträglichkeit besitzen ein CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Verhältnis von 3:1. Dies entspricht etwa dem natürlichen CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Verhältnis in der gesunden mineralischen Knochensubstanz.
- Die am Besten geeigneten Verbindungen sind Tricalciumphosphat (TCP, Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) mit dem exakten CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Verhältnis von 3:1 und Hydroxylapatit (HAp, Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH) mit etwas höherem Calcium-Gehalt.
- Trotz der ähnlichen chemischen Zusammensetzung unterscheiden sich die beiden Calciumphosphate in ihrem Löslichkeitsverhalten und in einigen relevanten physikalischen Eigenschaften, wie Dichte und Festigkeit, zum Teil erheblich voneinander.
- Der in der Knochensubstanz selbst vorkommende Hydroxylapatit befindet sich nach der Implantation im thermodynamischen Gleichgewicht mit der physiologischen Umgebung.
- Das OH-freie Tricalciumphosphat unterliegt im biologischen Milieu einer ausgeprägten Resorption.

Nach RAMSELAAR et al. (1991) sind die beiden biokompatiblen Calciumphosphate TCP und HAp je nach Kristallisationsgrad mehr oder weniger biodegradabel, besitzen also eine mehr oder weniger schnelle Resorbierbarkeit im biologischen System. Der vergleichsweise schnelle Abbau des TCP im Kontakt mit der physiologischen Umgebung erfolgt sowohl

durch knochenabbauende Zellen, als auch durch Lösung und spätere „Verstoffwechselung“ der resultierenden Lösungsprodukte.

Hydroxylapatit wird dagegen primär durch Einfluss von Zellen abgebaut und in körpereigene Knochensubstanz umgewandelt.

Von KÖSTER et al. (1979) durchgeführte Tierexperimente zeigten, dass TCP und HAp im Knochenlager ohne Abkapselung vom Bindegewebe aufgenommen wurden. Die eingesetzten Calciumphosphatkeramiken führten darüber hinaus durch Provokation einer Gewebeneubildung mit gleichzeitiger Verzahnung und somit Stabilisierung des Knochendefektes zu einer ausgesprochen positiven Reaktion.

Zusammenfassend zeichnen sich Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat dadurch aus, dass sie im biologischen System eine aktive Verbundosteogenese herbeiführen, das heißt, es findet im Allgemeinen ein flächenhafter Knochenanwuchs ohne Bildung einer isolierenden Zwischenschicht statt.

Aktuelle Forschungsziele der traditionellen Biomaterialforschung beschäftigen sich derzeit vor allem mit der Entwicklung moderner biokompatibler Bindemittelsysteme und organisch-anorganischen Kompositmaterialien, in denen nach wie vor verschiedene Calciumphosphate eine zentrale Rolle spielen. Darüber hinaus weckt das Gebiet des Tissue Engineering vor allem in den öffentlichkeitswirksamen und populärwissenschaftlichen Medien wachsendes Interesse.

## 1.2 Problemstellung

Die Fortschritte der letzten Jahre in der Implantologie sowohl im Bereich der bioresorbierbaren als auch der dreidimensionalen Biomaterialien mit neuen Möglichkeiten der Biofunktionalisierung von Materialoberflächen haben dem Begriff Biokompatibilität eine neue Dimension verliehen. Die zunehmende Begeisterung vieler Forschergruppen für z.B. Tissue Engineering oder Drug-Delivery-Systeme (DDS) erweckt jedoch oft den Eindruck, als würden diese modernen Forschungsrichtungen auch auf grundlegend verschiedenen Arbeitsweisen und Prinzipien basieren. Eine solche Trennung entspricht keineswegs den Tatsachen, da Wechselwirkungen z.B. zwischen Biomaterialien und Zellen seit langem zu den Hauptaufgaben der Biomaterialforschung gehören.

Im Mittelpunkt zukünftiger Bemühungen werden nach wie vor Grenzflächenphänomene stehen, da genau dort das biologische System ansetzt. Zentrale Bedeutung kommt hierbei insbesondere den Wechselwirkungen an der Grenzfläche zwischen Implantat und dem periimplantären Gewebe sowie den beteiligten physiologischen Gewebsflüssigkeiten im Sinne einer Heilungsreaktion zu. Obwohl Biomaterialien und insbesondere Calciumphosphate mittlerweile routinemäßig in der klinischen Praxis eingesetzt werden, sind die Kenntnisse über die Interaktion mit dem komplexen dynamischen System des Körpers immer noch weitgehend unaufgeklärt. Die hierzu grundsätzlich notwendigen *in-vitro* Untersuchungen zu Wechselwirkungen und Mechanismen der Biomaterialien mit wässrigen Modellösungen wurden bisher ausschließlich rein empirisch vorgenommen. Bei Kenntnis dieser Prozesse, insbesondere der Auswirkungen auf die Eigenschaften der Grenzflächen, lassen sich jedoch zielgerichtet neue Biomaterialien herstellen und hinsichtlich ihrer Biokompatibilität modifizieren und optimieren.

## 1.3 Zielstellung

Knochenersatzstoffe auf Basis von Calciumphosphaten finden für verschiedene Einsatzgebiete breite Anwendung. Obwohl sehr häufig eingesetzt, sind die grundlegenden Kenntnisse über die Wechselwirkungen der Materialien mit dem komplexen dynamischen System des Körpers immer noch unzureichend. Eine zentrale Rolle spielen hierbei die Reaktionen an den Grenzflächen der Implantate und der physiologischen Gewebsflüssigkeiten.

Deshalb ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die grundlagenwissenschaftliche Aufklärung und Charakterisierung der Reaktionsmechanismen an Grenzflächen von Calciumphosphaten bei der Reaktion mit wässrigen Lösungen. Zunächst sollen die Calciumphosphate kristallographisch anhand von Strukturmodellen aus der Literatur hinsichtlich untereinander bestehender Verwandtschaftsbeziehungen charakterisiert werden. Aus den resultierenden Kenntnissen sollen anschließend sämtliche für den Biomaterialbereich relevanten Phasen des Systems  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$  möglichst phasenrein synthetisiert werden.

Als primäres Ziel soll nun unter Verwendung der synthetisierten Reinphasen die Reaktion von Calciumphosphaten mit wässrigen Lösungen an einem Modellsystem untersucht und möglichst aufgeklärt werden. Hierbei sollen insbesondere durch Einsatz hochauflösender

mikroskopischer und nanoskopischer Methoden die Veränderungen an den Grenzflächen analysiert und soweit wie möglich charakterisiert werden. Darüber hinaus sind zur Lösung der Fragestellung notwendige Optimierungen und Weiterentwicklungen der Methoden vorzunehmen.

Mittels strukturanalytischer Methoden soll eine potenzielle Phasenumwandlung der Calciumphosphate durch Einfluss von wässrigen Lösungen zeitaufgelöst verfolgt, quantifiziert und in den Gesamtkontext der ablaufenden Reaktionsmechanismen gestellt werden.

Ferner sollen die gewonnenen Kenntnisse zur Entwicklung neuer Bindemittelsysteme führen. Darüber hinaus soll im Rahmen dieser Arbeit der Versuch unternommen werden, den Grenzbereich zwischen einem Bindemittel und einem Knochen *in-vitro* chemisch, strukturell und anhand der Materialeigenschaften zu charakterisieren.

## 2 Grundlagen und Literaturübersicht

### 2.1 Allgemeines zu Calciumphosphaten

Als Implantatmaterialien im Knochenersatz- bzw. Dentalbereich wird derzeit eine Vielzahl von Stoffsystemen klinisch eingesetzt. Als Beispiele seien hier stellvertretend Aluminiumoxid ( $Al_2O_3$ ), Zirkonoxid ( $ZrO_2$ ), bioaktive Gläser und Glaskeramiken sowie Calciumphosphate angeführt. Wie in Kapitel 1 erwähnt, müssen Werkstoffe, die zum Knochen- und Dentallersatz verwendet werden, bestimmte chemische und physikalische Eigenschaften erfüllen, so dass der menschliche Körper sie toleriert bzw. diese aktiv benutzt um sich selbst zu regenerieren. Die in der klinischen Praxis am häufigsten eingesetzten Knochenersatzmaterialien sind auf Grund ihrer Ähnlichkeit zur natürlichen Knochensubstanz und ihrer bioaktiven Eigenschaften die Calciumphosphate.

Die Calciumphosphate gehören kristallchemisch zur Gruppe der Erdalkaliorthophosphate, speziell zu den Calciumorthophosphaten. Sie sind Salze der Orthophosphorsäure ( $H_3PO_4$ ) und gehören nach CORBRIDGE (1985) als Komponenten zum System  $CaO-P_2O_5-H_2O$ . Die Strukturchemie der kristallinen Phosphate ist ebenso wie die der Silicate sehr vielfältig. Wie bei Silicaten existiert die Möglichkeit der chemischen Kondensation der  $PO_4$ -Tetraeder. Der maximale Verknüpfungsgrad liegt bei  $Q^3$ -Einheiten, daher sind entsprechende Anordnungen, in denen drei der vier Sauerstoffatome je zwei  $PO_4$ -Gruppen angehören, bereits elektrisch neutral (EVANS 1966). Die Phosphate sind nach den Silicaten die Mineralklasse mit den meisten in der Natur vorkommenden Vertretern (LIEBAU 1966), da es von zahlreichen Phosphaten mehrere kristallographisch verschiedene Modifikationen gibt. Auf Grund der hohen Hydrolyseempfindlichkeit der  $P-O-P$ -Bindung, die insbesondere im sauren und alkalischen Milieu auftritt, liegen im Unterschied zu den Silicaten alle natürlich vorkommenden Phosphate als Orthophosphate vor. In der Natur findet man daher unter den Phosphaten keine Ring-, Ketten- oder Gerüststrukturen. Die Lagesymmetrie der  $PO_4$ -Tetraeder wurde von BAUR (1974) beispielhaft an 129 kristallinen

Phosphatmineralen analysiert. Aus dieser Studie geht hervor, dass keine der überprüften Strukturen  $PO_4$ -Tetraeder mit regulärer Symmetrie ( $\bar{4}3m$ ) enthalten. Dagegen liegen fast 85% der getesteten  $PO_4$ -Gruppen mit der Lagesymmetrie 1 und noch immerhin rund 8% in der Lagesymmetrie  $m$  vor. Die restlichen 7% verteilen sich auf die Lagesymmetrien 2, 3,  $\bar{4}$ ,  $mm2$  und  $\bar{4}2m$ . Entsprechende Winkel für die  $O-P-O$ -Bindung liegen im Bereich von etwa  $95^\circ$ - $125^\circ$ .

Phosphor (Oxidationszahl +5) besitzt drei ungepaarte Elektronen (Elektronenkonfiguration  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$ ) in den  $3p$ -Orbitalen ( $3p^3$ ), die für drei, vier und fünf primär kovalente Bindungen zu anderen Atomen zur Verfügung stehen. Die acht  $p$ -Orbitale der Sauerstoffatome überlappen mit den unbesetzten  $3d_{x^2-y^2}$ - und  $3d_{z^2}$ -Orbitalen des Phosphoratoms, wodurch ein relativ schwacher ( $p-d$ ) $\pi$ -Bindungsanteil resultiert. Die  $P-O$ -Bindung besitzt neben den hauptsächlich vorliegenden kovalenten Bindungsanteilen auch einen geringen jedoch nicht zu vernachlässigenden Ionenbindungscharakter. BAUR (1974) analysierte neben der Struktur der  $PO_4$ -Gruppen auch die entsprechenden  $P-O$ -Bindungsabstände und gibt diese in einem Bereich von  $1.506 \text{ \AA}$  bis  $1.572 \text{ \AA}$  an. Eine Übersicht zur Kristallchemie der Phosphate geben VAN WAZER (1958) und CORBRIDGE (1985).

Calciumorthophosphate werden anhand ihres  $Ca/P$ -Verhältnisses eingeteilt und klassifiziert (vgl. Tabelle 2.1.1). Sie gelten im Allgemeinen als reaktionsträge, wobei ihre Löslichkeit sehr stark vom  $pH$ -Wert abhängt.

Die Stabilitätsreihenfolge in neutraler oder alkalischer Lösung lautet nach CORBRIDGE (1985):

*Fluorapatit* > *Hydroxylapatit* >  $\beta$ -*Tricalciumphosphat* >  $\alpha$ -*Tricalciumphosphat* >  
*Tetracalciumphosphat* > *Octacalciumphosphat* > *Monetit* > *Brushit*

Diese Eigenschaft ist besonders im phosphatgepufferten ( $pH \approx 7.4$ ) biologischen System des Körpers von Bedeutung. Im sauren Bereich dreht sich obige Stabilitätsreihenfolge praktisch um, hier sind die Minerale Brushit und Monetit die stabilsten Verbindungen.

**Tabelle 2.1.1**

Zusammenhang zwischen Calcium / Phosphor Verhältnis und pH Stabilität

Calciumphosphat	Formel	Ca / P	pH Stabilität
Monocalciumphosphat (MCPA)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.5	< 3
Monocalciumphosphat Monohydrat (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	
Dicalciumphosphat (DCPA)	$\text{CaHPO}_4$	1	~3 - ~4.5
Dicalciumphosphat Dihydrat (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	
Octacalciumphosphat (OCP)	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33	~5
Tricalciumphosphate ( $\alpha$ -, $\beta$ -TCP)	$\alpha$ -, $\beta$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5	~7
Hydroxylapatit (HAp)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	1.67	~5.5 - ~11
Tetracalciumphosphat (TetCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2.0	> 10



## 2.2 Struktur- und Kristallchemie

Die Calciumphosphate lassen sich strukturell in drei Hauptgruppen untergliedern:

### **Apatitähnliche Strukturen:**

(Apatit-Typ  $Ca_{10}(PO_4)_6(X)_2$  mit z.B.  $X = OH$  (Hydroxylapatit, HAp),  $X = F^-$  (Fluor- oder gemeiner Apatit, FAp). Neben den Apatiten gehören zu dieser Gruppe auch Octacalciumphosphat  $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$  (OCP) und Tetracalciumphosphat  $Ca_4(PO_4)_2O$  (TetCP).

### **Strukturen des Glaserit/Anhydrit ( $K_3Na(SO_4)_2/Ca(SO_4)$ ) Typs:**

Zu ihnen gehören die Tricalciumphosphate,  $\beta-Ca_3(PO_4)_2$  ( $\beta$ -TCP) und  $\alpha-Ca_3(PO_4)_2$  ( $\alpha$ -TCP).

### **Ca- $PO_4$ -Schichtstrukturen:**

Zu ihnen gehören die Dicalciumphosphate,  $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$  (Brushit, DCPD),  $CaHPO_4$  (Monetit, DCPA) sowie die Monocalciumphosphate,  $Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$  (MCPM) und  $Ca(H_2PO_4)_2$  (MCPA).

## 2.2.1 Apatitähnliche Strukturen

### Hydroxylapatit

Apatit ist der Strukturtyp für Festkörper, die auf der allgemeinen Formel  $M1_4M2_6(XO_4)_6Z_2$  basieren. Sie treten in zahlreichen Modifikationen auf und können eine große Anzahl von Substituenten in ihrer Kristallstruktur platzieren.

Der Terminus Apatit wird jedoch üblicherweise auf Apatitstrukturen mit der allgemeinen Formel  $Ca_{10}(PO_4)_6(X)_2$ , mit  $X = OH, F, Cl, CO_3$  usw. bezogen und soll auch in dieser Arbeit entsprechend verwendet werden.

Der gemeine Apatit wurde bereits 1786 von Werner (STRUNZ 1982) entdeckt. Heute wird Apatit in Form von Phosphat-Erz im Millionen-Tonnen Maßstab gefördert und findet als Grundstoff für Produkte auf Phosphor-Basis in den unterschiedlichsten Bereichen Verwendung.

Die Kristallstruktur des Apatits wurde von Náráy-Szabó et al. (1930) zum ersten Mal korrekt beschrieben. Kristallchemische Untersuchungen an der Apatit-Gruppe wurden von zahlreichen Autoren durchgeführt, wobei von einer sehr großen Variabilität in der chemischen Zusammensetzung berichtet wird (MONTEL 1971; KREIDLER et al. 1970; GULBRANDSEN et al. 1966; BINDER et al. 1989; GRANDJEAN-LÉCUYER et al. 1992; NAKAMURA et al. 1993; HUGHES et al. 1990 und WU et al. 2004). Tabelle 2.2.1 (BIRKENSTOCK 1995) zeigt die Möglichkeiten des isomorphen Ersatzes für die allgemeine Apatitformel (2.2.1):



Um Voraussagen über die Stabilität der Apatitstruktur bei nahezu unbekannter chemischer Zusammensetzung treffen zu können, wurde von COCKBAIN et al. (1968) für 75 natürliche

und synthetische Apatitarten das Verhältnis der mittleren Ionenradien  $M1/M2$  bestimmt. Hierbei wurden auch nicht realisierbare Strukturen für bestimmte  $M1/M2$  -Verhältnisse gefunden.

**Tabelle 2.2.1**

Möglichkeiten des isomorphen Ersatzes in der Apatitstruktur. **fett** = vollständiger isomorpher Ersatz, **fett & unterstrichen** = in dieser Arbeit untersucht, nicht fett = teilweiser Ersatz möglich.

Formelplatz	Ersatz
<b>M</b>	$Al^{3+}$ , $Mg^{2+}$ , $Ni^{2+}$ , <b><math>Mn^{2+}</math></b> , $Sc^{3+}$ , $Lu^{3+}$ , $Yb^{3+}$ , $Tm^{3+}$ , $Er^{3+}$ , $Ho^{3+}$ , $Yb^{2+}$ , $Dy^{3+}$ , $Pr^{4+}$ , $Y^{3+}$ , $Tb^{3+}$ , $Ce^{4+}$ , $Tl^{3+}$ , $Bi^{3+}$ , <b><math>Cd^{2+}</math></b> , $Gd^{3+}$ , $Na^{1+}$ , $U^{4+}$ , $Eu^{3+}$ , <b><u><math>Ca^{2+}</math></u></b> , $Sm^{3+}$ , $Th^{4+}$ , $Nd^{3+}$ , $Pr^{3+}$ , $Ce^{3+}$ , $Eu^{2+}$ , <b><math>Sr^{2+}</math></b> , $U^{3+}$ , $La^{3+}$ , $Th^{3+}$ , <b><math>Pb^{2+}</math></b> , $K^{1+}$ , <b><math>Ba^{2+}</math></b> , $Rb^{1+}$ , $Tl^{1+}$ , $Cs^{1+}$
<b>X</b>	$S^{6+}$ , <b><u><math>P^{5+}</math></u></b> , <b><math>Si^{4+}</math></b> , $Mn^{5+}$ , <b><math>Cr^{5+}</math></b> , <b><math>As^{5+}</math></b> , <b><math>V^{5+}</math></b> , $Ge^{4+}$
<b>XO<sub>4</sub></b>	<b><math>PO_3F</math></b> , $CO_3F$ , $CO_3OH$
<b>Z</b>	<b><math>F</math></b> , <b><math>Cl</math></b> , <b><u><math>OH</math></u></b> , <b><math>Br</math></b> , <b><math>I</math></b> , <b><math>O</math></b> , <b><math>H_2O</math></b>

Stöchiometrisch zusammengesetzter Hydroxylapatit (HAp) besteht bei einem  $CaO / P_2O_5$  -Verhältnis von 1.67:1 aus 39.9 Gew.%  $Ca$ , 18.5 Gew.%  $P$ , 41.4 Gew.%  $O$  und 0.2 Gew.%  $H$ .

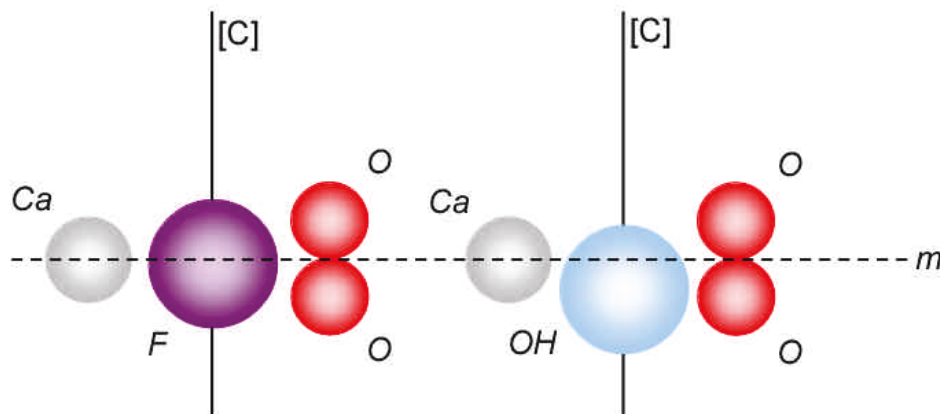
Biologisch vorkommender Apatit, wie im Knochen vorliegend, ist nicht stöchiometrisch zusammengesetzt. Sein  $Ca/P$  -Verhältnis ist kleiner als das des stöchiometrischen. Durch Austausch des  $Ca$  gegen andere Ionen kommt es neben der Veränderung der Gitterstruktur auch, im Gegensatz zur Reinform, zu abweichendem Löslichkeitsverhalten. Die anorganische Substanz des Knochens ist darüber hinaus kein reiner HAp, sondern ein  $OH-CO_3-F$  -Mischapatit.

HAp bildet etwa 60-70% der Knochensubstanz und etwa 98% des Zahnschmelzes.

Die Struktur des HAp besteht aus einem Gerüst von isolierten  $PO_4^{3-}$ -Tetraedern. Jedes dieser Tetraeder teilt drei seiner vier Sauerstoffatome mit umliegenden  $Ca^{2+}$ -Ionen. Je nach Anordnung und prozentuaem Anteil der  $OH^-$ -Ionen, liegt HAp in hexagonaler oder in pseudohexagonal/monokliner Struktur vor. Die entsprechenden Strukturparameter der hexagonalen (Raumgruppe  $P6_3/m$ ) und monoklinen (Raumgruppe  $P2_1/b$ ) Modifikationen können der Tabelle 2.2.3 entnommen werden.

ELLIOTT et al. (1971, 1973) haben anhand von Synchrotronmessungen analysiert, dass in der monoklinen HAp-Struktur die Gitterkonstante  $b$  geringfügig länger ist als  $2a$ . Der Grund liegt in einer Ordnung der  $OH^-$ -Ionen über kurze Distanzen ( $\gg OH\ OH\ OH\ OH \gg$ ), andernfalls wären sich die  $H$ -Atome zu nahe.

Reiner Hydroxylapatit besitzt eigentlich, analog zum Chlor- und Carbonat-Apatit, monokline Symmetrie. Erst wenn etwa 8-10% der  $OH^-$ -Plätze (SUDARSANAN et al. 1969) durch Fluor oder Leerstellen ersetzt werden, nimmt die Struktur analog zum Fluor-Apatit hexagonale Symmetrie an. Die monokline Überstruktur tritt jedoch immer reversibel unabhängig von Leerstellen oder Fluor-Gehalt bei Temperaturen  $>200^\circ C$  auf. Der Grund für die monokline Symmetrie liegt in der Größe und der Symmetrie der  $OH^-$ -Ionen.

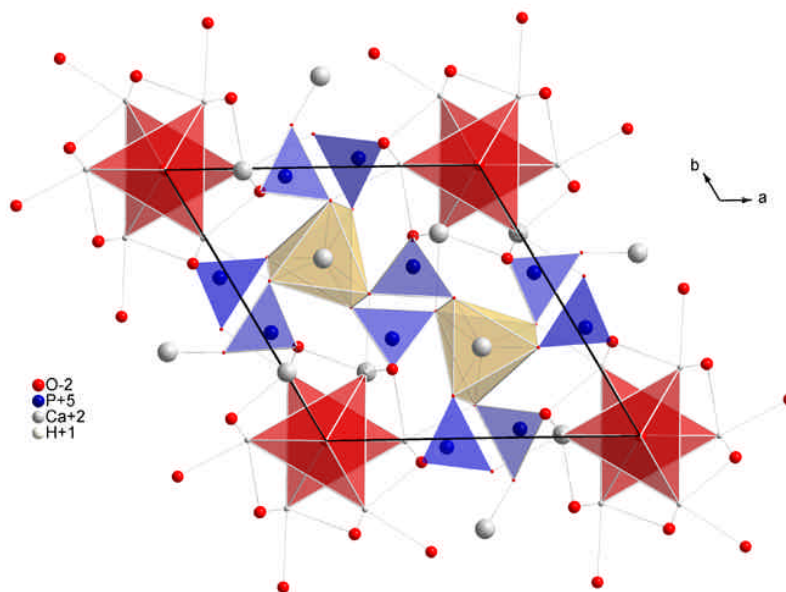


**Abbildung 2.2.1**

Position des  $OH^-$ -Ions im Vergleich zum  $F^-$ -Ion relativ zur Spiegelebene  $m$  senkrecht zur  $c$ -Achse

Aus Abbildung 2.2.1 ist erkennbar, dass das  $OH^-$ -Ion im Vergleich zum  $F^-$ -Ion etwas aus der Spiegelebene  $m$ , senkrecht zur  $c$ -Achse, verschoben ist. Dies führt zur Bildung der monoklinen (pseudo-hexagonalen) Überstruktur. ELLIOTT et al. (1971, 1973) lieferten für die Ordnung im monoklinen Gitter zwei Modelle, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll.

In den Abbildungen 2.2.2 bis 2.2.5 sind die Projektionen in die einzelnen Projektionsebenen der Kristallstruktur dargestellt. Es ist erkennbar, dass sich das Calcium in der HAp-Struktur auf zwei ungleichwertigen Punktlagen befindet. Das  $Ca(1)$ -Atom besetzt eine 4-zählige Punktlage und befindet sich auf den 3-zähligen Drehachsen, wo es von 6  $O$ -Atomen umgeben ist. Das  $Ca(2)$ -Atom befindet sich dagegen auf 6-zähliger Punktlage, wo es von 5  $O$ - und 1  $H$ -Atom koordiniert wird. Die entsprechenden Koordinationspolyeder im Falle der 4-zähligen Punktlage nehmen die Form eines verdrehten Prismas an. Die 6-fache Koordination führt zu einer unregelmäßig ausgebildeten Polyederform. Das  $P$ -Atom befindet sich auf 6-zähliger Punktlage in der Spiegelebene  $m$  bei  $1/4c$  und  $3/4c$ . Es wird von 4  $O$ -Atomen tetraedrisch koordiniert, von denen sich jeweils 2  $O$ -Atome in der gleichen Spiegelebene befinden.

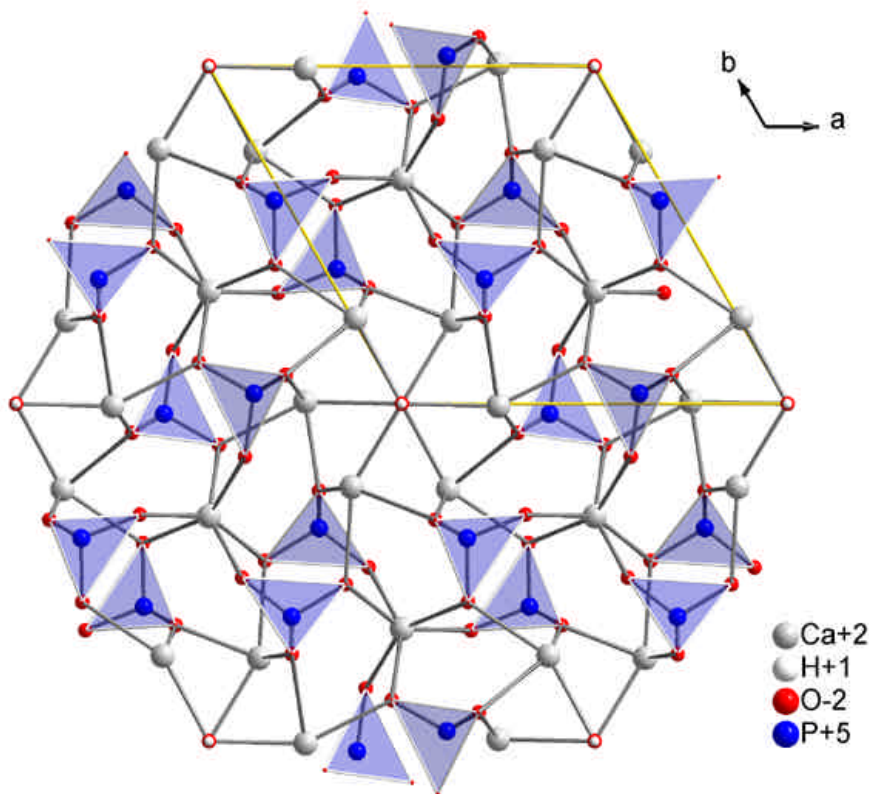


**Abbildung 2.2.2**  
Projektion der HAp-Struktur in die  $ab$ -Ebene

Die Sauerstoffatome werden auf zwei verschiedene Punktlagen verteilt. Eines liegt auf 6-zähliger Punktlage und befindet sich wie erwähnt in der Spiegelebene  $m$  bei  $1/4c$  und  $3/4c$ . Das andere befindet sich auf allgemeiner 12-zähliger Punktlage.

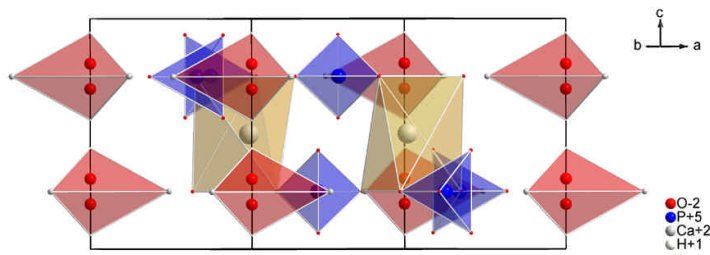
Die  $OH$ -Gruppen befinden sich in 2-zähliger Punktlage auf den hexagonalen Schraubenachsen ( $6_3$ ), sowie in den Spiegelebenen  $1/4c$  und  $3/4c$ , wo sie von 3 Ca-Atomen trigonal planar koordiniert werden. Im monoklinen Fall sind die  $OH$ -Moleküle etwas aus der Spiegelebene verschoben (vgl. Abbildung 2.2.1). Die Wirkung der Symmetrieelemente ( $P6_3/m$ ) verdreifacht die Elementarzelle und erzeugt die hexagonale Form in Abbildung 2.2.3.

Die Synthese von HAp wird in Kapitel 4 eingehend beschrieben.

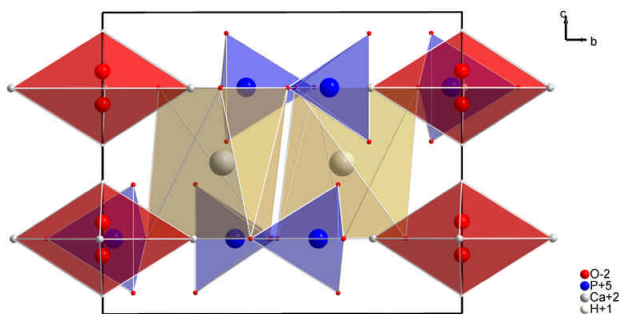


**Abbildung 2.2.3**

Projektion der HAp-Struktur in die  $ab$ -Ebene nach Anwendung der Symmetrieelemente ( $P6_3/m$ )



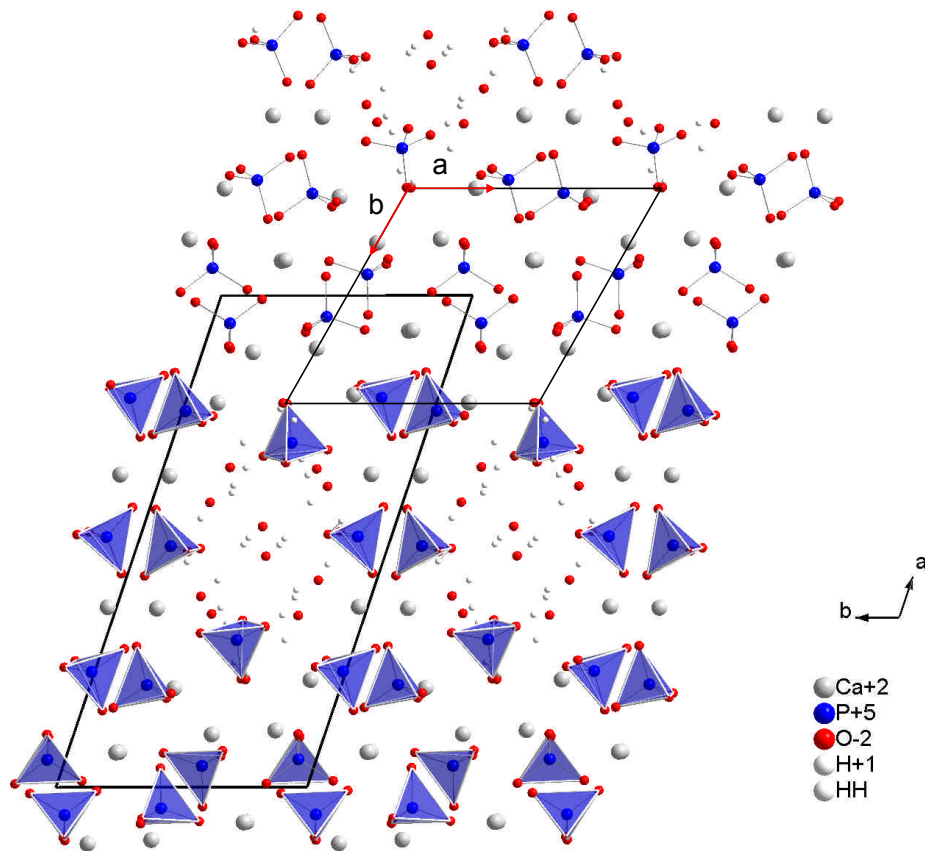
**Abbildung 2.2.4**  
 Projektion der HAp-Struktur in die  $ab$ -Ebene und anschließende  $90^\circ$ -  
 Rotation um  $a$



**Abbildung 2.2.5**  
 Projektion der HAp-Struktur in die  $bc$ -Ebene.

## Octacalciumphosphat

Die Kristallstruktur des Octacalcium bis(hydrogenphosphat) tetrakis(phosphat) pentahydrat oder kurz Octacalciumphosphat ( $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ , OCP) wurde erstmals 1962 von BROWN (1962) gelöst. Eine spätere Verfeinerung wurde von MATHEW et al. (1988) spektroskopisch durchgeführt. Diese hatte zum Ziel, die Positionen der Wasserstoffe mit den entsprechenden Bindungseigenschaften aufzuklären, was wegen der Fehlordnung einiger Sauerstoffatome in der Hydratschicht jedoch nur ansatzweise gelang.



**Abbildung 2.2.6**

OCP-Struktur (Elementarzelle links unten), Projektion in die  $ab(001)$ -Ebene. Die „Apatit Schichten“ befinden sich in  $x = 0$  und  $x = 1$ . Die mit hexagonalem HAp korrespondierende Subzelle ist als Projektion in die  $ab$ -Ebene oben in der „Apatit-Schicht“ bei  $x = 0$  abgebildet.

OCP Kristalle besitzen trikline Symmetrie (Strukturdaten siehe Tabelle 2.2.3). Die große strukturelle Ähnlichkeit zum HAp resultiert aus der Existenz so genannter „Apatit-Schichten“ von etwa 1.1 nm Dicke, die abwechselnd mit Hydratschichten (0.8 nm dicke) parallel zu (100) auftreten (siehe Figur 2.2.6). Die „Apatit-Schichten“ bestehen jeweils aus einer Schicht Phosphatgruppen und einer Schicht  $Ca$ -Atome, so dass sich pro Schicht 6  $Ca$ -Atome mit 2 Phosphatgruppen abwechseln. Die Hydratschichten bestehen ebenfalls aus Phosphatgruppen und  $Ca$ -Atomen, die jedoch weiträumiger angeordnet sind (eine  $PO_4$ -



Gruppe und zwei  $Ca$ -Atome pro Schicht), so dass in den Zwischenräumen bis zu zehn  $H_2O$ -Moleküle Platz finden.

Die verbleibenden drei  $PO_4$ -Gruppen befinden sich näherungsweise an den Kreuzungspunkten zwischen den „Apatit-“ und den Hydratschichten. Die  $PO_4$ -Gruppen der Hydratschichten sowie jeweils eine an den Kreuzungspunkten sind protoniert. Daraus ergibt sich für die „Apatit-Schichten“ und koordinierte Bereiche die Näherungsformel  $Ca_6(PO_4)_4$ . Die Zusammensetzung der Hydratschichten entspricht der Näherungsformel  $Ca_4(HPO_4)_4 \cdot 10H_2O$  und korrespondiert eng mit der Struktur des Brushit ( $DCPD$ ,  $(4)Ca(HPO_4) \cdot 2H_2O$ ).

Die stabiler gebundene HAp-ähnliche Substruktur, die sich mit schwächer gebundenen Hydratschichten abwechselt, ist nach BROWN (1962) für die leichte Überführbarkeit der OCP-Phase in die HAp-Phase verantwortlich. DICKENS et al. (1980) beschrieben für den Prozess der Phasenumwandlung zunächst epitaktisches „verwachsen“ der beiden Phasen, wobei mehr und mehr HAp als thermodynamisch stabilere CaP Modifikation dominiert.

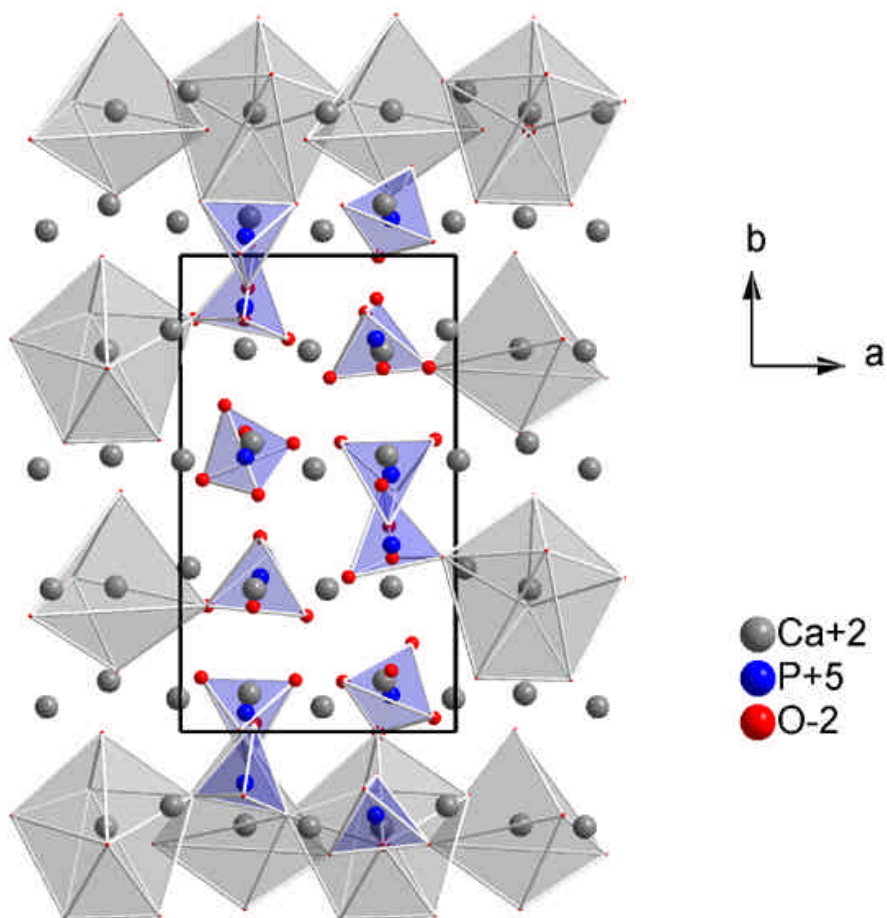
## Tetracalciumphosphat (Hilgenstockit)

Tetracalciumphosphat (TetCP,  $Ca_4(PO_4)_2O$ ) wurde von Hilgenstock 1883 (BASSETT 1908) als Bestandteil von Eisenschlacken entdeckt und besitzt monokline Symmetrie (Raumgruppe  $P2_1$ ). TetCP wurde von DICKENS et al. (1973) erstmals strukturell aufgeklärt (Zellparameter siehe Tabelle 2.2.3).

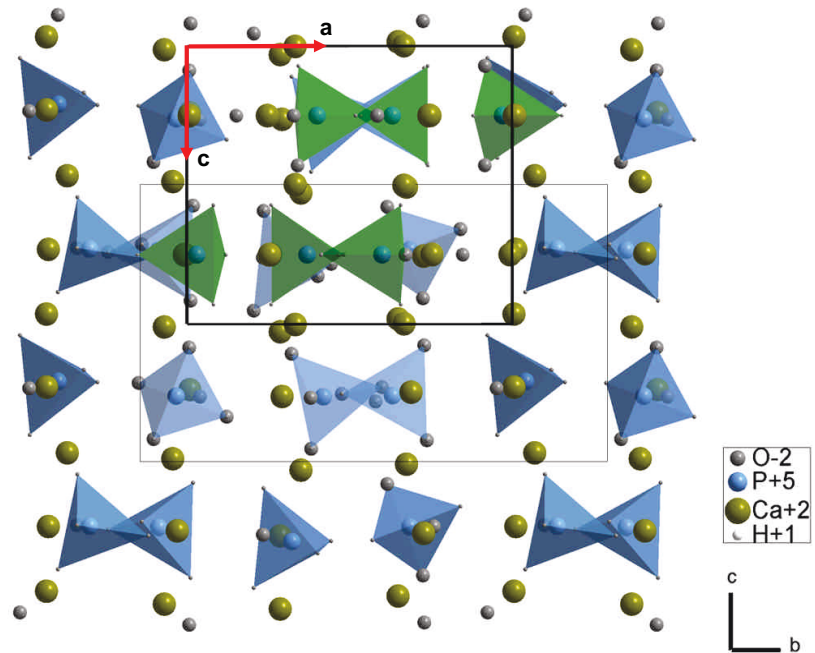
Die  $Ca^{2+}$ - und  $PO_4^{3-}$ -Ionen sind hierbei in insgesamt 4 Schichten senkrecht zur  $b$ -Achse angeordnet. Jede dieser Schichten enthält jeweils zwei Kation-Anion Reihen ( $\dots Ca-PO_4-Ca-PO_4 \dots$ ) und eine Kation Reihe ( $\dots Ca-Ca-Ca-Ca \dots$ ), die in Richtung der  $a$ -Achse verlaufen (Abbildung 2.2.7). Die Anordnung dieser Reihen korrespondiert dabei eng mit der Glaserit-Struktur (GOSSNER 1928).

Zwei benachbarte Schichten bilden zusammen wiederum eine Schicht, die mit der Apatitstruktur (Tabelle 2.2.2) sowie den „Apatit-Schichten“ in der OCP-Struktur korrespondiert. Die parallel zur  $a$ -Achse verlaufenden Kation- und Kation-Anion-Schichten der TetCP-Struktur verlaufen, übertragen in die HAp Struktur, parallel zur  $c$ -Achse. Die Darstellung in Abbildung 2.2.8 zeigt die HAp Elementarzelle projiziert in die TetCP Struktur

Ebenso wie im Falle des OCP und HAp kann auch TetCP eine Vielzahl von Substituenten enthalten. Isostrukturelle Komponenten mit der allgemeinen Formel  $M_4(XO_4)_2O$ , können auf der *M*-Position z.B. *Ca*, *Sr* oder *Ba*, sowie auf der *X*-Position *P*, *V* oder *As* enthalten (BAUER et al. 1965).



**Abbildung 2.2.7**  
TetCP-Struktur, Projektion in die *ab*-Ebene



**Abbildung 2.2.8**  
TetCP-Struktur (Elementarzelle dünn in der Mitte), Projektion in die  $bc$ -Ebene. Die korrespondierende HAp Subzelle (als Projektion in die  $ac$ -Ebene) ist mit grünen  $PO_4$ -Tetraedern oben dargestellt).

**Tabelle 2.2.2**  
Verwandtschaft zwischen den Gitterparametern von TetCP und HAp

	TetCP		HAp
$a$	7.023	$c$	6.881
$b$	11.986	$d(100) \times 3/2$	12.233
$c$	9.473	$a$	9.417
$\alpha$	$90^\circ$	$\gamma-30^\circ$	$90^\circ$
$\beta$	$90.90^\circ$	$\beta$	$90^\circ$
$\gamma$	$90^\circ$	$\alpha$	$90^\circ$

## 2.2.2 Strukturen des Glaserit Typs

Das Mineral Glaserit ( $K_3Na(SO_4)_2$ ) (GOSSNER 1928) besitzt eine kristallchemisch bedeutende Struktur, die in der Literatur sehr häufig herangezogen wird um insbesondere isotype Phosphat-, Silicat- und Sulfat-Strukturen kristallographisch zu beschreiben (MOORE 1981). In der Glaserit Struktur sind die Kationen und Anionen in zwei unterschiedlichen, sehr stabil gebundenen Reihen hexagonal angeordnet. Eine dieser Reihen (Typ I) enthält nur Kationen ( $Na^+$ ,  $K^+$ ), die andere (Typ II) enthält sowohl Kationen als auch Anionen ( $K^+$ ,  $SO_4^{2-}$ ). Jede Typ I Reihe wird von sechs Typ II Reihen koordiniert und umgekehrt jede Typ II Reihe von jeweils einer des Typs I und einer des Typs II. Die Glaserit Struktur besitzt darüber hinaus ein Kation-Anion Verhältnis von 2:1. Diesbezügliche Abweichungen bei isotypen Strukturen lassen sich im Falle des Tricalciumphosphates (Kation-Anion Verhältnis 3:2) durch unterschiedliche Besetzungen innerhalb der Reihen erklären.

Tricalciumphosphat ( $Ca_3(PO_4)_2$ ) wurde 1940 als Whitlockit von FRONDEL (1941) zum ersten Mal beschrieben. Auf Grund struktureller Unterschiede, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, ist es jedoch zweckmäßig, nur dann nach GOPAL et. al. (1974) und CALVO et al. (1975) von Whitlockit zu sprechen, wenn  $Ca^{2+}$  in der  $\beta$ -TCP Struktur ganz oder teilweise durch  $Mg^{2+}$  als strukturell dominantes Element ersetzt wurde. Aus diesem Grund geht die korrekte und bis heute akzeptierte erste Strukturlösung des  $\beta$ -TCP und damit des allgemeinen TCP auf DICKENS et. al. (1974) und SCHROEDER et. al. (1977) zurück. In der Natur kommt Tricalciumphosphat im Wesentlichen in Form von  $\beta$ -TCP ( $\beta$ - $Ca_3(PO_4)_2$ ) vor. Ähnlich wie Apatit, nur sehr viel seltener, erscheint es als akzessorischer Gemengteil in Magmatiten. Ebenfalls natürlich vorkommend existiert  $\beta$ -TCP in Form von pathologisch kariöser Zahnschmelzsubstanz, entstanden durch Reaktion des Zahnschmelzes (Apatit) mit dem häufig sauren Milieu des Mund- und Rachenraumes.

Die Bildung der bisher bekannten TCP-Modifikationen  $\beta$ -,  $\alpha$ - und  $\bar{\alpha}$ -TCP sind abhängig von Druck und Temperatur. Die bei Raumtemperatur stabile  $\beta$ -Modifikation geht oberhalb 1120°C bis 1470°C in die bei Raumtemperatur metastabile  $\alpha$ -Modifikation über. Bei Temperaturen über 1470°C bis zum Schmelzpunkt bei 1756°C wird die  $\bar{\alpha}$ -Modifikation

gebildet. Unter hohem Druck entsteht unabhängig von der Temperatur ausschließlich die  $\beta$ -Modifikation.

Im Gegensatz zum Apatit basieren die Kenntnisse über Tricalciumphosphate auf Arbeiten von nur sehr wenigen Autoren.

Analog zum Apatit, wenn auch bei weitem nicht so vielfältig, ist auch in dieser Struktur isomorpher Ersatz möglich. Am häufigsten wird  $Ca^{2+}$  durch  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  und  $Mg^{2+}$  ersetzt,  $P^{5+}$  kann z.B. gegen  $V^{5+}$ ,  $Si^{4+}$ ,  $As^{5+}$  oder  $S^{6+}$  ausgetauscht werden.

Stöchiometrisch zusammengesetzter TCP besteht bei einem  $CaO/P_2O_5$  -Verhältnis von 1.5:1 aus 38.8 Gew.% Ca, 19.9 Gew.% P und 41.3 Gew.% O.

## Struktur des TCP

Wie erwähnt geht die korrekte Strukturklärung des  $\beta$ -TCP auf DICKENS et. al. (1974) und SCHROEDER et. al. (1977) zurück. Die Strukturklärung des für die Untersuchungen in dieser Arbeit ebenfalls relevanten  $\alpha$ -TCP wurde von MATHEW et. al. (1977) durchgeführt. Entsprechende Gitterparameter sind Tabelle 2.2.3 zu entnehmen.

TCP besitzt eine komplexe Struktur aus leicht verzerrten  $PO_4^{3-}$ -Tetraedern, die mit unterschiedlich angeordneten  $CaO_5^{8-}$ - und  $CaO_6^{10-}$ - Polyedern verknüpft sind.

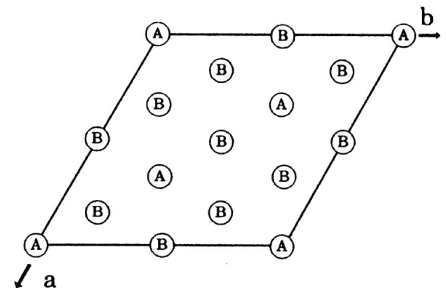
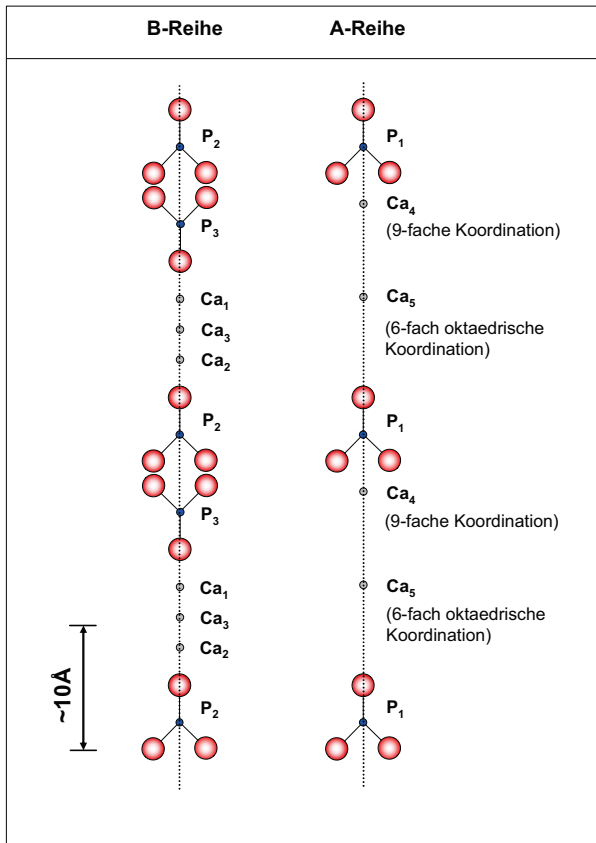
## $\beta$ -TCP

Die Struktur des  $\beta$ -TCP lässt sich am einfachsten analog zur Glaserit Struktur anhand eines Säulenmodells erklären (Abbildungen 2.2.9 und 2.2.10). Hierbei geht man von zwei unterschiedlich zusammengesetzten Reihen aus, die senkrecht zur  $ab$ -Ebene in Richtung der  $c$ -Achse verlaufen. Die Elementarzelle enthält 3A- (Typ I) und 9B-Reihen (Typ II) folgender Zusammensetzung:

B-Reihe:  $\cdots PQ(2) - Ca(2) - Ca(3) - Ca(1) - PO_4(3) - PO_4(2) \cdots$

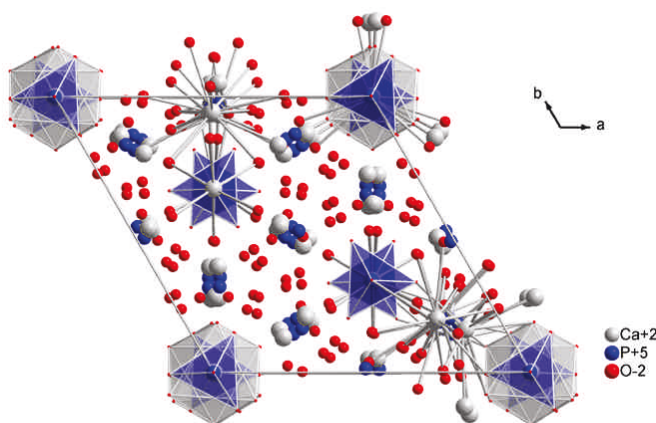
A-Reihe:  $\cdots PQ(1) - \text{-----} Ca(5) - \text{-----} Ca(4) - \text{--} PO_4(1) \cdots$

Hierbei sind die Ca(1)- und Ca(2)-Ionen jeweils 10-fach von O-Atomen koordiniert. Daneben wird das Ca(4) -Ion 9-fach und das Ca(5) -Ion 6-fach oktaedrisch von O-Atomen koordiniert. Das zentrale  $\text{Ca}^{2+}$ -Ion (Ca(3)) der B-Reihe befindet sich in 12-facher Koordination.



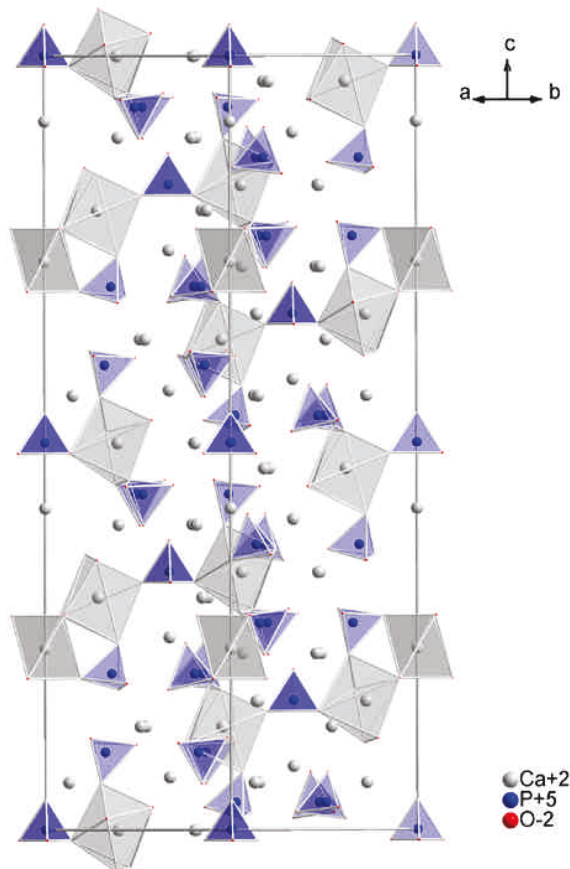
**Abbildung 2.2.9** (oben)  
Anordnung der A- und B-Reihen entlang der c-Achse der hexagonalen Elementarzelle ( $\beta$ -TCP). (aus ELLIOTT, 1994)

**Abbildung 2.2.10** (links)  
Zusammensetzung der A- und B-Reihen entlang der c-Achse der hexagonalen Elementarzelle ( $\beta$ -TCP)



**Abbildung 2.2.11**  
 $\beta$ -TCP-Struktur, Projektion in die ab-Ebene mit Darstellung der Konnektivität zur nächsten Nachbarschaft

In den Abbildungen 2.2.11 und 2.2.12 sind die Projektionen der Struktur in die relevanten Ebenen dargestellt, Abbildung 2.2.11 zeigt zudem die erweiterte Konnektivität innerhalb der Elementarzelle und zur nächsten Nachbarschaft.



**Abbildung 2.2.12**  
 $\beta$ -TCP-Struktur, Projektion  
 in die  $ac$ -Ebene um  $90^\circ$   
 gedreht – Darstellung des  
 Reihenaufbaus

## $\alpha$ -TCP

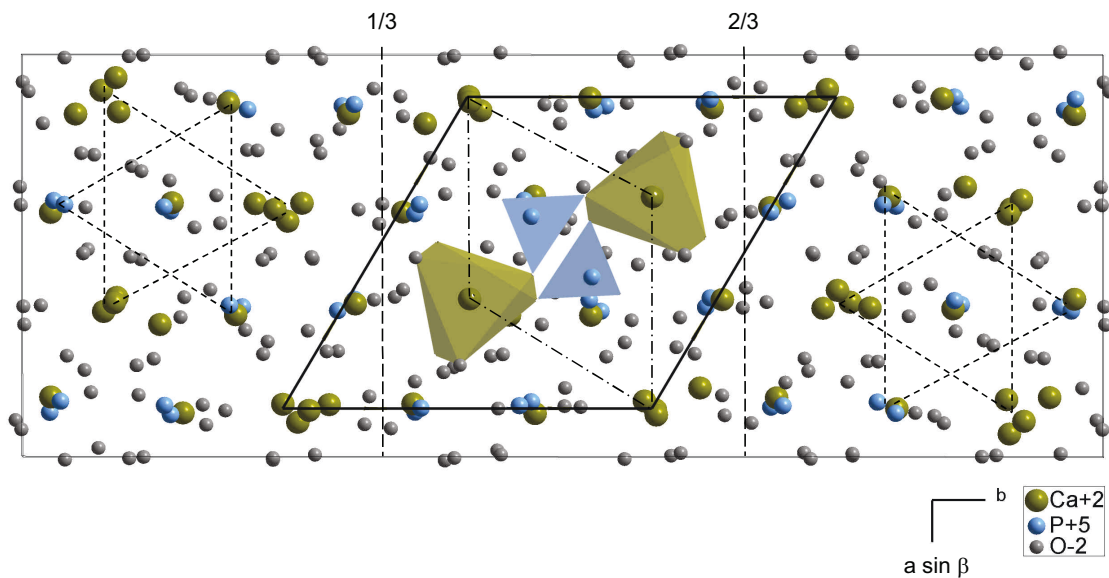
Analog zur  $\beta$ -TCP Struktur bietet sich auch hier in Anlehnung an die isotype Glaserit Struktur die Reduktion auf ein Säulenmodell an, in dem Reihen von  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{PO}_4^{3-}$ -Ionen parallel zur  $c$ -Achse verlaufen. Hierbei existieren reine Kation- und gemischte Anion-Kation-Reihen:

Kation Reihe:  $\cdots\text{Ca Ca Ca Ca}\cdots$

Anion-Kation Reihe:  $\cdots\text{PO}_4 \text{ Ca PO}_4 \otimes \text{PO}_4 \text{ Ca PO}_4 \otimes \text{PO}_4 \text{ Ca PO}_4\cdots$  ( $\otimes$  = Leerstelle)

Jede Kation Reihe ist von 6 gemischten Anion-Kation Reihen umgeben, die wiederum jede für sich abwechselnd von Kation- sowie von Anion-Kation-Reihen koordiniert werden. Die Anordnung dieser Reihen führt zu einer pseudo-hexagonalen Form. Abbildung 2.2.13 zeigt, dass jede Anion-Kation Reihe von jeweils 3 Kation- und 3 Anion-Kation Reihen umgeben wird (dargestellt durch die sternförmige Markierung oben links und unten rechts in der Elementarzelle). Darüber hinaus enthält die  $\alpha$ -TCP Struktur auch einen Bereich, der sehr eng mit der HAp Struktur korrespondiert. Die entsprechende HAp Subzelle ist im Zentrum der Elementarzelle dargestellt, wobei folgende korrespondierenden Merkmale existieren:

Kation-Reihe $K_1$	$\cong$	$\text{OH}^-$ der HAp-Struktur
Kation-Reihe $K_2$	$\cong$	Ca(1) der HAp-Struktur
Anion-Kation-Reihe $K_{A1}$	$\cong$	$\text{PO}_4^{3-}$ der HAp-Struktur
Anion-Kation-Reihe $K_{A2}$	$\cong$	Ca(2) der HAp-Struktur



**Abbildung 2.2.13**

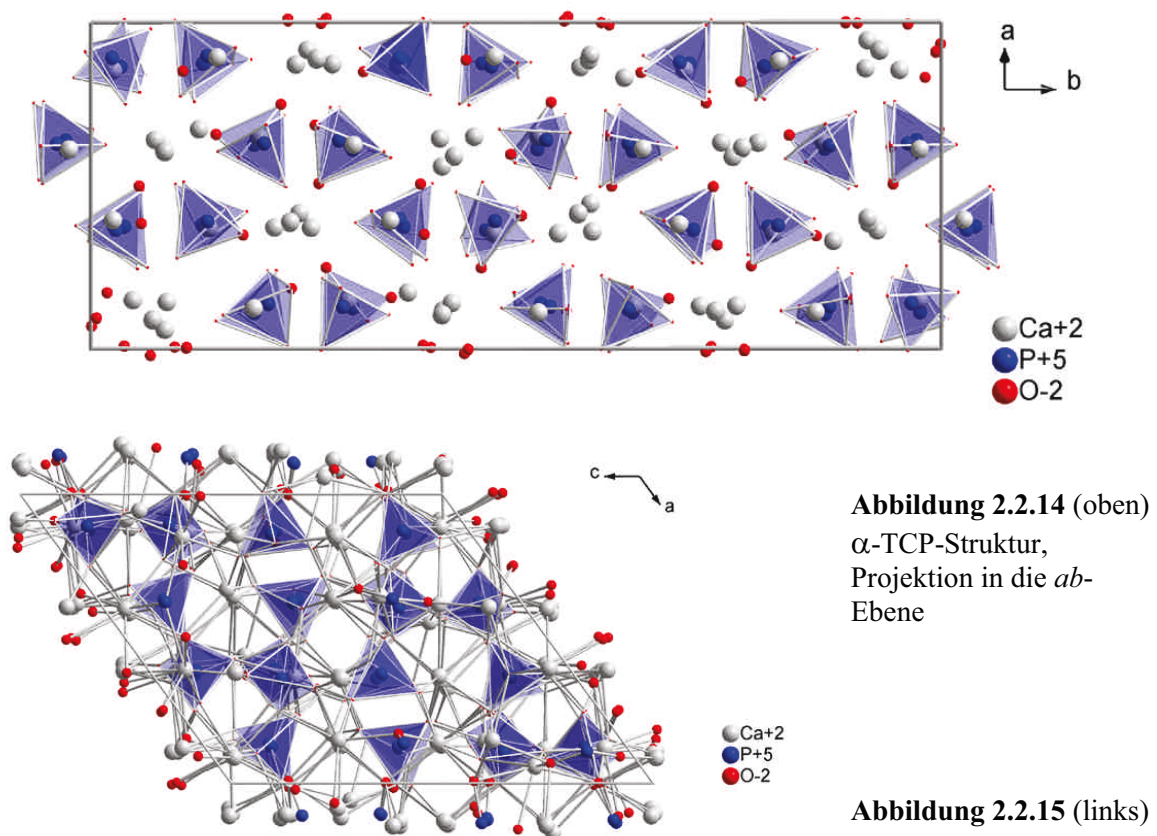
$\alpha$ -TCP-Struktur (Projektion in die (001)-Ebene). Die durchgezogene Linie umschließt den mit der HAp-Struktur korrespondierenden Teil der  $\alpha$ -TCP-Elementarzelle. Die Strichpunkt-Linie zeigt den mit der Glaserit Struktur korrespondierenden Bereich. Links oben und rechts unten sind jeweils mit Strich-Linien die Regionen verdeutlicht, in denen eine Kation-Reihe von jeweils 6 gemischten Anion-Kation Reihen koordiniert ist.



Die Abbildungen 2.2.14 und 2.2.15 zeigen die Darstellung der  $\alpha$ -TCP Struktur in den jeweiligen Projektionsebenen.

Der Hauptunterschied zur  $\beta$ -TCP-Struktur besteht darin, dass in der  $\beta$ -Modifikation keine reinen Kation-Reihen existieren sowie in der größeren Anzahl von Leerstellen innerhalb der  $\alpha$ -TCP-Struktur.

Aus der Tatsache, dass  $\alpha$ -TCP ein Volumen von  $180 \text{ \AA}^3$  pro Formeleinheit besitzt,  $\beta$ -TCP dagegen nur  $168 \text{ \AA}^3$ , lässt sich ableiten, dass die  $\alpha$ -TCP Struktur lockerer gepackt sein muss und somit eine größere Gitterenergie besitzt. Dies korreliert wiederum mit der Tatsache, dass  $\alpha$ -TCP die Hoch-Temperatur Modifikation des  $\beta$ -TCP ist und in wässriger Lösung eine höhere Löslichkeit bei gleicher Zusammensetzung besitzt. Die Struktur des  $\bar{\alpha}$ -TCP konnte, soweit bekannt, bisher nur ansatzweise gelöst werden.



**Abbildung 2.2.14** (oben)  
 $\alpha$ -TCP-Struktur,  
 Projektion in die  $ab$ -  
 Ebene

**Abbildung 2.2.15** (links)  
 $\alpha$ -TCP-Struktur,  
 Projektion in die  $ac$ -  
 Ebene

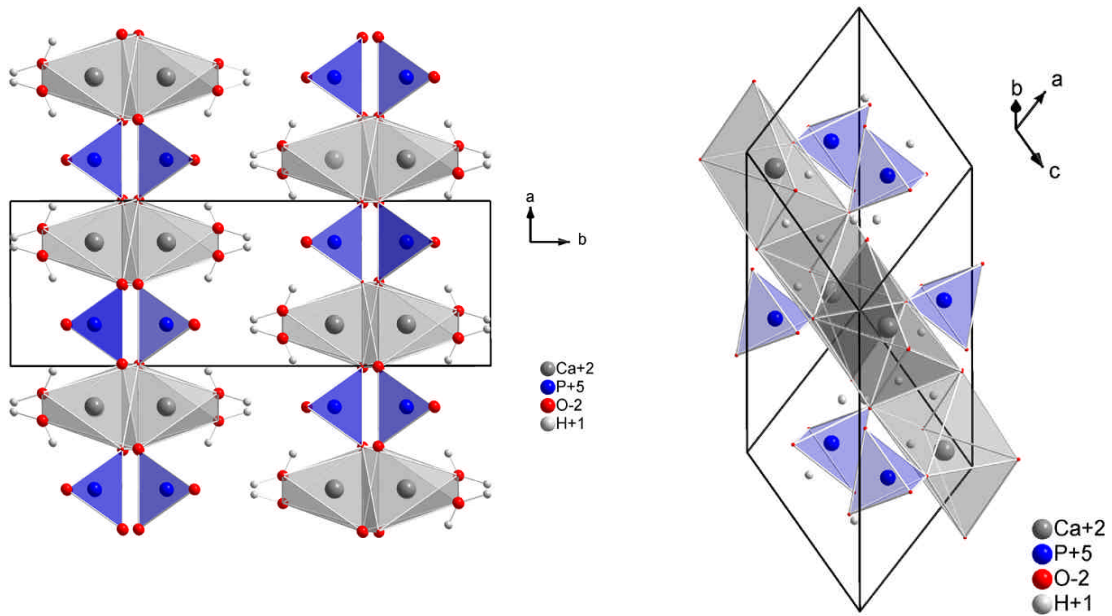
### 2.2.3 Ca-PO<sub>4</sub>-Schicht Strukturen

#### Dicalcium Phosphat Dihydrat (Brushit)

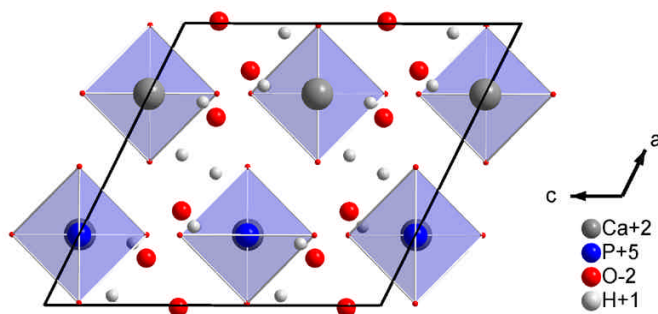
Brushit (CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, DCPD) kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe *Ia* (Strukturdaten siehe Tabelle 2.2.3). Die Kristallstruktur wurde erstmals von BEEVERS et al. (1958) gelöst und von CURRY et al. (1971) mit Hilfe von Neutronenbeugungsdaten verfeinert.

Die strukturell dominierenden Formen sind linear verlaufende Ketten parallel zur (010) Ebene, die durch Verknüpfung gegenüberliegender Ecken der HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>-Ionen über Ca<sup>2+</sup>-Ionen gebildet werden. Die Wassermoleküle sind an die Ca<sup>2+</sup>-Ionen gebunden und befinden sich zwischen diesen Schichten.

Die Packung der Ca-HPO<sub>4</sub> Schichten äußert sich in Form pseudohexagonal angeordneter Ca- und / oder PO<sub>4</sub>-Reihen, die wiederum in enger Verwandtschaft zur Glaserit Struktur stehen. Die Ca-HPO<sub>4</sub>-Ketten sind dabei exakt entlang der b-Achse übereinander gestapelt. Innerhalb einer Schicht wechseln sich jeweils HPO<sub>4</sub>-Gruppen und Ca<sup>2+</sup>-Ionen in der Stapelung ab. Zwischen den HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>-Ionen und Ca<sup>2+</sup>-Ionen benachbarter Schichten existieren keine direkten Bindungen. Auf Grund der pseudohexagonalen Anordnung der HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Ionen könnte diese Struktur potenziell auch in die Gruppe der Strukturen des Glaserit Typs aufgenommen werden. Die Abbildungen 2.2.16 - 2.2.18 zeigen die zur Übersicht notwendigen Projektionen in die entsprechenden Ebenen.



**Abbildung 2.2.16** (oben)  
DCPD-Struktur, Projektion zunächst in die  $ab$ -Ebene, danach Drehung um  $b$  ( $55^\circ$ ) und jeweils  $52^\circ$  um  $a$  und  $c$ .



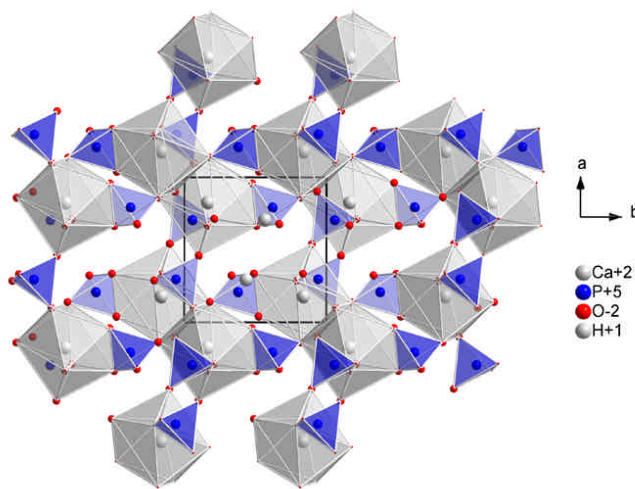
**Abbildung 2.2.17** (links oben)  
Projektion der DCPD-Struktur in die  $ab$ -Ebene

**Abbildung 2.2.18** (links unten)  
Projektion der DCPD-Struktur in die  $ac$ -Ebene

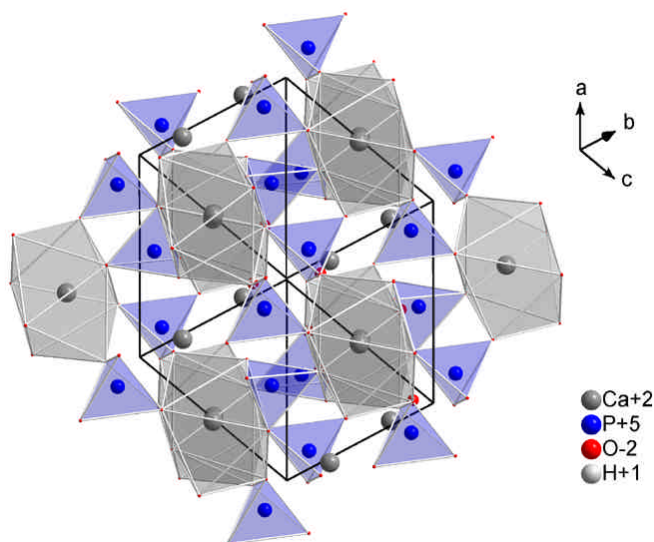
## Dicalcium Phosphat (Monetit)

Wasserfreies Dicalcium Phosphat ( $\text{CaHPO}_4$ , DCPA) kristallisiert triklin mit der Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Die Struktur wurde erstmals von DICKENS et al. (1972) gelöst (Gitterparameter siehe Tabelle 2.2.3).

Die Monetit Struktur wird von Anion-Kation Doppelketten (...Ca-PO<sub>4</sub>-Ca-PO<sub>4</sub>-Ca-PO<sub>4</sub>-Ca...) dominiert, die entlang der *a*-Achse verlaufen und in Richtung der *b*-Achse über Ca-O Bindungen miteinander verknüpft sind. Durch diese Verknüpfung entstehen verzerrte Schichten, die sich annähernd in der (001) Ebene befinden. Hierdurch entsteht wiederum eine weitere Schicht entlang der *c*-Achse. Die gesamte Struktur besteht somit aus einem dreidimensionalen Netzwerk von PO<sub>4</sub>-Tetraedern, die von den Ca<sup>2+</sup>-Ionen stabilisiert werden (siehe Abbildungen 2.2.19 und 2.2.20).



**Abbildung 2.2.19**  
Projektion der DCPA-Struktur in die *ab*-Ebene



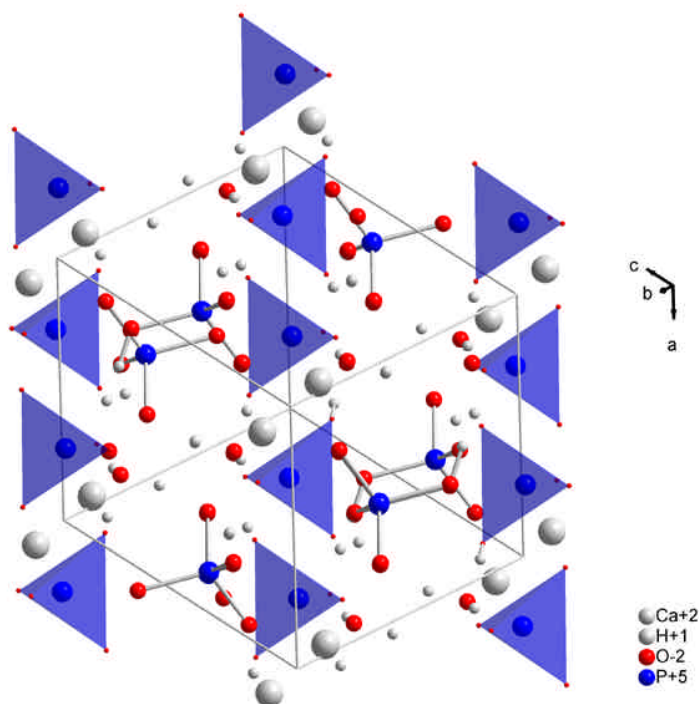
**Abbildung 2.2.20**  
Kristallstruktur von DCPA.  
Darstellung des 3-dim. Netzwerks aus PO<sub>4</sub>-Gruppen mit stabilisierenden Ca-O Polyedern

## Monocalcium Phosphat Monohydrat (MCPM)

MCPM ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) besitzt trikline Struktur mit der Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Die entsprechenden Zellparameter sind in Tabelle 2.2.3 aufgeführt. Die Struktur wurde erstmals von DICKENS et al. (1971) komplett aufgeklärt. Die Struktur des MCPM zeigt analog zu den  $\cdots\text{Ca}-\text{HPO}_4-\text{Ca}-\text{HPO}_4-\text{Ca}-\text{HPO}_4\cdots$  Ketten der DCPD Struktur das Auftreten ähnlicher Schichten der Zusammensetzung:



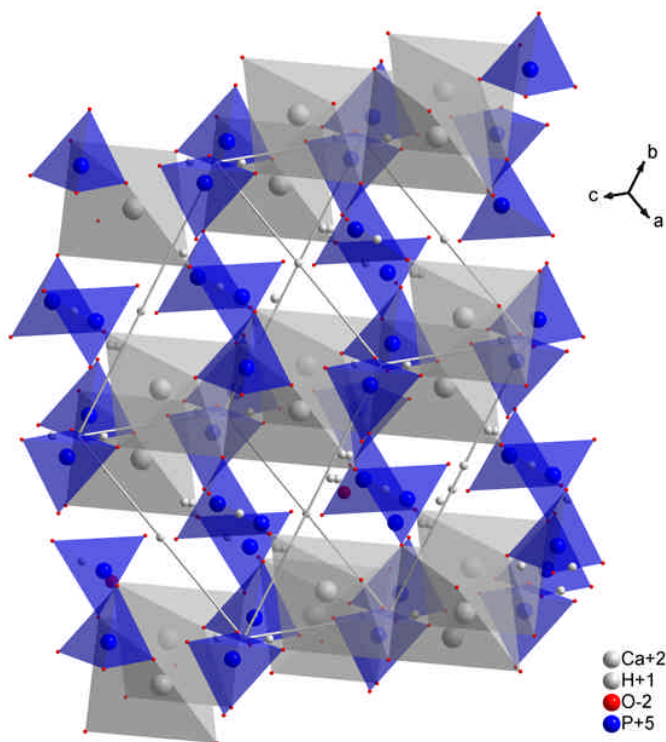
entlang der (010)-Ebene. Zwischen diesen  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)^+$  -Reihen befinden sich Schichten aus  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  -Ionen und Wassermolekülen (Abbildung 2.2.21).



**Abbildung 2.2.21**  
Kristallstruktur von MCPM.  
Darstellung der Schichtstruktur

## Monocalcium Phosphat (MCPA)

Die Struktur von MCPA wurde wie fast alle anderen Calciumorthophosphat-Strukturen von der Gruppe um Dickens, Schroeder, Mathew, Brown usw. gelöst (DICKENS et al. 1973). Wie MCPM besitzt auch MCPA triklin Symmetrie mit der Raumgruppe  $P\bar{1}$  (Zellparameter, siehe Tabelle 2.2.3). Unter mehreren Ansätzen zur Beschreibung der MCPA Struktur soll hier die in DICKENS et al. (1973) postulierte beschrieben werden. Hiernach besteht die Struktur aus protonierten  $\text{PO}_4$ -Gruppen, die in Schichten parallel zur (010) Ebene verlaufen. Diese Schichten werden einerseits durch Wasserstoffbrücken und andererseits durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen stabilisiert (Abbildung 2.2.22). Eine weitere Eigenschaft sind außerdem lange  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ -Ketten, die durch sehr stabile zentrierte O-H-O Wasserstoffbrücken-Bindungen zusammengehalten werden.



**Abbildung 2.2.22**

Kristallstruktur von MCPA,  
Darstellung der Schichtstruktur

**Tabelle 2.2.3**  
Strukturdaten zu den Calciumphosphaten

Struktur	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	Z	Sym.	Literatur
HAp (hex.)	9.432	9.432	6.881	90	90	120	2	$P6_3/m$	SUDARSANAN et al. (1969)
HAp (mkl.)	9.421	2a	6.881	90	90	120	4	$P2_1/b$	ELLIOTT et al. (1973)
OCP	19.692	9.523	6.835	90.15	92.54	108.65	2	$P\bar{1}$	MATHEW et al. (1988)
TetCP	7.023	11.986	9.473	90	90.90	90	4	$P2_1$	DICKENS et al. (1973 <sup>1</sup> )
$\beta$ -TCP	10.439	19.439	37.375	90	90	120	21	$R3c$	DICKENS et al. (1974)
$\alpha$ -TCP	12.887	27.280	15.219	90	126.20	90	24	$P2_1/a$	MATHEW et al. (1977)
DCPD	5.812	15.180	6.239	90	116.42	90	4	$Ia$	CURRY et al. (1971)
DCPA	6.910	6.627	6.998	96.34	103.82	88.33	4	$P\bar{1}$	DICKENS et al. (1972)
MCPM	5.626	11.889	6.473	98.63	118.26	83.44	2	$P\bar{1}$	DICKENS et al. (1971)
MCPA	7.558	8.253	5.550	109.87	93.68	109.15	2	$P\bar{1}$	DICKENS et al. (1973 <sup>2</sup> )

## 2.3 Thermodynamik und Kinetik der Hydrolyse von Calciumphosphaten

### 2.3.1 Löslichkeit

Die Löslichkeit und damit verbundene Prozesse wie Auflösung, Hydrolyse, Keimbildung und Phasenumwandlung gehören zu den mit Abstand bedeutendsten charakteristischen Eigenschaften von Calciumphosphaten. Diese Charakteristika spielen vor allem in biologischen Systemen eine zentrale Rolle. Biomineralisationsvorgänge im menschlichen Organismus wie zum Beispiel die Bildung und Resorption von Hartgewebebestandteilen sind im Wesentlichen geprägt von Stoffwechselprozessen. Diese sind neben Transportmechanismen in höchstem Maße von den Löslichkeitseigenschaften der relevanten Phasen abhängig.

Die Löslichkeit einer festen Substanz (z.B. eines Minerals) ist allgemein definiert als die Masse eines Feststoffes, die in einem Einheitsvolumen eines Lösemittels unter Standardbedingungen maximal gelöst werden kann. Als wichtigster Steuerparameter ist im Falle der Calciumphosphate der pH-Wert zu nennen, der die Löslichkeit um Größenordnungen ändern kann. Vor allem mit der Löslichkeit verbundene Prozesse an Oberflächen und Grenzflächen von Calciumphosphaten sind sehr komplex und bisher nur unzureichend beschrieben und verstanden.

Der Faktor, der die Löslichkeitseigenschaften von Calciumphosphaten primär bestimmt, ist das in den jeweiligen Verbindungen verwirklichte Verhältnis von Calcium zu Phosphor. In diesem Zusammenhang lassen sich die Calciumphosphate in drei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe, auch als saure Calciumphosphate bezeichnet, ist bei pH-Werten unter 5 stabil. Zu dieser Gruppe gehören die so genannten Monocalciumphosphate MCPA und MCPM sowie die Dicalciumphosphate DCPA und DCPD. Sie besitzen ein vergleichsweise niedriges Ca/P Verhältnis von 0.5 bis 1.



OCP,  $\alpha$ -/ $\beta$ -TCP und HAp sind im schwach sauren bis intermediär-alkalischen Bereich zwischen pH 5 und 11 stabil. Sie besitzen Ca/P Verhältnisse von 1.33 (OCP), 1.5 ( $\alpha$ -/ $\beta$ -TCP) und 1.4 bis 1.8 (HAp). TetCP ist das mit einem Ca/P-Verhältnis von 2.0 nur im alkalischen Bereich (pH 10-12) stabile Endglied der Calciumphosphate. Mit zunehmendem Calcium Gehalt überwiegt nach der Dissoziation in Lösung  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  und bewirkt so den alkalischen pH-Wert. Bei Calciumphosphaten mit niedrigem Ca/P Verhältnis überwiegt dagegen nach der Dissoziation die Bildung von Orthophosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) und bewirkt so einen niedrigen pH-Wert.

Grundlegende Arbeiten zu den Phasenbeziehungen im System  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$  wurden von BROWN et al. (1992, 1999) durchgeführt. Die für saure Calciumphosphate (MCPA, MCPM) notwendige Erweiterung des Systems auf das Dreistoffsystem  $\text{H}_3\text{PO}_4\text{-Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_2\text{O}$  erarbeiteten MARTIN et al. (1997) auf Basis von BROWN et al. (1992, 1999). Anhand dieser Arbeiten konnte gezeigt werden, dass sich Calciumphosphate bezüglich HAp in wässriger Lösung inkongruent lösen.

Beispielsweise besitzt Calciumarmer HAp mit einem Ca/P Verhältnis von 1.5-1.53 einen stabilen invarianten Punkt mit DCPA und einen metastabilen invarianten Punkt mit DCPD. Stöchiometrisch zusammengesetzter HAp weist dagegen keine invarianten Punkte mit DCPA bzw. DCPD auf. Die beginnende Auflösung von DCPA/DCPD führt zur Freisetzung von Calcium und Phosphat Ionen im Mol-Verhältnis von 1:1. Mit weiterer Auflösung tritt eine Sättigung der Lösung hinsichtlich HAp ein. Weil die Lösung hinsichtlich DCPA/DCPD jedoch untersättigt ist, erfolgt gleichzeitig die weitere Auflösung von DCPA/DCPD. Für die Phase HAp erfolgt dadurch eine Übersättigung der Lösung, was zur Keimbildung und Kristallisation dieser Phase führt. Die Ausfällung von HAp verringert das Ca/P Verhältnis in der Lösung auf Werte kleiner als 1. Schließlich wird ein invarianter Punkt zwischen HAp und DCPA/DCPD erreicht, die entsprechende Lösung ist dann an DCPA/DCPD gesättigt und es findet keine weitere Auflösung dieser Phasen statt. Der invariante Punkt zwischen HAp und DCPA ist stabil. Der resultierende invariante Punkt zwischen HAp und DCPD ist dagegen metastabil. Weil die Auflösung von DCPA/DCPD nicht zu einer gesättigten Lösung ohne Ausfällung einer zweiten Phase (HAp) führt, spricht man von einer inkongruenten Lösung von DCPA/DCPD hinsichtlich HAp. Invariante Punkte innerhalb einer Dreiphasen-Gleichgewichts-Paragenese beschränken den Zustand des Systems vollständig auf ein spezielles Ca/P Verhältnis. Der Prozess der inkongruenten Auflösung zusammen mit der Ausfällung von HAp lässt sich auf alle anderen Calciumphosphate erweitern.

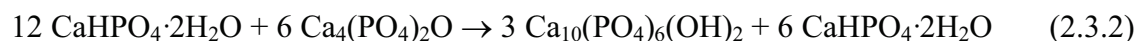
HAp als Produkt von Reaktionen in wässriger Lösung bei Temperaturen unter 100°C kann eine Vielzahl von Substituenten enthalten. Allerdings kann auch ohne Substitution eine Änderung der Zusammensetzung von HAp erreicht werden. Somit ist die kristallchemische Beziehung zwischen stöchiometrisch ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , Ca/P 1.67) und nicht-stöchiometrisch (z.B.  $\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ) zusammengesetztem HAp auf die Bildung von Leerstellen zurückzuführen. Diese entstehen sowohl auf einer der zehn möglichen Calcium Positionen, als auch auf einer der zwei möglichen Positionen der Hydroxylgruppen bei gleichzeitiger Protonierung einer der sechs Phosphatgruppen, wobei eine Hydrogenphosphat- ( $\text{HPO}_4^-$ ) Gruppe entsteht. Die auf diesem Wege möglichen Zusammensetzungen lassen sich mit Hilfe der folgenden Formel (2.3.1) systematisieren:



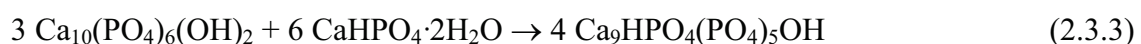
Auf Grund der Ausbildung von Leerstellen und der Trennung von P-O Bindungen besitzt nicht-stöchiometrisch zusammengesetzter Hydroxylapatit im Vergleich zu stöchiometrischem deutlich unterschiedliche Löslichkeitseigenschaften. So wurde von LIU et al. (1999) das Löslichkeitsprodukt für einen Calciumarmen HAp (CDHAp, Ca/P = 1.5) mit  $\sim 85$ , das eines stöchiometrischen dagegen mit  $\sim 100$  angegeben. FULMER et al. (1998) und MARTIN et al. (1997) konnten zeigen, dass sich bei einem Ca/P Verhältnis einer Mischung von 1.5 nur CDHAp statt stöchiometrisch zusammengesetztem HAp bildet.

Folgendes Beispiel soll die Entstehung von nicht-stöchiometrischem HAp als stabiles Endprodukt belegen. In diesem Zusammenhang soll als Beispiel die Reaktion von DCPA/DCPD mit TetCP gemäß den Gleichungen (2.3.2) und (2.3.3) angeführt werden, wobei als Resultat CDHAp entsteht (BROWN et al. 1992, 1997):

1. Schritt:



2. Schritt:



Falls nicht-stöchiometrisch zusammengesetzter HAp metastabil wäre, würde das Prinzip der Minimierung der freien Energie seine Bildung gemäß Gleichung 2.3 ausschließen. Obwohl die Löslichkeit solcher Phasen höher ist als die von stöchiometrischem HAp, handelt es sich jedoch bei nicht-stöchiometrisch zusammengesetztem HAp um eine Gleichgewichtsphase.

Entsprechende Untersuchungen wurden diesbezüglich an TCP (insbesondere  $\alpha$ -TCP) (YUBAO et al. 1997, DURUCAN et al. 2000, DURUCAN et al. 2002), an TetCP (MARTIN et al. 1993, MATSUYA et al. 1996, MATSUYA et al. 2000)) und an OCP (GRAHAM et al. 1996) durchgeführt. Hierbei wurde neben den grundlegenden Mechanismen der Einfluss der Reaktionskinetik und spezieller Parameter untersucht. Bei diesen handelt es sich um Syntheseparameter, Oberflächen- und Partikeleigenschaften sowie der Variation der Temperatur, der pH-Werte und der Mischungsverhältnisse.

Als Gemeinsamkeit aller Calciumphosphate kann die Eigenschaft angeführt werden, dass sie durch Reaktion mit wässriger Lösung unter geeigneten Bedingungen (~pH 6-11) stets HAp oder CDHAp bilden. Thermodynamische Daten, insbesondere die Löslichkeitsprodukte für die entsprechenden Reaktionen, wurden von LIU et al. (1999), CHOW (1991<sup>1</sup>, 1991<sup>2</sup>), FERNANDEZ et al. (1999), MCDOWELL et al. (1971, 1977), IJIMA et al. (1997), GREGORY et al. (1970, 1974), TUNG et al. (1988), FOWLER et al. (1986), MORENO et al. (1977) und MATSUYA et al. (1996) analysiert (siehe Anhang Tabelle A.1) und z.B. in CHOW (2001<sup>1</sup>) ausführlich diskutiert. JAYNES et al. (1999) untersuchten zudem die Löslichkeit von Calciumphosphaten in Langzeitversuchen bis zu 6 Monaten, lieferten Messwerte für die Ionenaktivität in Lösungen (vgl. Anhang Tabelle A.1) und diskutierten diese im Vergleich zu Literaturwerten.

### 2.3.2 Oberflächen und Grenzflächen

Die Bereitstellung von Oberflächen, ihre Größe, ihr Zustand (Realstruktur) und die komplexen Vorgänge, die an den entsprechenden Grenzflächen (Feststoff/Lösungsphase, Lösungsphase/Luft) ablaufen, beeinflussen die Eigenschaften der Löslichkeit fester Stoffe und somit auch der Calciumphosphate entscheidend. Im Rahmen dieser Arbeit soll zunächst ein Überblick über die relevanten Grundlagen gegeben werden. Darüber hinaus sei auf die Arbeit von TUNG et al. (2001) verwiesen, die zu diesem Thema eine weiterführende ausführliche Übersicht zur Grenzflächentheorie insbesondere in Hinblick

auf Calciumphosphate geben. In diesem Zusammenhang wird besonders die Oberflächenladungsverteilung, Kristallisation und Grenzflächenenergie, Adsorption und Ionenaustausch sowie speziell die Adsorption von Aminosäuren, Proteinen, Makromolekülen und Mikroorganismen herausgearbeitet.

An der Grenzfläche zweier Phasen kommt es auf Grund von Ladungsverschiebungen zur Ausbildung einer doppelten Schicht von Ladungsträgern. Die Bildung einer derartigen elektrochemischen Doppelschicht (EDS) wurde erstmals von Hermann von Helmholtz 1879 postuliert (HELMHOLTZ 1879). Nach seiner Vorstellung bildet sich gegenüber der an die Oberfläche der festen Phase gebundenen Ladungsschicht in der Lösung eine aus Ionen entgegengesetzter Ladung bestehende elektrische Schicht aus. Bei ebenen Oberflächen kann eine solche Doppelschicht als Plattenkondensator von geringer Dicke  $\delta$  (Abstand der Kondensatorplatten) angesehen werden. Hierbei entspricht der Quotient aus der Kapazität (C) und der Fläche (A) dem Ausdruck  $\delta/\epsilon$ . Der Potenzi sprung zwischen beiden Schichten ergibt sich aus Gleichung (2.3.4).

$$\phi_o = \sigma_o \frac{\delta}{\epsilon} \quad (2.3.4)$$

$\phi_o$	Potenzialsprung
$\sigma_o$	Flächenladungsdichte
$\delta$	Dicke der Doppelschicht
$\epsilon$	Dielektrizitätskonstante (DK) des Mediums

Durch GOUY (1910) und CHAPMAN (1913) wurde diese Theorie in der Hinsicht erweitert, dass sich die Doppelschicht tiefer in die Lösungsphase hinein erstreckt. Eine derartige Doppelschicht wird als diffuse Doppelschicht bezeichnet. Sie entsteht durch Einwirkung zweier entgegengesetzt gerichteter Einflüsse. Während die elektrischen Kräfte bestrebt sind, eine Doppelschicht im Sinne der Helmholtz'schen Vorstellung auszubilden, wirkt die molekulare Wärmebewegung umgekehrt im Sinne einer gleichmäßigen Verteilung der Ionen in der gesamten Lösung. Die Ionen, die die Ladung der festen Phase kompensieren, befinden sich dann nicht in einer Fläche in der Nähe der Oberfläche sondern verteilen sich mit stetig abnehmender Dichte zum Lösungsinnen hin. Durch diese Anordnung ändert sich der Potenzialverlauf in der Nähe der Oberfläche. An der Stelle des Potenzi sprungs zwischen der festen Phase und der Lösung tritt ein allmählicher Potenzialabfall auf, der

soweit reicht wie die diffuse Doppelschicht. Auch nach dieser Theorie kann die diffuse Doppelschicht wie oben beschrieben als Plattenkondensator aufgefasst werden. Aus Gleichung (2.3.5) ergibt sich näherungsweise folgender Zusammenhang:

$$\frac{\varepsilon}{a} = F \left( \frac{2\varepsilon \kappa c_{\infty}}{RT} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.3.5)$$

F Faraday-Konstante ( $9.64 \times 10^4$  C/mol)

R Gaskonstante (8.31 J/K·mol)

$c_{\infty}$  Konzentration des Elektrolyten im Inneren der Lösung

Der Nachteil dieser bisherigen Vorstellungen besteht darin, dass die beteiligten Ionen als punktförmig betrachtet werden. Mit der Voraussetzung einer stetigen Ladungsverteilung wird auch zugelassen, dass sich die Ionen der Oberfläche auf weniger als 0.1nm (1Å) nähern, was im Bereich von Bindungsabständen im Kristallgitter liegt und daher in der Realität nicht möglich ist. Außerdem ist die Dielektrizitätskonstante (DK) für die direkt an der Oberfläche befindlichen Ionen nicht mit der DK ( $\varepsilon$ ) des Dispersionsmittels identisch. Diese Mängel wurden weitgehend durch STERN (1924) beseitigt, indem er quasi eine Kombination aus den bisher beschriebenen Theorien von Helmholtz und Gouy/Chapman entwickelte. Die Oberflächenladung  $Q_0$  der festen Phase wird auf der Seite der Lösung durch einen Überschuss an entgegengesetzt gleich großer Ladung kompensiert. Diese ist auf zwei Schichten verteilt, von denen die eine durch eine Fläche im Abstand  $r_l - r_p$  (mit  $r_l$  = Radius des unhydrierten Kerns und  $r_p$  = Teilchenradius) von der Oberfläche gebildet wird (Ladung  $Q_1$ ), während sich die andere diffus in die Lösung ausbreitet (Ladung  $Q_2$ ). Damit ergibt sich folgende Gleichung (2.3.6):

$$Q_0 = - (Q_1 + Q_2) \quad (2.3.6)$$

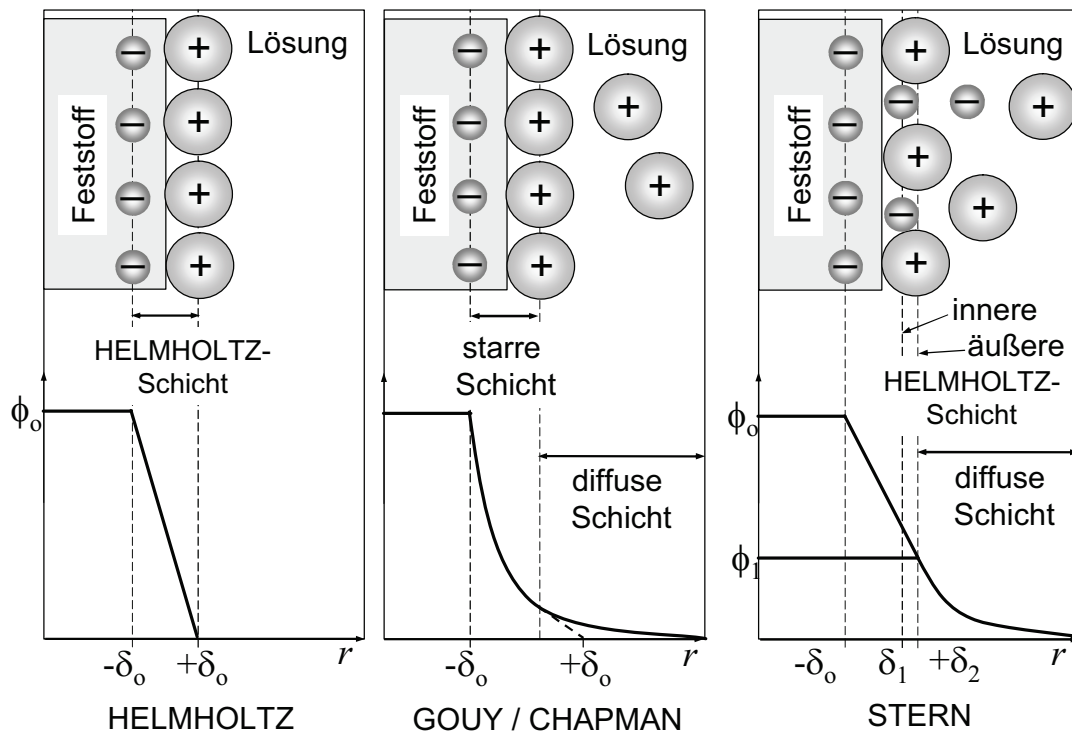
In gleicher Weise muss die gesamte Potenzialdifferenz zwischen der Oberfläche der festen Phase und dem Inneren der Lösung in zwei Teile zerlegt werden. Zwischen der Grenzfläche der festen Phase und der Lösung erfolgt zunächst ein starker Potenzialabfall von  $\phi_0$  auf einen bestimmten Wert  $\phi_l$ , der in größeren Entfernungen stetig bis auf Null

absinkt. Die Potenzialverteilung im Phasengrenzgebiet in Abhängigkeit von der Entfernung  $r$  von der Feststoffoberfläche nach den Vorstellungen von Helmholtz, Gouy/Chapman und Stern ist in Abbildung (2.3.1) dargestellt.

Zur quantitativen Beschreibung der Verteilung der Ladungen in der Stern'schen Doppelschicht müssen die Flächenladungsdichte  $\sigma_1 = Q_1/A$  und die Raumladungsdichte  $\rho_2$  der diffusen Schicht gemäß Gleichung (2.3.7) ausgedrückt werden.

$$Q_2 = \int \rho_2 \cdot dV \quad (2.3.7)$$

Aus der Gesamtladung  $Q_2$  der letzteren kann eine damit äquivalente Flächenladung  $\sigma_2(r)$  berechnet werden. Diese hätte bei Anordnung auf einer fiktiven Kugelfläche  $r = \text{const.}$  ( $r > r_1$ ) die gleiche Wirkung wie die gesamte diffuse Schicht.



**Abbildung 2.3.1**

Szenarien von elektrochemischen Doppelschichten nach HELMHOLTZ, GOUY/CHAPMAN und STERN (modifiziert nach ATKINS (1998), VOGEL (1995) und SCHLÜßLER et al. (1989))

Die Oberflächenladung von festen Phasen bzw. Partikeln kann durch die drei folgenden prinzipiell unterschiedlichen Mechanismen entstehen:

- Aufbau einer Oberflächenladung durch chemische Reaktionen, wodurch die funktionellen Gruppen der Partikel (-OH, -COOH usw.) beeinflusst werden. Die Ladung der Partikeloberflächen ist abhängig vom Ionisierungsgrad der Oberfläche und somit vom pH Wert der Lösung (z.B. für Metall-Oxide und Metall-Hydroxide). Die Ladung ist entsprechend positiv für niedrige pH Werte und negativ für hohe pH Werte (AZZAM 1993, CERDA 1987, KRAEPIEL et al. 1998).
- Permanente Ladung der Oberfläche durch isomorphe jedoch nicht ladungsgleiche Substitution z.B. Al durch Mg oder Ca durch K. Zahlreiche Tonminerale sind Beispiele für diesen Typ der Oberflächenladung (SCHEFFER et al. 1989).
- Oberflächenladung durch „Adsorption“ einer hydrophoben Spezies oder eines oberflächenaktiven Ions (z.B. Sorption von Tensiden). Der Adsorptionsmechanismus kann durch Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophobe Bindungen oder Van-der-Waals Wechselwirkungen hervorgerufen werden (STUMM et al. 1996).

Verglichen mit den Oxiden von z.B. Aluminium, Silizium oder Titan werden die Bildung und die Eigenschaften der Oberflächenladung bzw. der Ladungsverteilung bei Calciumphosphaten von deutlich mehr Parametern und Mechanismen beeinflusst. Im Falle der Calciumphosphate ist der Aufbau der Oberflächenladung ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Lösungseigenschaften wie zum Beispiel der Konzentration von  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  oder  $\text{OH}^-$ -Ionen. Diese bestimmen entweder direkt das Potenzial oder beeinflussen es durch Verschiebung des chemischen Gleichgewichts in der Lösung bei gleichzeitiger Änderung der Konzentration anderer potenzialbestimmender Ionen (CHANDER et al. 1982, SOMASUNDARAN et al. 1984).

Bei niedrigen pH Werten ist die HAp Oberfläche stärker positiv geladen als bei hohen, was an den potenzialbestimmenden  $\text{H}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen liegt, wogegen die  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ -Spezies praktisch inaktiv ist. Im oberen pH Bereich bestimmen dagegen verstärkt  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , und  $\text{PO}_4^{3-}$ -Ionen das Potenzial. Die Ladung der HAp Oberfläche wird stärker negativ, wenn z.B. Fluorid-Ionen adsorbiert werden bzw. sich Fluorapatit (FAp) bildet. Sie wird hingegen stärker positiv geladen, wenn sich  $\text{CaF}_2$  bildet (TUNG et al. 1983<sup>1</sup>; 1983<sup>2</sup>). Dies

liegt daran, dass Fluorid-Ionen in diesem Fall potenzialbestimmend wirken und der isoelektrische Punkt für FAp niedriger, der für  $\text{CaF}_2$  hingegen auf höherem Niveau liegt als der von HAp.

Der isoelektrische Punkt oder „point of zero charge“ (PZC) ist definiert als der pH Wert, bei dem die Oberflächenladung Null ist. Von CHANDER et al. (1982) gemessene Größen des PZC für unterschiedliche Hydroxylapatite bewegen sich im pH Bereich von 6.4-8.5, für verschiedene Fluorapatite von 4.5-6.9. Schwankungen sind hierbei auf geringe Verunreinigungen, Unterschiede im Ca/P Verhältnis, sowie auf Gitterdefekte zurückzuführen.

### 2.3.3 Grundlagen der Transportkinetik

In sehr stark verdünnten Lösungen, also unter nahezu idealen Bedingungen, kann man für chemische Reaktionen davon ausgehen, dass sich die Konzentrationen der Stoffe in allen Teilen des Gemisches gleichmäßig ändern. Schnelle Reaktionen, wie Ionenrekombination oder solche in heterogenen Systemen z.B. an Festkörperoberflächen, können jedoch einen lokalen Verbrauch von Ausgangsstoffen hervorrufen. Auf diese Weise kann für den zeitlichen Ablauf einer Reaktion der Stofftransport durch Diffusionsprozesse bestimmend werden.

Unterscheiden sich in einzelnen Systembestandteilen die Zustandsvariablen wie Temperatur oder Konzentration, so sind auch die chemischen Potenziale ortsabhängig. Ein Gefälle des chemischen Potentials ruft Ausgleichsvorgänge hervor. Schließt man hierbei zunächst chemische Reaktionen aus, so bestehen diese aus Transportprozessen, d.h. aus dem Übergang einer Transportgröße (z.B. Teilchen, Energie, Impuls, Ladung) in Richtung des Gefälles. Der Transportvorgang bringt das System aus dem Nichtgleichgewichtszustand in den Zustand des Gleichgewichts.

Zur Beschreibung von Transportvorgängen soll zunächst eine allgemeine Transportgleichung aufgestellt werden (2.3.8)



$$j = \frac{1}{A} \frac{db}{dt} = -\beta \frac{dB}{dx} \quad (2.3.8)$$

$j$	Transportstromdichte
$b$	Transportgröße
$\beta$	Proportionalitätsfaktor
$B$	Dichtegefälle
$A$	Querschnittsfläche

Die Transportstromdichte gibt hierbei den Strom  $db/dt$  der Transportgröße  $b$  pro Flächeneinheit an. Die Transportstromdichte ist dem Gefälle der Dichte  $B = b/v$  ( $v = \text{Volumen}$ ) der Transportgröße in einer Raumrichtung  $x$ , also dem Dichtegradienten  $dB/dx$  proportional. Das negative Vorzeichen des Proportionalitätsfaktors sorgt dafür, dass bei negativen Dichtegradienten positive Größen für die Transportstromdichten entstehen. Setzt man nun für die Transportgröße  $b$  z.B. die Teilchenzahl oder Wärme usw. ein, so erhält man eine dem jeweiligen Fall entsprechende spezielle Transportgleichung.

Ein Gradient der Teilchendichte bzw. der Konzentration verursacht einen Teilchentransport in Richtung der niedrigeren Dichte. Dieser Prozess heißt Diffusion. Zur Definition dieses Begriffs kann Gleichung (2.3.8) entsprechend modifiziert werden. Ersetzt man in Gleichung (2.3.8) die Transportgröße  $b$  und ihre Dichte  $B$  durch die Teilchenanzahl  $N$  und die entsprechende Teilchendichte  $N/v$ , bzw. nach Division durch  $N_A$  (Avogadro-Zahl), durch die Stoffmenge und die Konzentration, so ergibt sich das erste Fick'sche Gesetz (2.3.9), (FAURE 1991)

$$j_D = \frac{1}{A} \frac{dn}{dt} = -D \frac{dc}{dx} \quad (2.3.9)$$

Der Transportkoeffizient  $\beta$  wird hierbei zum Diffusionskoeffizienten  $D$  [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]. Setzt man ein Konzentrationsgefälle von  $1 \text{ mmol} \cdot \text{cm}^{-3} \text{cm}^{-1}$  voraus, so gibt  $D$  die Stoffmenge in  $\text{mmol}$  an, die in einer Sekunde durch einen Querschnitt von  $1 \text{ cm}^2$  transportiert wird. Je größer der Diffusionskoeffizient, desto schneller werden die Konzentrationsunterschiede in einem Medium ausgeglichen. In Flüssigkeiten und besonders in Festkörpern sind bei Teilchenbewegungen beträchtliche Anziehungs- und Abstoßungskräfte zu überwinden, so dass eine Aktivierungsschwelle auftritt (in Festkörpern:  $EA \approx 150\text{-}250 \text{ kJ/mol}$ ). Sie bewirkt

eine starke Temperaturabhängigkeit von  $D$ . Vergleicht man die Größenordnungen von  $D$  mit den Geschwindigkeitskonstanten für schnelle Reaktionen in der Gasphase (LIDE et al. 1995), so zeigt sich, dass die Stoffstromdichte unter Umständen nicht ausreicht, um z.B. bei Festkörperreaktionen und bei Reaktionen an Festkörperoberflächen genügend rasch verbrauchte Reaktionsteilnehmer zu ersetzen und gebildete wegzutransportieren, in solchen Fällen ist die Diffusion geschwindigkeitsbestimmend.

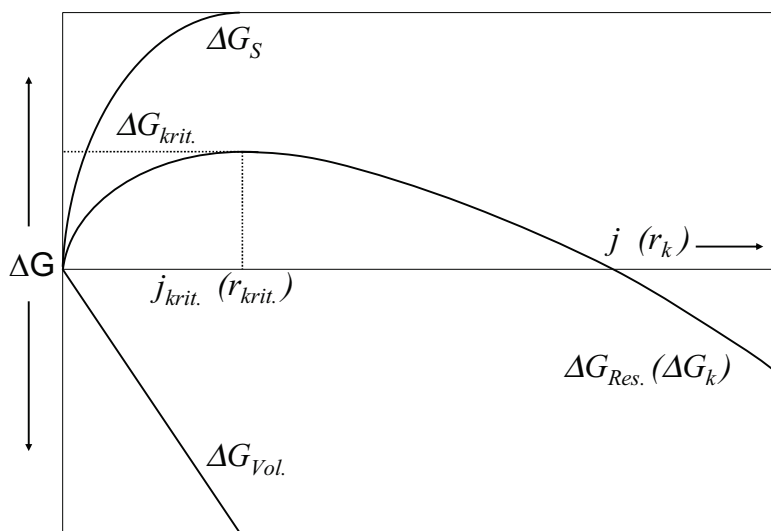
### 2.3.4 Thermodynamik der Kristallkeimbildung

Die Kristallisation ist ein Phasenübergang erster Ordnung, da am Punkt der Phasenumwandlung wenigstens zwei Phasen miteinander im Gleichgewicht stehen. Der Kristallisationsvorgang lässt sich in zwei zeitlich abgrenzbare Prozesse einteilen, die Bildung von Grenzflächen (Keimbildung) einerseits und deren Vergrößerung (Keimwachstum) andererseits. Weiterhin sind zusätzlich Agglomerationsprozesse der bereits gebildeten Kristalle zu berücksichtigen. Neben der klassischen rein phänomenologischen Betrachtung zur Theorie der Thermodynamik und Kinetik der Kristallkeimbildung existieren auch neuere statistisch-physikalische Ansätze. Diese basieren auf Anwendung der irreversiblen Thermodynamik (GLANSDORFF et al. 1971) bzw. auf der statistischen Berechnung der „Überlebenswahrscheinlichkeit“ bereits gebildeter Keime (SAITO 1996). Der phänomenologische Ansatz ist Bestandteil der klassischen Keimbildungstheorie (KBT) und wurde von VOLMER et al. (1926) und BECKER et al. (1935) formuliert. Prinzipiell wird hierbei die Änderung der freien Gibbs'schen Enthalpie durch Summierung eines Oberflächenterms  $\Delta G_S$  mit einem Volumenterm  $\Delta G_{Vol}$  bilanziert. Für die homogene Keimbildung durch einen Kristallisationsprozess aus einer Lösung lässt sich der resultierende funktionale Zusammenhang zwischen der gesamten Änderung der Gibbs'schen freien Enthalpie und des Keimradius (KLEBER et al. 1990) bzw. der Anzahl der molekularen bzw. ionaren Baueinheiten  $j$  eines Keims gemäß Gleichung (2.3.10) darstellen (STUMM 1992). Dieser Zusammenhang ist gültig für ideale isotherme Bedingungen bei bekannter Übersättigung.

$$\Delta G = \Delta G_{Vol.} + \Delta G_S = -j k T \ln S + \alpha \bar{\gamma} 4 \bar{r}^2 j^{\frac{2}{3}} \approx \left( \frac{4}{3} \pi r_K^3 \frac{\Delta g}{v} + 4 \pi r_K^2 \sigma \right) (*) \quad (2.3.10)$$

k	Boltzmannkonstante	(*) alte Definition
T	absolute Temperatur	
S	Betrag der Übersättigung	
$\alpha$	geometrischer Faktor (Keimhabitus)	
$\bar{\gamma}$	volumenunabhängige Grenzflächenenergie des Keims	
$\bar{r}$	mittlerer Radius der Atome die den Cluster konstituieren	
$r_K$	Keimradius (auf Kugelform vereinfacht)	
$\Delta g$	Differenz der molaren freien Enthalpie von Flüssig- und Festphase	
v	Molvolumen der Kristallphase	
$\sigma$	spezifische freie Grenzflächenenergie	

Die Änderung der Gibbs'schen freien Enthalpie  $\Delta G$  bei der Bildung eines Keims als Funktion des Keimradius  $r_K$ , sowie als Funktion der molekularen bzw. ionaren Baueinheiten  $j$  des Keims sind in Abbildung 2.3.2 dargestellt. Kristallkeime mit kritischem Radius ( $r_K^*$ ) bzw. deren Anzahl der Baueinheiten kleiner ist als  $j_{krit.}$ , sind thermodynamisch instabil und werden auch als so genannte „unkritische“ Keime bezeichnet.



**Abbildung 2.3.2**  
 Änderung der Gibbs'schen freien Enthalpie  $\Delta G_{Res.} (\Delta G_k)$  als Funktion der molekularen bzw. ionaren Baueinheiten  $j$  des Keims, bzw. als Funktion des Keimradius  $r_k$

Aus Gleichung (2.3.10) ist erkennbar, dass für einen idealen, unter isothermen Bedingungen ablaufenden Kristallisationsprozess (mit bekannter Übersättigung), die Größe der Keime, ihre Form, die entsprechende Grenzflächenenergie zwischen Keim und Lösung sowie die Art der konstituierenden Atome von entscheidender Bedeutung ist. Die notwendige Oberflächenenergie, die für die Kristallisation aufgebracht werden muss, wird durch die Volumenenergie wieder ausgeglichen und ab einer kritischen Keimgröße ( $r_K^*$  bzw. Anzahl  $j_{\text{Krit.}}$  der Baueinheiten) sogar überkompensiert. Die Verringerung der Grenzflächenenergie führt bezüglich der Erzeugung eines kritischen Keims zu einer Abnahme der benötigten Aktivierungsenergie.

Für Reaktionen in wässrigen Lösungen, die zur Phasenumwandlung von Calciumphosphaten führen, muss ebenso wie bei Abbindreaktionen von Bindemitteln ein hohes Volumenverhältnis zwischen Feststoff und Flüssigphase zugrunde liegen.

Hierbei kann von einer heterogenen Keimbildung der Reaktionsprodukte an räumlich statistisch verteilten Keimbildungszentren (Grenzflächen) ausgegangen werden.

Die ursprünglich für eine homogene Keimbildung (Kristallisationsprozess ohne Beteiligung von Grenzflächen) abgeleitete KBT muss daher wegen der auftretenden Grenzflächenenergie zwischen Keim und Substrat bezüglich des Oberflächenterms gemäß Gleichung (2.3.11) modifiziert werden, (VAN CAPELLEN 1991).

$$\Delta G = \Delta G_{Vol.} + \Delta G_S = -jkT \ln S + \left( \bar{\gamma}_{KL} A_{KL} + (\bar{\gamma}_{KS} - \bar{\gamma}_{SL}) A_{KS} \right) \quad (2.3.11)$$

$\bar{\gamma}_{KL}$	Grenzflächenenergie Keim/Lösung
$\bar{\gamma}_{KS}$	Grenzflächenenergie Keim/Substrat
$\bar{\gamma}_{SL}$	Grenzflächenenergie Substrat/Lösung
$A_{KL}$	Oberfläche der Grenze Keim/Lösung
$A_{KS}$	Oberfläche der Grenze Keim/Substrat

Für die Phasenumwandlung von Calciumphosphaten in wässriger Lösung bei etwa neutralem pH Wert ist epitaktisches Aufwachsen von z.B. CDHAp auf  $\alpha$ -TCP in Betracht zu ziehen. Gleiches gilt auch für Abbindreaktionen von Bindemitteln im gesamten System CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O. Für den Grenzfall des epitaktischen Aufwachsens des Keims auf dem Substrat gilt  $\bar{\gamma}_{KS} \rightarrow 0$  sowie  $\bar{\gamma}_{SL} \approx \bar{\gamma}_{KL}$ .

Damit reduziert sich Gleichung (2.3.11) zu Gleichung (2.3.12):

$$\Delta G = \Delta G_{Vol.} + \Delta G_{Grenzfl.} = -jkT \ln S + \bar{\gamma}_{KL} (A_{KL} - A_{KS}) \quad (2.3.12)$$

Neben den thermodynamischen und geometrischen Faktoren beeinflussen weiterhin auch kinetische Prozesse die Kristallisation von Calciumphosphaten.

Wilhelm Ostwald (1853-1932) stellte auf Grund seiner Untersuchungen an stark übersättigten Lösungen fest, dass eine thermodynamisch stabile kristalline Phase schrittweise über metastabile Vorläuferphasen (sog. Precursor-Phasen) kristallisieren kann und entwickelte die heute bekannte Ostwald'sche Stufenregel (OSTWALD 1897).

Die Entwicklung von Knochen auf Basis von organischen Kollagenmatrizes folgt beispielsweise dieser Ostwald'schen Stufenregel (MEYER et al. 1978 und EANES et al. 1965). In der Literatur werden verschiedene Erklärungsansätze für die Ostwald'sche Stufenregel diskutiert.

Im Rahmen des auf der KBT basierenden kinetischen Ansatzes erfolgt ein Vergleich zwischen den Keimbildungsraten der metastabilen und stabilen Phasen (NIELSEN 1986, NANCOLLAS et al, 2000). Hierzu wurde von SCHINDLER (1967) und NIELSEN et al. (1971) ein empirischer Zusammenhang bezüglich der substanzspezifischen Grenzflächenenergie zwischen Keim und Lösung einerseits und der Löslichkeit der Substanz andererseits entwickelt (Gleichung 2.3.13).

$$\frac{4r^2 \bar{\gamma}_{KL}}{kT} = 4.70 - 0.272 \ln C_{Sat}. \quad (2.3.13)$$

$C_{Sat}$  molare Löslichkeit einer Substanz

WU et al. (1998) zeigten, dass der in Gleichung 2.3.13 dargestellte Zusammenhang für verschiedene Gruppen wie z.B. Phosphate, Carbonate und Oxide gilt, jedoch sind bei sehr hohen molaren Löslichkeiten geringe Abweichungen von der Linearität zu beobachten. Weiterhin lässt sich der Zusammenhang zwischen der Grenzflächenenergie Keim/Lösung und der Keimbildungsrate, dem Arrhenius Gesetz entsprechend, gemäß der Gleichung 2.3.14 formulieren. Hierbei wird der Tatsache Rechnung getragen, dass es sich bei der Keimbildung um einen thermisch aktivierten Prozess handelt (NIELSEN, 1964 und MULLIN 1993).

$$J = Ae^{\left[ -\frac{16\pi \bar{\gamma}_{KL}^3 v}{3k^2 T^3 (\ln S)^2} \right]} \quad (2.3.14)$$

J	Keimbildungsrate
A	Präexponentieller Faktor
v	Molvolumen der Keimsubstanz

Bei vergleichender Betrachtung von Gleichung 2.3.13 und Gleichung 2.3.14 ist erkennbar, dass bei bestimmter Übersättigung unter idealen isothermen Bedingungen die resultierende Kristallisation einer metastabilen Phase gegenüber der thermodynamisch stabilen Phase bevorzugt sein kann. Dies trifft zu, falls die Löslichkeit der metastabilen Phase deutlich höher ist. Ein weiterer, ebenfalls empirischer Ansatz zur Erklärung der Ostwald'schen Stufenregel wurde von NYLT et al. (1971, 1985) erarbeitet und basiert auf der Annahme eines dominierenden Einflusses der Lösungsstruktur.

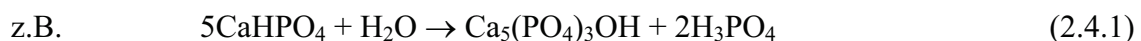
Rein geometrisch bedeutet die Möglichkeit einer Epitaxiebeziehung zwischen z.B.  $\alpha$ -TCP und CDHAp, dass die Hydrolyse von Calciumphosphaten nicht der Ostwald'schen Stufenregel folgen muss, d.h. thermodynamisch instabile Calciumphosphate, die kristallin oder röntgenamorph auftreten können, müssen nicht als Vorläuferphasen auftreten. CDHAp/HAp können auch in einer einstufigen Reaktion gebildet werden. Die Aktivierungsenergie für die heterogene Keimbildung auf einem  $\alpha$ -TCP-Wirtkristall ist gering, da metrisch analoge Netzebenen ausgebildet werden können. Nach der KBT ist die Bildung von Vorläuferphasen wahrscheinlich und wird nach CHOW et al. (2001<sup>3</sup>) für die Knochenbildung im biologischen System postuliert. Hierbei soll zunächst eine amorphe HAp-ähnliche Phase und anschließend OCP als Vorläuferphasen für den späteren CDHAp dienen. Durch Vergleich der entsprechenden Löslichkeitsdaten (Tabelle 2.3.1, LIU et al. 1999, CHOW 1991<sup>1</sup>, 1991<sup>2</sup>; FERNÁNDEZ et al. 1999, MCDOWELL et al., 1971, 1977, IJIMA et al. 1997, GREGORY et al. 1970, 1974, TUNG et al. 1988, FOWLER et al. 1986, MORENO et al. 1977 und MATSUYA et al. 1996) besitzt z.B.  $\alpha$ -TCP eine höhere Löslichkeit als CDHAp/HAp und somit nach Gleichung 2.3.14 eine resultierende höhere Keimbildungsgeschwindigkeit. Bei Bezug auf die Reaktionskinetik ist somit die Bildung von Vorläuferphasen und eine mehrstufige Reaktion in diesem System begünstigt, was nach der KBT zur CDHAp/HAp Bildung über höher-energetische Zwischenzustände führen würde.

## 2.4 Calciumphosphat Bindemittel

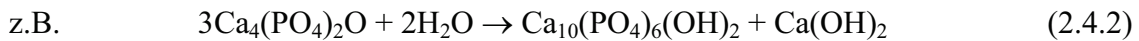
Im Zuge der stetigen Verfeinerung chirurgischer Methoden nehmen auch die Anforderungen an immer speziellere implantierbare Werkstoffe zu. Zu ihnen gehören insbesondere auch Bindemittelsysteme auf Basis von Calciumphosphaten, bei deren Entwicklung und Charakterisierung gerade in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht wurden. Grundlagenartikel hierzu wurden unter Betrachtung verschiedener Gesichtspunkte vor allem von CHOW et al. (1991<sup>1</sup>; 1991<sup>2</sup>; 2001<sup>1</sup>; 2001<sup>2</sup>) veröffentlicht. In ihnen geben sie einen Überblick über mögliche Systeme, die Lösungsschemie der relevanten Calciumphosphate, die Wirkung von Zusatzmitteln und die physikochemischen Eigenschaften entsprechender Bindemittel.

Allgemein sind Bindemittel auf Basis von Calciumphosphaten Mischungen zweier oder mehrerer Calciumphosphate unterschiedlicher Basizität (siehe Tabelle 2.4.1). Das gewünschte Produkt nach dem Abbinden der jeweiligen Mischung ist abhängig vom Anwendungsgebiet des Werkstoffes. Für den Biomaterialbereich ist dies in der Regel Hydroxylapatit. Daneben entwickelten z.B. HIPEDINGER et al. (2002) Calcium-Aluminium-Magnesiumphosphat Bindemittel für den Einsatz als Feuerfestwerkstoffe und HU et al. (1988<sup>1</sup>; 1988<sup>2</sup>), STEINEKE (1991) und KOKUBO et al. (1991) berichten über hochfeste Calciumphosphosilikat Bindemittel, deren Reaktionsprodukte, eine Mischung aus Calcium Ammonium Phosphat ( $\text{CaNH}_4\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) und HAp, Biegezugfestigkeiten bis 70 MPa erreichen.

In Wasser können sich potenziell alle Calciumphosphate in Hydroxylapatit umwandeln, sofern der pH Wert während der Reaktion im geeigneten Bereich von pH ~6-11 eingestellt ist. Die Hydrolyse von Calciumphosphaten, die in Wasser saurer reagieren als HAp ist im Allgemeinen mit der Freisetzung von Phosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) verbunden, was gleichzeitig zur Absenkung des pH Wertes führt. Die Reaktion stoppt, sobald der singuläre Punkt mit HAp erreicht ist, also ein Gleichgewicht gemäß der Beispiel-Gleichung (2.4.1) eintritt.



Demgegenüber ist der vergleichbare Umwandlungsprozess unter Beteiligung von TetCP, dem einzigen CaP, das in wässriger Lösung alkalischer reagiert als HAp, mit der Bildung von freiem  $\text{Ca(OH)}_2$  verbunden, was gemäß Gleichung (2.4.2) zu einer Erhöhung des pH Wertes führt.



Somit ist die Umwandlung der jeweiligen Calciumphosphate in HAp unter idealerweise pH-neutralem (biokompatiblen) Niveau nur dann erreichbar, wenn z.B. TetCP mit einem sauren CaP gemischt wird. Daher sind CaP Bindemittel vorzugsweise Kombinationen von z.B. TetCP mit z.B. DCPA/DCPD/MCPA/MCPM.

Wegen der möglichen Zusammensetzung am singulären Punkt besteht die Möglichkeit, dass die flüssige Phase nicht nur an HAp sondern auch an metastabilem OCP übersättigt ist. Da diese Phase jedoch eine höhere Löslichkeit als HAp besitzt (siehe Anhang Tabelle A.1), wandelt auch diese sich schließlich in HAp um.

Neben den pH Stabilitäten kann weiterhin die hohe strukturelle Ähnlichkeit zwischen HAp und den übrigen relevanten Calciumphosphaten als begünstigender Faktor für die Phasenumwandlung angesehen werden. Die Reaktionsrate, die Kinetik der Umwandlung sowie die Festigkeit des Endproduktes kann durch Zusatzstoffe oder durch entsprechende experimentelle Bedingungen beeinflusst werden.

Ein schnelles Abbinden bzw. Verfestigen kann z.B. erzielt werden, indem verdünnte Phosphorsäure oder organische Säuren dem System zugesetzt werden. Die Zugabe von z.B. Fluorid hat ebenso beschleunigenden Charakter, während  $\text{Ca(OH)}_2$  den Abbindprozess verlangsamt.

Die exakte Abbindzeit des Bindemittels kann durch gezielte Variation des pH Wertes in der Flüssigkomponente eingestellt werden. Dies kann nach VANIS et al. (1997) z.B. durch entsprechende Änderung des Verhältnisses  $\text{XH}_2\text{PO}_4/\text{X}_2\text{HPO}_4$  (mit  $\text{X} = \text{NH}^{4+}$ ,  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ ) erfolgen. Allgemein wird die Abbindzeit verzögert, wenn der pH Wert der Lösung steigt. Ebenso wird die Abbindzeit verkürzt und die Festigkeit erhöht, wenn geringe Mengen HAp als Keimbildner dem Pulvergemisch zugesetzt werden (GINEBRA et al. 1997, FERNÁNDEZ et al. 1996 und KHAIROUN et al. 1998). Zur Erhöhung der Festigkeit des



erhärteten Materials wurde von MUROYAME et al. (1998) auch der Zusatz von Acrylamid zum Startgemisch beschrieben, das entsprechende Monomer polymerisiert bei 37°C.

Die zum Thema CaP-Bindemittel veröffentlichte Literatur beschränkt sich prinzipiell auf relativ wenige Systeme, bestehend aus einem möglichst basischen in Kombination mit einem möglichst sauren CaP. Die folgende Gliederung (Tabelle 2.4.1) wurde der Übersicht wegen anhand der basischen Endglieder vorgenommen.

**Tabelle 2.4.1**

Zusammenstellung möglicher Bindemittelsysteme auf Basis von Calciumphosphaten (Gliederung nach dem basischen CaP-Endglied)

Basisches Endglied	Saure Endglieder	Zusätze	Flüssigkomponente
$\beta$ -TCP	MCPD/MCPA, DCPD/DCPA	HAp/MgHPO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O/MgSO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O/H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> -Lösung
$\alpha$ -TCP	MCPD/MCPA, DCPD/DCPA CaSO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O, CaSO <sub>4</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	HAp/Ca(OH) <sub>2</sub> /CaCO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> -Lösung
TetCP	MCPD/MCPA, DCPD/DCPA	PAA/Sucrose/NaHCO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> -Lösung

Die  $\beta$ -TCP Systeme wurden im Wesentlichen von den Gruppen um Bohner (OHURA et al. 1996, BOHNER et al. 2000, 1997, APPELT et al. 2004), Lemaitre (MIRTCHI et al. 1989, CHARRIÈRE et al. 2003) und Planell (GINEBRA et al. 1997) beschrieben. Hierbei wurde z.B. von BOHNER et al. (1997) ein wesentlicher Schwerpunkt auf die pH Entwicklung während des Abbindprozesses gelegt.

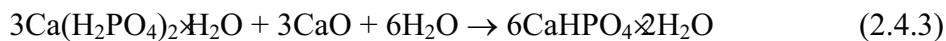
Die Bindemittelsysteme, die als basische Komponente  $\alpha$ -TCP enthalten wurden von BOHNER et al. (2004), TAKAGI et al. (1998) und vor allem von der Gruppe um Planell (KHAIROUN et al. 1998, FERNÁNDEZ et al. 1996, 1998, 1999<sup>1</sup>, 1999<sup>2</sup>, DRIESSENS et al. 1995, CARLSON et al. 2003 und NILSSON et al. 2002) entwickelt und untersucht. Im Falle von FERNÁNDEZ et al. (1998) führt die Reaktion im System  $\alpha$ -TCP-DCPA-H<sub>2</sub>O zum

Endprodukt Dhallit (Carbonatapatit). FERNÁNDEZ et al. (1996) liefern eine qualitative Beschreibung der Abbindreaktion des hydraulischen  $\alpha$ -TCP-DCPA-HAp-H<sub>2</sub>O Systems, wobei als resultierendes Endprodukt metastabiler OCP entsteht. KHAIRON et al. (1998) untersuchten die Druckfestigkeit in Abhängigkeit von der Abbindzeit der beiden Systeme  $\alpha$ -TCP-HAp-Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-Lösung sowie  $\alpha$ -TCP-HAp-DCPA-Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-Lösung. In jüngerer Zeit wurden zwei neue Bindemittelsysteme auf Basis von  $\alpha$ -TCP entwickelt, die von dem Prinzip der Verwendung zweier Calcium Phosphate unterschiedlicher Basizität abweichen. Hierbei entwickelte BOHNER (2004) ein System, indem er das saure CaP durch CaSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (Gips) ersetzte. Analog dazu wurde in der Gruppe um Planell, von CARLSON et al. (2003) und NILSSON et al. (2002) der gleiche Schritt mit Hilfe von CaSO<sub>4</sub>·1/2H<sub>2</sub>O („Halbhydrat“) unternommen.

Die weiteste Verbreitung finden Systeme auf Basis von TetCP als basischer CaP-Komponente. Die Gruppen um Chow und Brown (TENHUISEN et al. 1994, FUKASE et al. 1990, TAKAGI et al. 2001), Liu (LIU et al. 1997, 1999) sowie XU et al. (2001), YUASA et al. (2004), POSSET et al. (1998) und KOMATH et al. (2000) haben sich mit der Entwicklung, Optimierung und Charakterisierung dieser Systeme beschäftigt.

POSSET et al. (1998) arbeiteten insbesondere an der spektroskopischen Charakterisierung von reinem TetCP hinsichtlich seiner Verwendung in Bindemittelsystemen. TAKAGI et al. (2001) untersuchten das System TetCP-DCPA-H<sub>2</sub>O hinsichtlich der Generierung von Makroporen und verwendeten zu diesem Zweck verschiedene Zusätze wie Sucrose, NaHCO<sub>3</sub> und Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Hierbei konnte als Maximum eine Gesamtmakroporosität von 50,3% erreicht werden. XU et al. (2001) brachten Carbon-Fasern mit einem Durchmesser von 8  $\mu$ m und Längen von bis zu 20 cm in die Volumenfraktion von TetCP-Bindemitteln ein und untersuchten die Auswirkungen der Fasern auf die mechanischen Eigenschaften der erhärteten Zemente. LIU et al. (1997) untersuchten grundlegend und qualitativ die Reaktionskinetik der Abbindreaktion im System TetCP-DCPA-H<sub>2</sub>O und beschäftigten sich darüber hinaus mit der Stabilität von erhärteten Zementkörpern in wässrigen Lösungen (LIU et al. 1999).

DRIESENS et al. (1995), NURIT et al. (2002) und BOUDEVILLE et al. (1999) arbeiteten an Systemen, in denen sie das basische Calciumphosphat durch andere Ca-Lieferanten ersetzten. BOUDEVILLE et al. (1999) verwendeten hierzu CaO und bauten das System CaO-MCPM-H<sub>2</sub>O auf, das in H<sub>2</sub>O abbindet und gemäß den folgenden Gleichungen (2.4.3 und 2.4.4) HAp bildet.



Dieses System wurde von NURIT et al. (2002) insbesondere hinsichtlich der pH Änderung während der Abbindreaktion charakterisiert.

DRIESENS et al. (1995) verwendeten mit der gleichen Zielsetzung  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  statt  $\text{CaO}$  und entwickelten so das System  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ -MCPM- $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Lösung.

Eine weitere häufig eingesetzte Klasse von CaP-Bindemitteln basieren auf Polymersystemen, wobei während des Abbindprozesses ein CaP in eine biokompatible Polymermatrix eingebettet wird. Hierbei dominieren vor allem die MMA- (methylmethacrylat) Systeme in unterschiedlicher Zusammensetzung. MAFFEZOLI et al. (1997) führten grundlegende Untersuchungen hinsichtlich der Polymerisationskinetik an einer Vielzahl von MMA-Systemen durch. BORZACCHIELLO et al. (1998) aus der Gruppe um Bonfield entwickelten mit Hilfe von PEMA (poly(ethylmetacrylat) und *n*-BMA (*n*-butylmetacrylat monomer) das System PEMA-HAp- *n*-(BMA) und charakterisierten den Polymerisationsprozess. Ein ähnliches System auf Basis von PAA (Polyacrylsäure) und HAp wurde außerdem von TENHUISEN et al. (1998) entwickelt. ISHIHARA et al. (2002) führten an diesen beiden Systemen *in-vivo* Untersuchungen hinsichtlich der mechanischen Belastbarkeit des Knochen-Zementverbundes durch. DUNNE et al. (2003) wählten verschiedene kommerzielle MMA Systeme aus (z.B. Palacos R) und untersuchten insbesondere die Beziehung zwischen Porosität und Materialermüdung sowie die Ermüdungswahrscheinlichkeit. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine erhöhte Stabilität bei geringerer Porosität festgestellt, wenn die Systeme bei Unterdruck im Niedrigvakuum gemischt wurden, da hieraus eine Entgasung der Polymer-CaP Paste resultiert.

Klinische Tests und *in-vivo/in-vitro* Untersuchungen hinsichtlich der Biokompatibilität, der mechanischen Stabilität im Knochenverbund sowie der Resorbierbarkeit von Ca-P Bindemitteln wurden von OHURA et al. (1996), BOHNER et al. (2000), APELT et al. (2004), YUASA et al. (2004) und NURIT et al. (2002) durchgeführt. Diese Tests besagen, dass sämtliche aufgeführten Bindemittelsysteme biokompatibel und vom Körper leicht resorbierbar sind. Jedoch geht die Tendenz eindeutig in Richtung reiner CaP Systeme, da diese als Reaktionsprodukt HAp liefern und unter relativ geringer Wärmeentwicklung

abbinden, so dass benachbartes Gewebe infolge der Abbindreaktion kaum oder gar nicht geschädigt wird. Als nachteilig wird eine etwas geringere Festigkeit der reinen CaP Bindemittel gegenüber z.B. den Polymerbindemitteln diskutiert.

Hinsichtlich einer wachsende Nachfrage der Reparaturmöglichkeit größerer Knochendefekte wurden von CHARRIÈRE et al. (2003) und CHU et al. (2001) Methoden entwickelt, die es erlauben mit Hilfe von CAD (Computer Aided Design) und Stereolithographieverfahren HAp-Zementgerüste mit kontrollierter Makroporosität herzustellen. Die minimale Strukturgröße, die durch diese Verfahren erzeugt werden konnte, liegt etwa im Bereich von 350-500  $\mu\text{m}$ .

## 3 Methoden und Materialien

### Vorbemerkungen

In diesem Kapitel werden die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Geräte und Methoden, sowie die verwendeten Materialien beschrieben und erläutert. Die jeweiligen Problemstellungen brachten es mit sich, dass bestimmte Methoden stark vertieft und zum Teil, den jeweiligen Anforderungen entsprechend, weiterentwickelt wurden. Diese Methoden sollen daher im folgenden Kapitel etwas ausführlicher beschrieben werden. Methoden hingegen, die hinsichtlich ihres Aufbaus und ihrer Anwendung dem jeweiligen Standard entsprechend eingesetzt wurden, sollen nur kurz erwähnt werden, da weiterführende Beschreibungen der jeweiligen Fachliteratur entnommen werden können.

### 3.1 Struktur- und Phasenanalytik

Die Verfeinerung der Kristallstrukturen, die quantitativen Phasenanalysen, die Bestimmung des amorphen Anteils der jeweiligen Calciumphosphat Proben sowie die jeweiligen Kristallitgrößen wurden mit Hilfe der nach dem niederländischen Kristallographen H.M. Rietveld (RIETVELD 1967, 1969) benannten Rietveld-Methode durchgeführt.

Eine Probe mit ebener Oberfläche wird nach dem Rückstrahlverfahren mit einem divergierenden (Röntgen-)Strahlenbündel beleuchtet. Hierbei liegt die Probe tangential an den Fokussierungskreis an. Da sich die Probe nicht der Krümmung des Fokussierungskreises anpasst, sondern stattdessen tangential an diesen anliegt, wird die Seemann-Bohlinsche Fokussierungsbedingung nicht korrekt erfüllt. Aus diesem Grund wird dieses Verfahren auch als parafokussierend bezeichnet. Der Fokussierungskreis bei der sogenannten Bragg-Brentano-Beugungsgeometrie bleibt im Gegensatz z.B. zur Guiniermethode nicht konstant, sondern nimmt mit zunehmendem Beugungswinkel immer

mehr ab. Die Detektion der Intensitäten erfolgt hierbei im Allgemeinen mit Hilfe eines Punktdetektors (Zählrohr).

Ein ideales Pulverröntgendiffraktogramm enthält die vollständige Strukturinformation des untersuchten polykristallinen Materials. Die Strukturinformation ergibt sich hierbei aus der Überlagerung der Fourier-Transformierten vieler Kristalle in statistisch verteilter Orientierung im reziproken Raum.

In einer Pulveraufnahme ist die räumliche Information bei der Entstehung der Reflexe verloren gegangen. Da die Reflexe nur eindimensional gegen den Beugungswinkel aufgetragen werden, treten häufig Reflexüberlagerungen auf. Dies ist der Grund, warum häufig die Zuordnung der Reflexe zu bestimmten Netzebenen  $hkl$  (Indizierung), sowie eine individuelle Intensitätsmessung der Reflexe stark beeinträchtigt oder ganz unmöglich ist.

Bei Verwendung der Rietveld Methode besteht die Möglichkeit, überlappende Reflexe in ihre Anteile, zu den jeweiligen Bragg Reflexen gehörend, aufzuteilen. Hierbei werden für ein grundlegendes Strukturmodell punktweise in kleinen Beugungswinkelschritten alle pro Schritt zusammenfallenden Reflexbeiträge gemeinsam ermittelt. Dafür muss das Reflexprofil bekannt sein, das bei Röntgenaufnahmen aus Zählrohrdiffraktometern durch eine komplexe Kombination aus Gauss- und Lorentz-Profilen beschrieben werden kann. Zur Darstellung dieser Profile wurden verschiedene Algorithmen entwickelt, die zur Berechnung neben Profilparametern und Parametern des Strukturmodells auch Beugungseffekte sowie Instrumenten- und Probeneffekte verwenden.

Allgemein wird aus den Parametern eines geeigneten Strukturmodells ein theoretisches Röntgenprofil berechnet. Dieses wird iterativ durch Optimierung der Parameter mit Hilfe von least squares Berechnungen an ein gemessenes Röntgendiffraktogramm möglichst optimal angepasst.

Die Intensität der Röntgenstrahlung, die für einen Reflex an einem Detektor gemessen wird, kann nach FISCHER et al. (1993) durch folgende Parameter gemäß Gleichung (3.1.1) ausgedrückt werden.

$$I_k = S \times P \times C \quad (3.1.1)$$

$I_k$  = Intensität eines Reflexes  $k$

$S$   $\hat{=}$  struktur- und  $2\theta$ -unabhängige Größen, sowie Elementarzellenvolumen

$P$   $\hat{=}$  strukturunabhängige, jedoch  $2\theta$ -abhängige Faktoren

$C$   $\hat{=}$  strukturabhängige und probenbedingte Parameter

Der Struktur- und  $2\theta$ -unabhängige Faktor  $S$  lässt sich nach CULLITY et al. (1978) folgendermaßen darstellen (Gleichung 3.1.2):

$$S = I_0 \times \frac{A \lambda^3}{32 \pi r} \times \frac{\mu_0^2 e^4}{16 \pi^2 m^2} \times \frac{1}{2 \mu} \times \frac{1}{V^2} \quad (3.1.2)$$

$I_0$  = Primärstrahlintensität [ $\text{J} / \text{s} \cdot \text{m}^2$ ]

$A$  = Querschnittfläche des Primärstrahls [ $\text{m}^2$ ]

$\lambda$  = Wellenlänge der Röntgenstrahlung [ $\text{m}$ ]

$r$  = Goniometerradius [ $\text{m}$ ]

$\mu_0$  = Induktionskonstante ( $4\pi \cdot 10^{-7} \text{ m} \cdot \text{kg} \cdot \text{C}^2$ )

$e$  = Ladung eines Elektrons [ $1.602177 \cdot 10^{-19} \text{ Coulomb}$ ]

$m$  = Masse eines Elektrons [ $9.10939 \cdot 10^{-25} \text{ kg}$ ]

$\mu$  = linearer Absorptionskoeffizient [ $\text{m}^{-1}$ ]

$V$  = Elementarzellenvolumen [ $\text{m}^3$ ]

Der strukturunabhängige /  $2\theta$ -abhängige Faktor  $P$  lautet folgend (Gleichung 3.1.3).

$$P = L \cdot p \cdot D \cdot (T) \quad (3.1.3)$$

$L$  = Lorentzfaktor

$p$  = Polarisationsfaktor

$D$  = Divergenzschlitzkorrektur

$(T)$  = Transmissionsfaktor

Die struktur- und probenbedingten Größen von  $C$  sind folgende (Gleichung 3.1.4).

$$C = P O_k \cdot M_k \cdot |F_k|^2 \quad (3.1.4)$$

$P O_k$  = Faktor für die Vorzugsorientierung (DOLLASE 1986)

$F_k$  = Strukturfaktor

$M_k$  = Flächenhäufigkeitsfaktor

Der Strukturfaktor  $F_{hkl}$  besitzt folgende Form (Gleichung 3.1.5).

$$F_{hkl} = \sum_j f_j \times O_j \times e^{(-B_j \times \sin^2 \theta / \lambda^2)} \times e^{2\pi i (hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (3.1.5)$$

$h, k, l$ , = Miller'sche Indizes

$f_j$  = Streufaktor des Atoms  $j$

$O_j$  = Besetzungsfaktor des Atoms  $j$

$B_j$  = isotroper Temperaturfaktor

$x_j, y_j, z_j$  = relative Koordinaten in der Elementarzelle

Die Größe  $R_y$ , die im least squares Verfeinerungsprozess minimiert wird, entspricht der Summe aller Datenpunkte und ist gemäß Gleichung 3.1.6 definiert.

$$R_y = \sum_i w_i (y_{io} - y_{ic})^2 \quad (3.1.6)$$

$y_{io}$  = gemessene Intensität bei Schritt  $i$

$y_{ic}$  = berechnete Intensität bei Schritt  $i$

$w_i$  = gewichteter Faktor des Schrittes  $i$  mit Intensität  $y_o$  ( $w = 1 / y_{io}$ )

Die Basis der Rietveld-Methode (RIETVELD 1967; 1969) bildet die folgende Gleichung 3.1.7.

$$y_{ic} = y_{ib} + \sum_p \sum_{k=k_1^p}^{k_2^p} G_{ik}^p \times I_k \quad (3.1.7)$$

$y_{ic}$  = berechnete Intensität bei Schritt  $i$

$y_{ib}$  = Intensität des Untergrundes

$G_{ik}$  = normierte Peakprofil Funktion

$I_k$  = Intensität eines Reflexes  $k$

$k_1 \dots k_2$  = Reflexe bei Schritt  $i$

$p$  = Anzahl möglicher Phasen in der Probe

Zur Kontrolle der Übereinstimmung zwischen dem gemessenen Pulverröntgen-diffraktogramm und dem verwendeten Strukturmodell werden während des



Verfeinerungsprozesses verschiedene Residual-Werte (R-Werte) berechnet. Hierbei stehen sowohl R-Werte zur Verfügung, die speziell die Qualität der Untergrundanpassung beschreiben, als auch solche, die eine direkte Übereinstimmung von Modell und gemessener Kurve berücksichtigen. HILL et al. (1987) diskutierten diese.

Der Profil-R-Wert  $R_p$  (neue Definition:  $R'_p$ ), der gewichtete Profil-R-Wert  $R_{wp}$  (neue Definition:  $R'_{wp}$ ) und der „erwartete“ Profil-R-Wert  $R_{exp}$  (neue Definition:  $R'_{exp}$ ) sind in den Gleichungen (3.1.8), (3.1.9) und (3.1.10) dargestellt.

$$R_p = \frac{\sum |y_{io} - y_{ic}|}{\sum y_{io}} \quad , \quad R'_p = \frac{\sum |y_{io} - y_{ic}|}{\sum [y_{io} - y_{ib}]} \quad (3.1.8)$$

$y_{ib}$  = Untergrundschrittintensität

Der neu definierte Profil R-Wert  $R'_p$  gilt für vergleichende Betrachtungen als am besten geeignet.

$$R_{wp} = \left[ \frac{\sum w_i (y_{io} - y_{ic})^2}{\sum w_i y_{io}^2} \right]^{0.5} \quad , \quad R'_{wp} = \left[ \frac{\sum w_i (y_{io} - y_{ic})^2}{\sum w_i (y_{io} - y_{ib})^2} \right]^{0.5} \quad (3.1.9)$$

$R'_{wp}$  kann ebenfalls wie die frühere Definition  $R_{wp}$  als nicht optimal angesehen werden, da in den Gewichten aus der Zählstatistik der Faktor  $y_{ib}$  nicht abgezogen ist. Für Vergleichszwecke ist jedoch auch er brauchbar.

$$R_{exp} = \left[ \frac{N - P}{\sum w_i y_{io}^2} \right]^{0.5} \quad , \quad R'_{exp} = \left[ \frac{N - P + C}{\sum w_i (y_{io} - y_{ib})^2} \right]^{0.5} \quad (3.1.10)$$

N = Anzahl der Beobachtungen

P = Anzahl der verfeinerten Parameter

C = Anzahl der constraints (abhängig und unabhängig voneinander verfeinerte Parameter)

$R'_{exp}$  und  $R_{exp}$  sind ebenfalls beide nicht optimal, da auch hier in den Gewichten aus der Zählstatistik der Faktor  $y_{ib}$  nicht abgezogen wird. Ähnlich  $R_{wp}$  ist jedoch auch dieser R-Wert für Vergleichsbetrachtungen nützlich.

Die Gleichung (3.1.11) zeigt die Formel für die Berechnung des untergrundunabhängigen „Bragg R-Wertes“  $R_{Bragg}$ .

$$R_{Bragg} = \frac{\sum |I_{ko} - I_{kc}|}{\sum I_{ko}} \quad (3.1.11)$$

$I_{ko}$  = beobachtete Integralintensität des Reflexes k

$I_{kc}$  = Integralintensität eines berechneten Reflexes k

$R_{Bragg}$  gilt als bester R-Wert, wenn es um die Beurteilung des Strukturmodells geht. Er ist qualitativ mit R-Werten aus Einkristallverfeinerungen vergleichbar.

Da moderne Software zur Rietveld Analyse die Möglichkeit bietet, mehrere Phasen simultan zu verfeinern, kann durch Vergleich der verschiedenen Skalierungsfaktoren eine standardfreie quantitative Phasenanalyse durchgeführt werden. Folgende Voraussetzungen sind notwendig:

- Es müssen möglichst gute Strukturmodelle zu jeder Phase vorhanden sein.
- Profilverbreitende Einflüsse und Absorptionseffekte sollten vernachlässigbar sein.
- Besetzungszahlen müssen kristallographisch korrekt eingesetzt werden.
- Es sollten nur solche Phasen vorhanden sein, deren Strukturen sich röntgenographisch erfassen und verfeinern lassen (Kristallinität).
- Bevorzugte Orientierung sollte vernachlässigbar sein oder korrigiert werden (moderne Software sollte dies ermöglichen).

Die Formel zur quantitativen Berechnung der Anteile einzelner Phasen an einem Multiphasengemisch lautet gemäß Gleichung (3.1.12):

$$W_p = \frac{S_p (Z M V)_p}{\sum_i S_i (Z M V)_i} \quad (3.1.12)$$

$W_p$  = Gewichtsanteil der Phase p [Gew. %]

$S$  = Rietveld-Skalierungsfaktor

$Z$  = Formeleinheiten pro Elementarzelle

$M$  = molare Masse

$V$  = Volumen der Elementarzelle

Um korrekte Standardabweichungen der einzelnen Phasenanteile zu erhalten, sollten diese immer überprüft und gegebenenfalls korrigiert werden. Einen empirisch-analytischen Ansatz hierzu lieferten BÉRAR et al. (1991).

Anhand der sogenannten modifizierten Durbin-Watson-d-Statistik können nach HILL et al. (1987) die aus einer Rietveld-Analyse resultierenden Standardabweichungen gemäß Gleichung (3.1.13) auf serielle Korrelation überprüft werden.

$$d = \frac{\sum_{i=2}^N \left( \frac{\Delta_i}{(\sigma_i - \Delta_{i-1}) \sigma_{i-1}} \right)^2}{\sum_{i=1}^N \left( \frac{\Delta_i}{\sigma_i} \right)^2} \quad (3.1.13)$$

$\Delta = y_{io} - y_{ic}$

$\sigma^2 = y_{io}$

$i$  = einer von  $N$  Schritten im Profil

In Gleichung (3.1.13) ist die Summe der normierten Abweichungsquadratdifferenzen aufeinander folgender Schritte, dividiert durch die Summe der normierten Abweichungsquadrate, dargestellt. Der d-Wert sollte in einem Feld  $Q < d < 4-Q$  etwa in einem Bereich von 1.7-2.2 liegen, damit die Standardabweichungen plausibel und

realistisch sind. Hierbei kann nach THEIL et al. (1961) der d-Wert durch Vergleich mit dem 0.1%-Signifikanzpunkt überprüft werden, der nach Formel (3.1.14) berechnet wird:

$$Q = 2 \left[ \frac{N-1}{N-P} - \frac{3.0902}{\sqrt{N+2}} \right] \quad (3.1.14)$$

Empfehlenswerte weiterführende Literatur zum Thema Verfeinerungsstrategie wurde von MCCUSKER et al. (1999) veröffentlicht. Zudem behandeln YOUNG et al. (2000) in der Monographie „The Rietveld Method“ ausführlich die Grundlagen und das derzeit anwendbare Spektrum der Möglichkeiten der Rietveld Methode.

Die Pulverröntgendiffraktogramme wurden mit folgenden Röntgendiffraktometern, jeweils in Bragg-Brentano-Geometrie mit sekundärseitigem Graphitmonochromator, erstellt:

- XRD3000 TT der Firma Seifert
- D500 der Firma Siemens (Bruker)
- PW1800 der Firma Philips (Panalytical)

**Tabelle 3.1.1**  
Messbedingungen

Röhrenspannung und Stromstärke	40 kV, 30 mA/ 40 kV, 40 mA (PW1800)
verwendete Strahlung	CuK <sub>α</sub> (K <sub>α1</sub> = 1.54051 Å, K <sub>α2</sub> = 1.54433 Å)
Messbereich	2 – 150° 2θ
Schrittweite	0.02° 2θ
Blenden	ADS, sowie Festschlitz mit 0.5 mm
Messzeit pro Schritt	6 – 12 s

Die Rietveld-Analysen wurden mit einer speziell für diese Arbeit modifizierten Version des Softwareprogramms „LHPM Rietica“ von HUNTER et al. (2000) durchgeführt. Die Modifikationen waren auf Grund der Elementarzellendimensionen des  $\alpha$ -TCP notwendig. Da  $\alpha$ -TCP 24 Formeleinheiten pro Elementarzelle besitzt, wird im Rahmen einer Rietveldverfeinerung mit insgesamt 312 Atomen pro Zelle gerechnet. Hierbei kommen für jedes Atom die Position in x-, y- und z-Richtung dazu, wodurch bei jedem Verfeinerungszyklus mit insgesamt 936 variablen Parametern gerechnet werden muss (nur für die Atome). Hinzu kommen dann noch zahlreiche Parameter zur Profilanpassung, Untergrundanpassung usw. Auf Grund der sich daraus ergebenden extrem hohen Anzahl von verfeinerbaren Parametern war eine Anpassung des Quelltextes der Rietveld Software notwendig. Auf Grund dieser gezielten Modifikation konnten im Rahmen dieser Arbeit erstmals Rietveldanalysen an  $\alpha$ -TCP Reinphasen und entsprechenden Mehrphasengemischen durchgeführt werden.

Ferner wurde das Programm „BGMNwin“ (BERGMANN 2000<sup>1</sup>, 2000<sup>2</sup>, 2001, 2002) zur Bestimmung der Kristallitgrößen verwendet. Die qualitative Auswertung der Pulverdiffraktogramme wurde mit der Software X’pert High Score von Philips durchgeführt.

Für die Bestimmung des amorphen Phasenanteils wurde den Proben Silizium (reinst) als interner Standard beigemischt. Weiterhin bestand die Möglichkeit, für einige Messungen eine Synchrotronstrahlenquelle zu verwenden.

Synchrotronstrahlung entspricht einer Röntgenstrahlung hoher Intensität. Sie ist in hohem Grade polarisiert, stark gebündelt und im Nanosekundenbereich gepulst. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass die Wellenlänge der Synchrotronstrahlung über einen weiten Bereich hinweg abstimmbar ist. Bei Synchrotrondatensätzen erreicht man eine sehr viel höhere Auflösung bei geringerer Divergenz.

Die Synchrotronmessungen konnten mit freundlicher Unterstützung von Brett A. Hunter bei „ANSTO Lucas Heights Research Laboratories“ in Menai, Australien angefertigt werden.

## 3.2 Thermoanalytik:

### Wärmefluss-Differenzkalorimetrie (DCA)

Die Wärmefluss-Differenzkalorimetrie (DCA: *Difference Calorimetric Analysis*) wird zur Messung von Reaktionswärmen verwendet und basiert auf einem von TIAN (1922) entwickeltem Prinzip zur Bestimmung umgewandelter Wärmeenergie (Tian-Calvet-Kalorimeter, CALVET 1948).

Im Gegensatz zu anderen thermischen Analysenmethoden (z.B. Dynamische Differenz Kalorimetrie (DSC) oder Differenz Thermoanalyse (DTA)) wird die Probe im Laufe von DCA Messungen keinem Temperaturprogramm unterzogen. Die Messung erfolgt stattdessen bei isoperiboler Betriebsart, d.h. bei konstanter Umgebungstemperatur des Kalorimeters. Daher müssen sowohl der Probenraum als auch die Injektionsvorrichtung thermostatiert werden.

In dieser thermostatierten Messzelle werden die Reaktanden (z.B. Calciumphosphat (Pulver) und wässrige Lösung) zur Reaktion gebracht. Die dadurch entstehende exotherme bzw. endotherme Reaktionswärme erzeugt in einer Thermoelement-Messkette eine kontinuierlich messbare Thermospannung. Ferner ist die Probe im Kalorimeter über eine definierte Wärmeleitstrecke mit der Umgebung verbunden. Wird nun die Probe einer endothermen oder exothermen Reaktion ausgesetzt, entwickelt sich zwischen dem Messsystem und der Umgebung eine Temperaturdifferenz. Um wieder nahezu isotherme Verhältnisse zu schaffen, fließt über einen Wärmewiderstand (Thermoelemente) ein ausgleichender Wärmestrom. Die Temperaturdifferenz  $\Delta T$ , die proportional zum Wärmefluss zwischen Probe und Umgebung ist, kann als Funktion der Zeit (im Zeitintervall  $t_1$  bis  $t_2$ ) dargestellt werden.

Als Resultat erhält man nach KUZEL (1984) durch Berechnung des Integrals (3.2.1) die umgesetzte Reaktionswärme  $\Delta Q$ .

$$\Delta Q = \int_{t_1}^{t_2} K(t) \times \Delta T dt \quad (3.2.1)$$

- Voraussetzung ist die Kenntnis des temperaturabhängigen Kalibrierfaktors  $K(t)$ , der zuvor bestimmt werden muss.

Die Reaktionsenthalpie für die Reaktion eines Calciumphosphates mit einer wässrigen Lösung lässt sich nach (TONI TECHNIK 1993) durch folgende Gleichung (3.2.2) bestimmen:

$$\Delta H = \int \Delta \dot{H}(t) dt = K \int \Delta U(t) dt \quad (3.2.2)$$

$\Delta H$  = Reaktionsenthalpie (gesamt)

$\Delta \dot{H}(t)$  = Wärmeentwicklungsrate

$K$  = Proportionalitätsfaktor

$\Delta U(t)$  = Spannungsdifferenz zwischen Probe und Referenzsystem in Abhängigkeit der Zeit

Geht von der Kalorimeterzelle eine konstante Wärmeleistung  $P$  aus, wird diese über die Thermoelemente detektiert. Bei konstanter Wärmeleistung bleibt auch die Partialtemperatur in den jeweiligen Messketten konstant. Zwischen der Wärmeleistung  $P$  und dem elektrischen Signal  $E$ , das abgeführt und detektiert wird, besteht nach HENNING et al. (1983) die direkte Proportionalität (3.2.3):

$$E = \frac{\varepsilon}{\gamma} \times P = A \times P \quad (3.2.3)$$

$\gamma$  = gesamte Wärmeleitfähigkeit

$\varepsilon$  = thermoelektrischer Gesamtwiderstand der Thermoelemente

$A$  = statische Konstante

Aus Gleichung (3.2.3) ist erkennbar, dass für reine Energiemessungen ausschließlich die Bestimmung der statischen Konstante  $A$  notwendig ist. Für kinetische Messungen hingegen muss aus Abklingkurven zusätzlich eine dynamische Konstante bestimmt werden.

Wie bereits erwähnt lässt sich die Betriebsart eines Wärmefluss-Differenz-Kalorimeters allgemein als „isoperibol“ (in gleichartiger Umgebung) beschreiben. Dies bedeutet allerdings, dass das Kalorimeter zwar mit konstanter Umgebungstemperatur, jedoch mit möglicherweise unterschiedlicher Messsystemtemperatur betrieben wird, wobei der Wärmewiderstand zwischen Umgebung und Messsystem einen endlichen und definierten Wert besitzt. Daraus ergibt sich, dass der Wärmeaustausch nur von der Umgebungstemperatur und der Messsystemtemperatur abhängt. Geht man hierbei von einer konstanten Temperatur der Umgebung aus, so wird der Wärmefluss ausschließlich von der Temperatur des Messsystems beeinflusst.

**Tabelle 3.2.1**

Theoretisch mögliche und realisierte Betriebsarten im Vergleich (nach WÄCHTLER et al. 1983)

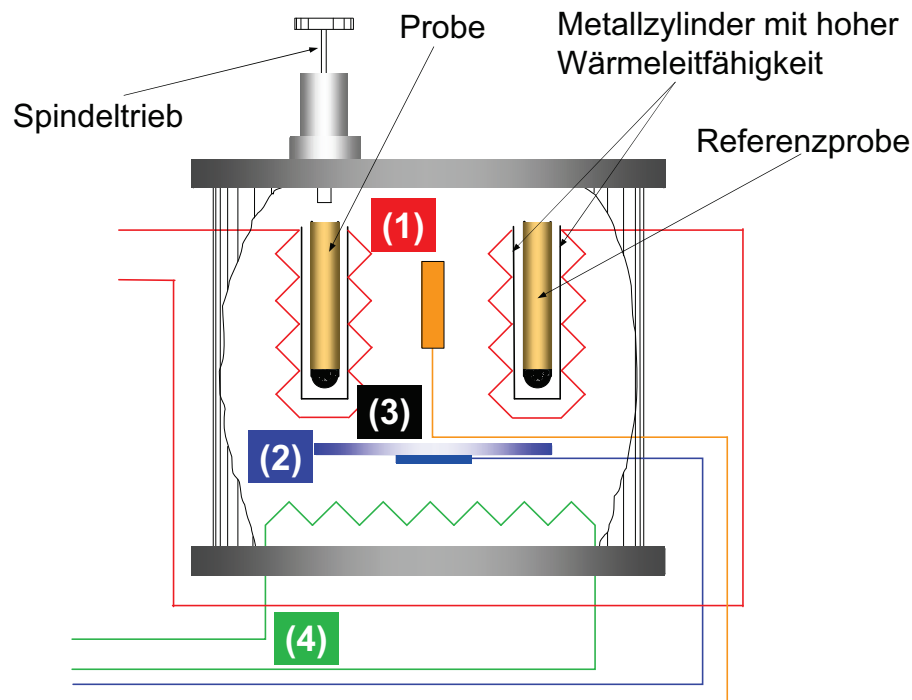
	Isotherm	adiabatisch	isoperibol*
Temperatur der Umgebung ( $T_U$ )	$T_U = T_M$	$T_U = T_M$	konstant
Temperatur des Meßsystems ( $T_M$ )	$T_M = T_U$	$T_M = T_U$	$T_M(t)$
Wärmewiderstand ( $R_W$ )	sehr gering	sehr groß	definiert

(\*) realisierte Betriebsart

Als Wärmewiderstände und Temperaturgeber arbeiten in Differenzkalorimetern im allgemeinen Thermosäulen mit in Reihe geschalteten Thermoelementen. Diese bestimmen die Empfindlichkeit ( $E = I / K(t)$ ) und die Zeitkonstante. Ist die Wärmeleitfähigkeit des Wärmewiderstandes groß, fließt die zu messende Wärmemenge schnell ab, das Messsystem wird dadurch unempfindlich und die Zeitkonstante sowie  $\Delta T$  werden klein. Ist jedoch der Wärmewiderstand groß, wird auch die Zeitkonstante größer und die Empfindlichkeit steigt. Um Temperaturschwankungen der Umgebung auszugleichen und die Stabilität der Grundlinie zu verbessern, werden entsprechende Kalorimeter in so



genannter Zwillingsbauweise hergestellt. Die Thermoelemente sind hierbei in Reihe, Probe und Referenzprobe in Differenz zueinander geschaltet.



**Abbildung 3.2.1**

Schematische Darstellung eines Wärmefluss-Differenzkalorimeters.

Im thermisch isolierten Kalorimeter befinden sich:

- (1) Messkette (Thermosensoren aus Kupfer-Konstantan): Diese umgeben die Messzelle mit den Messzylindern zur Aufnahme der Mess- und Referenzprobe.
- (2) Temperatursensor zur Thermostatierung des Kalorimeters.
- (3) Distanzstück mit Temperaturabnahme.
- (4) Heizung zur Temperaturstabilisierung.

Die Kalibration eines Wärmefluss-Differenzkalorimeters erfolgt üblicherweise elektrisch. Messgröße ist die spezifische Wärmeentwicklungsrate, aus der durch Bildung des Zeitintegrals die spezifische Wärmeentwicklung einer Reaktion berechnet werden kann. Die Nachweisgrenze thermischer Leistungen liegt bei modernen Hochleistungsgeräten in der Größenordnung von  $0.5 \mu\text{W}$ . Für die Untersuchung von Baustoffen (Zemente etc.) ist die DCA eine weit verbreitete Methode (RAMACHANDRAN et al. 1991, 1992, KURDOWSKI et al. 1995, BENSTED 1987). Eine Übersicht über Theorie und Instrumentierung geben

TACHOIRE et al. (1995). Eine Übersicht zur Anwendung der Wärmefluss-Differenz-Kalorimetrie geben WADSÖ et al. (1997).

Die Wärmeflussmessungen wurden mit einem Kalorimeter der Marke TONICAL 7335 (Toni Technik GmbH, Berlin) durchgeführt.

Die freigesetzten Wärmemengen bei der Hydrolyse von Calciumphosphaten in wässriger Lösung sind in der Regel relativ gering. Ihre exakte Bestimmung kann durch kompensierende Heizvorgänge des Kalorimeters auf Grund von Schwankungen der Umgebungstemperatur behindert werden. Um dies zu umgehen, ist als Voraussetzung eine möglichst temperaturstabile Umgebung der gesamten Kalorimeterapparatur notwendig. Hierzu wurde im Rahmen dieser Arbeit ein spezieller Aufbau konstruiert, der es erlaubt, selbst geringste Wärmetönungen störungsfrei zu messen. Die Umgebungstemperatur des Kalorimeters wurde jeweils 5°C niedriger gehalten als die jeweilige Temperatur des Messsystems. Die konstant niedrige Temperaturdifferenz zwischen Messzelle und Kalorimeterumgebung führten so zu einer ebenso konstant geringen Kompensationsheizung des Kalorimeters, wodurch die Messungen nicht mehr störend beeinflusst wurden.

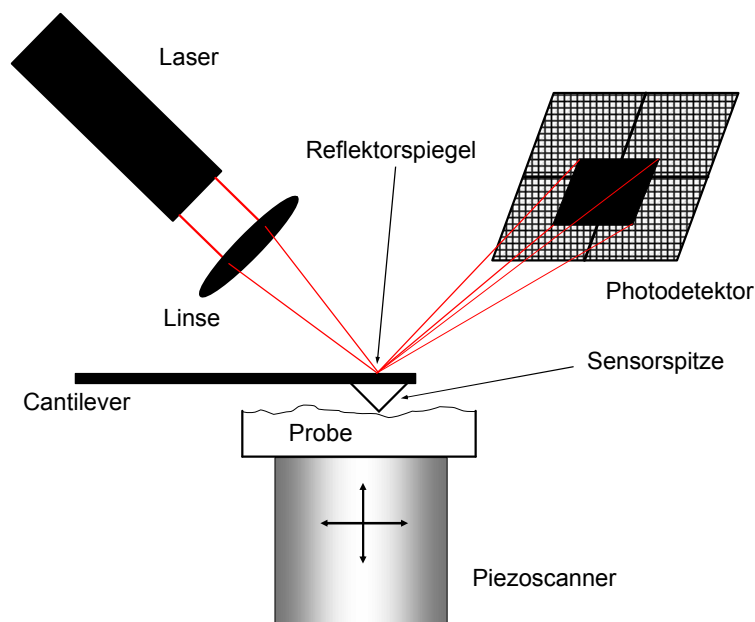
## 3.3 Oberflächen- und Grenzflächenanalytik

### 3.3.1 Raster-Sondenmikroskopie (SPM)

Der Sammelbegriff Sondenmikroskopie (Raster-Sondenmikroskopie, SPM: Scanning Probe Microscopy) bezeichnet eine Gruppe von Verfahren, mit denen Probenoberflächen mit Hilfe von Abtastspitzen untersucht werden. Insbesondere Wechselwirkungen zwischen der Probenoberfläche und der Abtastspitze auf Grund von elektrostatischen, van der Waals-, Reibungs-, Kapillar- und magnetischen Kräften (BINNIG et al. 1986) können hierbei erfasst werden.

Bei der instrumentellen Konzeption (vgl. Abbildung 3.3.1) ist die Probe in der Regel auf einem Röhrenpiezoscanner montiert, der eine Bewegung der Probe in alle Raumrichtungen ermöglicht. Die Probe führt rasterförmige Bewegungen aus, während sich die Spitze (z.B. Si oder Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>-Keramik) entweder im physikalischen Kontakt mit der Probe oder freischwebend in geringem Abstand über der Probenoberfläche befindet (BINNIG et al. 1987). Die Spitze ist am Ende eines Hebelarmes (Cantilever) montiert, der als Feder entsprechend dem Hooke'schen Gesetz ausgelenkt werden kann. Ein fokussierter Laserstrahl wird von der hoch reflektiven Kopfseite des Cantilevers über einen Spiegel in Richtung eines ortsempfindlichen Photodetektors geführt (Lichtzeigerprinzip). Die sich bei unterschiedlicher Bestrahlung ergebende Spannungsdifferenz zwischen den Segmenten der Photodiode dient als empfindlicher Nachweis für die Auslenkung des Cantilevers. Mit diesem Aufbau ist unter optimalen Bedingungen ein vertikales Auflösungsvermögen von 0.02 nm möglich, die jedoch durch die thermische Bewegung der Spitze limitiert ist (ALBRECHT et al. 1987). Das laterale Auflösungsvermögen wird durch die Form der Spitze bestimmt. Mittels SPM können Realstrukturen abgebildet werden, da ein SPM-Bild im Vergleich zu Röntgen- oder Neutronenbeugungsdaten nicht das Ergebnis einer Mittelung über weite Bereiche mit einer großen Anzahl von Atomen ist, sondern ein zusammengesetztes Bild aus Datenpunkten, die getrennt und direkt an jedem einzelnen

Atom gesammelt werden (RUGAR et al. 1988, MAMIN et al. 1988). Messungen lassen sich an Luft, unter Vakuum und in Flüssigkeiten durchführen. Bei Messungen an Luft dominieren die durch kondensierte Partikel/Moleküle aus der Atmosphäre hervorgerufenen Kapillarkräfte die Wechselwirkung zwischen Spitze und Probe (PERSSON et al. 1987). Berechnungen zeigen, dass in diesen Probenumgebungen die über die Spitze auf die Probe ausgeübte Kraft im Bereich von 1 nN bis 10 pN liegt (ABRAHAM et al. 1988, WEISENHORN et al. 1989).



**Abbildung 3.3.1**

Schematische Darstellung des Prinzips der Datenerfassung bei der Rasterkraftmikroskopie und verwandter Rastersondenmikroskopischer Methoden.

### **Raster-Kraft Mikroskopie (Atomic Force Microscopy – AFM)**

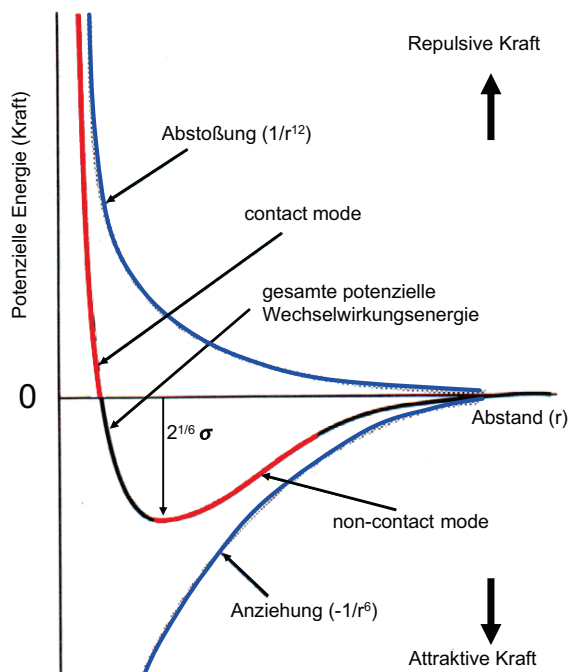
Bei einer allmählichen Annäherung einer Spitze an die Oberfläche einer Probe kommen zunächst die schwächeren aber weiterreichenden van-der-Waals-Kräfte zum Tragen. Bei weiterer Annäherung (bis auf einige Å) kommt es auf Grund der Überlappung von besetzten Elektronenschalen zu einer Abstoßung. Das abstoßende Potenzial weist eine Abstandsabhängigkeit von  $1/r^{12}$  auf. Da die Dispersionskräfte (mit einem Potenzial) den größten Anteil an den anziehenden van-der-Waals-Kräften haben, kann das Lennard-Jones-(12,6)-Potenzial als Modell für die Wechselwirkung zwischen Probe und Spitze dienen.

Das Lennard-Jones-Potenzial lässt sich nach ATKINS (1998) als die Summe aus abstoßender und anziehender Wechselwirkung in der Form (3.3.1) (siehe Abbildung 3.3.2) darstellen. Das Minimum des Lennard-Jones-Potenzials wird bei  $r=2^{1/6}\sigma$  erreicht.

$$V = 4\epsilon \left\{ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right\} \quad (3.3.1)$$

$\epsilon$  = tiefe der Potenzialmulde

$\sigma$  = Abstand, bei dem gilt:  $V = 0$



**Abbildung 3.3.2**

Darstellung des Lennard-Jones Potenzials

Aufgetragen: Potenzielle Energie (Kraft), gegen den Abstand der Spitze von der Probe ( $r$ )

Sowohl der Bereich der anziehenden als auch der abstoßenden Kräfte kann für die Rasterkraftmikroskopie genutzt werden. Der repulsive Kraftbereich dient hierbei zur Messung im „contact mode“ (Abtastspitze in direktem Kontakt mit der Probenoberfläche). Der Wirkungsbereich der attraktiven Kräfte wird hingegen zur Oberflächenabstastung im „non-contact mode“ eingesetzt (Abtastspitze ohne direkten Oberflächenkontakt).

Die Genauigkeit der Oberflächenabbildung wird durch den Rasterbereich, die Oberflächenrauigkeit und die Messzeit bestimmt. Die in  $xy$ -Richtung aufgezeichneten Daten werden zu einer 2D-Oberflächenkarte zusammengestellt. Die Höheninformationen aus der Bewegung des Cantilevers in  $z$ -Richtung ergeben die Reliefinformationen.

Im Gegensatz zum Raster-Tunnelmikroskop (STM), wo Tunnelströme lokal registriert werden, ist ein AFM-Bild eine dreidimensionale Darstellung von Kräften, die an jedem abgetasteten Punkt der Probe als Bewegung in  $z$ -Richtung gemessen wurden. Diese auf Van-der-Waals-, Reibungs- und Kapillar-Kräfte sowie auf magnetische und elektrostatische Kräfte basierende Abbildung wird als Oberflächenstruktur interpretiert.

Die Federkonstante des Cantilevers sollte kleiner als  $1 \text{ Nm}^{-1}$  sein, da dies etwa den interatomaren Kraftkonstanten (Bindungskräften) entspricht. Wäre die Federkonstante größer, würde die Bindung zwischen zwei Atomen, die typischerweise eine Größenordnung von  $1\text{-}10 \text{ Nm}^{-1}$  besitzt, zerstört und es wären keine Informationen aus einer weitgehend zerstörungsfreien Oberflächenabtastung mehr zugänglich. Die durch die Feder ausgeübte Kraft lässt sich bei Kenntnis der Kraftkonstanten (Federkonstanten) und der Auslenkung sehr leicht aus dem Hook'schen Gesetz gemäß Gleichung (3.3.2) berechnen:

$$\frac{F}{A} = E \frac{\Delta l}{l} = E \times \varepsilon = \sigma \quad (3.3.2)$$

$F$  = Kraft

$A$  = Querschnittsfläche

$E$  = Elastizitätsmodul

$\Delta l$  = Längenänderung durch Krafteinwirkung

$l$  = Länge ohne Kraftwirkung

$\varepsilon$  = relative Längenänderung (Dehnung  $\Delta l / l$ )

$\sigma$  = Spannung ( $F / A$ )

**Tabelle 3.3.1**

Wichtige Parameter bei der Rasterkraftmikroskopie (nach GERBER et al. 1986)

von der AFM Prüfspitze ausgeübte Kraft	$10^{-9} - 10^{-6} \text{ N}$
Federkonstante des verwendeten Cantilevers	$0.1 - 1 \text{ Nm}^{-1}$
ausgeübter Druck des Cantilevers auf eine näherungsweise bekannte Kontaktfläche	$10^7 - 10^9 \text{ Pa}$
von der AFM Sonde ausgeübte Energie	$0.1 - 50 \text{ kJmol}^{-1}$
Kräfte die mit Hilfe des AFM gemessen werden können	$10^{-13} - 10^{-6} \text{ N}$
Länge eines typischen Cantilevers	$100 - 200 \text{ }\mu\text{m}$
Breite eines typischen Cantilevers	$10 - 20 \text{ }\mu\text{m}$
zugängliche Resonanzfrequenzen	$1 - 100 \text{ kHz}$
zugängliche Kraftkonstanten	$0.1 - 100 \text{ Nm}^{-1}$
vom Detektor maximal zugängliche Auslenkung des Cantilevers	$10^{-2} \text{ \AA}$

Folgende SPM Modi wurden im Rahmen dieser Arbeit verwendet:

**Contact Mode:** wie oben beschrieben,

**Non-Contact Mode:** wie oben beschrieben.

**AC-Mode** (Tapping<sup>®</sup> Mode): Der AC-Mode verbindet die Vorzüge des Contact Mode (hohe laterale Auflösung) und des Non-Contact Mode (weitgehend zerstörungsfrei, höhere Auslenkung in z-Richtung). Hierbei wird der Cantilever mit Hilfe einer von außen

eingekoppelten festen Frequenz zum Schwingen angeregt, wodurch die Spitze in Abhängigkeit von der Frequenz die Probenoberfläche periodisch kurz berührt. Gemessen wird entweder die Verschiebung der Amplitude (slope detection mode) oder die Frequenz (frequency mode). Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass Artefakte auf Grund lateraler Scherkräfte im topographischen Bild verringert oder sogar komplett beseitigt werden können.

**Phase Image Mode:** Hiermit lassen sich aufbauend auf dem AC-Mode erweiterte topographische Informationen zu lokalen elastischen Oberflächeneigenschaften gewinnen. Analog zum AC-Mode wird auch hier über eine feste Frequenz der Cantilever zur Oszillation angeregt. Diese Schwingung wird jedoch nicht nur zur Beseitigung von lateralen Scherkräften verwendet. Über ein externes Frequenzmessgerät wird eine Analyse der Cantileveroszillation (Phasenänderung) auf Grund von Materialunterschieden innerhalb der Probenoberfläche durchgeführt. Informationen der Topographie können hierbei simultan zu den Materialeigenschaften gewonnen werden. Das Ergebnis ist der so genannte „Phase Shift“ Kontrast, der zur Unterscheidung von unterschiedlichen Zusammensetzungen der Oberfläche anhand der jeweils materialabhängigen Elastizitätseigenschaften genutzt werden kann (Messparameter siehe Tabelle 3.3.2). Die Ergebnisse entsprechen jedoch nicht der reinen Oberflächenhärte, da der „Phase Shift“ Kontrast quasi eine Mittelung zahlreicher Einflussparameter ist (z.B. von der Spitze ausgeübte Kräfte auf die Probenoberfläche, induzierte Frequenzanteile, sowie elektrostatische Eigenschaften der Probenoberfläche und dadurch resultierende Wechselwirkungen zwischen Probe und SPM-Spitze).

**VE-AFM (Micro-Visco-Elastizität):** Die Messung im VE-AFM Mode wird ebenfalls durch Einkopplung einer externen Frequenz durchgeführt. Hierbei wird jedoch im Gegensatz zum Phase Image Mode statt dem Cantilever die Probe zur Oszillation angeregt. Tritt nun das Substrat in Kontakt mit der Spitze, so können die Atome der Oberfläche an diese gebunden werden. Werden anschließend Unterlage und Spitze wieder voneinander getrennt, so können die zwischen der Spitze und den Oberflächenmolekülen auftretenden Kräfte als Funktion der Substanzdehnung aufgezeichnet werden. Das Ergebnis sind Bilder, die Informationen zur lokalen Elastizität und Viskosität der Probe enthalten (Messparameter siehe Tabelle 3.3.2).



**Tabelle 3.3.2**

Parameter des „lock-in“ Verstärkers für die Messungen im VE-AFM und Phase-Image Mode

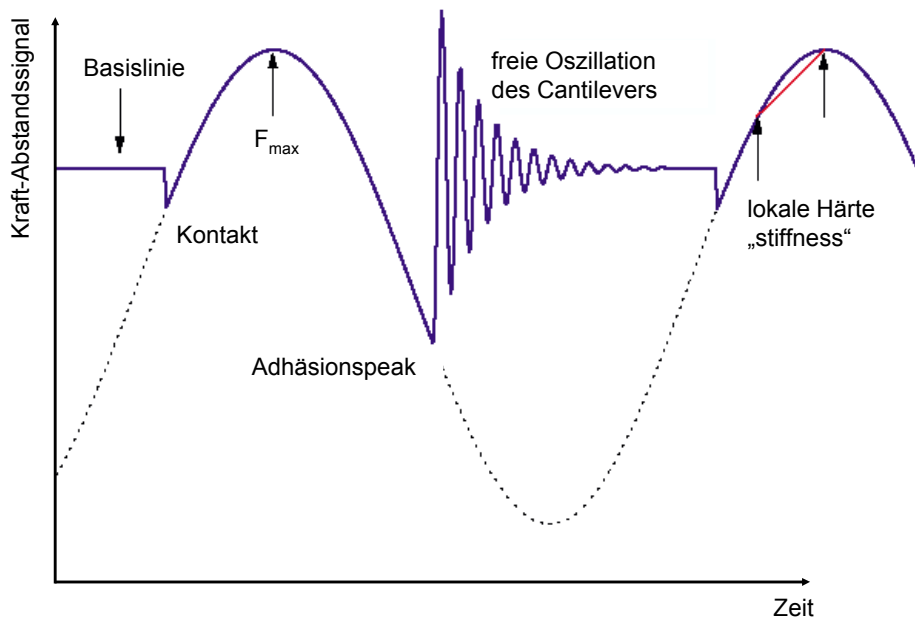
Empfindlichkeit	1 mV
Zeitkonstante	1 ms
Referenz Phase	0
Oszillations Frequenz	20 kHz
Oszillations Level	0.2

**Pulsed Force Mode (PFM):** Dieser Modus funktioniert, basierend auf dem Contact Mode, nach dem gleichen Prinzip wie der VE-AFM Mode. Darüber hinaus wird jedoch eine sinusförmige Modulation in die Z-Achse des Scanners eingekoppelt. Im Unterschied zu Phase-Image und VE-AFM können hierbei die Amplitude (10-500 nm) und die Frequenz (100 Hz - 2 kHz) über einen weiten Bereich eingestellt werden. Die Spitze tritt im Verlauf einer PFM Messung periodisch mit der Probenoberfläche in Kontakt, dringt in diese ein und wird danach wieder weggezogen. Bei jeder Oszillationsperiode wird eine Kraft-Abstandskurve zwischen Oberfläche und Cantilever mit Hilfe eines Oszilloskops aufgezeichnet (siehe Abbildung 3.3.3). Charakteristische Bereiche dieser Kurve können nun den lokalen Materialeigenschaften (lokale Härte und Adhäsion) der Oberfläche zugeordnet werden.

Für diese Arbeit wurden folgende SPM Geräte verwendet:

- TMX2000 Discoverer SPM der Firma Topometrix (Non-Contact Messungen und Untersuchungen in Flüssigkeiten)
- JSPM 5200 der Firma Jeol mit externem Lock-in Verstärker ( AC-Mode, VE-AFM, Phase Image, Contact Mode)
- $\alpha$ -SNOM der Firma Witec mit Pulsed Force Generator (Contact Mode, PFM)

Die Verarbeitung der Daten erfolgte mit den entsprechenden Geräteprogrammen.

**Abbildung 3.3.3**

Schematische Darstellung einer Kraft-Abstandskurve, wie sie mit dem PFM ermittelt wird.

Aufgetragen: Kraft-Abstandssignal [V], gegen die Zeit [s].

Die Grafik zeigt von einer Basislinie ausgehend den Kontakt der Spitze mit der Probenoberfläche. Danach wird die Spitze mit einer Kraft  $F$  in die Probe hineingedrückt (Bereich der lokalen Härte). Ab einer bestimmten Größe des Kraft-Abstandssignals ( $F_{\max}$ ) wird die Spitze wieder aus der Probe herausgezogen. Zum Zeitpunkt der Maximalauslenkung des Adhäsionspeaks verliert die Spitze den Kontakt zur Oberfläche und geht in den Zustand freier Oszillation über. Dieser Vorgang wird periodisch wiederholt.

### 3.3.2 Elektronenstrahlmethoden

Elektronenstrahlverfahren sind analytische und/oder bildgebende Methoden, bei denen eine Probenoberfläche mit einem energiereichen Elektronenstrahl beschossen wird. Als Signalarten lassen sich rückgestreute Sekundär- und Augerelektronen, Röntgenfluoreszenz sowie Photonen unterschiedlicher Energien erzeugen (GOLDSTEIN 1981). Entsprechende Methoden, die im Rahmen dieser Arbeit angewendet wurden, sind die Rasterelektronenmikroskopie (REM), und die Elektronenstrahlmikrosonde (EMS).

Mit der **REM** erhält man mit Hilfe rückgestreuter Sekundärelektronen Bilder mit hoher Tiefenschärfe (REIMER 1977). Eine semiquantitative Analyse ist möglich, sofern ein Zusatzgerät zur energiedispersiven Röntgenanalyse (z.B. EDAX) eingesetzt wird. Für diese Arbeit wurden Messungen an den folgenden Geräten durchgeführt:

- DSM 962 der Firma Zeiss (Klinikum der Universität Mainz),
- 1530 SEM der Firma LEO (MPI für Kosmochemie, Universität Mainz),
- XL 30 der Firma Philips (vor Ort).

Mit Hilfe der EMS wird die Röntgeneigenstrahlung der Probenatome angeregt. Als Folge werden bestimmte Elektronen der Probenatome auf höhere Energieniveaus angehoben. Bei der Rückkehr in den Grundzustand wird Röntgenstrahlung mit ordnungszahlabhängiger Intensität emittiert, die nach spektraler Zerlegung und Detektion zur quantitativen Elementanalyse verwendet werden kann (PERRY 1990).

Die entsprechenden quantitativen Mikrosondenanalysen wurden an einem JXA 8900 RL der Firma Jeol am Institut für Geowissenschaften der Universität Mainz durchgeführt.

### 3.3.3 Gasadsorption

Die Messung der spezifischen Oberflächen der Proben wurde mit Hilfe der Gasadsorption durchgeführt. Hierbei kam die Methode von Brunauer, Emmett und Teller (BET) (BRUNAUER et al. 1938) zum Einsatz, wobei die Adsorption von Stickstoffatomen auf den Probenoberflächen gemessen wurde. Die entsprechenden Analysen wurden an einem Gerät der Firma Micromeritics, Typ ASAP 2010, sowie an einem Modell Nova2000 der Firma Nova vorgenommen. Weitere Informationen zu dieser Methode können der Literatur entnommen werden (GREGG et al. 1982, LOWELL et al. 1991 und ADAMSON 1990).

### 3.3.4 Quecksilber-Druck Porosimetrie

Das Porengefüge der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Calciumphosphat Keramiken wurde mit Hilfe der Quecksilber-Druck Porosimetrie untersucht. Hierzu wurde das Gerät Autopore 9220 der Firma Micromeritics verwendet. Die Keramikproben konnten im Originalzustand (ungebrochen, Korngrößen ~2-4 mm) verwendet werden.

### 3.3.5 Laser-Granulometrie

Die Analyse der Partikelgrößenverteilung der untersuchten pulverförmigen Proben wurde mit Hilfe der Laser-Granulometrie, Typ Helos Vectra mit Nassdispergiersystem Sucell 12CL der Firma Sympatec durchgeführt. Als Dispergierflüssigkeit wurde Isopropanol eingesetzt. Weitere Informationen zu dieser Methode liefert TERENCE (1990).

## 3.4 Element- und Speziesanalytik

### 3.4.1 Hydrochemische Speziesmodellierung

Der am häufigsten verwendete Ansatz hydrochemischer Modelle zur Beschreibung der Wechselwirkungsprozesse in aquatischen Systemen ist die Ionendissoziationstheorie (MERKEL et al. 2002). Diese liefert jedoch nur bis zu Ionenstärken von 0.5 bis ca. 1 mol/L zuverlässige Ergebnisse (PITZER 1979). Bei größerer Ionenstärke kommt die Ioneninteraktionstheorie zum Einsatz (PITZER et al. 1973, 1981, WHITFIELD 1979, SILVESTER et al. 1978 und HARVIE et al. 1980). Die Spezies-Verteilung kann über zwei verschiedene Verfahren aus thermodynamischen Datensätzen (MERKEL et al. 2002) berechnet werden:

- Ermittlung des thermodynamisch stabilsten Zustandes durch Minimierung der freien Bildungsenthalpien (energieärmster Zustand).
- Ermittlung des thermodynamisch stabilsten Zustandes durch Ermittlung aller Gleichgewichtskonstanten im System.

Beide Verfahren setzen die Einstellung eines chemischen Gleichgewichts und die Erfüllung der Massenbilanz voraus. Im Gleichgewicht gilt folgender Zusammenhang (3.4.1) zwischen der Gleichgewichtskonstanten  $K$  und der freien Enthalpie  $G$ :

$$G_0 = -RT \ln K \quad (\text{für } 25^\circ\text{C: } G_0 = -5.707 \times \log K) \quad (3.4.1)$$

Entsprechende Gleichgewichtskonstanten lassen sich experimentell oder theoretisch durch Berechnung bestimmen. Auf Grund der relativ großen Fehler bei der theoretischen Berechnung der freien Enthalpien ist jedoch die Verwendung experimentell bestimmter

Daten vorzuziehen. Die beiden oben beschriebenen Theorien sind Grundlage zahlreicher Computer Programme. So wurde beispielsweise die Gleichgewichtseinstellung durch Minimierung der freien Bildungsenthalpie im Rahmen des Programms „ChemSage“ (ESM – Engineering and Materials Science Software; <http://www.esm.software.com>) realisiert. Hydrogeochemische Programme auf Basis der Gleichgewichtskonstanten-Verfahren sind z.B. EQ3/6 und PHREEQC (beide frei erhältlich: LLNL; <http://www.llnl.gov/ees/esd/geochem/eq36.html> bzw. USGS; [http://wwwbrr.cr.usgs.gov/projects/GWC\\_coupled/phreeqc](http://wwwbrr.cr.usgs.gov/projects/GWC_coupled/phreeqc)). Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Programm *PhreeqC Interactive*, Version 2.6 von PARKHURST et al. (2002) verwendet, um spezifische Eigenschaften der verwendeten Lösungen in Abhängigkeit der verschiedenen Calciumphosphate theoretisch zu modellieren. Dabei wurden folgende Möglichkeiten des Programms genutzt:

- Gleichgewichtseinstellung mit der aquatischen Phase durch Lösungs-/ Fällungsreaktionen
- Modellierung der Auswirkung von Temperaturänderungen
- Berechnung von Elementkonzentrationen, Molalitäten, Aktivitäten von aquatischen Spezies, pH, pe, Sättigungsindizes, Moltransfer als Funktion reversibler / irreversibler Reaktionen.
- Bestimmung thermodynamisch stabiler Mineralgesellschaften

Die für die Modellierung notwendigen thermodynamischen Daten wurden der Literatur entnommen ( $-\log K_{sp}$ , siehe Anhang Tabelle A.1) oder im Rahmen dieser Arbeit experimentell bestimmt (Reaktionsenthalpien, Wärmefluss-Differenz-Kalorimetrie, sowie aus quantitativen chemischen Analysen).

### 3.4.2 Ionenchromatographie (IC)

Die quantitative chemische Analyse der Hauptelementkonzentrationen, insbesondere der  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{PO}_4^{3-}$ -Ionen in den verschiedenen wässrigen Lösungsphasen, wurden mit Hilfe der Ionenchromatographie bestimmt.

Hierzu wurde ein Ionenchromatograph DX120 der Firma Dionex mit einer anionenselektiven Säule IonPac AS9-HC und einer kationenselektiven Säule IonPac CS12A verwendet. Weiterführende Informationen zu dieser Methode liefert z.B. SKOOG et al. (1996).

### 3.4.3 Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA)

Die quantitative chemische Analyse der Hauptelemente in den Festphasen wurde mit Hilfe der Röntgenfluoreszenzanalyse bestimmt. Auch hierbei wurde besonderer Wert auf das Ca/P Verhältnis in den Proben gelegt. Die mittels RFA möglichen Nachweisgrenzen liegen im ppm-Bereich. Die RFA ist daher keine spurenanalytische Methode, bietet jedoch zahlreiche Vorteile für zerstörungsfreie Messungen. Prinzipiell lassen sich Elemente mit Ordnungszahlen zwischen  $Z = 5$  (Bor) und  $Z = 92$  (Uran) bestimmen (JENKINS 1988<sup>1</sup>). Weitere Informationen zur RFA können z.B. JENKINS 1988<sup>1</sup>, 1988<sup>2</sup> und HAHN-WEINHEIMER 1984 entnommen werden. Die Messungen wurden an Pulverpresslingen mit einer RFA der Firma Bruker (S4 Explorer) durchgeführt.

## 3.5 Materialien

### Vorbemerkungen

Neben den im Rahmen diese Arbeit synthetisch hergestellten Calciumphosphat-Reinphasen (vgl. Kapitel 4), wurde auch eine kommerzielle und in der klinischen Praxis eingesetzte Calciumphosphat-Knochenersatzkeramik auf Basis von Hydroxylapatit in die Untersuchungen mit einbezogen.

### 3.5.1 Calciumphosphat Knochenersatzstoff

Für die Untersuchungen der Reaktionen und Eigenschaften an der Grenzfläche zwischen Knochen und Calciumphosphat-Bindemittel, wurde eine kommerziell erhältliche, klinisch eingesetzte Calciumphosphat-Keramik verwendet. In Tabelle 3.5.1 sind die verfügbaren Daten zu diesem Knochenersatzmaterial aufgeführt.

**Tabelle 3.5.1**

Daten zu der verwendeten Calciumphosphat Knochenersatzkeramik (dem entsprechenden Datenblatt entnommen)

Name	Material	Hersteller	Korngröße	Porosität
Endobone <sup>®</sup>	HAp (bovin)	Merck AG	1.4 – 3 mm	60%

**Endobone<sup>®</sup>** ist ein natürliches Knochenersatzmaterial. Es wird aus bovinem Knochen (Rinderknochen) gewonnen, indem es durch Hitzebehandlung denaturiert, das heißt von organischen Resten befreit wird. Es besitzt durch die weitgehend erhaltene Struktur natürlich entstandener Poren eine hohe interkonnektierende Porosität, eine große spezifische Oberfläche sowie eine dem Menschlichen Knochen sehr ähnliche Porenstruktur.



### 3.5.2 Modelllösung für wässrige Körperflüssigkeiten

Als Ersatz für das wässrige Körpermilieu (Blut und extrazelluläre Flüssigkeiten) wurde für die entsprechenden Untersuchungen eine phosphatgepufferte Kochsalzlösung hergestellt. Sie basiert in ihrer Zusammensetzung weitgehend auf Lösungen, die als physiologische Medien im klinischen Bereich ein breites Anwendungsgebiet finden. Diese werden hierbei vor allem als Transportlösung für Organe und Knochen sowie in der Laborpraxis als Bestandteil von Nährlösungen zur Zellkultivierung eingesetzt. Das Blut sowie die meisten anderen Körperflüssigkeiten (mit Ausnahme der Verdauungssäfte) besitzen einen sehr genau eingehaltenen und stabilen *pH*-Wert von etwa  $7.35 \pm 0.05$ . Dies wird durch den Phosphatpuffer  $\text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{HPO}_4^{2-}$  erreicht. Tabelle 3.5.3 enthält die Daten zur Zusammensetzung der phosphatgepufferten Modelllösung (PBL)

**Tabelle 3.5.3**

Zusammensetzung der phosphatgepufferten Modelllösung PBL (*pH* = 7.34)

Komponenten	Mol-Gewicht	Conc.(g/L)	Conc.( $\mu\text{g/ml}$ ) (ppm)	Molarität [ $10^{-3}$ ]
KCl	75	0.20	200.00	2.67
$\text{KH}_2\text{PO}_4$	136	0.20	200.00	1.47
NaCl	58	8.00	8000.00	138.00
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	268	2.16	2160.00	8.10
$\text{CaCl}_2$	111	0.10	100.00	0.90
$\text{MgCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$	203	0.10	100.00	0.50

In Tabelle 3.5.4 ist zum Vergleich die Zusammensetzung eines sogenannten „artificial bone fluid“ aufgeführt (nach ISO/TR 10993-9:1994(E)). Hierbei handelt es sich um eine extrazelluläre Lösung, die den Knochen umgibt und als Transportmittel für Spezies dient, die dem Knochen zu- bzw. abgeführt werden.

**Tabelle 3.5.4**

Zusammensetzung des "artificial bone fluid" nach ISO/TR 10993-9:1194(E).

Komponenten	Konzentration [mg/L]	Molarität [ $10^{-3}$ ]
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	73.52	0.5
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	98.6	0.39
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	261.28	1.91
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	47.48	0.3
FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	0.83	0.003
NaCl	5844	101
KCl	1640	22
NaHCO <sub>3</sub>	1260	15
HEPES	4766	20
Hydroxyethylpiperazin		
N <sub>2</sub> Ethansulfon Säure		
D-Glucose	2000	11
CH <sub>3</sub> COONa·3H <sub>2</sub> O	54.43	0.4
A-Cetoglutarin Säure	29.22	0.199

Weiterhin sind zahlreiche Aminosäuren wie z.B. L-Alanin und L-Glutamin sowie Vitamine wie z.B. Folsäure und Riboflavin in der extracellulären Lösung enthalten.

## 4 Synthese von Calciumphosphaten

### 4.1 Synthese von MCPA und MCPM

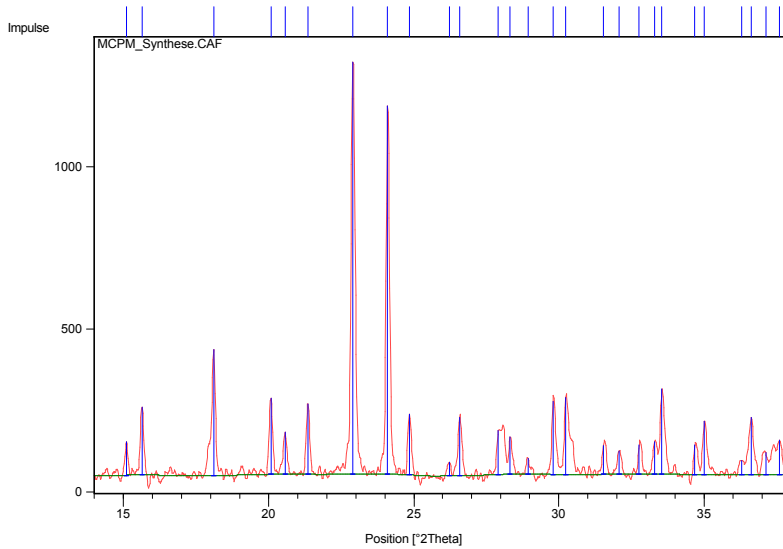
Unter den Calciumphosphaten sind die Monocalciumphosphate diejenigen mit der höchsten Löslichkeit in aquatischen Systemen. Sie besitzen das vergleichsweise niedrigste Ca/P Verhältnis (1.0) und sind daher im Vergleich zu den anderen Calciumphosphaten bei den niedrigsten pH Werten stabil (siehe Kapitel 2.3.1).

Die wasserfreien sowie die wasserhaltigen Monocalciumphosphat Modifikationen lassen sich auf sehr ähnliche Weise und aufeinander aufbauend herstellen. BASETT (1908), SMITH (1955) und BECKER (1989) beschreiben grundlegend die Synthese der Monocalciumphosphate. Nach BASETT (1908) ist die Bildung von MCPA/MCPM in hohem Maße temperaturabhängig, was sich in der für die Synthese notwendigen Konzentration von CaO und P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bemerkbar macht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde für MCPM eine Synthesetemperatur von 25°C gewählt. Die entsprechenden Phasenbeziehungen im Dreistoffsystem CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O können der Literatur entnommen werden (BIGGAR 1966, SKINNER et al. 1973; FENG et al. 1979 und CHANDER et al. 1979)

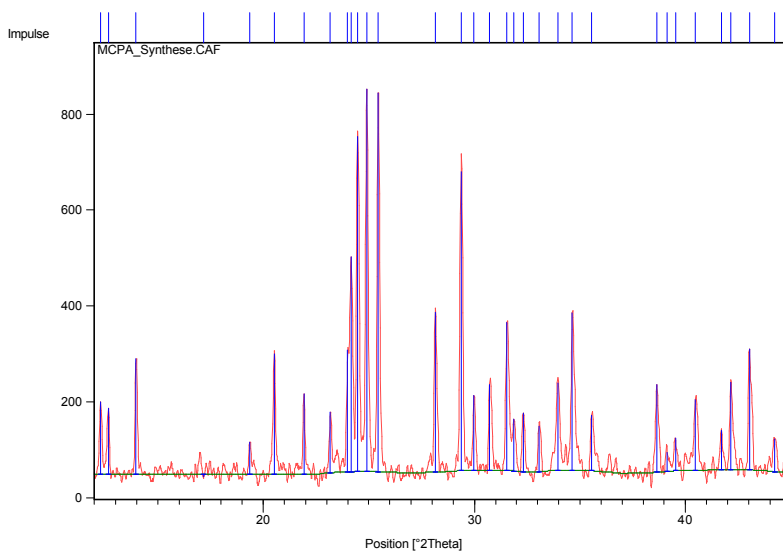
Für die Herstellung von MCPM wurde Ca(OH)<sub>2</sub> in der 7,5-fachen Menge Phosphorsäure (50% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) gelöst. Die Mischung wurde anschließend unter ständigem Rühren langsam abgekühlt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Dieser wurde anschließend mit Aceton gewaschen, gefiltert und unter Vakuum getrocknet.

MCPM bildet die Basis für die Herstellung der wasserfreien Modifikation MCPA. Hierzu wird der ungetrocknete MCPM Filterkuchen zunächst in die 4-fache Menge konzentrierte H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (81,5%) gegeben. Diese Mischung wird unter ständigem Rühren ca. drei Tage bei 130°C im „Abzug“ gekocht. In dieser Zeit vollzieht sich die komplette Rekrystallisation. Anschließend wird die Probe mit Aceton gewaschen, gefiltert und im Exsikkator bei 85°C über wasserfreiem Magnesiumperchlorat getrocknet.

Die Phasenreinheit der Synthesen wurde an den frischen Proben röntgenographisch überprüft (siehe Abbildung 4.1 und 4.2).



**Abbildung 4.1**  
Ergebnis der MCPM Synthese (Vergleich mit PDF 70-0090)



**Abbildung 4.2**  
Ergebnis der MCPA Synthese (Vergleich mit PDF 70-1380)

## 4.2 Synthese von DCPA und DCPD

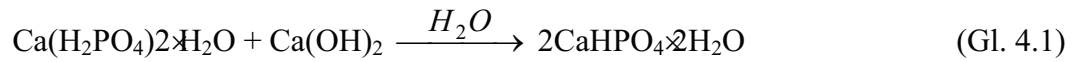
Dicalciumphosphate sind wichtige Bestandteile von CaP-Bindmitteln. In diesen Systemen bilden sie häufig die „sauren“ Gegenpole zu den basischen Komponenten (TCP, TetCP). Die für DCPA/DCPD gültigen Phasenbeziehungen im Dreistoffsystem  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$  können der Literatur entnommen werden (BIGGAR 1966, SKINNER et al. 1973, FENG et al. 1979 und CHANDER et al. 1979).

Für die Herstellung von DCPD wurde im Rahmen dieser Arbeit die Methode nach TOVBORG-JENSEN et al. (1953) verwendet. Hierbei werden in einem Zeitraum von 2-3 Stunden bei Raumtemperatur simultan drei Lösungen unterschiedlicher Zusammensetzung miteinander gemischt. 1 Liter der Lösung 1 enthält 5g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und 90g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Die gleiche Menge der Lösung 2 enthält 110g  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Lösung 1 und 2 werden unter gleichmäßigem Rühren zu 0.5 Liter einer dritten Lösung, die 10g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  enthält, hinzu gemischt. Der resultierende pH Wert muss in einem Bereich zwischen 4 und 5 liegen. Der während der Reaktion entstandene weiße Niederschlag wird mit Aceton gewaschen, gefiltert und bei  $40^\circ\text{C}$  für ca. eine Stunde (je nach Menge) getrocknet. DCPD ist vergleichsweise stabil und kann in einem geschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur gelagert werden.

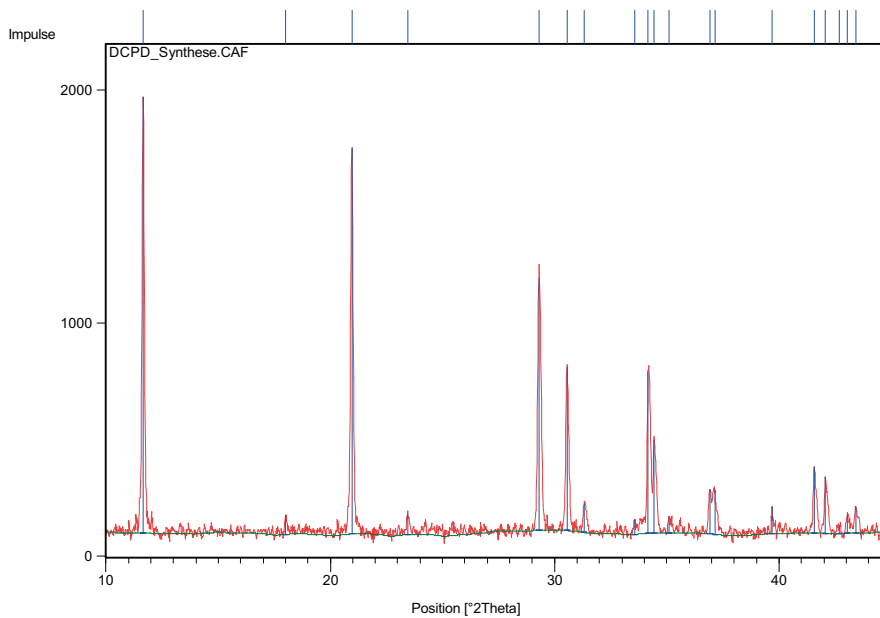
DCPA wird ähnlich wie MCPA aus dem verwandten Hydratsalz hergestellt (MARTIN et al. 1998). Hierzu wird das gleiche Verfahren angewendet wie zur Herstellung von DCPD mit dem Unterschied, dass die Reaktion nicht bei Raumtemperatur, sondern bei  $100^\circ\text{C}$  ablaufen muss. Anschließend wird das Produkt zuerst mit verdünnter Phosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ , pH 3) und danach mit Ethanol gewaschen und filtriert. Die Trocknung des Filterkuchens muss unter Vakuum erfolgen. DCPA sollte ebenso wie MCPA über einem geeigneten Trocknungsmittel gelagert werden (z.B. Magnesium Perchlorat). Die röntgenographische Überprüfung der Phasenreinheit wurde an frisch synthetisierten Proben durchgeführt (siehe Abbildung 4.3 und 4.4).

Die Möglichkeit der vergleichsweise einfachen DCPD Synthese aus MCPM wird von FULMER et al. (1998) beschrieben. Hierbei wird gemäß folgender Gleichung (Gl. 4.1)

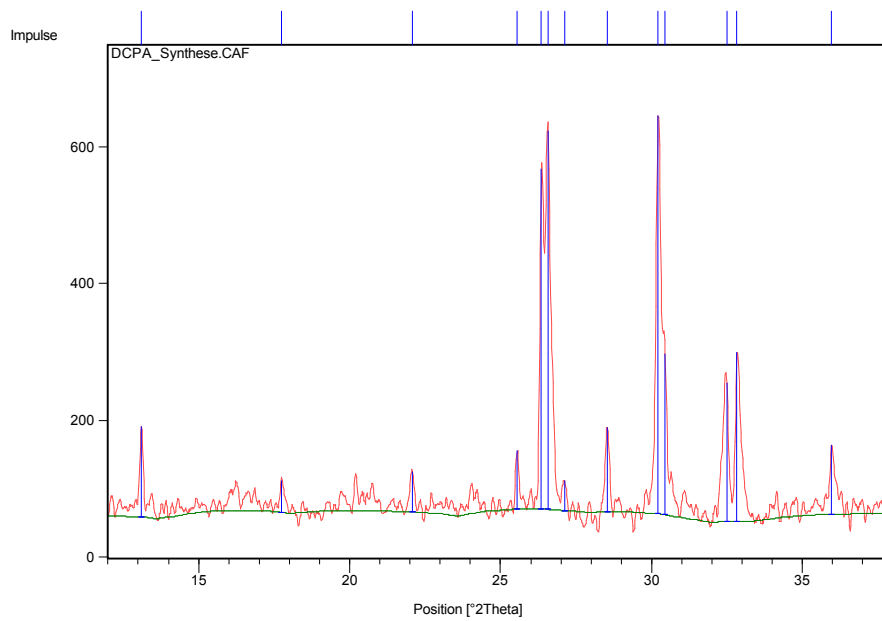
MCPM und  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  unter Rühren mit Wasser gemischt, wobei nach ca. 3 Stunden DCPD abfiltriert werden kann.



Im Rahmen dieser Arbeit konnte hierdurch jedoch kein phasenreines DCPD präpariert werden. Das Reaktionsprodukt enthielt neben ca. 80% DCPD noch ca. 20%  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  und MCPM.



**Abbildung 4.3**  
Ergebnis der DCPD Synthese (Vergleich mit PDF 72-0713)



**Abbildung 4.4**  
Ergebnis der DCPA Synthese (Vergleich mit PDF 70-0359)

## 4.3 Synthese von OCP

Octacalciumphosphat besitzt ein Ca/P Verhältnis von 1.33. Strukturell bestehen zwischen OCP und HAp große Ähnlichkeiten (siehe Kapitel 2.2.1.2). Von BROWN (1962) und DICKENS et al. (1980) wird metastabiles OCP als direkter „Precursor“ für die HAp-Bildung beschrieben.

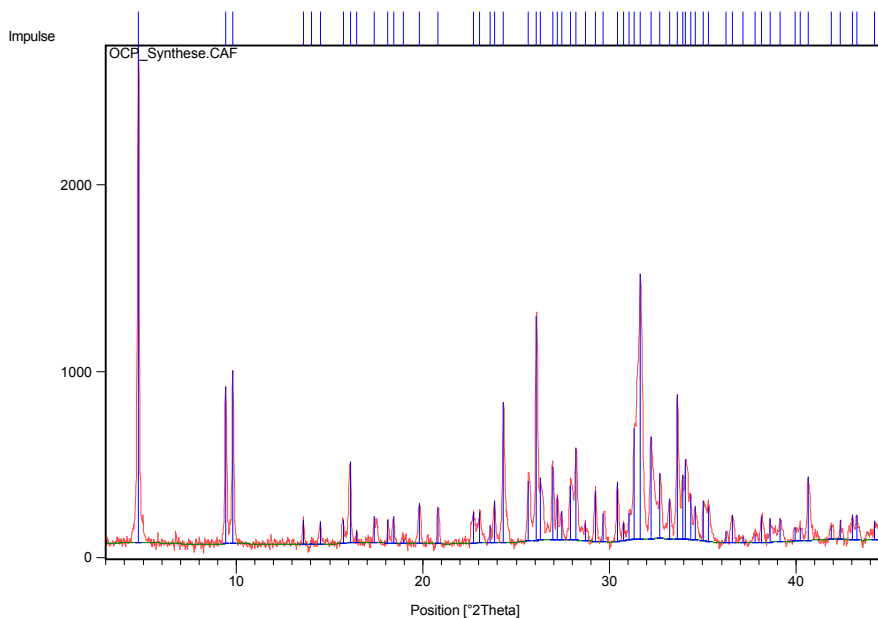
Zahlreiche Wege der OCP Synthese wurden veröffentlicht (GRAHAM et al., 1996; BARRÈRE et al. 2001, WU et al. 1997, SUVOROVA et al. 1998, IJIMA et al. 1997, 1998, 1999, 2001, NAKAHIRA et al. 2001). Die Phasenbeziehungen für OCP im Dreistoffsystem CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O können der Literatur entnommen werden (BIGGAR 1966, SKINNER et al. 1973, FENG et al. 1979 und CHANDER et al. 1979). Bedingungen für die Synthese von phasenreinem OCP sind die genaue und konstante Einhaltung des pH Wertes in Verbindung mit einer exakten Ca<sup>2+</sup> und PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-Ionenkonzentration. BROWN (1992) und CHOW (2001<sup>4</sup>) bestimmten für die Phasenstabilitäten der Calciumphosphate in wässriger Lösung Löslichkeits-Phasendiagramme, anhand derer eine OCP Bildung für stöchiometrische Mischungen im pH Bereich zwischen etwa 6 und 8 (BROWN 1992) bzw. 5.8-6.3 (CHOW 2001<sup>1</sup>) realisiert ist. Dem gegenüber veröffentlichten NAKAHIRA et al. (2001) einen pH Bereich von 4-5.5, SUVOROVA, et al. (1998) und IJIMA et al. (1998) führten ihre Synthesen bei pH 7.4 bzw. 6.3-7.4 durch. Die Syntheseveruche, die eng an diese Literatur angelehnt waren, führten alle nicht zum Ziel. Wird das oben genannte Gleichgewicht nur geringfügig in die eine oder andere Richtung (pH) verschoben, bildet sich entweder bei niedrigem pH Wert sofort eine OCP-DCPD Mischung bzw. bei hohem pH Wert HAp.

In Anlehnung an den Syntheseweg von GRAHAM et al. (1996) wurde eine Mischung von MCPM und TetCP (in stöchiometrischer OCP Zusammensetzung) in wässriger Lösung gemischt. Hierbei wurde zunächst MCPM in deionisiertem Wasser gelöst, wodurch das Gemisch einen pH Wert von etwa 3 erreichte. Danach wurde unter gleichmäßigem Rühren schrittweise TetCP zu dieser Mischung hinzugegeben, bis sich ein pH Wert im Bereich 5.5 bis 6.0 einstellte. Da dieser Weg mit fein gemahlenem TetCP Pulver (Korngrößen 10-20 µm) nicht zum Ziel führte, wurde der Größenparameter auf etwa 50-100 µm



verändert. Durch die langsamere Auflösung des TetCP infolge der größeren Korndurchmesser konnte der pH Wert sehr viel stabiler gehalten werden als im Falle kleinerer Korndurchmesser. Nach etwa 6 Stunden wurde der weiße Niederschlag filtriert, mit Ethanol gewaschen und bei 40°C ca. eine Stunde getrocknet. OCP ist unter Raumbedingungen metastabil und daher nur bedingt lagerfähig, weil es sich auf Grund der Luftfeuchtigkeit bereits nach kurzer Zeit (ca. 2 Wochen) komplett in HAp umwandelt. Die Lagerung in einem Exsikkator über einem Trocknungsmittel bzw. unter Vakuum führt durch Entwässerung des OCP zwar ebenfalls zur HAp Umwandlung, dies geschieht jedoch erst nach etwa 4-6 Wochen.

Die röntgenographische Überprüfung der Phasenreinheit ist in Abbildung 4.5 dargestellt.



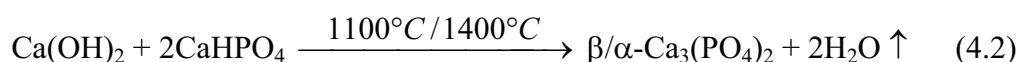
**Abbildung 4.5**  
Ergebnis der OCP Synthese (Vergleich mit PDF 79-0423)

## 4.4 Synthese von $\beta$ -TCP und $\alpha$ -TCP

Die Bildung der bisher bekannten TCP-Modifikationen  $\beta$ -,  $\alpha$ - und  $\bar{\alpha}$ -TCP sind stark temperaturabhängig (siehe Kapitel 2.2.2.1). Die bei Raumtemperatur stabile  $\beta$ -Modifikation geht oberhalb 1120°C bis 1470°C in die bei Raumtemperatur metastabile  $\alpha$ -Modifikation über. Bei Temperaturen über 1470°C bis zum Schmelzpunkt bei 1756°C wird die bei Raumtemperatur instabile  $\bar{\alpha}$ -Modifikation gebildet. Die entsprechenden Phasenbeziehungen im Stoffsystem CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O, bzw. CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> können der Literatur entnommen werden (BIGGAR 1966 und WELCH et al. 1961)

In der Literatur werden mehrere Synthesewege beschrieben. DURUCAN et al. (2002), ITATANI et al. (2002), TEN HUISEN et al. (1999), TAS et al. (1998), KIVRAK et al. (1998) verwendeten in ihren Arbeiten für die Synthese die Reaktion von NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> mit CaCO<sub>3</sub> und temperten diese Mischung bei 1100°C ( $\beta$ -TCP) bzw. 1400°C ( $\alpha$ -TCP) für mehrere Stunden. MATHEW et al. (1977), DICKENS et al. (1974) und DURUCAN et al. (2002) verwendeten stöchiometrische TCP Mischungen aus DCPA und CaCO<sub>3</sub>, die bei gleichen Temperaturen (siehe oben) im Zeitmaßstab von Stunden bis Tagen getempert wurden (OHURA et al. 1996).

Prinzipiell braucht man für die Synthese nur geeignete Calcium- und Phosphatlieferanten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neuer ebenfalls sehr einfacher Syntheseweg entwickelt. Hierbei wurde eine homogene Mischung aus Ca(OH)<sub>2</sub> und DCPA mit stöchiometrischer TCP Zusammensetzung hergestellt und im Ofen getempert, wodurch gemäß Gleichung (4.2) das gewünschte TCP (temperaturabhängig) entsteht.



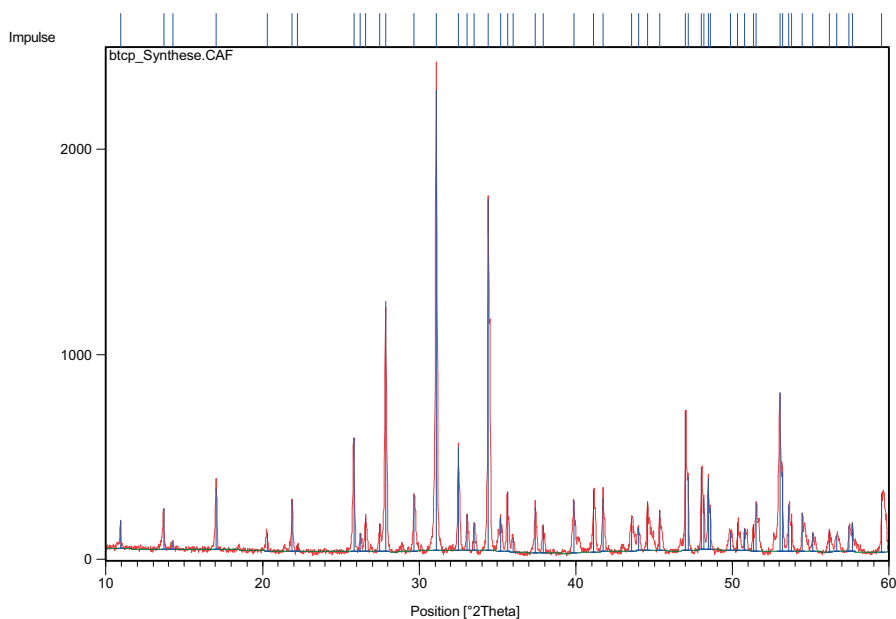
Besondere Aufmerksamkeit muss der Abkühlung der Produkte gewidmet werden, da sich bei Luftatmosphäre unterhalb etwa 1000°C HAp-Anteile in der Synthese bilden können (je nach Abkühlgeschwindigkeit). Daher wurde die Synthese zunächst mit flüssigem Stickstoff abgeschreckt und für die weitere Volumenabkühlung im Exsikkator unter

Vakuum gelagert. Nach der Abkühlung kann das gesinterte Material durch Mahlung problemlos auf die gewünschte Korngröße gebracht werden.

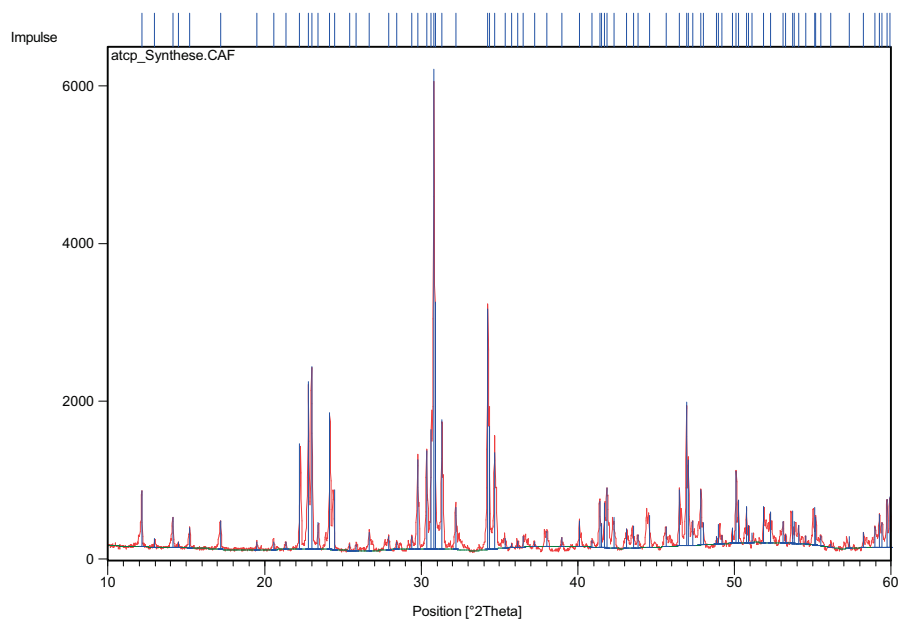
Die Phasenreinheit der Synthesen ist anhand der Röntgenpulverdiffraktogramme (Abbildungen 4.6 ( $\beta$ -TCP) und 4.7 ( $\alpha$ -TCP)) ersichtlich.

Die Proben sollten trocken gelagert werden, da sich TCP unter feuchter Luftatmosphäre langsam in HAP umwandelt.

Kommerziell erhältliches TCP (z.B. von Merck) ist üblicherweise eine Mischung aus DCPD und HAP in stöchiometrischer Zusammensetzung, so dass auch diese Mischung im Ofen zunächst „gebrannt“ werden muss. Die hier entwickelte TCP Synthese aus  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  und  $\text{CaHPO}_4$  ist die vergleichsweise kostengünstigste Möglichkeit.



**Abbildung 4.6**  
Ergebnis der  $\beta$ -TCP Synthese (Vergleich mit PDF 09-0169)

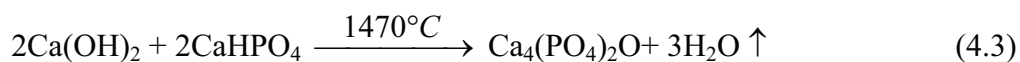


**Abbildung 4.7**  
Ergebnis der  $\alpha$ -TCP Synthese (Vergleich mit PDF 70-0364)

## 4.5 Synthese von TetCP

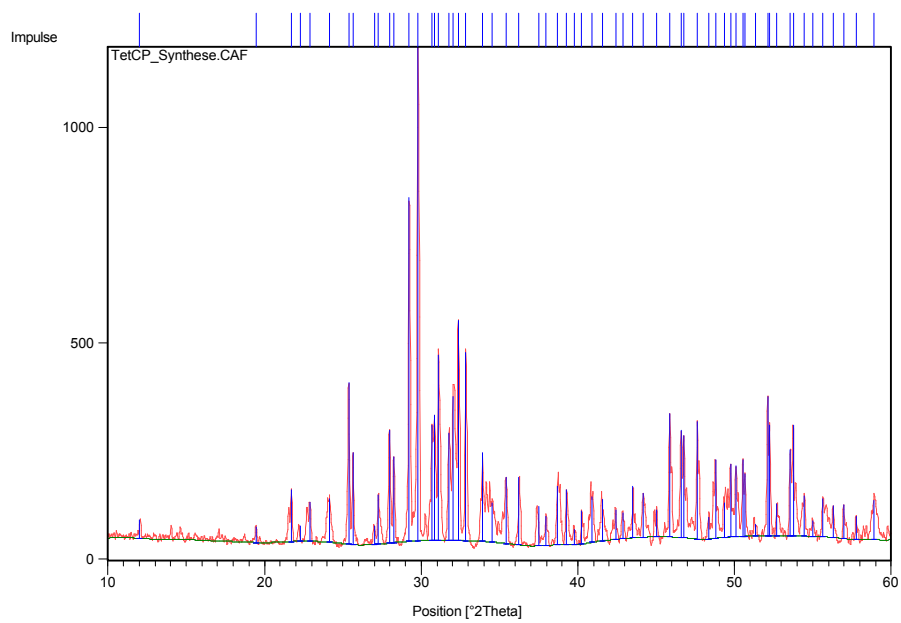
TetCP wurde von Hilgenstock 1885 als Nebenprodukt der Stahlherstellung in Eisenschlacken und Thomasmehl entdeckt (siehe Kapitel 2.2.1.3). Die für TetCP gültigen Phasenbeziehungen im Stoffsystem CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O, bzw. CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> können der Literatur entnommen werden (BIGGAR 1966 und WELCH et al. 1961).

Analog zur TCP Synthese kann auch TetCP ausschließlich bei hoher Temperatur synthetisiert werden. In der Literatur wurde hierzu ebenfalls analog zu TCP eine Mischung aus DCPD und CaCO<sub>3</sub> verwendet (MATSUYA et al. 2000, BROWN et al. 1965, MATSUYA et al. 2000, CIESLA et al. 1987, 1988<sup>1</sup>, 1988<sup>2</sup>, 1989). Im Rahmen dieser Arbeit wurde das für die TCP Synthese entwickelte Prinzip zur Herstellung von TetCP weiterentwickelt. Hierzu wird eine stöchiometrisch der TetCP Phase entsprechende Mischung aus Ca(OH)<sub>2</sub> und DCPA im Ofen bei 1470°C „gebrannt“, wodurch gemäß Gleichung (4.3) phasenreines TetCP entsteht (siehe auch Abbildung 4.8).



Die Temperatur wurde im Vergleich zur TCP Herstellung höher gewählt, da bei Temperaturen unter 1400°C eine Mischung aus TCP und TetCP entsteht.

Im Falle der TetCP Synthese muss ebenfalls auf die richtige Abkühlung geachtet werden. Hierzu wurde die Synthese unter Einfluss von flüssigem Stickstoff unmittelbar nach der Entnahme aus dem Ofen auf Raumtemperatur abgekühlt. Geht diese Umwandlung zu langsam und findet sie unter normaler Sauerstoffatmosphäre statt, bildet sich eine Mischung aus TetCP, TCP und HAp.



**Abbildung 4.8**  
Ergebnis der TetCP Synthese (Vergleich mit PDF 25-1137)

## 4.6 Synthese von HAp

Hydroxylapatit gehört zur Mischkristallreihe der Apatite. Das Ca/P Verhältnis kann auf Grund kristallchemischer Charakteristika (siehe Kapitel 2.2) einen sehr großen Bereich umfassen. In der Kristallstruktur kann durch teilweisen bis vollständig isomorphen Ersatz eine Vielzahl von Elementen und Molekülen ausgetauscht bzw. in die Struktur eingebaut werden. Ebenso ist die Ausbildung von Leerstellen in der Kristallstruktur ein häufig beschriebenes Merkmal (z.B. LIU et al. 1999) (siehe Kapitel 2.3.1). Wie in Kapitel 2.2 und 2.3.1 erläutert, gehört HAp zu den stabilsten bekannten CaP-Modifikationen. Auf Grund der in der Literatur veröffentlichten Messwerte für das Löslichkeitsprodukt der Calciumphosphate (siehe Tabelle 2.3.1) kann festgestellt werden, dass mit Ausnahme von FAp alle anderen Calciumphosphate stärker löslich sind als HAp.

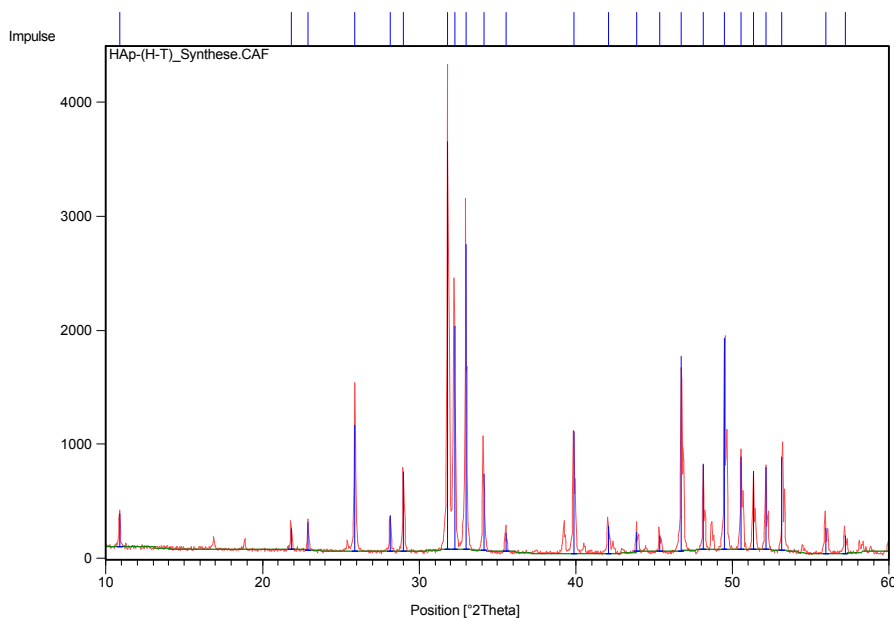
In der Literatur wurde eine Vielzahl von Möglichkeiten der Herstellung von HAp veröffentlicht und z.B. von YOUNG (1982) in einem „Review-Artikel“ zusammengefasst.

Die meisten Synthesevorschriften gehen von der Annahme aus, dass ausschließlich stöchiometrisch zusammengesetzter HAp bei den entsprechenden Synthesebedingungen die Gleichgewichtsphase ist. Diese Annahme ist jedoch nur teilweise richtig, da es prinzipiell aus thermodynamischer Sicht keinen zwingenden Grund gibt, warum HAp als Gleichgewichtsphase stöchiometrisch zusammengesetzt sein muss. LIU et al. (1999), FULMER et al. (1998) und MARTIN et al. (1997) zeigen, dass auch nicht-stöchiometrisch zusammengesetzter HAp (z.B. CDHAp) eine Gleichgewichtsphase sein kann (siehe Kapitel 2.3.1).

Calcium-Apatite sind die einzigen Calciumphosphate, die sowohl durch Festkörperreaktionen bei hoher Temperatur (und hohem Druck), als auch durch Reaktion in wässriger Lösung bei Raumtemperatur entstehen können. Die entsprechenden Phasenbeziehungen im Dreistoffsystem CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O bzw. im Zweistoffsystem CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> können der Literatur entnommen werden (BIGGAR 1966, WELCH et al. 1961, SKINNER et al. 1973, FENG et al. 1979 und CHANDER et al. 1979).

Entsprechend den Phasenbeziehungen im P-T Dreistoffdiagramm CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O (BIGGAR 1966) bildet sich HAp bei entsprechender Zusammensetzung unter hohem Druck

(100 MPa) und oberhalb 765°C. Dieser Weg der Druck-Temperatur gesteuerten Festkörpersynthese ist in der Literatur (z.B. BARRALET et al. 2000, MERRY et al. 1998, MORGAN et al. 2000 und SUETSUGU et al. 2002) häufig beschrieben und gilt quasi als Standard, so dass im Rahmen dieser Arbeit auf die nähere Beschreibung verzichtet werden soll. Die Synthese wurde jedoch durchgeführt und die Phasenreinheit des Produktes kann anhand Abbildung 4.9 überprüft werden. ITO et al. (1996) und JINWATH et al. (2002) synthetisierten HAp-COAp-Mischapatite mit Hilfe eines alternativen Hydrothermalsyntheseweges bei 200°C aus  $\text{Ca(OH)}_2$  und DCPD.



**Abbildung 4.9**

Ergebnis der HAp Synthese durch eine Hoch-Temperatur Festkörperreaktion (Vergleich mit PDF 09-0432)



Als Beispiel für eine nasschemische Synthese soll hier die industriell am häufigsten eingesetzte Methode zur Herstellung von HAp angeführt werden. Hierbei wird HAp nach HAYEK et al. (1963) aus Calciumnitrat ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ) und Ammoniumhydrogenphosphat ( $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ) in alkalischer Lösung gemäß Gleichung 4.4 synthetisiert.



Das entstandene HAp-Pulver wird häufig durch z.B. Sintern oder mit Hilfe des Plasmaspritzverfahrens zu Keramikkörpern weiterverarbeitet.

Im Folgenden soll die Herstellung von phasenreinem HAp durch Hydrolyse eines anderen Calciumphosphates näher betrachtet werden.

Grundsätzlich ist für die Bildung von HAp das geeignete Ca/P Verhältnis notwendig, welches jedoch in einem vergleichsweise großen Bereich realisiert sein kann (siehe Kapitel 2.3.1). Im Falle der nasschemischen Synthese muss darüber hinaus auch der entsprechende pH Wert eingestellt sein. In der Literatur werden zahlreiche Beispiele der Bildung von HAp, insbesondere aus anderen Calciumphosphaten in wässriger Lösung, beschrieben (Siehe Tabelle 4.1). Hierbei muss beachtet werden, dass beim Einsatz „saurer“ Reaktanden (MCPM/MCPA/DCPD/DCPA) die Reaktion nur dann zur Bildung von HAp führt, wenn sich durch Zugabe einer entsprechenden Base der pH Wert im geeigneten Bereich von pH 5.5 bis 11 einstellt.

**Tabelle 4.1**

Bildungsreaktionen von Calciumphosphaten in wässrigen Lösungen, die zur Entstehung von HAp führen

Bildungsreaktion	Literatur
$3\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + 7\text{CaO} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 8\text{H}_2\text{O}$	BOUDEVILLE et al. (1999)
$6\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 + 4\text{Ca}(\text{OH})_2 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 8\text{H}_2\text{O}$	TAKAGI et al. (1998)
$3\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{Ca}(\text{OH})_2 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + 3\text{H}_2\text{O}$	TAKAGI et al. (1998)
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + \text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + 2\text{H}_2\text{O}$	CHOW et al. (1991)
$10\text{CaHPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 4\text{H}_3\text{PO}_4$	MATSUYA et al. (2000)
$6\text{CaHPO}_4 + 4\text{Ca}(\text{OH})_2 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 6\text{H}_2\text{O}$	JINAWATH, et al. (2002)
$\text{CaHPO}_4 + \text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	CHOW et al. (1991)
$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	GRAHAM et al. (1996)
$3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$	YUBAO, et al. (1997)
$3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}(\text{OH})_2 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} 2\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	TAKAGI et al. (1998)
$3\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + 3\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 2\text{Ca}(\text{OH})_2$	MATSUYA et al. (2000)

Als Beispiel für die nasschemische Herstellung von HAp aus einem oder mehreren anderen Calciumphosphaten wurde im Rahmen dieser Arbeit die Reaktion von TCP oder genauer  $\alpha$ -TCP mit wässriger Lösung ausgewählt.

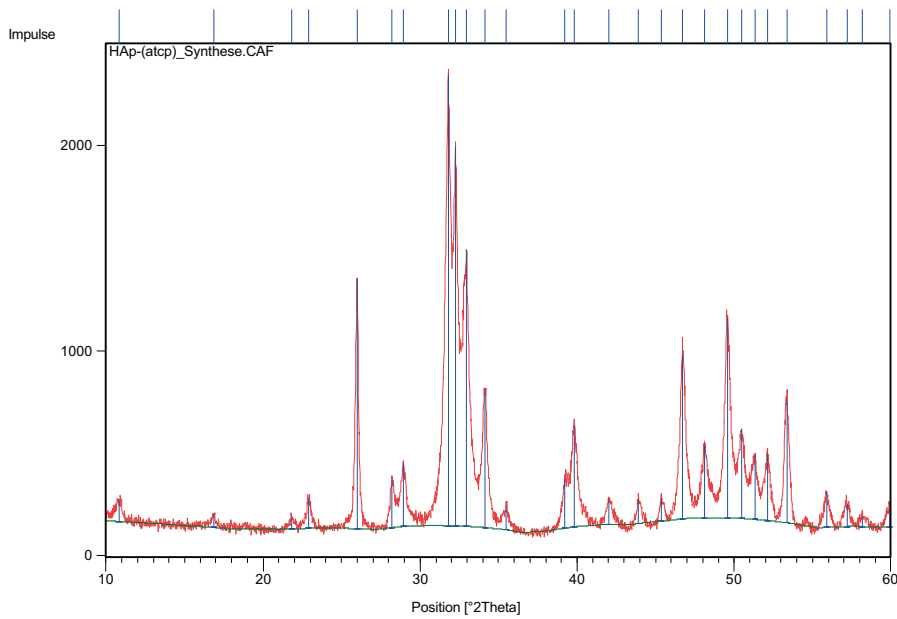
Hierzu wurde  $\alpha$ -TCP fein gemahlen (Korngrößen ca. 10-20  $\mu\text{m}$ ) sowie in Form gesinterter Keramiken (Korngrößen 1-3 mm) mit deionisiertem Wasser gemischt. In Abhängigkeit von der Korngröße bildet sich nach 72h (Pulver) bzw. 4 Wochen (Keramiken) gemäß Gleichung 4.5 ohne weitere Beeinflussung HAp.



Anhand Gleichung 4.5 ist erkennbar, dass hinsichtlich der nicht-stöchiometrischen HAp Zusammensetzung der Ausgangssubstanz ein ebenso nicht-stöchiometrischer HAp mit der allgemeinen Formel 4.6 entsteht.



Durch den ähnlichen pH Stabilitätsbereich von HAp und  $\alpha$ -TCP verläuft die Reaktion nur unter geringer Änderung des pH Wertes. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass durch geringe Variation des pH Wertes bzw. der Stabilisierung desselben die Partikeleigenschaften (Kristalldimensionen) des Produktes beeinflusst werden können. So konnte im Rahmen dieser Arbeit ein Verfahren entwickelt werden, mit dem es möglich ist, nanokristallinen CDHAp zu erzeugen, der nahezu identische kristallographische Eigenschaften im Vergleich zur anorganischen Hartschubstanz des Knochens vorweist (siehe Tabelle 4.2). In Abbildung 4.10 ist die röntgenographische Analyse des phasenreinen nanokristallinen CDHAp dargestellt.



**Abbildung 4.10**

Ergebnis der HAp Synthese durch Hydrolyse von  $\alpha$ -TCP (Vergleich mit PDF 46-0905)

**Tabelle 4.2**

Vergleich der kristallographischen Parameter des anorganischen Knochenanteils (bovin) mit dem in dieser Arbeit synthetisierten nanokristallinen CDHAp.

	Boviner Knochen (*)	Synthese ( $\alpha$ -TCP $\rightarrow$ CDHAp)
Ca/P	1.55	1.53
Strukturparameter	a = b = 9.43 (**), c = 6.89 (**)	a = b = 9.44, c = 6.87
Kristallitgrößen	isotrop: 60.63 nm	isotrop: 60.63 nm
	anisotrop: 15.7 nm (100)	anisotrop: 18.6 nm (100)
	15.7 nm (010)	18.6 nm (010)
	34.1 nm (001)	37.9 nm (001)

(\*) gemittelt aus 5 Messungen an 5 unterschiedlichen Proben

(\*\*) BRÉS (1993)

## 4.7 Zusammenfassung

Mit Ausnahme der als Biomaterialien eingesetzten Substanzen sind die meisten kommerziell erhältlichen Calciumphosphate nicht phasenrein. Das TCP Material der Firma Merck besteht zum Beispiel aus einer Mischung aus HAp, DCPD und  $\beta$ -TCP. Das als DCPD verkaufte Material der Firma Fluka ist ebenfalls eine Mischung aus DCPA und DCPD. Ebenso verhält es sich mit vergleichbaren Chemikalien, die als HAp verkauft werden (Mischungen aus FAp, HAp, TCP). Selbst das charakterisierende Ca/P Verhältnis ist in den entsprechenden Rohchemikalien nicht exakt eingehalten, so dass durch weitere Prozesse eventuell keine weitgehend phasenreinen Materialien hergestellt werden können. Darüber hinaus sind die in der Literatur veröffentlichten Synthesevorschriften, insbesondere zur Synthese von OCP, zum Teil sehr lückenhaft oder gar fehlerhaft dargestellt.

Gerade für die weiterführende Herstellung von Keramiken und Bindemitteln sowie zur Durchführung von grundlegenden Untersuchungen sind jedoch phasenreine Ausgangssubstanzen unbedingt notwendig.

Aus dieser Problemstellung heraus ergab sich die Erarbeitung entsprechender Synthesevorschriften sowie die phasenreine Synthese der für diese Arbeit relevanten Calciumphosphate.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, alle bisher für den Biomaterialbereich relevanten Calciumphosphate phasenrein zu synthetisieren. Hierbei konnte im Falle von TetCP und  $\alpha/\beta$ -TCP ein neuer, einfacher und finanziell günstiger Syntheseweg auf Basis von DCPA (DCPD) und  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  entwickelt werden.

Darüber hinaus wurden verschiedene Verfahren der Synthese von phasenreinem HAp untersucht und durchgeführt. HAp ist sowohl nasschemisch wie auch durch Festkörpersynthese bei Temperaturen über  $765^\circ\text{C}$  und Drücken von 100 MPa herstellbar. Je nach Zusammensetzung der Reaktanden kann das entsprechende Produkt stöchiometrisch oder auch nicht-stöchiometrisch zusammengesetzter HAp sein.

$\alpha$ -TCP wird bereits vielfach als biokompatibles Implantat bzw. als Bestandteil von biokompatiblen CaP-Bindemitteln eingesetzt. In der physiologischen Umgebung des Körpers wird  $\alpha$ -TCP resorbiert und in HAp umgebaut.

Ähnlich dem Knochen, der als calciumarmer Karbonat-Mischapatit beschrieben werden kann (ELLIOTT 1994), entspricht auch die Zusammensetzung des Produktes der  $\alpha$ -TCP-Hydrolyse einem CDHAp (jedoch ohne Carbonatanteil) YUBAO et al. (1997), DURUCAN et al. (2000), BOHNER et al. (1996), HABELITZ et al. (2001), SAKAMOTO et al. (2002). Prozesse, die während der Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP in HAp ablaufen, sind bisher praktisch kaum untersucht und nicht quantifiziert. Besondere Aufmerksamkeit wurde daher der Synthese von phasenreinem nicht-stöchiometrischem CDHAp infolge der Hydrolyse von  $\alpha$ -TCP gewidmet. Durch Variation des pH Wertes, bzw. seiner Stabilisierung, konnten die Kristalldimensionen des Produktes beeinflusst werden. Als Resultat konnte ein nanokristalliner CDHAp entwickelt werden, der kristallographisch mit der anorganischen Knochensubstanz nahezu identisch ist (siehe Tabelle 4.2).

Das Verständnis der Prozesse und Mechanismen, die bei der HAp-Bildung infolge der Hydrolyse von Calciumphosphaten auftreten, ist von großer Bedeutung, da sie Rückschlüsse auf verwandte und bisher unzureichend untersuchte Prozesse im biologischen Milieu des menschlichen Körpers zulassen. Darüber hinaus können solche Kenntnisse für die zielgerichtete Herstellung anwendungsoptimierter Biomaterialien (z.B. Bindemittel) hilfreich sein. Daher ist die nähere Untersuchung der Reaktionen von  $\alpha$ -TCP bzw. der Calciumphosphate allgemein in wässrigen Lösungen Gegenstand von Kapitel 5.

# 5 Reaktionen von Calciumphosphaten in wässrigen Lösungen

## Vorbemerkungen

Biomineralisationsvorgänge im menschlichen Organismus, wie zum Beispiel die Bildung und Resorption von Hartgewebebestandteilen, sind im Wesentlichen geprägt von Stoffwechselprozessen. Neben Transportmechanismen sind hierbei vor allem charakteristische Eigenschaften der beteiligten Feststoffe in Verbindung mit dem wässrigen phosphatgepufferten Milieu der physiologischen Umgebung von zentraler Bedeutung. Implantatmaterialien, die zur Heilung lokaler Hartgewebedefekte eingesetzt werden, sind diesen Mechanismen in besonderem Maße ausgesetzt. Calciumphosphate und insbesondere Hydroxylapatit sind chemisch der Hartschubstanz des Knochens sehr ähnlich oder gar damit identisch. Die Reaktionen von Calciumphosphaten in wässrigen Lösungen und damit verbundene Prozesse wie Auflösung, Hydratation, Keimbildung und Kristallwachstum bzw. Phasenumwandlung sind besonders hinsichtlich ihrer Anwendung als Implantatmaterialien von großer Bedeutung. Wie den Kapiteln 2.3 bis 2.4 anhand der Literaturübersicht entnommen werden kann, sind hierzu bisher wenige oder keine Daten aus systematischen Untersuchungen veröffentlicht worden. Neue Erkenntnisse über die zum Teil komplexen kinetischen Prozesse, die bei der Reaktion von Calciumphosphaten mit wässrigen Lösungen auftreten, können zur zielgerichteten Entwicklung und Optimierung neuer Implantatmaterialien beitragen. Das folgende Kapitel beschäftigt sich daher mit der ausführlichen Untersuchung dieser kinetischen Prozesse und den daraus resultierenden Auswirkungen auf die Phasenzusammensetzung.

## 5.1 Hydrochemische Modellierung

Außer den in Kapitel 3.5 angeführten Daten zu der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten und verwendeten phosphatgepufferten Kochsalzlösung (PBL) sind weitere Informationen auf experimentellem Wege nicht ohne weiteres zugänglich. Gleiches gilt für das Verhalten und die Eigenschaften von Calciumphosphaten in wässrigen Lösungen. Insbesondere Aussagen über die Löslichkeit von Substanzen im Allgemeinen, bzw. das Verhalten von Feststoffen und Lösungen während der Reaktion, erfordern jedoch sehr viel mehr Informationen als die Angaben über vorliegende Konzentrationen und Molaritäten. Die hierzu notwendigen Datensätze wurden mit Hilfe computergestützter hydrochemischer Modellrechnungen gewonnen.

### 5.1.1 Randbedingungen der Modellierung

Die hydrochemischen Eigenschaften der in dieser Arbeit verwendeten PBL wurden temperaturabhängig berechnet. Darüber hinaus wurde außerdem das Verhalten bzw. die Reaktionen der relevanten Calciumphosphate in wässriger Lösung aus hydrochemischer Perspektive theoretisch modelliert. Die Berechnungen hierfür wurden mit dem Computerprogramm *PhreeqC* (vgl. Kapitel 3.4.1) durchgeführt.

Im Rahmen dieser Computersimulationen wurden folgende Eigenschaften modelliert:

- a) in der Lösung (PBL rein) vorliegende Ionenstärken bei 25°C, 37°C und 50°C
- b) Sättigungsindizes (*SI*) von HAp in der reinen Pufferlösung bei 25°C, 37°C und 50°C
- c) temperaturabhängige theoretische Berechnung der pH-Werte der vorliegenden Lösung (PBL) in Reinform
- d) der theoretisch mögliche Umsatz an HAp aus der reinen Pufferlösung sowie die daraus resultierenden Ionenstärken und pH Werte bei 25°C, 37°C und 50°C
- e) Verteilung der vorhandenen Spezies in der gepufferten Lösung PBL



- f) Abschätzung der Pufferkapazität der PBL anhand der berechneten Daten
- g) Gleichgewichtsreaktionen relevanter Calciumphosphate in reinem Wasser bei 25°C und 37°C
- h) Sättigungskonzentrationen von Ca und P für die jeweils mit der Lösung ins Gleichgewicht gebrachten Calciumphosphate, resultierende pH-Werte und Sättigungsindizes bei 25°C und 37°C
- i) Der theoretisch mögliche Umsatz relevanter Calciumphosphate aus der wässrigen Lösung, nach Einstellung des Konzentrationsgleichgewichtes zwischen Lösung und Calciumphosphat (bei 25°C und 37°C)
- j) Verteilung der vorhandenen Spezies in der wässrigen Lösung nach der Gleichgewichtseinstellung mit den relevanten Calciumphosphaten (in Abhängigkeit der Temperatur)

Für die Simulationen wurde die Konzentration der Lösungsbestandteile in der PBL sowie der gemessene pH Wert der PBL bei 25°C verwendet. Die Temperatur spielt bei allen Reaktionen in wässriger Lösung eine wichtige Rolle. Um vergleichende Aussagen über die Temperaturabhängigkeit der ablaufenden Reaktionen treffen zu können, wurden die Simulationen bezüglich der PBL für Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur (25°C), bei Körpertemperatur (37°C) und bei 50°C durchgeführt.

Im Falle der Reaktion relevanter Calciumphosphate mit reinem Wasser wurden entsprechende thermodynamische Daten der Literatur entnommen (vgl. Anhang, Tabelle A.1) Diese sind derzeit nur für Temperaturen von 25°C und 37°C erhältlich, daher konnten ausschließlich Reaktionen unter diesen Bedingungen modelliert werden. Die Modellrechnungen wurden unter der Maßgabe durchgeführt, dass die Bildung von HAp aus den Calciumphosphaten prinzipiell möglich ist. Aus diesem Grund wurden die Berechnungen für MCPM/MCPA nicht durchgeführt, da wegen des stark sauren Charakters dieser Phasen in wässriger Lösung die direkte Bildung von HAp nicht ohne weiteres möglich ist. Ferner wurde auch auf die Modellrechnung für OCP verzichtet, da die wenigen entsprechenden Literaturwerte untereinander nur bedingt konsistent sind. Die Integration dieser Daten in eine Modellierung hätte somit zu wenig aussagekräftigen Ergebnissen geführt.

## 5.1.2 Eigenschaften der phosphatgepufferten Lösung

Detaillierte Aussagen über Eigenschaften von Lösungen sind nur möglich, wenn man Kenntnisse über die Wechselwirkungen zwischen den Ionen einer Lösung, ihrer Konzentration und ihrer Ladung besitzt. Diese Wechselwirkungen sind umso stärker, je höher die Konzentration der Ionen und ihre Ladung ist. Um diesen Zusammenhang zu erfassen, definiert man die Ionenstärke  $I$ , wobei über alle in der Lösung vorhandenen Ionenarten summiert wird (Formel 5.1.1). In Tabelle 5.1.1 sind die aus den Modellierungen resultierenden Ionenstärken in der PBL aufgeführt.

$$I = \frac{1}{2} \cdot \sum m_i \cdot z_i^2 \quad (5.1.1)$$

$m_i$  = Konzentration der Ionen in mol/L

$z_i$  = Ladungszahl der Ionen

**Tabelle 5.1.1**

Ionenstärke in der Ausgangslösung (PBL rein) bei 25°C, 37°C und 50°C

Temperatur	25°C	37°C	50°C
Ionenstärke $I$ [mmol/L]	0.167	0.167	0.167

Die Genauigkeit der Werte aus Tabelle 5.1.1 sind, wie aus Formel 5.1.1 ersichtlich, von der Genauigkeit der Konzentrationsangabe der Ionen in mmol/L abhängig. Ferner ist aus Tabelle 5.1.1 erkennbar, dass die Ionenstärke in der PBL im untersuchten Temperaturbereich keine Änderung zeigt, also temperaturunabhängig ist.

Der Sättigungsindex lässt Aussagen darüber zu, ob Phasen in einer Lösung über- oder untersättigt sind, wobei jedoch nur thermodynamische Überlegungen eine Rolle spielen. Die Reaktionskinetik wird hierbei nicht berücksichtigt. Mit Hilfe der Gleichung (5.1.2)

können die Sättigungsindizes der Substanzen, die in der gepufferten Lösung unter- bzw. übersättigt sind, berechnet werden.

$$SI = \log \frac{IAP}{K_T} \quad (5.1.2)$$

$SI$  = Sättigungsindex

$IAP$  = Ionenaktivitätsprodukt

$K_T$  = Löslichkeitskonstante

**Tabelle 5.1.2**

Sättigungsindex ( $SI$ ) von HAp in der reinen PBL bei 25°C, 37°C und 50°C

Temperatur	25°C	37°C	50°C
$SI$ von HAp in der PBL	6.34	7.01	7.64
pH	7.34 (gemessen)	7.30	7.26

Falls der  $SI$  einen positiven Wert annimmt, bedeutet dies, dass die jeweilige Substanz in der Lösung übersättigt ist. Negative Werte des  $SI$  bedeuten demnach eine Untersättigung und ein  $SI = 0$ , dass ein Gleichgewicht zwischen Lösung und gelöster Substanz vorliegt. In Tabelle 5.1.2 sind die Ergebnisse dieser Simulation dargestellt, wobei die Frage im Vordergrund stand, welche Sättigung an HAp bereits in der reinen PBL vorliegt.

Zunächst wurde der  $SI$  für HAp in der reinen PBL bei 25°C berechnet. Anschließend wurde eine Temperaturerhöhung auf 37°C bzw. 50°C modelliert und die Auswirkung auf den  $SI$  von HAp sowie den pH Wert berechnet (vgl. Tabelle 5.1.2). Im Vergleich dazu wurde im nächsten Schritt HAp als Phase mit der PBL ins Gleichgewicht gesetzt, also theoretisch soviel HAp gelöst bzw. ausgefällt, bis sich zwischen PBL und HAp ein konzentrationsabhängiges exaktes Gleichgewicht einstellte. Mit Hilfe von Modellrechnungen ist es hierbei möglich, einen Anhaltspunkt darüber zu bekommen, welche Mengen einer Substanz (z.B. HAp) temperaturabhängig aus der PBL ausfallen bzw. darin gelöst werden. Hierzu wurde ein Zustand simuliert, durch den der theoretisch mögliche Umsatz von HAp beim Equilibrieren mit PBL bei 25°C, 37°C und 50°C beschrieben werden kann. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 5.1.3 dargestellt. Negative Werte zeigen hierbei an, wie viel von der jeweiligen Substanz theoretisch gelöst

wird, positive Werte geben an, wie viel aus der Lösung theoretisch ausfällt (ohne Berücksichtigung der Reaktionskinetik).

**Tabelle 5.1.3**

HAp im Gleichgewicht mit PBL (theoretischer Umsatz von HAp, resultierender pH Wert, resultierende Ionenstärke der Lösung)

Temperatur	25°C	37°C	50°C
Umsatz [mmol/L]	0.1658	0.1696	0.1723
Ionenstärke $I$ [mmol/L]	0.1646	0.1645	0.1644
pH	7.156	7.105	7.074

Aus Tabelle 5.1.2 ist erkennbar, dass HAp in der reinen Pufferlösung bereits übersättigt ist, wobei die Übersättigung in der PBL eine Temperaturabhängigkeit zeigt. Bei steigender Temperatur sind die Sättigungsindizes etwas höher, was eine stärkere Übersättigung der Lösung bedeutet. Der Grund dafür liegt darin, dass die Lösung von HAp in Wasser eine exotherme Reaktion ist und daher die Löslichkeit mit steigender Temperatur abnimmt. Entsprechend würde HAp als Phase zunehmend mit steigender Temperatur ausfallen, was anhand des Reaktionsumsatzes in Tabelle 5.1.3 deutlich wird. Der entsprechende pH Wert (basierend auf dem pH Messwert bei Raumtemperatur) ist ebenfalls temperaturabhängig und zeigt entsprechend gegenläufige Tendenz. Je mehr HAp ausfallen muss, um einen  $SI$  von 0 zu erreichen, desto geringer wird die Ionenstärke der Lösung (vgl. Tabelle 5.1.3).

Da hierbei wie erwähnt keine Reaktionskinetik mit in die Simulation einbezogen wird, kann aus der Modellbeobachtung alleine noch keineswegs darauf geschlossen werden, dass auf Grund der Übersättigung HAp ausfallen wird, sonst würden sich innerhalb einer gewissen Zeit HAp-Kristalle in der reinen Lösung bilden. Dies ist nicht der Fall, wodurch geschlossen werden kann, dass in der Realität die Reaktionskinetik zu langsam bzw. die Aktivierungsenergie zu hoch ist, um HAp ausfallen zu lassen. Der Sättigungsindex einer Substanz in einer Lösung gibt jedoch einen Anhaltspunkt dafür, welche Gleichgewichtsverteilung vorliegt bzw. ob eine Ausfällung oder Auflösung thermodynamisch möglich ist. Dass in der Realität unter bestimmten Bedingungen durch

Reaktion von z.B.  $\alpha$ -TCP mit wässriger Lösung unter anderem HAp ausfällt (vgl. Kapitel 4.5), ist hierbei im Wesentlichen auch von der Reaktionskinetik abhängig.

Für die Abschätzung der Pufferkapazität von PBL wurde die Zugabe von Phosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) simuliert und der pH Wert in Abhängigkeit der Menge zugegebener Säure berechnet. Die Modellierung ergab, dass 5.74 mmol/L  $\text{H}_3\text{PO}_4$  nötig sind, um den pH Wert der Lösung auf pH 6.0 abzusenken. Dies entspräche einer Menge von 0.563 g "reiner" Säure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) pro Liter Lösung. Die große Menge an Säure, die zugegeben werden muss, um eine signifikante Änderung des pH-Wertes herbeizuführen, zeigt die relativ hohe Pufferkapazität der Lösung.

Die Speziesverteilung in der gepufferten Lösung (PBL) in Reinform ist in Anhang, Tabelle D.1 angeführt.

Reaktionen, die in Verbindung mit der phosphatgepufferten Lösung stehen, sind gleichzeitig von mehreren Parametern abhängig. Wichtige Faktoren sind hierbei neben der Temperatur auch die Zusammensetzung des Systems sowie das Verhältnis von Flüssigphase zu Feststoff.

### 5.1.3 Stabilität und Eigenschaften relevanter Calciumphosphate in Wasser

Neben der Charakterisierung des phosphatgepufferten Modellsystems ist es für die weiteren Untersuchungen zweckmäßig, Datensätze zur Reaktion von relevanten Calciumphosphaten in reinem Wasser zu berechnen. Diese Daten sollen dazu dienen, dass im weiteren Verlauf der Untersuchungen zielgerichtete Experimente sinnvoll geplant und durchgeführt werden können. Darüber hinaus lassen sich anhand dieser berechneten Datensätze relativ einfach (theoretische) Hinweise gewinnen, die zur Erklärung temperaturabhängiger Eigenschaften dieser Systeme bzw. der damit verbundenen Auswirkungen auf die Reaktionskinetik dienen können.

**Tabelle 5.1.4**

Relevante Calciumphosphate im Gleichgewicht mit H<sub>2</sub>O (Sättigungskonzentration von Ca und P, resultierende pH Werte und entsprechende Sättigungsindizes für HAp als potenzielles Reaktionsprodukt)

CaP	Sättigungskonzentration [mmol/L] H <sub>2</sub> O				pH		SI [HAp]	
	Ca		P		25°C	37°C	25°C	37°C
	25°C	37°C	25°C	37°C				
DCPD	0.856	0.856	0.856	0.856	8.18	8.08	6.60	9.9
DCPA	0.543	0.479	0.543	0.479	8.25	8.16	5.64	8.7
α-TCP	0.173	0.204	0.115	0.136	9.80	9.52	6.81	10.1
β-TCP	0.036	0.034	0.024	0.023	9.34	8.97	0.98	3.3
HAp	0.028	0.017	0.017	0.010	9.322	8.76	--	--
TetCP	1.465	2.336	0.732	1.168	10.85	10.67	12.76	16.86

Berechnet wurden für die relevanten Calciumphosphate die Sättigungskonzentrationen von Calcium und Phosphat in Wasser, der daraus resultierende pH Wert und die Sättigungsindizes von HAp (Tabelle 5.1.4). Darüber hinaus wurden theoretisch mögliche Umsätze der relevanten Calciumphosphate nach dem Equilibrieren mit Wasser berechnet (Tabelle 5.1.5). Hierzu wurden die jeweiligen Calciumphosphate mit der Lösung (Wasser) bei 25°C und 37°C ins Gleichgewicht gesetzt. Als Grundlage für diese Berechnungen dienten unter anderem experimentelle Löslichkeitsprodukte (-Log K<sub>sp</sub>), die der Literatur entnommen wurden (vgl. Kapitel 2.3, Abschnitt 2.3.1, Anhang, Tabelle A.1).

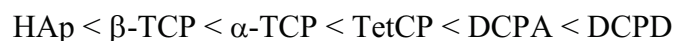
Aus Tabelle 5.1.4 ist erkennbar, dass grundsätzlich HAp als Phase in den jeweiligen Lösungen übersättigt vorliegt und theoretisch ausfallen kann. Hierbei wird vor allem eine hohe Temperaturabhängigkeit des SI deutlich, wobei dieser im Vergleich zu 25°C bei 37°C um durchschnittlich 30% steigt. Folglich ist die Lösung bei 37°C an HAp sehr viel stärker übersättigt als bei Raumtemperatur. Der pH-Wert sinkt dagegen erwartungsgemäß bei höherer Temperatur leicht ab, was mit der Beobachtung im gepufferten System korreliert. Aus den jeweiligen Sättigungskonzentrationen lassen sich die exakten Ca/P Verhältnisse der entsprechenden Calciumphosphate zurückrechnen.

**Tabelle 5.1.5**

Theoretisch möglicher Umsatz der jeweiligen Phase nachdem die Phase ins Gleichgewicht mit der Lösung (H<sub>2</sub>O) gebracht wurde

CaP	Theoret. möglicher Umsatz [mmol/L]	
	25°C	37°C
DCPD	0.856	0.856
DCPA	0.543	0.479
α-TCP	0.058	0.068
β-TCP	0.012	0.011
HAp	0.006	0.003
TetCP	0.366	0.584

In Tabelle 5.1.5 sind die theoretisch möglichen Umsätze der jeweiligen Calciumphosphate nach der Gleichgewichtseinstellung mit Wasser angegeben. Sie sind ein Maß dafür, wie viel des jeweiligen Calciumphosphates gelöst werden kann, damit Lösung und Calciumphosphat im Gleichgewicht sind, also kein weiterer Feststoff mehr gelöst werden kann. Darüber hinaus lässt sich anhand dieser Tabelle eine Reihenfolge der Löslichkeit für die relevanten Calciumphosphate erstellen:



Somit lässt sich die von CORBRIDGE (1985) aufgestellte Stabilitätsreihenfolge der Calciumphosphate (vgl. Kapitel 2, Abschnitt 2.1) anhand der modellierten Ergebnisse bestätigen.

Methoden zur Modellierung hydrochemischer Prozesse, wie sie hauptsächlich für geowissenschaftliche Fragestellungen angewendet werden, sind auch für die in dieser Arbeit behandelten Probleme sehr nützlich. Es bietet sich so die Möglichkeit, fehlende sowie schwer oder gar völlig unzugängliche Informationen über die verwendete phosphatgepufferte Lösung sowie die Reaktion verschiedener Calciumphosphate in wässriger Lösung zu erhalten. Bei alledem sollte jedoch nicht vergessen werden, dass es sich ausschließlich um theoretische Berechnungen idealer Zustände handelt. Modellierte

Daten haben daher für reale Systeme nur eine eingeschränkte Aussagekraft. So können die hier berechneten Resultate ausschließlich als Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen dienen oder tendenziell bereits gefundene Ergebnisse weiter untermauern und sollten grundsätzlich, soweit möglich, im Experiment überprüft werden.



## 5.2 Kinetik der Reaktion von Calciumphosphaten in wässriger Lösung

Auf Grund der in Abschnitt 5.1 dieses Kapitels durchgeführten Modellrechnungen konnte eine deutliche Temperaturabhängigkeit der Reaktionen von Calciumphosphaten mit wässrigen Lösungen vorhergesagt werden. Es wurde weiterhin festgestellt, dass grundsätzlich HAp als Phase übersättigt ist und theoretisch ausfallen könnte. Somit besteht die Wahrscheinlichkeit einer hydrolysebedingten Phasenumwandlung der Calciumphosphate mit dem Endprodukt HAp.

Prinzipiell handelt es sich bei diesen Modellen um theoretisch berechnete Prozesse, die jedoch den zentralen Faktor, Kinetik der chemischen Reaktion, vollständig außer Acht lassen.

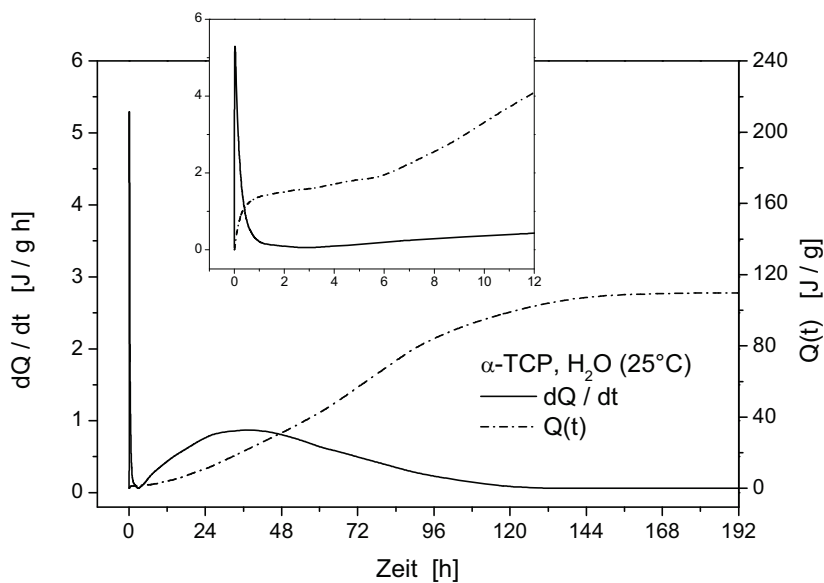
Auf Basis der Modellierung wird daher im Folgenden die Kinetik der Reaktion von Calciumphosphaten mit wässrigen Lösungen, exemplarisch am Beispiel  $\alpha$ -TCP, eingehend untersucht. Ähnlichkeiten zu anderen Calciumphosphaten werden in Abschnitt 5.2.4 diskutiert.

Die Reaktionskinetik wurde mit Hilfe der Wärmefluss-Differenz-Kalorimetrie (DCA) untersucht (vgl. Kapitel 3, Abschnitt 3.2). Hierzu wurde jeweils 3g phasenreine Probe (z.B.  $\alpha$ -TCP-Pulver) mit 5g Wasser (deionisiert) bzw. PBL unter isoperibolen Bedingungen bei 25°C, 37°C und 50°C zur Reaktion gebracht.

Einen deutlichen Einfluss auf die einzelnen Reaktionsstadien können insbesondere die Korngrößen und die spezifischen Oberflächen der Festphasen ausüben. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen wurde jedoch zunächst auf eine Analyse dieser Einflüsse verzichtet. Die verwendeten Calciumphosphate entstammen jeweils der gleichen Charge, so dass innerhalb der Messungen mit identischen oberflächen- und korngrößenbedingten Einflüssen gerechnet werden kann. Die mittlere Korngröße der verwendeten Pulver betrug 11  $\mu\text{m}$ , die spezifischen Oberflächen des reinen  $\alpha$ -TCP Feststoffes wurden anhand der  $\text{N}_2$ -Gasadsorption mit ca. 4  $\text{m}^2/\text{g}$  bestimmt (vgl. Tabelle 5.4.1).

## 5.2.1 Wärmeentwicklung der Reaktion

In Abbildung 5.2.1 ist der prinzipielle Reaktionsverlauf der Reaktion von  $\alpha$ -TCP (in Wasser) bei 25°C dargestellt.



**Abbildung 5.2.1**

Darstellung des prinzipiellen Reaktionsverlaufs auf Grund der Reaktion von  $\alpha$ -TCP (in Wasser) bei 25°C

Die Temperaturdifferenz  $\Delta T$ , die proportional zum Wärmefluss zwischen Probe und Umgebung ist, wird als Funktion der Zeit (im Zeitintervall  $t_1$  bis  $t_2$ ) als Wärmeentwicklungsrate [J/gh] aufgetragen. durch Berechnung des Zeitintegrals (Gleichung 3.2.1) erhält man die umgesetzte Reaktionswärme  $\Delta Q$  [J/g].

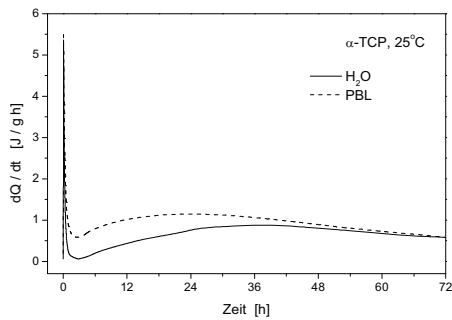
Die Messung der Reaktionswärme wird gestartet kurz bevor die thermostatierten Proben (Feststoff und Lösung) miteinander gemischt werden. Somit ist der gesamte Reaktionsverlauf unterbrechungsfrei messbar.

Die Reaktionsprozesse von  $\alpha$ -TCP in wässrigen Lösungen sind durch Stadien unterschiedlicher Wärmefreisetzung geprägt. Es treten hierbei Phasen rapider Wärmeentwicklung im Wechsel mit Perioden auf, die durch geringe Wärmeraten gekennzeichnet sind. Prinzipiell lässt sich diese mehrstufige Abfolge in vier Hauptphasen unterteilen. Zu Beginn der Reaktion, direkt nach dem Mischen von Flüssigkeit und Feststoff, ist ein schneller Anstieg der Wärmeentwicklung messbar. Diese mit einer deutlichen Wärmefreisetzung verbundene schnelle Reaktion geht nach einigen Minuten in eine durch ein vorläufiges Minimum der Wärmetönung gekennzeichnete Periode geringer Reaktivität („Ruheperiode“) über. Hierbei wird die vorher entstandene Wärme teils über das Messsystem abgeführt und zum Teil durch ablaufende Reaktionsprozesse wieder verbraucht. Im Anschluss an diese Ruheperiode kann erneut eine zunehmende Wärmefreisetzung festgestellt werden. Im Gegensatz zur rapiden Wärmezunahme und der hohen Geschwindigkeit während der Initialphase dauert diese zweite Phase der Wärmeentwicklung erheblich länger, verläuft deutlich langsamer und ist durch eine geringere Wärmerate gekennzeichnet. Nachdem dieses dritte Reaktionsstadium ein relatives Maximum erreicht hat, nimmt die Energiefreisetzung langsam ab, bis keine weitere Wärmetönung mehr gemessen werden kann (vgl. Abbildung 5.2.1). Die gesamte Reaktion ist durch endotherme und exotherme Stadien gekennzeichnet, verläuft aber vollständig im positiven Bereich und ist somit insgesamt ein exothermer Prozess.

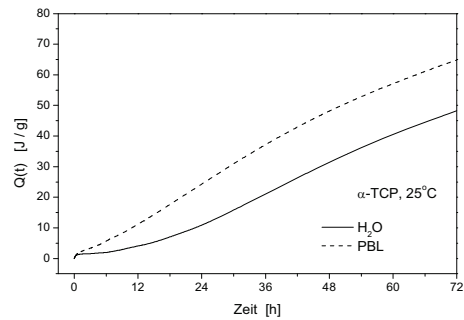
Die Strich-Punkt-Kurve in Abbildung 5.2.1 stellt die spezifische Wärmemenge (zeitintegrierte Wärmeentwicklungsrate bzw. Enthalpie) der Reaktion dar. Je größer die Steigung dieser Kurve, desto schneller die Reaktion und entsprechend stärker die Wärmefreisetzung. Die Steigung der Reaktionsenthalpiekurve erreicht schließlich den Wert Null, wenn die Energiefreisetzung der Reaktion nicht mehr messbar bzw. die Reaktion (aus messtechnischer Sicht) beendet ist.

### 5.2.2 Einfluss der Lösungsphasen auf die Reaktion

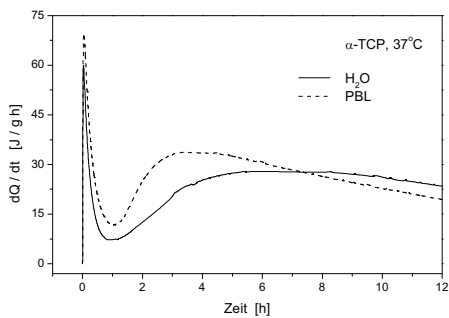
Bevor nun die einzelnen Stadien der Energiefreisetzung näher betrachtet werden, sollen zunächst, analog zu den Modellrechnungen in Abschnitt 5.1, die in die Modellierung einbezogenen Parameter zusätzlich in die Untersuchung der Reaktionskinetik integriert werden. Hierzu wurden die Wärmeentwicklungsraten während der Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit PBL und  $\text{H}_2\text{O}$  bei  $25^\circ\text{C}$ ,  $37^\circ\text{C}$  und  $50^\circ\text{C}$  gemessen. In Abbildung 5.2.2 a/b bis 5.2.4 a/b sind die entsprechenden Diagramme dargestellt.



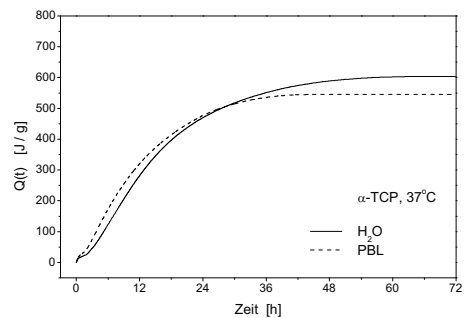
**Abbildung 5.2.2a**  
Vergleich der Wärmeentwicklungsraten der Reaktion  $\alpha$ -TCP + H<sub>2</sub>O/PBL bei 25°C (t = 72h)



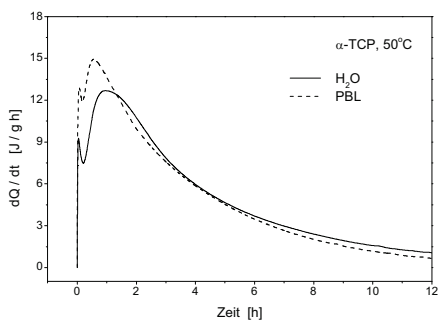
**Abbildung 5.2.2b**  
Vergleich der spezifischen Wärmemengen der Reaktion  $\alpha$ -TCP + H<sub>2</sub>O/PBL bei 25°C (t = 72h)



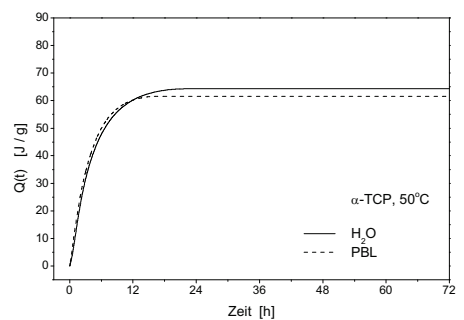
**Abbildung 5.2.3a**  
Vergleich der Wärmeentwicklungsraten der Reaktion  $\alpha$ -TCP + H<sub>2</sub>O/PBL bei 37°C (t = 12h)



**Abbildung 5.2.3b**  
Vergleich der spezifischen Wärmemengen der Reaktion  $\alpha$ -TCP + H<sub>2</sub>O/PBL bei 37°C (t = 72h)



**Abbildung 5.2.4a**  
Vergleich der Wärmeentwicklungsraten der Reaktion  $\alpha$ -TCP + H<sub>2</sub>O/PBL bei 50°C (t = 12h)



**Abbildung 5.2.4b**  
Vergleich der spezifischen Wärmemengen der Reaktion  $\alpha$ -TCP + H<sub>2</sub>O/PBL bei 50°C (t = 72h)

Die mit dem Buchstaben **a** gekennzeichneten Abbildungen zeigen die Wärmeentwicklungsraten der Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit Wasser und PBL bei jeweils 25°C, 37°C und 50°C. Die daneben abgebildeten und mit **b** benannten Diagramme zeigen jeweils die zugehörigen spezifischen Wärmemengen. Die Skalierung der Zeitachse wurde so gewählt, dass die charakteristischen Merkmale deutlich erkennbar sind.

Grundsätzlich folgen die Wärmefreisetzungskurven, unabhängig von der chemischen Zusammensetzung und den Eigenschaften der Lösung (pH Wert, Pufferkapazität), dem in Abschnitt 5.2.1 erläuterten Verlauf. Die Geschwindigkeit der Initialphase ist für beide verwendete Lösungen temperaturunabhängig und nahezu identisch. Unterschiede treten jedoch mit dem Abklingen der Anfangsreaktion auf und machen sich insbesondere im Verlauf der „Ruhephase“ und der zweiten Wärmefreisetzungsperiode bemerkbar. Ab diesem Bereich kann für PBL eine deutliche Verschiebung der Kurve hin zu kürzeren Zeiten beobachtet werden. Die gemessene Wärmeintensität der Reaktion von PBL mit  $\alpha$ -TCP befindet sich zur Zeit der „Ruhephase“ und der anschließenden zweiten Wärmefreisetzungsperiode auf deutlich höherem Niveau als bei der Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit Wasser. Der daraus resultierende Energieüberschuss kann dem System für die Beschleunigung der Keimbildung und nachfolgender Prozesse zur Verfügung stehen. Die entsprechend kürzeren Reaktionszeiten können den Tabellen 5.2.1 bis 5.2.3 entnommen werden. Darüber hinaus wird die Gesamtdauer der messbaren Wärmefreisetzung durch den Einsatz von PBL in geringem Maße verringert.

**Tabelle 5.2.1**

Zeitliche Lage der Maxima und Minima der Wärmeentwicklung in Folge der Reaktion von  $\alpha$ -TCP bei 25°C.

25°C	PBL		H <sub>2</sub> O	
	Zeit	dQ/dt [J/gh]	Zeit	dQ/dt [J/gh]
Initialphase	2.4 min.	5.5	1.8 min.	5.3
Ruhephase	2.2 h	0.6	2.9 h	0.06
Zweite Wärmephase	19 h	1.2	46 h	0.9
Reaktionsende	145 h	0	168 h	0

**Tabelle 5.2.2**

Zeitliche Lage der Maxima und Minima der Wärmeentwicklung in Folge der Reaktion von  $\alpha$ -TCP bei 37°C.

37°C	PBL		H <sub>2</sub> O	
	Zeit	dQ/dt [J/gh]	Zeit	dQ/dt [J/gh]
Initialphase	2.4 min.	69.6	1.8 min.	60.0
Ruhephase	1.1 h	14.1	1.2 h	7.0
Zweite Wärmephase	4.5 h	35.8	5.5 h	28.1
Reaktionsende	63 h	0	67 h	0

**Tabelle 5.2.3**

Zeitliche Lage der Maxima und Minima der Wärmeentwicklung in Folge der Reaktion von  $\alpha$ -TCP bei 50°C.

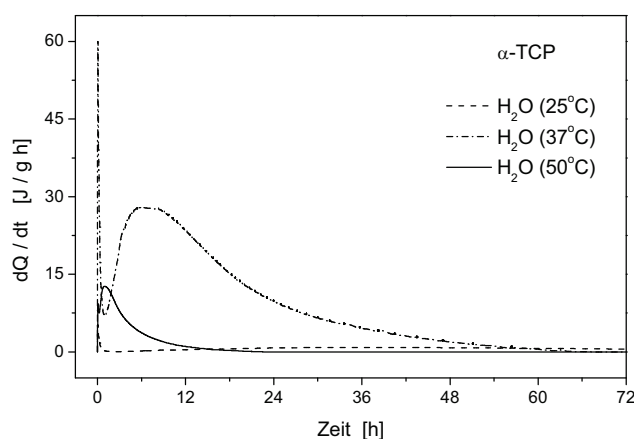
50°C	PBL		H <sub>2</sub> O	
	Zeit	dQ/dt [J/gh]	Zeit	dQ/dt [J/gh]
Initialphase	4.2 min.	13.8	3.0 min.	9.3
Ruhephase	10.8 min.	12.4	12.0 min.	7.5
Zweite Wärmephase	33.0 min.	15.9	53.3 min.	12.7
Reaktionsende	22 h	0	25 h	0

### 5.2.3 Einfluss der Temperatur auf den Reaktionsverlauf

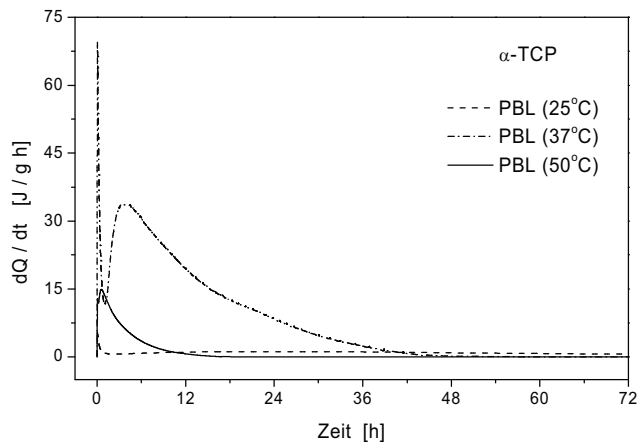
Anhand der Abbildungen 5.2.2 a/b bis 5.2.4 a/b sowie 5.2.5 a/b kann eine deutliche Temperaturabhängigkeit der Wärmefreisetzung in Folge der Reaktion von  $\alpha$ -TCP in wässriger Lösung festgestellt werden. Während die (messbare) Gesamtreaktion bei 25°C ca. 150 Stunden dauert, wird diese mit zunehmender Temperatur drastisch verkürzt. Bei 37°C wird somit die Reaktionsdauer um die Hälfte auf etwa 72 h beschleunigt. Bei 50°C dauert die messbare Wärmefreisetzung sogar nur noch etwa 20-25 h, also gerade noch ca. 15% der bei 25°C benötigten Zeit.

Die steigende Temperatur verursacht jedoch nicht nur eine drastische Verkürzung der Reaktionszeit. Auch das Intensitätsverhältnis bezüglich der freiwerdenden Wärmemengen wird verschoben. Hierbei wächst die Intensität der zweiten Wärmefreisetzungsperiode im Vergleich zur Initialphase mit zunehmender Temperatur und übersteigt diese sogar bei 50°C.

Insbesondere bei physiologischer Temperatur (37°C) ist die bei der Reaktion mit  $\alpha$ -TCP freigesetzte Wärme ca. 5-10 mal höher als vergleichsweise bei 25°C und 50°C. In Tabelle 5.2.4 sind die umgesetzten Gesamtwärmemengen  $Q(t)$  dargestellt.



**Abbildung 5.2.5a**  
Vergleich der Wärme-  
entwicklungsraten der Reaktion  
 $\alpha$ -TCP + H<sub>2</sub>O bei 25°C - 50°C



**Abbildung 5.2.5b**  
Vergleich der Wärme-  
entwicklungsraten der Reaktion  
 $\alpha$ -TCP + PBL bei 25°C - 50°C

**Tabelle 5.2.4**

Spezifische Wärmemenge  $Q(t)$  der Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit  $H_2O$  und PBL für 25°C, 37°C und 50°C

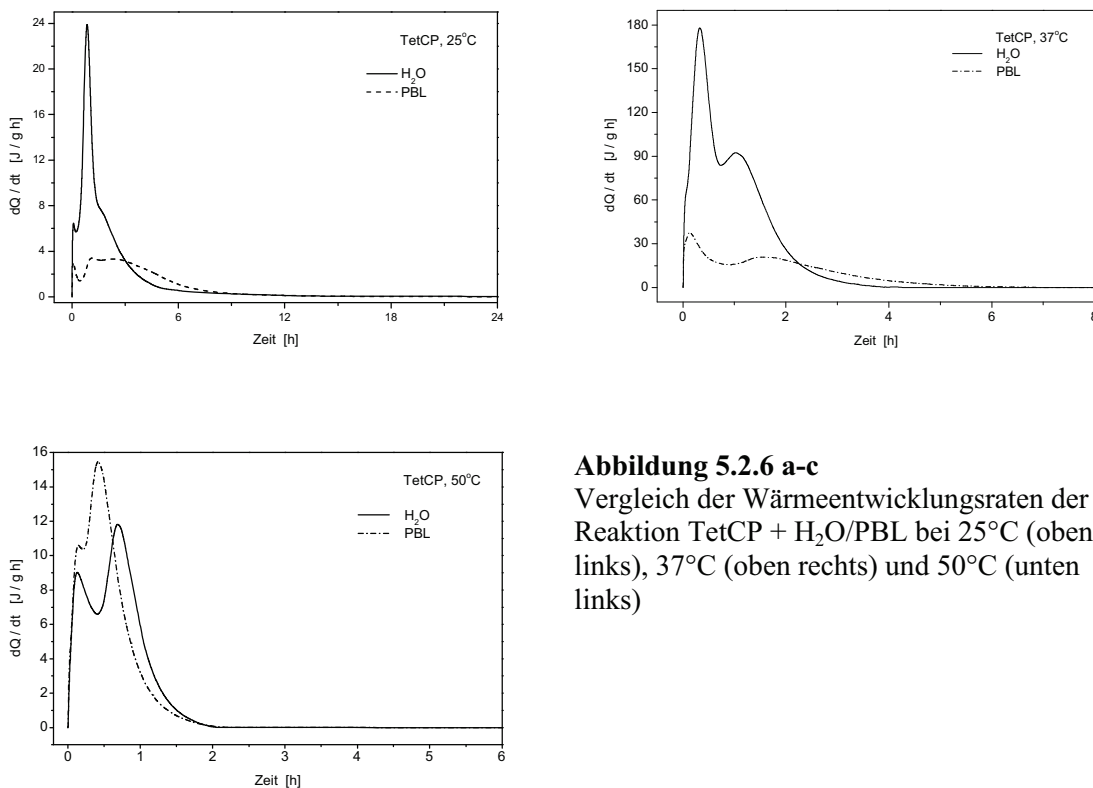
Lösungsphase	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	$Q(t)$ absolut [J/g]
$H_2O$	25	168	47.89
PBL		145	51.14
$H_2O$	37.4	67	603.28
PBL		63	554.42
$H_2O$	50	25	64.37
PBL		22	61.63



## 5.2.4 Vergleich des Reaktionsverlaufs mit anderen Calciumphosphaten

Aus den Modellierungen in Abschnitt 5.1 ergaben sich zahlreiche Hinweise dafür, dass die Reaktionsverläufe der relevanten Calciumphosphate in wässrigen Medien ähnliche charakteristische Merkmale aufweisen. Zum Vergleich wurden daher weitere Calciumphosphate in die Untersuchungen einbezogen. Als Grundlage dienten hierbei wiederum die Werte aus der vorangegangenen hydrochemischen Modellierung.

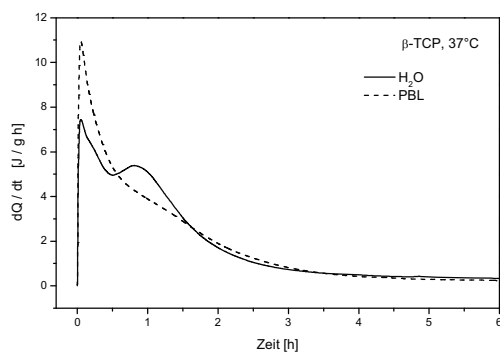
Untersucht wurde TetCP als besonders „alkalisch“ reagierendes Calciumphosphat (Abbildungen 5.2.6 a-c). Daneben wurden weitere Vergleichsmessungen an  $\beta$ -TCP (chemisch analog zu  $\alpha$ -TCP) und DCPA durchgeführt (Abbildungen 5.2.7 und 5.2.8).



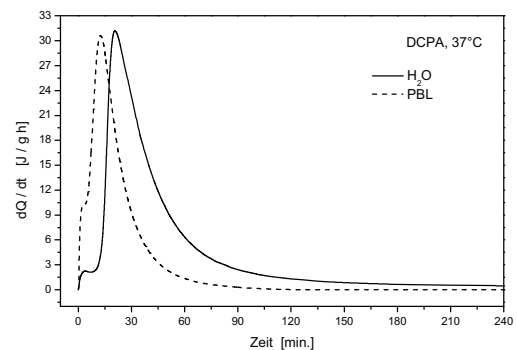
**Abbildung 5.2.6 a-c**

Vergleich der Wärmeentwicklungsraten der Reaktion TetCP +  $\text{H}_2\text{O}$ /PBL bei 25°C (oben links), 37°C (oben rechts) und 50°C (unten links)

Prinzipiell lassen sich die in Abschnitt 5.2.1 dargestellten Stadien unterschiedlicher Wärmefreisetzung bezüglich der Reaktion von  $\alpha$ -TCP auch auf andere relevante Calciumphosphate übertragen. Im Falle des TetCP liegt die freigesetzte Wärmemenge bei Reaktion mit Wasser deutlich höher (im Vergleich zu  $\alpha$ -TCP, siehe Abbildungen 5.2.6a-c). Chemische Analysen haben gezeigt, dass im Falle des TetCP sofort nach Kontakt mit Wasser eine sehr große Menge Calcium gelöst wird, wodurch auch die entsprechende Lösungsenthalpie vergleichsweise hohe Werte erreicht. Als Folge steigt der pH Wert rapide auf etwa pH 12 an. Im Falle der PBL behindern einerseits die relativ hohe Pufferkapazität und andererseits die bereits in hoher Konzentration vorhandenen Ca-Ionen in der Lösung diese „extremen“ Konzentrationsverschiebungen, weshalb auch die entsprechende Lösungsenthalpie geringer ausfällt.



**Abbildung 5.2.7**  
Darstellung der Reaktion von  $\beta$ -TCP in  $H_2O$ /PBL bei  $37^\circ C$



**Abbildung 5.2.8**  
Darstellung der Reaktion von DCPA in  $H_2O$ /PBL bei  $37^\circ C$

Die Messungen der TetCP Systeme bei  $25^\circ C$ ,  $37^\circ C$  und  $50^\circ C$  zeigen allgemein temperaturabhängige Stadien der Reaktionskinetik, die mit der Reaktion von  $\alpha$ -TCP vergleichbar sind. Ähnliches gilt für  $\beta$ -TCP und DCPA. Darüber hinaus können für die Reaktion von TetCP mit wässriger Lösung bei physiologischer Temperatur ( $37^\circ C$ ) in Analogie zu  $\alpha$ -TCP deutlich höhere Wärmeraten gemessen werden als bei  $25^\circ C$  und  $50^\circ C$ .

### 5.2.5 Zeitaufgelöste Untersuchung der Lösungsphase

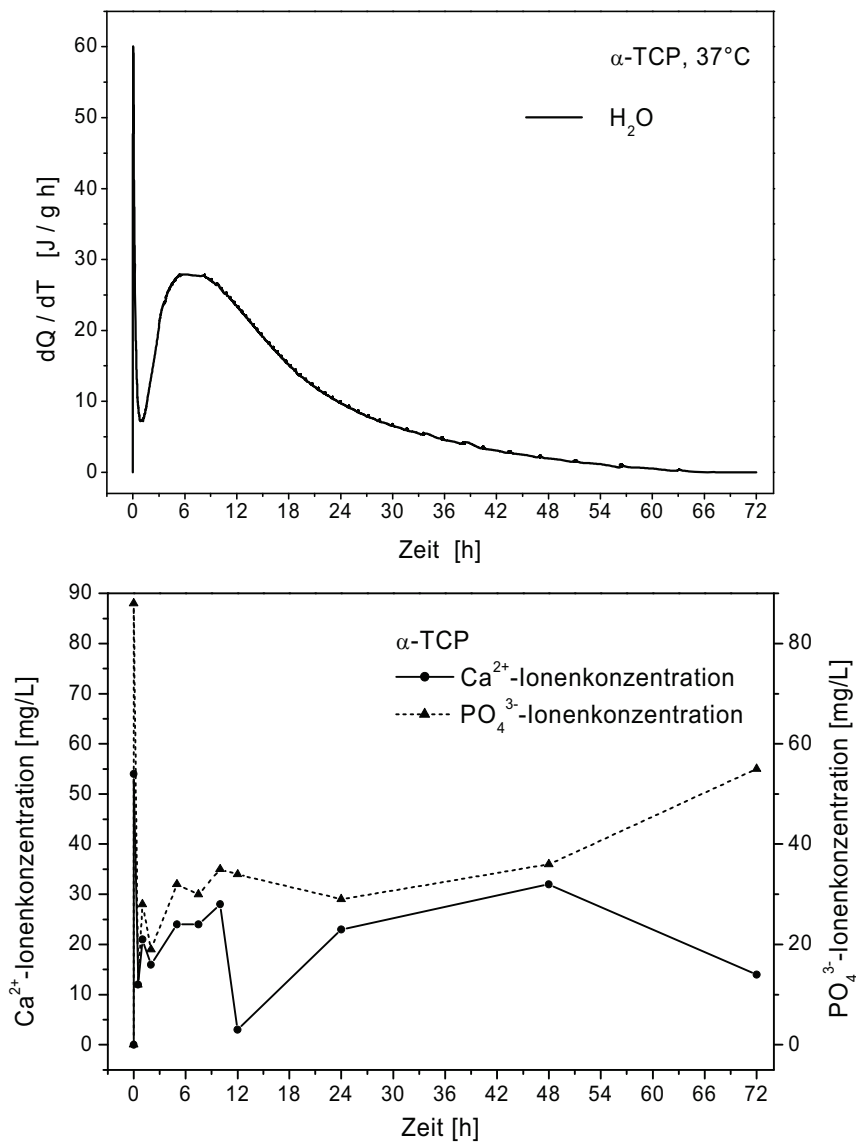
Auf Grund der Untersuchungen zur Reaktionskinetik kann davon ausgegangen werden, dass die prinzipiellen Reaktionsmechanismen bei der Reaktion von Calciumphosphaten mit Wasser und PBL weitgehend identisch sind. Auswirkungen der unterschiedlichen Flüssigkeiten auf den Reaktionsverlauf lassen sich anhand der Ergebnisse der kalorimetrischen Daten erklären. Daher werden im Folgenden die Untersuchungen der Lösungsphase, weiterführende Analysen im Mikro- und Nanometerbereich sowie der Phasenzusammensetzung der Reaktionsprodukte auf Grundlage von Reaktionen in reinem Wasser betrachtet.

Die Analysenergebnisse bezüglich der Wärmefreisetzung und der Reaktionskinetik sowie die Ergebnisse der Modellierung lassen darauf schließen, dass durch unterschiedliche Mechanismen bei der Reaktion der Calciumphosphate mit wässrigen Medien erhebliche Konzentrationsverschiebungen in den Lösungsphasen hervorgerufen werden.

Mit Hilfe der Ionenchromatographie wurde die wässrige Lösungsphase zeitabhängig untersucht. Als Basis für diese Analysen dienten Informationen hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Wärmefreisetzung aus den kalorimetrischen Messungen. Hierbei sollten insbesondere Verschiebungen hinsichtlich der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen- und  $\text{PO}_4^{3-}$ -Ionenkonzentration sichtbar gemacht und wenn möglich mit den in Abschnitt 5.2.1 beschriebenen Stadien der Reaktionskinetik korreliert werden.

In Abbildung 5.2.8 (unten) sind die Konzentrationen der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen- und  $\text{PO}_4^{3-}$ -Ionen gegen die Zeit aufgetragen. Die Reaktionstemperatur betrug  $37^\circ\text{C}$ , daher wird als Vergleich die bei entsprechender Temperatur erstellte kalorimetrische Analyse herangezogen (vgl. Abbildung 5.2.8 oben).

Anhand Abbildung 5.2.8 kann im Vergleich zwischen Ionenfreisetzung und Wärmefreisetzung eine deutliche Übereinstimmung im zeitlichen Verlauf der Reaktion festgestellt werden. Hierbei zeigt sich, dass während der Initialphase der Reaktion sowohl Ca-, als auch  $\text{PO}_4$ -Ionen sehr schnell in Lösung gehen.



**Abbildung 5.2.8**

Zeitabhängige Analyse der  $Ca^{2+}$ - und  $PO_4^{3-}$ -Ionenkonzentration in der wässrigen Lösung nach Reaktion mit  $\alpha$ -TCP (unten) und im Vergleich dazu der entsprechende Verlauf der Wärmefreisetzung (oben)

Anschließend erfolgt analog zur thermodynamischen „Ruhephase“ eine Abreicherung der Ionen (z.B. durch Ausfällung) aus der Lösung. Mit Beginn der dritten Phase der

Reaktionskinetik kann analog zur erneut freigesetzten Wärme eine Zunahme des Transports von Ca- und PO<sub>4</sub>-Ionen in die Lösung festgestellt werden. Schließlich erfolgt im Verlauf der Abklingphase wieder eine langsame Abreicherung der Ionen aus der Lösung. Insbesondere fällt nach 12 Stunden Reaktionszeit eine relativ plötzliche Calciumverarmung mit anschließendem erneuten Transport von Ca-Ionen in die Lösung auf. Dies lässt sich nicht mit den kalorimetrischen Messungen korrelieren. Da dieses Ergebnis jedoch reproduzierbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass dieser Messwert in Verbindung mit reaktionsgebundenen Konzentrationsverschiebungen der Ca-Ionen in der Lösung steht. Das Ca/P Verhältnis in der Lösung (~0.7) differiert deutlich von dem des Feststoffes (~1.5), so dass hierbei weitgehend von einer inkongruenten Auflösung des  $\alpha$ -TCP ausgegangen werden kann (vgl. Tabelle 5.2.5 und Kapitel 2.3.1).

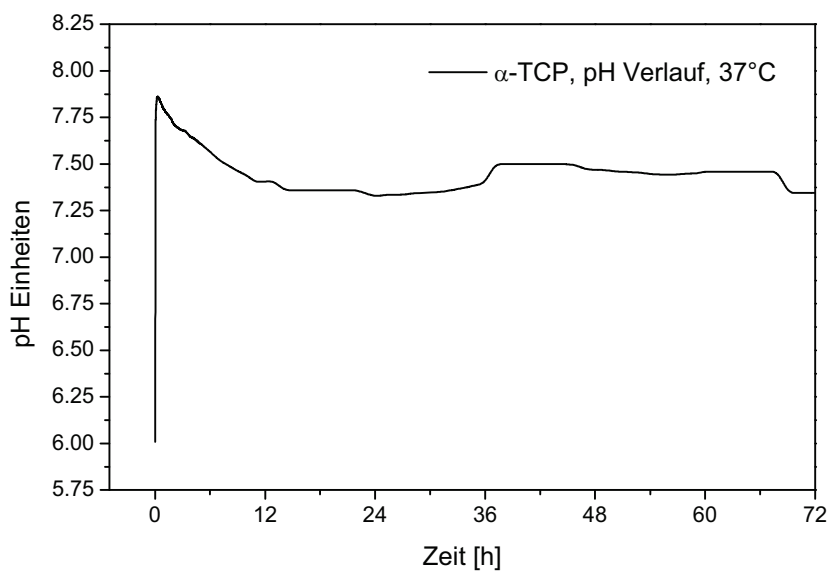
**Tabelle 5.2.5**

Ergebnisse der zeitabhängig gemessenen Calcium- und Phosphationenkonzentration in der wässrigen Lösung, sowie das sich daraus ergebende Ca/P Verhältnis

Probe	Zeit	Calcium [mg/L]	Phosphat [mg/L]	Verhältnis Ca/P
$\alpha$ -TCP	0.5 min.	54.00	88.00	0.61
	30 min.	12.14	12.80	0.95
	60 min.	21.25	28.39	0.75
	120 min.	16.67	18.81	0.89
	5 h	24.16	32.40	0.75
	7.5 h	24.31	30.76	0.80
	10 h	28.57	34.63	0.83
	12 h	2.64	34.24	0.08
	24 h	23.24	28.55	0.81
	48 h	32,01	35.52	0.90
72 h	13.70	54.82	0.25	

Der für die Reaktion von  $\alpha$ -TCP in Wasser ebenfalls zeitabhängig gemessene pH Verlauf (vgl. Abbildung 5.2.9) zeigt zu Beginn der Reaktion, analog zur Auflösung von Ca- und

$\text{PO}_4$ -Ionen, einen deutlichen Anstieg von pH 6 auf pH 7.8. Im Verlauf der folgenden 12 Stunden sinkt der pH auf Werte von etwa 7.3. Schwankungen im pH Verlauf zwischen etwa 24 h und 68 h sind auf Temperaturschwankungen der Laborumgebung zurückzuführen. Prinzipiell ändert sich der pH jedoch nach ca. 12-14 Stunden nicht mehr und erreicht Werte um etwa pH 7.3-7.4. Dies entspricht genau dem physiologischen pH Wert und liegt im Stabilitätsbereich für CDHAp (CORBRIDGE, 1985 und BROWN et al. 1992, 1999, vgl. Kapitel 2, Abschnitt 2.3.1 und Kapitel 3, Abschnitt 3.5.2).



**Abbildung 5.2.9**

Zeitabhängige Analyse des pH Verlaufs auf Grund der Reaktion von  $\alpha$ -TCP in  $\text{H}_2\text{O}$

## 5.3 Mikro- und nanoskopische Analyse

In den Abschnitten 5.1 bis 5.2 wurden Ergebnisse dargestellt, die Hinweise auf eine potenziell mögliche Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP (und anderer Calciumphosphate) in Folge der Reaktion in wässrigen Lösungen liefern. Hierzu zählen insbesondere zeitabhängige Konzentrationsverschiebungen von Ca- und  $\text{PO}_4$ -Ionen in der wässrigen Lösung, modellierte Sättigungsindizes, die auf eine potenzielle Übersättigung von HAp schließen lassen und entsprechende Wärmeentwicklungsraten, die für Phasenumwandlungen notwendige Aktivierungsenergien liefern können. Darüber hinaus befindet sich der zeitabhängig gemessene pH Wert in einem für die Bildung von CDHAp notwendigen Bereich von 7.3 bis 7.4. Im Rahmen der folgenden Abschnitte 5.3 und 5.4 soll daher der Versuch unternommen werden, entsprechende Theorien und Hinweise zu bestätigen bzw. auf Grund neuer Erkenntnisse die Reaktionsmechanismen weiter aufzuklären.

Hierzu wurde zunächst die Reaktion von  $\alpha$ -TCP in Wasser mit Hilfe hochauflösender mikro- und nanoskopischer Methoden untersucht.

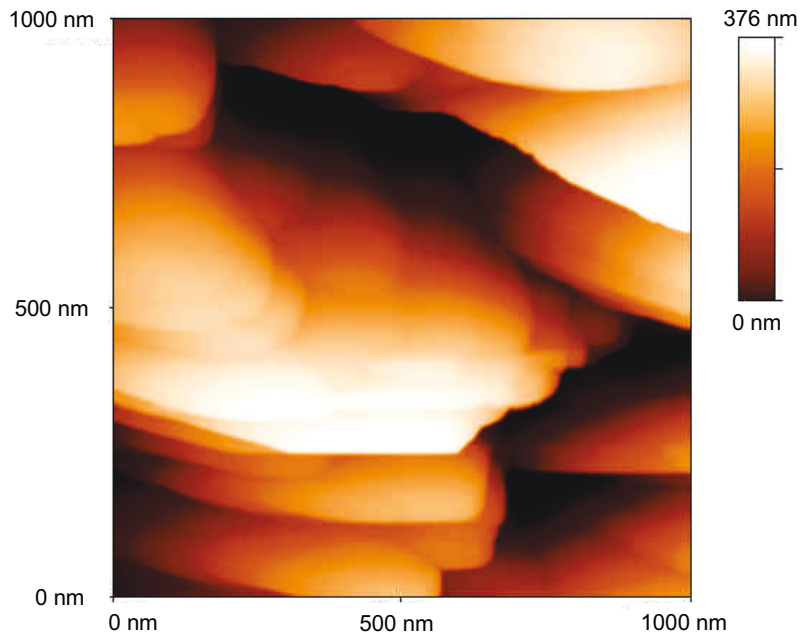
### **Untersuchung der Proben mittels Rastersondenmikroskopie und Rasterelektronenmikroskopie:**

Die SPM Messungen des Reaktionsverlaufs wurden mit Hilfe des TMX2000 Discoverer SPM der Firma Topometrix im Non-contact und im Contact Mode durchgeführt. Weiterhin kam eine Flüssigkeitszelle der Firma Topometrix zum Einsatz. Auf Grund der Elektronik und der Laseremission im Probenraum des SPM sind Raumtemperatur-Messungen in Flüssigkeiten nicht ohne weiteres möglich. Daher wurde die Erwärmung der Probenkammer zunächst zeitabhängig gemessen. Bei geöffneter Probenkammer ergab sich nach ca. drei Stunden ein konstanter Temperaturbereich zwischen 35°C und 38°C. Die Messungen konnten also statt bei Raumtemperatur ersatzweise bei nahezu physiologischer Temperatur durchgeführt werden, wodurch die Vergleichbarkeit zu den bisher durchgeführten Analysen erhalten blieb.

Zunächst wurde eine möglichst glatte  $\alpha$ -TCP Keramikoberfläche hergestellt, wobei darauf geachtet wurde, charakteristische Oberflächenstrukturen beizubehalten, weshalb auf Schleif- und Polierprozesse verzichtet wurde. SPM-Messungen während der Frühphase der Reaktion bis zu einem Zeitpunkt von ca. 5h wurden in einer offenen Flüssigkeitszelle an weitgehend identischen Oberflächenbereichen durchgeführt. Hierzu wurde zunächst die Keramik in der Flüssigkeitszelle befestigt und die Probenoberfläche im „trockenen“ Zustand gemessen. Danach wurde die Flüssigkeit in die Zelle injiziert. Erste Messergebnisse der Oberfläche in Kontakt mit der Flüssigkeit konnten bereits nach 4-5 min. erzielt werden. Messungen ab einer Reaktionsdauer von etwa 12 Stunden mussten auf Grund der sich ändernden Oberflächentopographie wieder an „trockenen“ Proben durchgeführt werden.

Die REM (SEM) Messungen wurden an einem DSM 962 der Firma Zeiss (Klinikum der Universität Mainz) sowie an einem hochauflösenden Niedrigvakuum-Gerät, 1530 SEM der Firma LEO (MPI für Kosmochemie, Universität Mainz) durchgeführt. Insbesondere das 1530 SEM von LEO bietet neben einer vergleichsweise sehr hohen Auflösung die Möglichkeit, die Proben ohne leitfähige Beschichtung zu messen, wodurch noch feinere Oberflächenstrukturen beobachtet werden können.

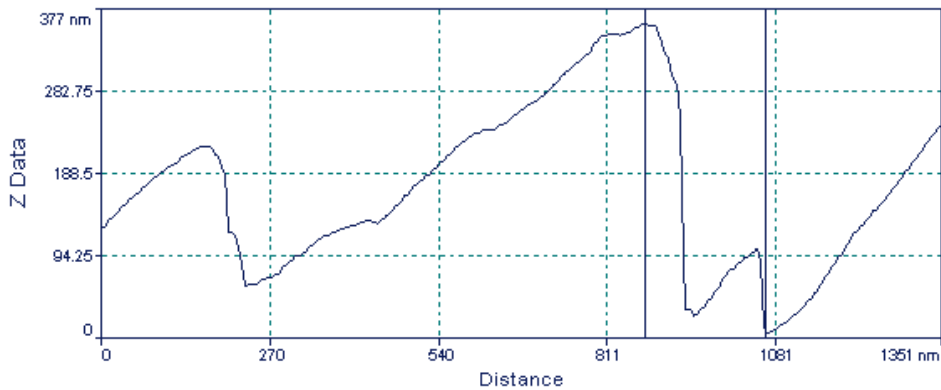
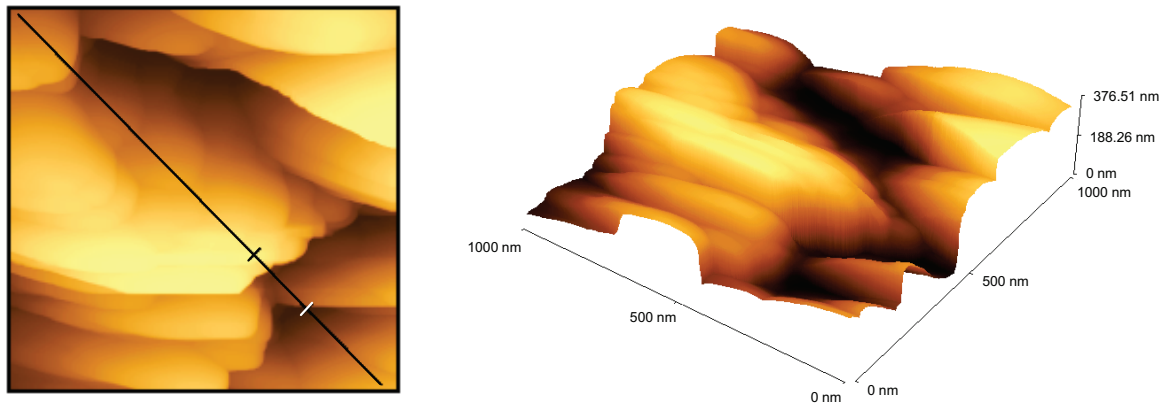




**Abbildung 5.3.1**

**SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche vor der Reaktion mit Wasser („trockene“ Probe)

In Abbildung 5.3.1 und 5.3.2 ist die Probenoberfläche vor der Reaktion mit Wasser dargestellt. Es kann insbesondere anhand der Schnittdarstellung in Abbildung 5.3.2b deutlich ein richtungsabhängiges Wachstum der  $\alpha$ -TCP Kristalle festgestellt werden. Die Kristallitgrößen wurden anhand der Rietveld Methode anisotrop berechnet und besitzen eine durchschnittliche Ausdehnung von  $253(\pm 14)$  nm bezüglich  $hkl = (100)$ ,  $442(\pm 41)$  nm (010) und  $548(\pm 63)$  nm (001). Dies lässt sich mit den Beobachtungen aus den SPM Analysen korrelieren.



**SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche vor der Reaktion mit Wasser

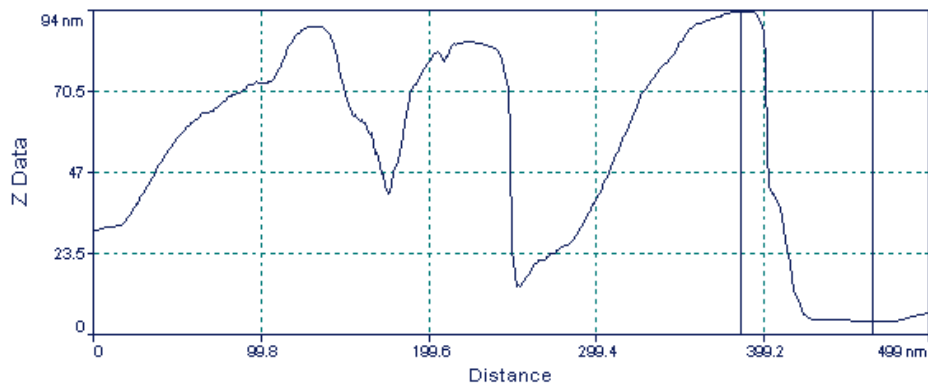
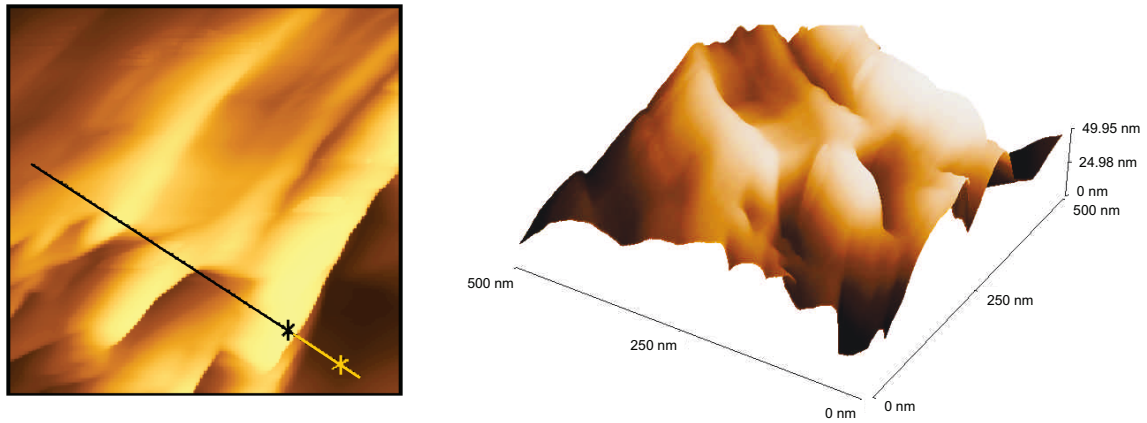
**Abbildung 5.3.2a** (links oben) und **Abbildung 5.3.2b** (unten)

Profildarstellung zur Verdeutlichung des richtungsabhängigen Wachstums der  $\alpha$ -TCP Kristalle

**Abbildung 5.3.2c** (rechts oben)

3D-Darstellung der Oberflächentopographie

In den Abbildungen 5.3.3 und 5.3.4 ist die *in-situ* SPM Analyse des gleichen Bereiches nach ca. 5 min. Reaktionsdauer dargestellt. Hierbei kann eine deutliche Verringerung der Topographie beobachtet werden. Die Ausrichtung der Kristalle an der Oberfläche lässt sich noch andeutungsweise erkennen (vgl. Schnittdiagramm in Abbildung 5.3.3b). die Oberflächenformen (Formen der Kristalle) und ihre Ausdehnung machen deutlich, dass während der ersten fünf Minuten der Reaktion Lösungsprozesse die Oberfläche verändern.



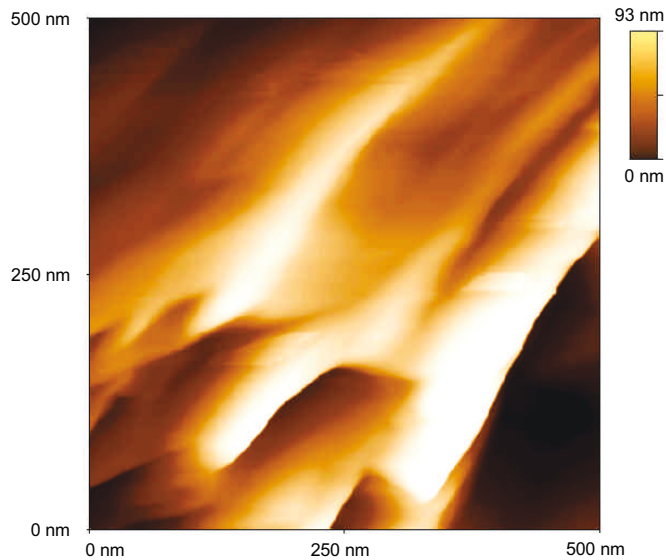
**In-situ-SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 5 min.

**Abbildung 5.3.3a** (links oben) und **Abbildung 5.3.3b** (unten)

Profilardarstellung zur Verdeutlichung der lösungsabhängigen Änderung  
des Habitus der gerichteten  $\alpha$ -TCP Kristalle

**Abbildung 5.3.3c** (rechts oben)

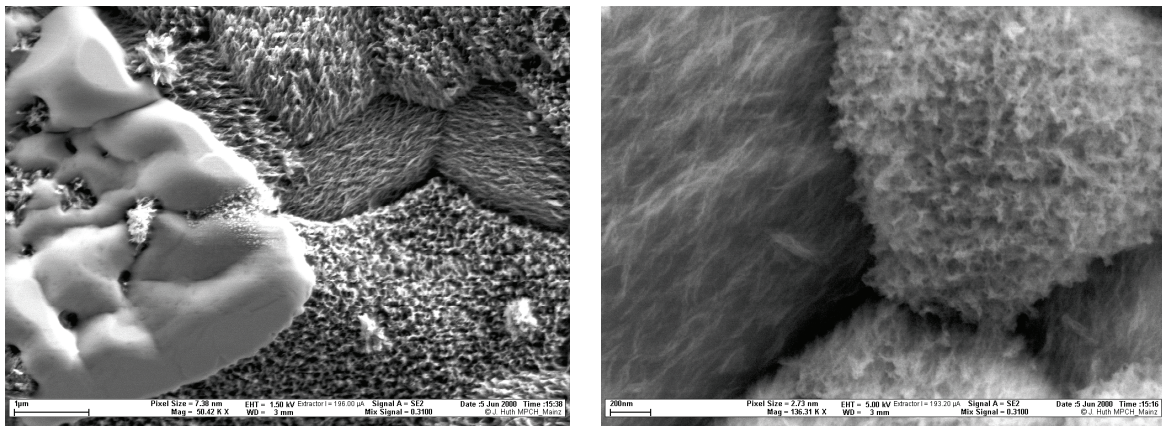
3D-Darstellung der entsprechenden Lösungsformen



**Abbildung 5.3.4**

**In-situ SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche nach ca. 5 min. Reaktionsdauer

Anhand der elektronenmikroskopischen Ergebnisse in Abbildung 5.3.5 kann weiterhin festgestellt werden, dass die Lösung der Kristallite stark richtungsabhängig verläuft.



**REM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche nach ca. 5 min. Reaktionsdauer

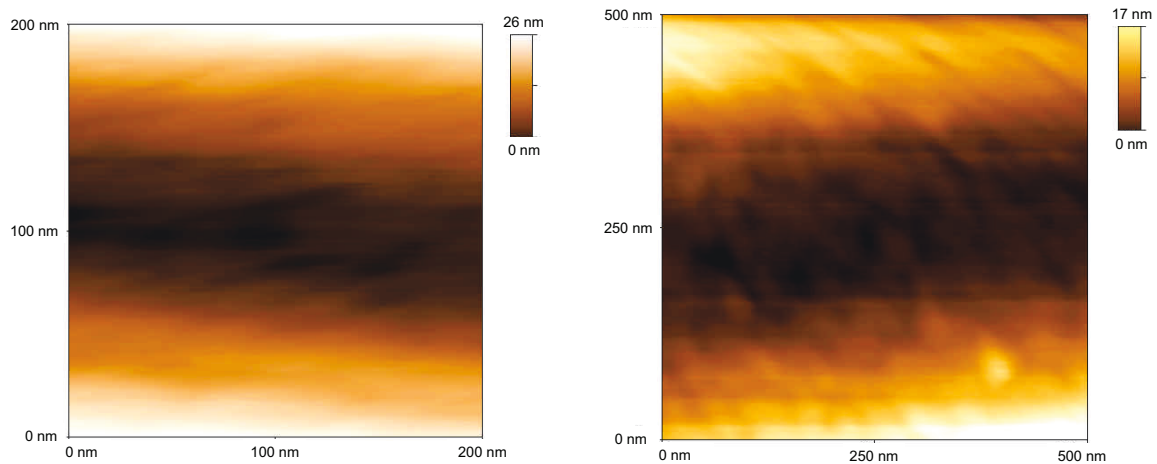
**Abbildung 5.3.5a** (links)

Darstellung der richtungsabhängigen Auflösungsstrukturen auf den  $\alpha$ -TCP Kristallen (Lösung in Richtung der kristallographischen Spaltbarkeit)

**Abbildung 5.3.5b** (rechts)

Detailaufnahme zur Verdeutlichung der richtungsabhängigen Lösung und der damit verbundenen Vergrößerung der Oberfläche.

Neben der bevorzugten Lösung an den Korn- bzw. Kristallgrenzen lassen sich innerhalb der Kristalle zwei Richtungen mit bevorzugter Löslichkeit erkennen. Hierbei kann es sich um Richtungen der kristallographischen Spaltbarkeit von  $\alpha$ -TCP handeln. Weiterhin kann auf Grund der Lösungsvorgänge eine deutliche Vergrößerung der Oberfläche festgestellt werden (Abbildung 5.3.5b)



**In-situ SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche nach ca. 30 min. und 60 min. Reaktion mit  $H_2O$

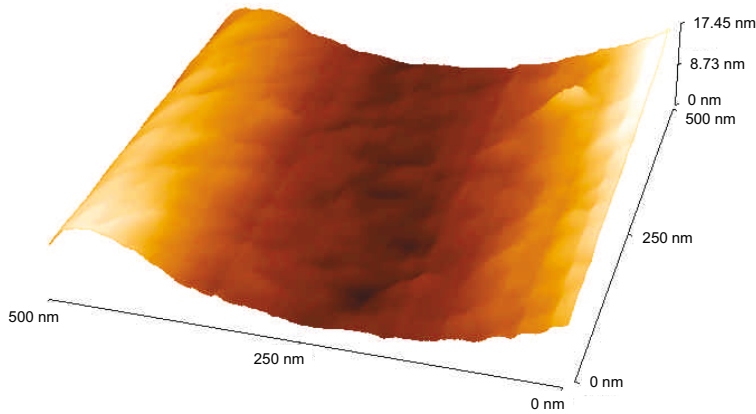
**Abbildung 5.3.6** (links)

Nach etwa 30 min., Bedeckung der angelösten  $\alpha$ -TCP Oberfläche durch eine gelartige Schicht

**Abbildung 5.3.7** (rechts)

Nach etwa 60 min., Ausbildung einer dünnen Kristallschicht innerhalb der Gelschicht.

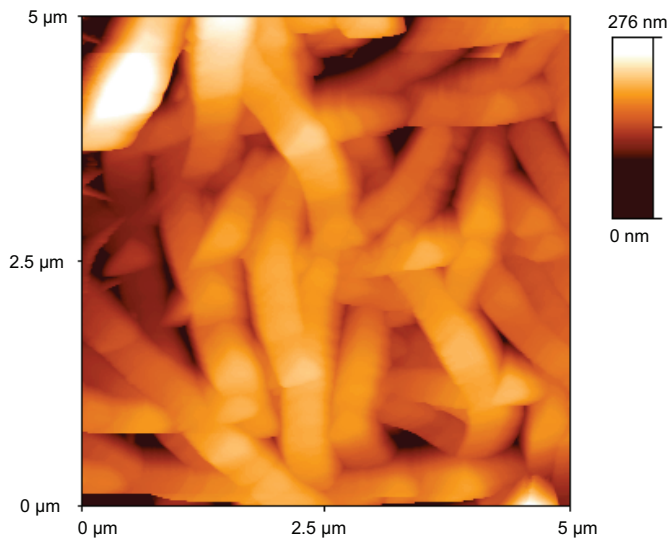
In den Abbildungen 5.3.6 bis 5.3.8 sind die Veränderungen der Oberfläche nach 30 min. bzw. 60 min. Reaktion von  $\alpha$ -TCP in Wasser dargestellt. Nach etwa 30 min. sind keine Kristallflächen mehr erkennbar, die Oberfläche erscheint nahezu glatt. Darüber hinaus sind kaum exakte Konturen auflösbar. Die *in-situ* Messung musste ab diesem Zeitpunkt im Non-contact Mode weitergeführt werden, da bei direktem Oberflächenkontakt auf Grund einer sich ausbildenden gelartigen Schicht die Auslenkung des Cantilevers behindert wurde. Somit repräsentiert Abbildung 5.3.6 wahrscheinlich die Oberfläche der Gelschicht und nicht die des  $\alpha$ -TCP. Nach ca. 60 min. sind jedoch deutliche Veränderungen innerhalb dieser Gelschicht erkennbar (vgl. Abbildung 5.3.7 und 5.3.8). So lässt sich nun deutlich das Wachstum einer dünnen Kristallschicht innerhalb des Gels feststellen. Dies bedeutet, dass im Zeitraum zwischen 30 min. und 60 min. der Prozess der heterogenen Keimbildung (vgl. Kapitel 2.3, Abschnitt 2.3.4) eingesetzt haben muss. Dies korreliert zeitlich mit der im Rahmen der DCA-Messungen festgestellten „Ruhephase“.



**Abbildung 5.3.8**

**In-situ-SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 60 min.  
3D Darstellung der dünnen Kristallschicht

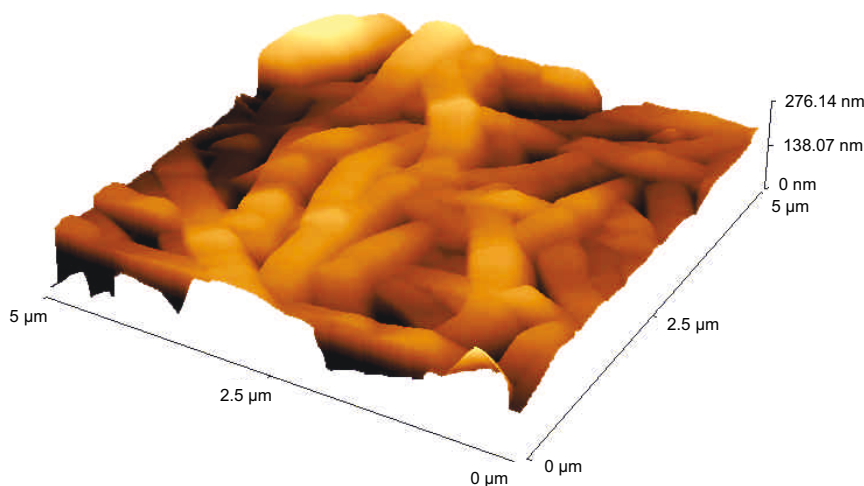
Darüber hinaus ist eine Keimbildung in diesem Zeitraum thermodynamisch plausibel, da die seit dem Energiemaximum der Initialphase verbrauchte Wärme prinzipiell zur Verrichtung der Keimbildungsarbeit aufgewendet worden sein kann (vgl. Abschnitt 5.2).



**Abbildung 5.3.9**

**In-situ-SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 4 h

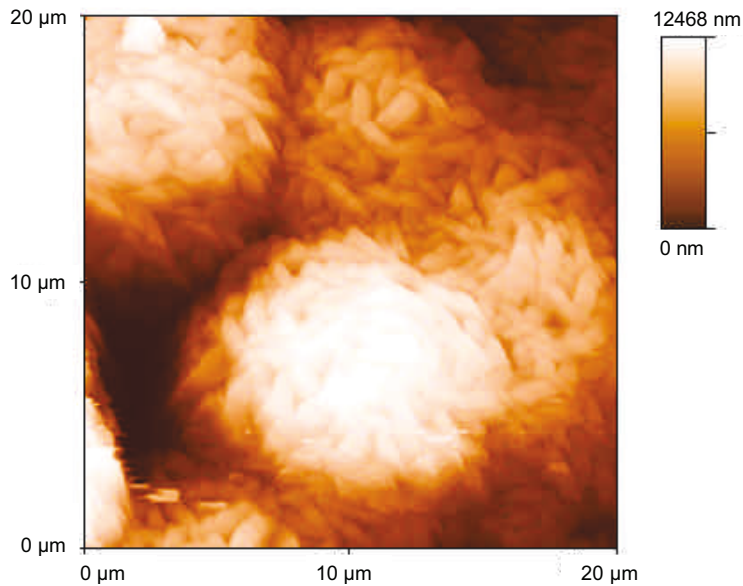
In Abbildung 5.3.9 und 5.3.10 ist die Probenoberfläche nach ca. 4 h Reaktion in Wasser dargestellt (non-contact SPM). Etwa zum Zeitpunkt des zweiten Wärme-freisetzungsmaximums bei 37°C (vgl. Abbildung 5.2.3) können an der Oberfläche eine große Menge miteinander verwachsener Kristalle mit länglich stängelig erscheinendem Habitus beobachtet werden. Diese bilden zunächst eine flächige Bedeckung.



**Abbildung 5.3.10**

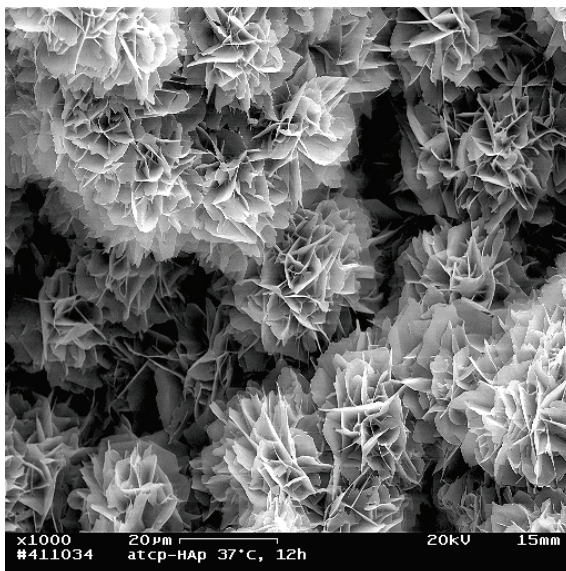
**In-situ-SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 4 h  
3D-Darstellung der Kristallneubildungen an der Probenoberfläche

Nach etwa 12 Stunden Reaktionsdauer haben sich diese länglichen Kristalle zu sphärisch kugelförmigen Kristallaggregaten zusammengeschlossen (vgl. Abbildung 5.3.11). Diese Beobachtung kann anhand rasterelektronenmikroskopischer Analysen verifiziert werden (vgl. Abbildung 5.3.12). Die entsprechenden SPM Untersuchungen konnten nicht mehr *in-situ* durchgeführt werden, da auf Grund des zunehmenden Topographie Maßstabs, die notwendigen Auslenkungen des SPM-Cantilevers in Flüssigkeit nicht mehr möglich waren. Die Untersuchung erfolgte jedoch an einem vergleichbaren Probenbereich.



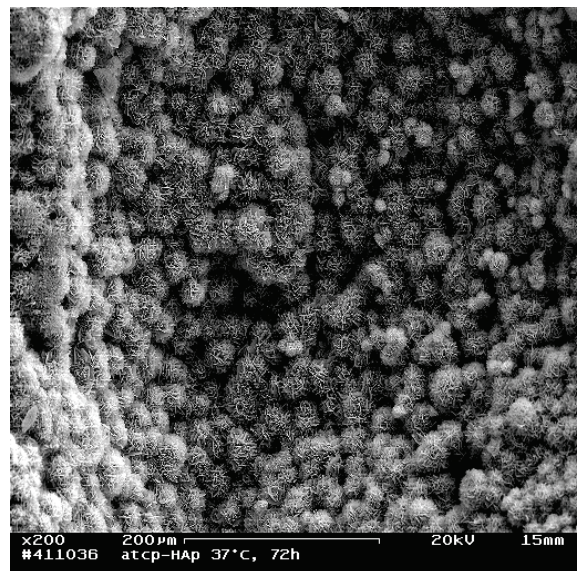
**Abbildung 5.3.11**

**SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 12 h, Bildung sphärisch-kugelförmiger Kristallakkumulate an der Probenoberfläche



**Abbildung 5.3.12**

**REM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 12 h. Darstellung der sphärisch-kugelförmigen Kristallakkumulate an der Probenoberfläche.



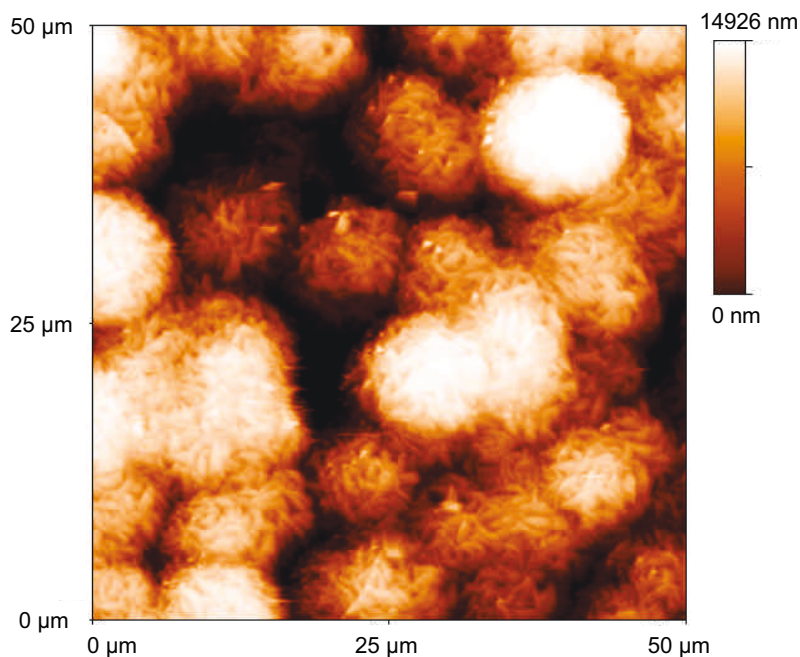
**Abbildung 5.3.13**

**REM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 72 h. Darstellung der sphärisch-kugelförmigen Kristallakkumulate an der Probenoberfläche.



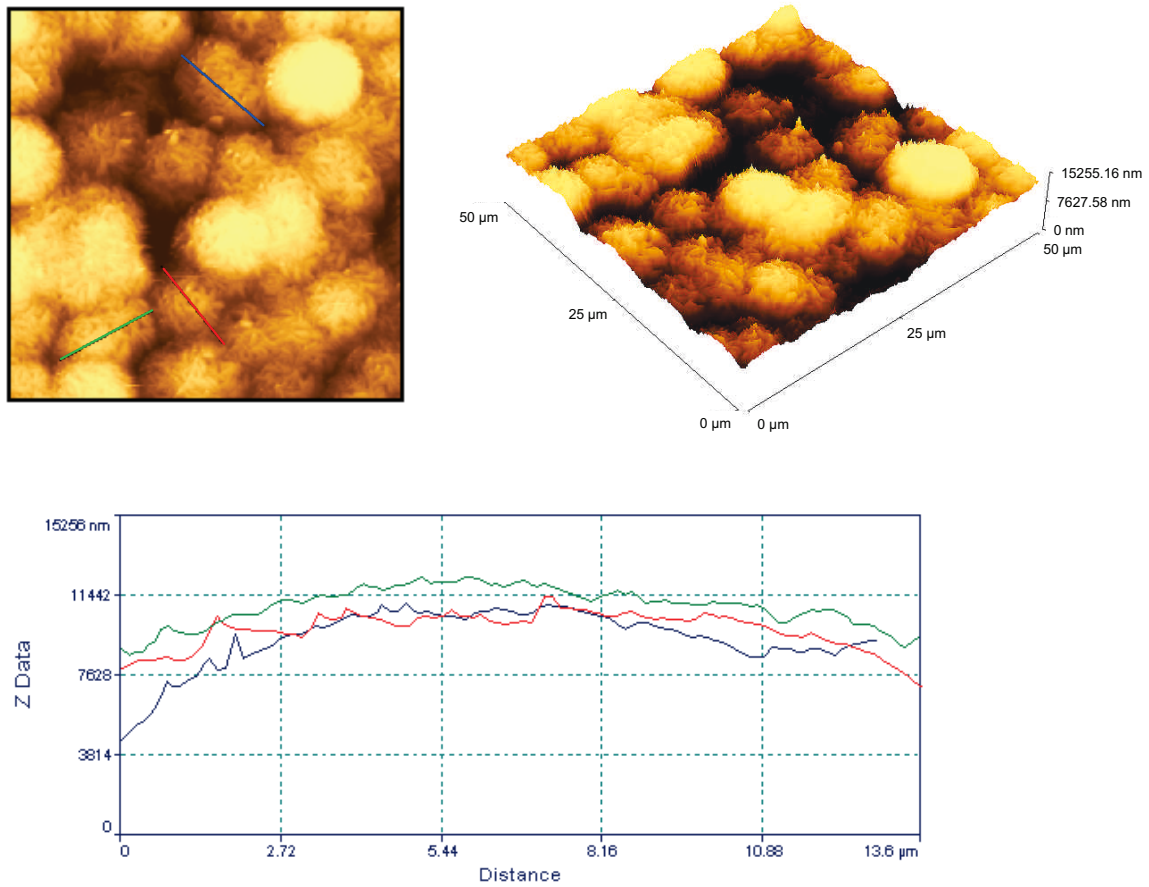
Nach etwa 72 Stunden Reaktion lassen sich keine weiteren Veränderungen an der Probenoberfläche mehr feststellen (vgl. Abbildungen 5.3.13, 6.3.14 und 5.3.15). Anhand des Schnittdiagramms in Abbildung 5.3.15b wird verdeutlicht, dass die kugelförmigen Kristallaggregate alle etwa die gleichen Durchmesser besitzen. Diese haben sich seit der 12 Stunden-Messung nicht mehr verändert. Hieraus kann geschlossen werden, dass nach Erreichen einer bestimmten Kristallgröße und damit einhergehend einer bestimmten Größe der Akkumulate die Phasenumwandlung und Oberflächenmodifikation zum Stillstand kommt.

Die mit der DCA gemessenen Reaktionswärmen für den weiteren Reaktionsverlauf könnten somit auf ein Fortschreiten der Phasenumwandlung im Volumen der Probe zurückzuführen sein. Darüber hinaus könnte die Zunahme der Phasenumwandlung im Probenvolumen auch ein Erklärungsansatz für die Abreicherung von Ca-Ionen in der Lösung im Zeitbereich von 12 Stunden sein (vgl. Abbildung 5.2.8).



**Abbildung 5.3.14**

**SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 72 h.  
Darstellung der sphärisch-kugelförmigen Kristallakkumulate an der Probenoberfläche

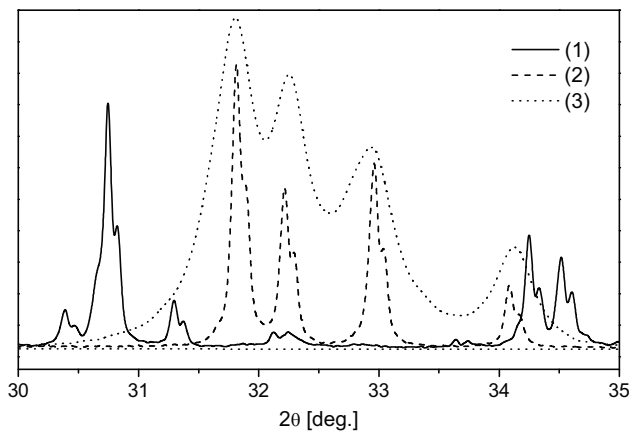


**SPM Untersuchung:**  $\alpha$ -TCP Oberfläche, Reaktionsdauer ca. 72 min.  
**Abbildung 5.3.15a** (links oben) und **Abbildung 5.3.15b** (unten)  
Profildarstellung zur Verdeutlichung der Gleichförmigkeit der sphärisch-  
kugelförmigen Kristallakkumulate an der Probenoberfläche  
**Abbildung 5.3.15c** (rechts oben)  
3D-Darstellung der die Probenoberfläche komplett bedeckenden gleich-  
förmigen Kristallakkumulate

## 5.4 Quantitative röntgenographische Charakterisierung

Die Vorgänge, die zur Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP in Folge der Reaktion in wässriger Lösung führen, konnten im Rahmen dieser Arbeit weitgehend aufgeklärt werden. Darüber hinaus sind die Charakterisierung von Edukt und Produkt sowie die materialorientierte Charakterisierung der Phasenumwandlung zur Komplettierung und zur Klärung verschiedener Teilaspekte dringend notwendig.

Hierzu wurde im Rahmen dieser Arbeit der Versuch unternommen, den Verlauf der Phasenumwandlung quantitativ und strukturell mit Hilfe der Rietveld Methode zu untersuchen. Speziell für diese Arbeit musste daher das verwendete Rietveld Computerprogramm „LHPM Rietica“ HUNTER et al. (2000) modifiziert werden (vgl. Kapitel 3, Abschnitt 3.1). Neben den schwierigen Ausgangsbedingungen hinsichtlich der  $\alpha$ -TCP Reinphase, die durch die erwähnten Modifikationen am Quelltext der Software beseitigt werden konnten, ergaben sich jedoch auch hinsichtlich der Rietveld Analyse des untersuchten Edukt-Produkt Gemisches erhebliche Schwierigkeiten. Bekanntlich lassen sich Messkurven, die aus deutlich trennbaren, so genannten Peaks bestehen, mathematisch durch eine Kombination von Lorentz- und Gauss-Anteilen beschreiben. Dies trifft auch auf Reflex-Profile aus röntgenographischen Messungen zu. Auf Grund probenbedingter Charakteristika (z.B. Korngrößen, Kristalldimensionen, Absorptionseffekten etc.) sind diese Gauss- und Lorentzanteile jedoch nicht immer gleich verteilt, sondern müssen mit Hilfe von Reflexprofilparametern im Verlauf einer Rietveldverfeinerung entsprechend angepasst werden.



**Abbildung 5.4.1**

Vergleich der unterschiedlichen Peakprofile (Hauptreflexe) bezüglich der Probeneigenschaften von

- (1) phasenreinem  $\alpha$ -TCP (Startphase)
- (2) phasenreinem HAp (Hochtemperatur-Festkörpersynthese, (vgl. Kapitel 4, Abschnitt 4.5))
- (3) phasenreinem HAp (gebildet durch Reaktion von  $\alpha$ -TCP in wässriger Lösung)

In Abbildung 5.4.1 sind zum Vergleich die Profile der gemessenen Substanzen im Beugungswinkelbereich der auftretenden Hauptreflexe dargestellt. Die Eduktphase ( $\alpha$ -TCP) dieser Untersuchungen und die HAp-Phase, die durch eine Hochtemperatur-Festkörperreaktion gebildet wurde (vgl. Kapitel, 4, Abschnitt 4.5), sind durch schmale und deutlich abgrenzbare Reflexe mit hohen Lorentz-Anteilen gekennzeichnet. Die HAp-Phase, die jedoch durch Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit wässriger Lösung entstanden ist, besitzt vergleichsweise breite Reflexe mit entsprechend hohem Gauss-Anteil.

Die Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP in HAp verläuft im Rahmen eines bestimmten Zeitraums. Somit muss in einem entsprechenden Röntgendiffraktogramm mit zwei grundsätzlich verschiedenen Peakprofilen, deren Intensitätsverhältnisse sich in Abhängigkeit von der Umwandlungszeit ändern, gerechnet werden. Dies ist nicht trivial und bisher ist aus der Literatur noch kein Fall bekannt, wo die simultane Rietveldverfeinerung eines solchen Röntgenprofils versucht wurde bzw. gelungen ist. Die Lösung des Problems liegt in der Erstellung möglichst genauer Struktur- und Profilmolelle. Hierzu wurden von reinem Edukt und reinem Produkt am Lucas-Heights Forschungsreaktor in Menai (Australien) Synchrotrondatensätze erstellt. Diese wurden danach mit Hilfe der Rietveld Methode auf Basis von Strukturmodellen aus der Literatur ( $\alpha$ -TCP, MATHEW et al. 1977), (HAp, SUDARSANAN et al. 1969) verfeinert. Hierzu wurde im Falle des HAp unter den zahlreichen potenziellen Literaturmodellen eines mit möglichst stöchiometrischem Ca/P Verhältnis (Holly Springs HAp) ausgewählt. Die Verteilung der Calciumatome und Phosphat-Gruppen wurde „abhängig“ (variable

Constraints) verfeinert. Die aus der Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit Wasser bei 37°C resultierende HAp-Phase besitzt anhand dieser abhängigen Verfeinerung folgende kristallchemische Zusammensetzung (Formel 5.4.1).



Aus Formel 5.4.1 kann ein Ca/P Verhältnis von 1.53 berechnet werden. Dieses stimmt mit der chemischen Analyse (vgl. Tabelle 5.4.1) genau überein.

**Tabelle 5.4.1**

Chemische Analyse (RFA, Pulvertabletten, Gew.%), spezifische Oberfläche ( $s_{sa}$ , m<sup>2</sup>/g) und durchschnittliche Partikelgrößen (mgs,  $\mu\text{m}$ ), sowie daraus resultierende Ca/P Verhältnisse von  $\alpha$ -TCP vor und nach Reaktion (72 h, 37°C) in wässriger Lösung

Zusammensetzung (Gew.%)	$\alpha$ -TCP (phasenrein)	$\alpha$ -TCP (HAp) (72 h, 37°C)
CaO	59.50	59.70
MgO	0.35	-
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.05	-
SiO <sub>2</sub>	0.13	0.07
CaF <sub>2</sub>	-	-
CuO	0.03	
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	39.80	39.00
K <sub>2</sub> O	-	-
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.07	0.20
Na <sub>2</sub> O	-	0.19
$s_{sa}$ (m <sup>2</sup> /g)	4.03	32.57
mgs ( $\mu\text{m}$ )	11.48	4.74
Ca/P	1.50	1.53

Anhand der in Tabelle 5.4.3 dargestellten Ausmaße der Elementarzelle lässt sich im Vergleich zum Literaturmodell (stöchiometrischer HAp) für das Reaktionsprodukt aus der Umwandlung von  $\alpha$ -TCP, in Folge der Reaktion mit wässriger Lösung, eine Vergrößerung der  $a$ - bzw.  $b$ -Achse um 0.16% feststellen. Dies korreliert genau mit den von SIMPSON (1968) und ROWLES (1965) gefundenen Abweichungen für CDHAp mit einem Ca/P Verhältnis von 1.51-1.53, was wiederum sehr gut mit den RFA-Elementanalysen aus dieser Arbeit (vgl. Tabelle 5.4.1) übereinstimmt. Die verfeinerten Strukturparameter sind in Tabelle 5.4.2 ( $\alpha$ -TCP) und 5.4.3 (HAp) aufgeführt.

**Tabelle 5.4.2**

Verfeinerte Strukturparameter von  $\alpha$ -TCP, verglichen mit dem Strukturmodell aus der Literatur (MATHEW et al. 1977)

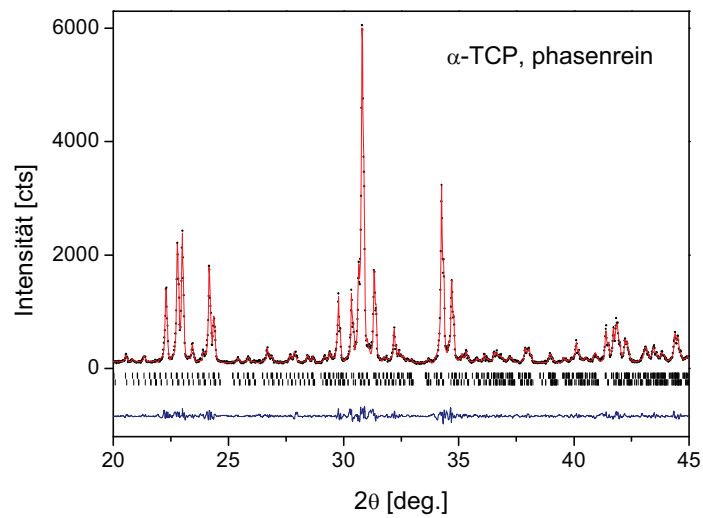
	verfeinerte Daten	Literaturmodell
a (Å)	12.834(±4)	12.887(±2)
b (Å)	27.326(±5)	27.280(±4)
c (Å)	15.206(±4)	15.219(±2)
$\alpha = \gamma$	90°	90°
$\beta$	126.28°(±2)	126.20(±1)°
Zellvolumen V (Å <sup>3</sup> )	4298.42(±2)	4317.52
Dichte $\sigma$ (g/cm <sup>3</sup> )	2.863 (berechnet für Z = 24) 2.88(±2) (obs.)	2.810

**Tabelle 5.4.3**

Verfeinerte Strukturparameter von HAp, verglichen mit dem Strukturmodell aus der Literatur (SUDARSANAN et al. 1969)

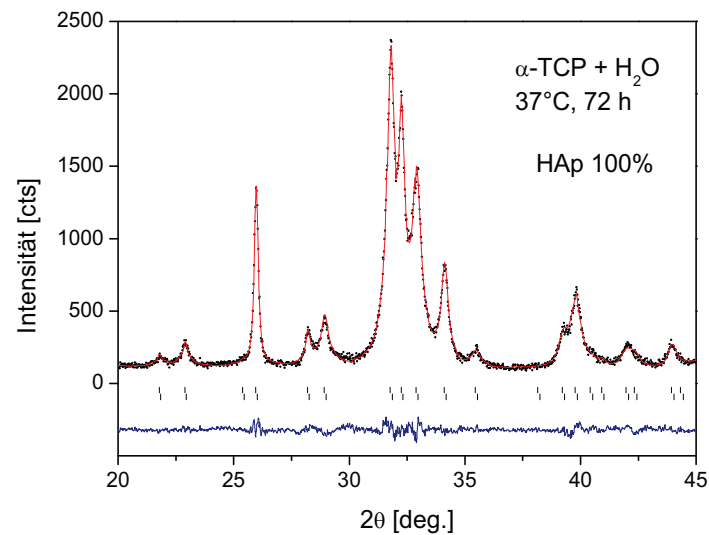
	verfeinerte Daten	Literaturmodell
a = b (Å)	9.444(±2)	9.424(±4)
c (Å)	6.877(±2)	6.879(±4)
$\alpha = \beta$	90°	90°
$\gamma$	120°	120°
Zellvolumen V (Å <sup>3</sup> )	531.14(±2)	529.09(±44)
Dichte $\sigma$ (g/cm <sup>3</sup> )	3.160 (berechnet für Z = 2) 3.13(±1) (gemessen.)	3.080

Für die folgende quantitative Phasenanalyse des Reaktionsverlaufs wurden Proben hergestellt, die den Grad der Phasenumwandlung zu bestimmten Zeitpunkten repräsentieren. Basierend auf den Ergebnissen der SPM-Analysen aus Abschnitt 5.3 und den DCA-Untersuchungen in Abschnitt 5.2 dieses Kapitels wurden hierzu Zeitpunkte ausgewählt, die im Rahmen der erwähnten Analysen durch besonders exponierte Ergebnisse auffielen. Daher wurden Proben ab dem Beginn der in Abschnitt 5.3 beobachteten Gelbildung (30 min., 60 min.) hergestellt. Darüber hinaus wurde insbesondere der Bereich der zweiten Wärmefreisetzungsperiode intensiv untersucht (2 h, 5 h, 7.5 h 10 h und 12 h). Der Bereich der Langzeitreaktion wird durch Proben repräsentiert, die nach 24 h, 48 h und 72 h hergestellt wurden. In diesem Abschnitt sind exemplarisch die Ergebnisse zu 0 h und 72 h Reaktion (speziell erstellte Strukturmodelle, vgl. Abbildungen 5.4.2 und 5.4.3) und der Reaktionsstand nach 24 h (Abbildung 5.4.4) abgebildet. Alle weiteren verfeinerten Röntgendiffraktogramme können dem Anhang (vgl. Anhang F) entnommen werden. Die Skalierung der Intensitätsachse wurde jeweils so gewählt, dass alle relevanten Eigenschaften gut erkennbar sind.



**Abbildung 5.4.2**

Rietveld Analyse des Eduktes (phasenreiner  $\alpha$ -TCP) vor der Reaktion mit  $H_2O$

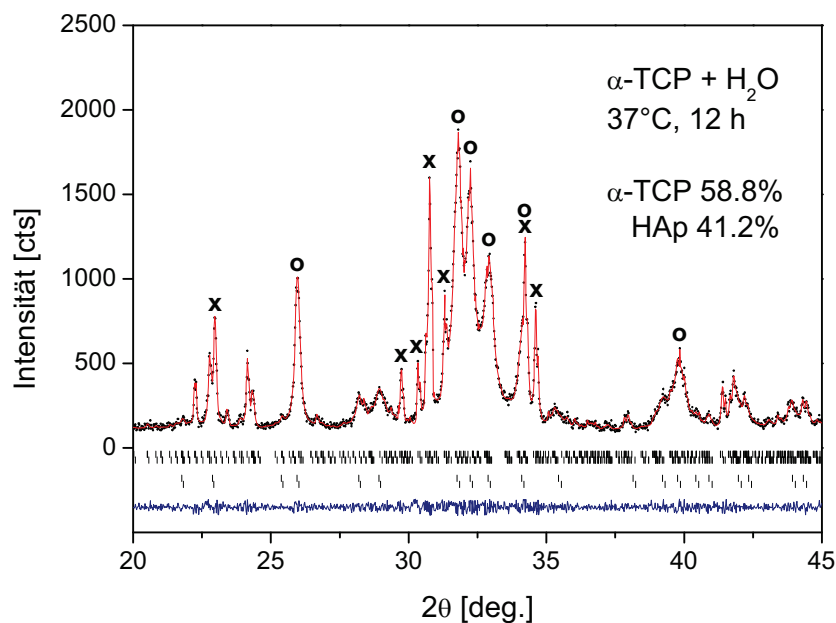


**Abbildung 5.4.3**

Rietveld Analyse des Produktes (phasenreiner HAp) nach 72 h Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit  $H_2O$



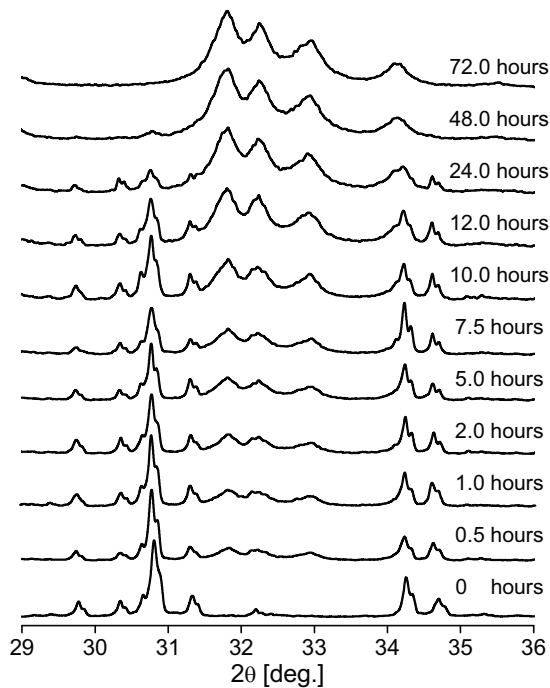
Die gemessene Kurve in den Abbildungen 5.4.2 bis 5.4.4 wird durch schwarze Punkte dargestellt. Die rote Kurve entspricht dem berechneten (verfeinerten) Röntgenprofil. Schwarze Striche unterhalb des Profils markieren die jeweiligen Reflexpositionen. Die blaue Kurve (Differenzkurve) am unteren Rand der Abbildungen zeigt die Differenz zwischen gemessener und berechneter Kurve. In Abbildung 5.4.5 ist der prinzipielle Verlauf der Phasenumwandlung qualitativ dargestellt.



**Abbildung 5.4.4**

Phasenzusammensetzung nach 12 h Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit H<sub>2</sub>O, die Hauptreflexe von HAp sind mit (o), die von  $\alpha$ -TCP mit (x) gekennzeichnet.

Die entsprechend zeitabhängig verfeinerten Phasenanteile (in Gew.%) können Tabelle 5.4.4 entnommen werden, die Residualparameter (vgl. Kapitel 3, Abschnitt 3.1) dienen als Qualitätsmaßstab für die Verfeinerungen und sind in Tabelle 5.4.5 dargestellt.



**Abbildung 5.4.5**  
 Qualitative Darstellung des Verlaufs der  
 Phasenumwandlung von  
 $\alpha$ -TCP in HAp anhand der Hauptreflexe im  
 Beugungswinkelbereich von  $29\text{-}36^\circ 2\theta$

**Tabelle 5.4.4**  
 Zeitabhängig verfeinerte Phasenanteile von  $\alpha$ -TCP und HAp

Reaktionszeit [h]	$\alpha$ -TCP [Gew. %]	HAp [Gew. %]
0	100	-
0.5	86.6 ( $\pm 1$ )	13.4 ( $\pm 2$ )
1	85.8 ( $\pm 1$ )	14.2 ( $\pm 3$ )
2	83.5 ( $\pm 1$ )	16.4 ( $\pm 3$ )
5	78.1 ( $\pm 1$ )	21.9 ( $\pm 3$ )
7.5	75.3 ( $\pm 1$ )	24.7 ( $\pm 3$ )
10	74.2 ( $\pm 5$ )	25.8 ( $\pm 2$ )
12	58.8 ( $\pm 6$ )	41.2 ( $\pm 7$ )
24	44.8 ( $\pm 9$ )	55.2 ( $\pm 6$ )
48	35.8 ( $\pm 6$ )	64.2 ( $\pm 3$ )
72	-	100

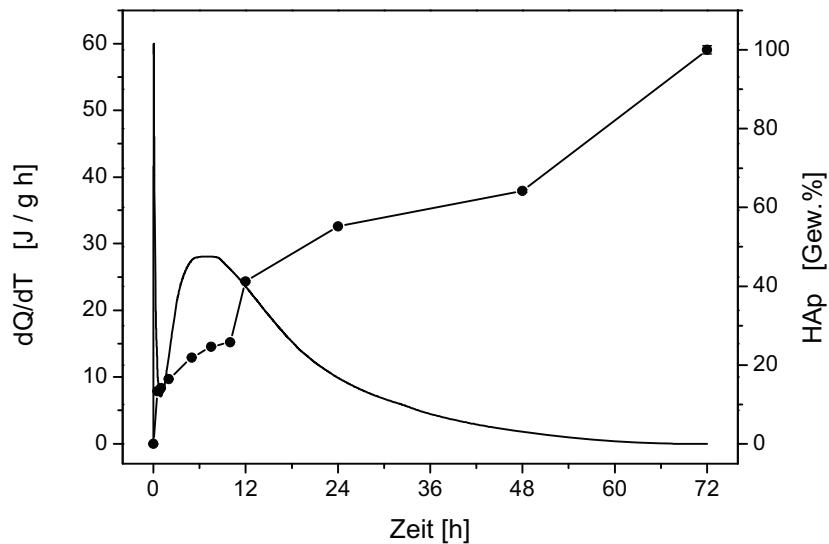
**Abbildung 5.4.6**

Diagramm zur Verdeutlichung der Zusammenhänge zwischen zeitabhängiger Wärmefreisetzung [J/gh] und der Phasenumwandlung [Gew.%]

In Abbildung 5.4.6 wurden die Stadien der Reaktionskinetik und die damit verbundenen Änderungen der Phasenzusammensetzung des Feststoffgemisches zusammen gegen die Zeit aufgetragen.

Anhand der in Tabelle 5.4.4 dargestellten zeitabhängig verfeinerten Phasenzusammensetzungen (in Gew.%) ist erkennbar, dass sich bereits nach 30 min. 13.4%  $\alpha$ -TCP in HAp umgewandelt hat. Dies ist bemerkenswert, da anhand der bisher vorliegenden Ergebnisse für die Initialphase der Reaktion ausschließlich Lösungsvorgänge beobachtet werden konnten. Jedoch wurde mit dem SPM nach 30 min. die Bedeckung der Probe mit einer gelartigen Schicht beobachtet, in der nach ca. 60 min. definitiv ein Kristallwachstum erkennbar ist. Aus den vorliegenden Ergebnissen der Rietveldanalyse kann geschlossen werden, dass die Ausbildung dieser Gelschicht mit der einhergehenden Keimbildung und dem Wachstum von Kristallen bereits früher einsetzen muss. Für die Initialphase kann daher im Anschluss an die Lösung der Oberfläche, wahrscheinlich im Bereich der abfallenden Flanke des Wärmefreisetzungspeaks zusätzlich die Ausbildung

einer gelartigen Grenzschicht mit gleichzeitiger Entstehung der kristallinen HAp-Phase angenommen werden. Im Bereich der thermodynamischen Ruhephase zwischen 30 min. und 60 min. ist die Rate der Phasenumwandlung sehr gering. Mit Beginn der erneuten Wärmefreisetzung nach ca. 60-120 min. nimmt die Wachstumsrate wieder langsam zu. Insbesondere nach 5 h kann wieder eine deutliche Zunahme der Phasenumwandlung beobachtet werden. Dies korreliert mit den SPM-Analysen, wo nach ca. 4 h ein deutliches flächenhaftes Auftreten von länglich-stängeligen Kristallen beobachtet werden konnte. Zwischen 5 h und 10 h Reaktion, also im Bereich der abfallenden Flanke der zweiten Wärmefreisetzungsperiode, kann wiederum nur eine geringe Rate der Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP in HAp bestimmt werden. Dies fällt mit der Bildung der kugelförmigen Kristallaggregate zusammen, also einer Umstrukturierung der Oberfläche, die mit dem Verbrauch der vorher freigesetzten Energie verbunden ist.

Im Zeitraum zwischen 10 h und 12 h kommt es plötzlich zu einer rapiden Zunahme der Umwandlungsrate von nahezu 40%. Dies korreliert mit der massenhaften Abreicherung von Ca-Ionen aus der Lösung (vgl. Abbildung 5.2.8). Anhand der Ergebnisse aus der Rietveld Analyse kann nun auf Grund der hohen Phasenumwandlungsrate davon ausgegangen werden, dass nach ca. 10-12 h primär langsame diffusionskontrollierte Prozesse die Reaktion bestimmen (vgl. Kapitel 2.3.3). Diese führen zur Phasenumwandlung im Volumen der Probe. Im Zeitraum zwischen 12 h und 72 h wandelt sich das gesamte  $\alpha$ -TCP in HAp um. Nach 72 h kann die Reaktion als beendet angesehen werden, da zu diesem Zeitpunkt mit Hilfe der Rietveld Methode ausschließlich reiner HAp bestimmt werden kann. Somit ist auch das Ende der Reaktion mit den DCA-Ergebnissen direkt korrelierbar. Das Ende der thermodynamisch messbaren Reaktion ist also gleichzeitig auch das Ende der Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP in HAp.

**Tabelle 5.4.5**  
Residual Werte für die Rietveld-Verfeinerungen

Zeit [h]	$R_p$	$R_{wp}$	$R_{exp}$	$R_{Bragg}$	Durbin Watson (gew.)
0	7.42	9.74	5.73	1.84	1.772
0.5	6.66	8.67	5.23	0.56	1.693
1	6.52	8.54	5.30	0.58	1.703
2	6.59	8.55	5.24	0.44	1.699
5	5.88	7.78	5.24	0.44	1.706
7.5	6.22	8.06	5.23	0.37	1.713
10	6.15	7.92	5.31	0.39	1.704
12	5.11	6.66	5.29	0.30	1.804
24	5.11	6.65	5.27	0.32	1.796
48	4.44	5.99	5.26	0.28	1.975
72	4.19	5.69	5.40	0.47	1.998

## 5.5 Vorschlag eines Modells der Reaktion

Die komplexen Prozesse bei der Reaktion von festen Stoffen in Lösungen sind nach wie vor nur teilweise verstanden. Entsprechende Kenntnisse über die ablaufenden Vorgänge, insbesondere an den Oberflächen und Grenzflächen, basieren sehr häufig auf theoretischen Überlegungen. Zur experimentellen Analyse der komplexen Vorgänge der Reaktionskinetik und beteiligter Prozesse ist eine Kombination zahlreicher, ineinander greifender Methoden notwendig, die so vor wenigen Jahren noch nicht zur Verfügung standen.

Auf Basis der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse soll nun der Versuch unternommen werden, ein Modell für die Reaktion von Calciumphosphaten in wässriger Lösung aufzustellen.

Das Modell soll für folgende Rahmenbedingungen vorgeschlagen werden:

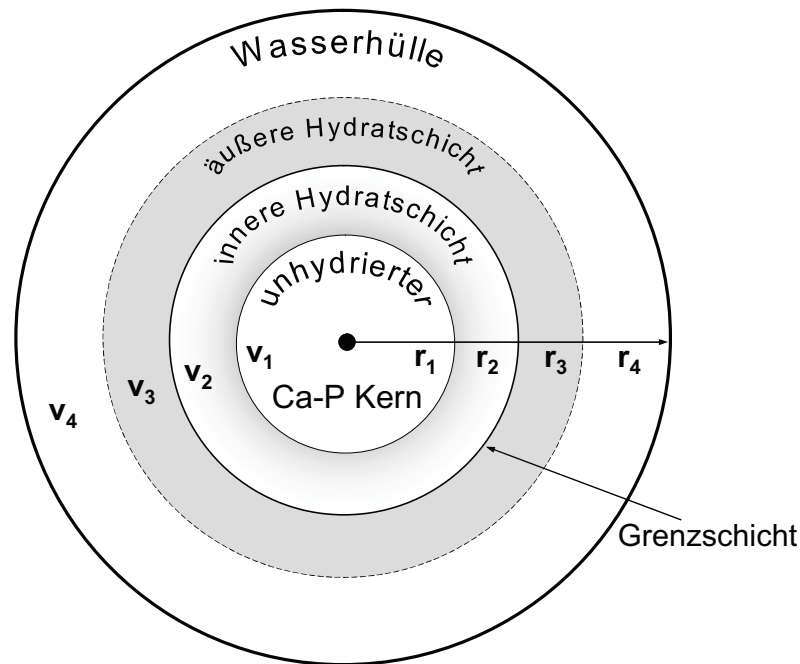
- Temperaturbereich: 10-60°C
- pH Bereich: 5-12
- Feststoffe: alle relevanten Calciumphosphate sowohl phasenrein als auch in Form von Mischungen (z.B. Keramiken, Bindemittel)
- Atmosphäre: Luft

Für die Kinetik der chemischen Umwandlung der Calciumphosphate in Wasser können Transportprozesse als maßgebliche Steuergrößen angenommen werden.

Dies bezieht sich im Falle von Bindemitteln insbesondere auf disperse Systeme. Deshalb werden Modelle zur Beschreibung von Diffusionsvorgängen und der Wechselwirkung von chemischer Reaktion und Diffusion von verschiedenen Autoren zur näherungsweise Erfassung der Reaktionskinetik und für Rückschlüsse auf den Strukturbildungsprozess herangezogen. Entsprechende Ansätze werden z.B. von POMMERSHEIM et al. (1979, 1982) und WERNER (1982) vorgestellt. Die im Calciumphosphat - Wasser - Gemisch auftretenden Potentiale, die in den Teilchenkonzentrationen zum Ausdruck kommen, bilden die thermodynamischen Triebkräfte für den Diffusionsprozess von Reaktionspartnern und Reaktionsprodukten. Dementsprechend sind Massenbilanzgleichungen in Form von

Diffusions- bzw. Reaktions-Diffusionsgleichungen die Grundlage in den erwähnten Modellansätzen. Die Diffusion von Wassermolekülen aus dem Kapillarporenraum zur Reaktionsfront an der Kornoberfläche, ausgelöst durch ein in Folge chemischer Bindung der Wassermoleküle wirkendes Konzentrationsgefälle an dieser Front, wird als maßgebliche Steuergröße für den Ablauf der chemischen Reaktion und damit für die Strukturbildung angesehen. Bei der konkreten Anwendung von Diffusionsgesetzen auf den Hydratationsprozess, insbesondere bei Bindemitteln, unterscheiden sich die Auffassungen vor allem in der Wahl der Modellvoraussetzungen, der Abgrenzung von Reaktions-Diffusionsgebieten, der Formulierung von Rand- und Übergangsbedingungen und der Festlegung von Modellparametern. Häufig werden die Prozesse auf die Umgebung von als kugelförmig angenommenen Partikeln lokalisiert.

Im Folgenden soll auf ein Modell näher eingegangen werden, das zwar für den Reaktions-Diffusionsprozess bei der Hydratation von Tricalciumsilicat ( $C_3S$ ) verwendet wird, jedoch auf Grund zahlreicher Gemeinsamkeiten zwischen den Systemen auch auf Calciumphosphate anwendbar ist. Das Modell wurde von Kondo und Ueda (KONDO et al. 1968) vorgeschlagen und von Pommersheim und Clifton (POMMERSHEIM et al. 1979, 1982) mathematisch formuliert. Es erklärt wie erwähnt den Diffusions-Reaktionsprozess bei der Hydratation von  $C_3S$  mit Hilfe eines Drei-Schichten-Modells. Dabei wird folgende Modellvorstellung zugrunde gelegt: Unmittelbar nach dem Mischen entsteht an der Oberfläche eines  $C_3S$  Partikels eine relativ undurchlässige Grenzschicht, die sich in der ersten Phase des Prozesses auflöst. In Folge chemischer Reaktion und der Diffusion von Reaktionsprodukten nach außen bilden sich zu beiden Seiten der Grenzschicht eine innere und eine äußere Hydratschicht aus (vgl. Abbildung 5.5.1). Die Eigenschaften und die Dicke dieser Schichten bestimmen maßgeblich den Prozess der Diffusion von Wassermolekülen zum  $C_3S$ -Korn und folglich die Geschwindigkeit der chemischen Reaktion an der Partikeloberfläche. Die geringe Durchlässigkeit der Grenzschicht wird als Ursache für die verzögerte Prozessgeschwindigkeit während der ersten Periode geringer Reaktivität angesehen. Mit ihrer Auflösung setzt eine Beschleunigungsperiode ein und ein Wachstum der inneren und äußeren Hydratschicht bewirkt den allmählichen Übergang von einem reaktions- zu einem diffusionsgesteuerten Prozessverhalten. Damit spiegeln diese Vorstellungen auch wesentliche Merkmale der Hydratation von Calciumphosphaten wider.

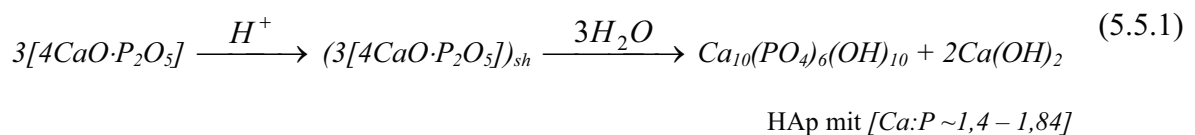


**Abbildung 5.5.1**

Schema für die Ausbildung innerer und äußerer Hydratschichten am Einzelkorn  
 $r_x$  Radien,  $V_x$  Volumina der Schichten (modifiziert nach SCHLÜBLER et al. 1989)

Die Entstehung und Auflösung der Grenzschicht findet eine Erklärung in der Bildung einer elektrochemischen Doppelschicht als Ergebnis des Auflösungsprozesses (vgl. Kapitel 2, Abschnitt 2.3.2). Danach erfolgt nach dem Kontakt des Calciumphosphates mit Wasser eine Protonenanlagerung an die Calciumphosphat-Moleküle der Oberflächenschicht.

Dies geschieht im Rahmen eines irreversiblen Prozesses der Anpassung an das thermodynamische Gleichgewicht mit anschließender Auflösung dieser Moleküle entsprechend folgender Gleichung (5.5.1, beispielhaft für TetCP):





Eine relativ schnelle Bewegung von  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{OH}^-$ -Ionen in die Lösung ermöglicht analog zu JAWED et al. (1983), die dies für  $\text{C}_3\text{S}$  untersucht haben, die Bildung einer phosphatreichen Oberflächenschicht mit negativer Oberflächenladung und die Entstehung einer elektrochemischen Doppelschicht durch Teilchenadsorption von  $\text{Ca}^{2+}$  an dieser Oberfläche. Unter Berücksichtigung von Übergangsbedingungen, die einen stetigen Teilchenfluss an den Schichtgrenzen garantieren sowie unter der Voraussetzung eines radialsymmetrischen Prozessverlaufs erhält man folgende Differentialgleichung (5.5.2).

$$(r \times c(r,t))_t = D \times (r \times c(c,t))_{r r} \quad (5.5.2)$$

für  $r_k \leq r \leq r_{k+1}$  mit  $k = 1, 2, 3$

$r$	Radius
$t$	Zeit
$r_1 = r_1(t)$	Radius des unhydrierten Kerns
$r_2 = r_p$	Ursprünglicher Radius des CaP Korns
$r_3 = r_3(t)$	äußerer Grenzschiebtradius
$r_4 = r_4(t)$	äußerer Hydratschiebtradius
$D_1, D_2, D_3$	Diffusionskoeffizienten der inneren Hydratschicht, der Grenzschiebchicht bzw. der äußeren Hydratschicht
$c = c(r,t)$	lokale molare Konzentration des Wassers

Inhaltlich beschreibt diese Differentialgleichung ein stückweise stetiges Konzentrationsprofil  $c(r,t)$  in den Neubildungen des Feststoffes. Die mathematische Beschreibung des Gesamtprozesses erfolgt über Diffusionsgleichungen für die einzelnen Schichten, die der entsprechenden Literatur (z.B. SCHLÜBLER et al. 1989, POMMERSHEIM et al. 1979, 1982) entnommen werden können.

Unter Berücksichtigung der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse und der zugrunde liegenden Theorien (z.B. für Calciumsilicate) lässt sich anhand des beobachteten Verlaufs der Wärmefreisetzung folgende Stadien der Reaktion von Calciumphosphaten mit wässriger Lösung definieren (vgl. auch Abbildung 5.5.3a und b).

**I Primärstadium** der Reaktion

Die Frühphase der Reaktion ist topochemisch geprägt und umfasst zahlreiche Mechanismen, die innerhalb sehr kurzer Zeit ablaufen, ineinander greifen und zur schnellen Wärmefreisetzung führen. Hierzu zählen der Kontakt der flüssigen Phase mit dem Feststoff (Benetzungswärme) und die darauf folgende Auflösung der Feststoffoberfläche (vgl. Abschnitt 5.3, Abbildung 5.3.3). Gleichzeitig gehen in hohem Maße Calcium- und Phosphationen in die Lösung (vgl. Abschnitt 5.2.5, Abbildung 5.2.8). Im weiteren Verlauf der Primärreaktion wird ein Teil der vorher entstandenen Wärme (Energie) wieder verbraucht. Anhand der Ergebnisse aus Abschnitt 5.2.5 kann hierbei eine rapide Verarmung der Lösungsphase an Calcium- und Phosphationen festgestellt werden. Mit Hilfe der SPM Messungen wurde darüber hinaus die Ausbildung einer gelartigen Schicht beobachtet. (vgl. Abschnitt 5.3, Abbildungen 5.3.6).

**II Stadium geringer Reaktivität**

Im weiteren Verlauf der Reaktion wird ein relatives Minimum hinsichtlich der Wärmefreisetzung durchschritten. In diesem Zeitraum konnte innerhalb der vorher entstandenen Gelschicht (Primärstadium) die Bildung kristallartiger Körper festgestellt werden (vgl. Abschnitt 5.3, Abbildungen 5.3.7). Anhand der chemischen Analysen in Abschnitt 5.2.5 erfolgt keine ausgeprägte Konzentrationsverschiebung innerhalb der Lösung. Darüber hinaus ist auch die mit Hilfe der Rietveld Analyse bestimmte Phasenumwandlungsrate sehr gering. Diese Hinweise deuten primär auf langsame diffusionsgesteuerte Mechanismen an den Feststoffoberflächen hin.

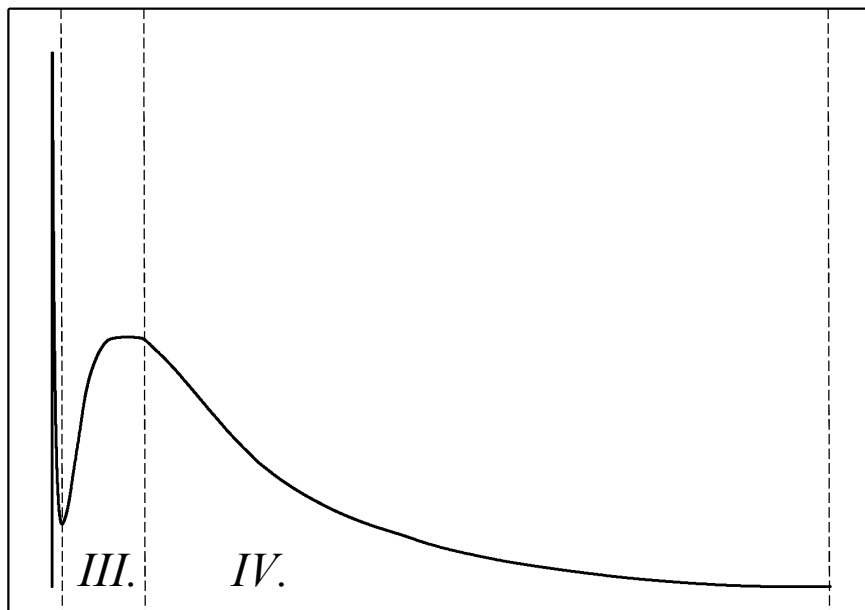
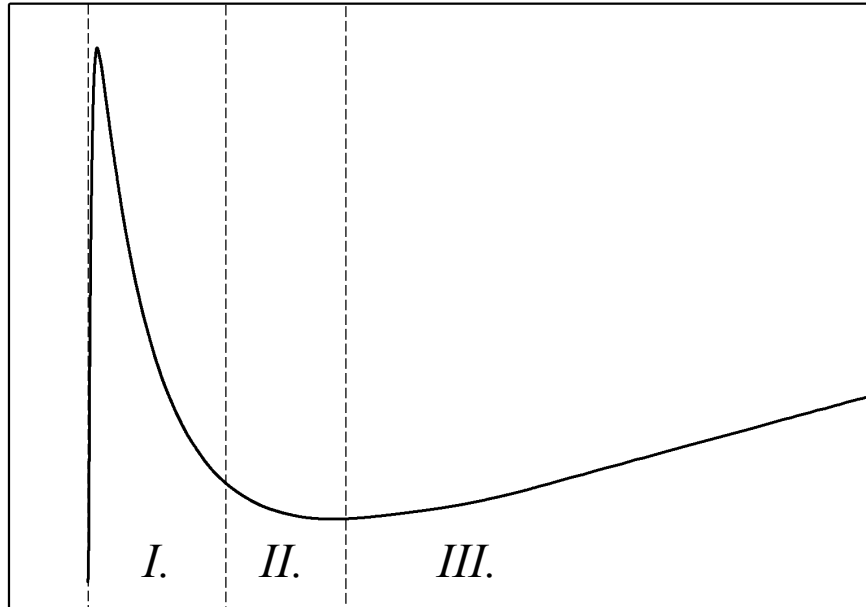
**III Beschleunigungsstadium** der Reaktion

Im Anschluss an das Stadium geringer Reaktivität erfolgt analog zur zunehmenden Wärmefreisetzung ein erneuter Transport von Calcium- und Phosphationen in die Lösung (vgl. Abschnitt 5.2.5). Gleichzeitig kann ein verstärktes Wachstum, kombiniert mit der flächenhaften Ausbreitung von Kristallen an der Probenoberfläche festgestellt werden (vgl. Abschnitt 5.3, Abbildungen 5.3.9 und

5.3.10). Gegen Ende der Beschleunigungsperiode ist die Akkumulation der Kristalle zu spheroiden Aggregaten erkennbar (vgl. Abschnitt 5.3, Abbildungen 5.3.11, 5.3.12).

#### **IV Stadium innerer Reaktion**

Die Beschleunigungsperiode geht schließlich durch erneute Verarmung der Lösung (vgl. Abschnitt 5.2.5), insbesondere an Calcium-Ionen in ein Stadium verminderter Wärmefreisetzung über. Die Größe der spheroiden Kristallaggregate ändert sich praktisch nicht mehr (vgl. Abschnitt 5.3, Abbildungen 5.3.13-5.3.15). Darüber hinaus deutet die Verarmung der Lösung analog zum Primärstadium auf die erneute Ausbildung einer elektrochemischen Doppelschicht hin. Anhand der deutlich zunehmenden Phasenumwandlungsrate (vgl. Abschnitt 5.4) muss von einer primär innerhalb der Festphase ablaufenden, weitgehend diffusionsgesteuerten Reaktion ausgegangen werden, in deren Verlauf das Volumen des Feststoffes vollständig umgewandelt wird.



**Abbildung 5.5.3a** (oben) **5.5.3b** (unten)  
Schema für die Darstellung der Reaktionsstadien von Calciumphosphaten  
in wässriger Lösung

## 5.6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die kinetischen Prozesse, die bei der Reaktion von  $\alpha$ -TCP und anderen Calciumphosphaten in wässrigen Lösungen ablaufen ausführlich und systematisch untersucht. Als wässrige Modellsysteme kamen hierbei Wasser (reinst) und eine phosphatgepufferte Lösung zum Einsatz, die das physiologische Milieu im biologischen Organismus simulieren sollte.

Als erste Stufe der Untersuchungen wurden die hydrochemischen Eigenschaften der phosphatgepufferten Lösung (PBL) sowie der relevanten Calciumphosphate analysiert. Hierbei wurden zahlreiche Eigenschaften der PBL sowie der Calciumphosphate in wässriger Lösung modelliert. Mit Hilfe dieser hydrochemischen Modellierungen konnte grundsätzlich eine deutliche Temperaturabhängigkeit der Systeme berechnet werden. Weiterhin zeigt sich, dass HAp bereits in der reinen PBL übersättigt vorliegt, was theoretisch zu einer Ausfällung dieser Phase führen kann. Die Übersättigung an HAp ist den Ergebnissen zufolge temperaturabhängig, was sich durch einen höheren theoretisch möglichen Umsatz an HAp bei höherer Temperatur äußert. Die Ergebnisse der Modellierung zeigen darüber hinaus eine relativ hohe Pufferkapazität der PBL.

Für die relevanten Calciumphosphate wurden die Sättigungskonzentration von Calcium und Phosphat in Wasser, der daraus resultierende pH Wert und die entsprechenden Sättigungsindizes für HAp berechnet. Hierbei wird vor allem eine hohe Temperaturabhängigkeit des Sättigungsindex deutlich, wobei dieser im Vergleich zu 25°C bei 37°C um durchschnittlich 30% steigt. Folglich ist die Lösung bei 37°C an HAp sehr viel stärker übersättigt als bei Raumtemperatur. Der pH-Wert sinkt dagegen erwartungsgemäß bei höherer Temperatur leicht ab, was mit der Beobachtung im gepufferten System korreliert. Auf Grund der positiven Sättigungsindizes liegt grundsätzlich HAp als Phase in den jeweiligen Lösungen übersättigt vor und kann somit theoretisch ausfallen. Anhand der theoretisch möglichen Umsätze der relevanten Calciumphosphate in wässriger Lösung (Tabelle 5.1.5) konnte außerdem eine Reihenfolge der Löslichkeit für diese Phasen erstellt werden. Diese korreliert mit den Literaturangaben (CORBRIDGE 1985).

Die aus den Modellrechnungen gewonnenen Daten dienen darüber hinaus als Grundlage für die weitere Versuchsplanung sowie als Basis für theoretische Vorhersagen zu Reaktionsprodukten und dem Verständnis kinetischer Effekte während der Reaktion. Hierbei muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass im Zuge der Modellierung die Reaktionskinetik unberücksichtigt bleibt. Somit können die hier berechneten Resultate ausschließlich als Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen dienen oder tendenziell Ergebnisse weiter untermauern.

Als zweite Stufe wurde die Kinetik hinsichtlich der Reaktion von Calciumphosphaten mit den wässrigen Modellsystemen untersucht. Das System  $\alpha$ -TCP mit wässriger Lösung wurde hierzu exemplarisch, ausführlich und systematisch analysiert. Die resultierenden Ergebnisse wurden danach vergleichend auf andere Calciumphosphate übertragen. Als Ergebnis können für die relevanten Calciumphosphate zunächst vier zeitlich abgrenzbare charakteristische Stadien unterschiedlicher Reaktionskinetik festgestellt werden.

- 1 Initialphase: schneller Anstieg der Wärmefreisetzung
- 2 Periode geringer Reaktivität: relatives Minimum der Wärmeentwicklung
- 3 Beschleunigungsperiode: zunehmende Wärmefreisetzung mit relativem Maximum
- 4 Abklingperiode: lange andauernde, abklingende Wärmefreisetzung

Die gesamte Reaktion verläuft im positiven Bereich und ist somit insgesamt ein exothermer Prozess. Darüber hinaus konnten mit der Wärmefluss-Differenz-Kalorimetrie (DCA) eine deutliche Abhängigkeit der Reaktion von der Zusammensetzung der Lösungsphase, sowie von der Temperatur beobachtet werden. Die DCA-Ergebnisse sind hierbei mit den Daten aus den hydrochemischen Modellierungen weitgehend korrelierbar.

Die hohe Wärmefreisetzung während der Initialphase kann unabhängig von der Zusammensetzung der Lösungsphase auf den Kontakt von Flüssigkeit und Feststoff sowie auf die Lösung der Feststoffoberflächen zurückgeführt werden. Diese Energie steht anschließend dem System teilweise zur Verfügung und kann z.B. im Rahmen von Keimbildungsprozessen (Keimbildungsarbeit) verbraucht werden. Der für solche Prozesse notwendige Energiebedarf ist für die Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit PBL geringer als für die

entsprechenden Mechanismen in reinem Wasser. Im Rahmen der Modellierung konnte gezeigt werden, dass HAp bereits in der reinen PBL übersättigt vorliegt (Speziesverteilung), was theoretisch zu einer Ausfällung dieser Phase führen kann. Durch die daher im Gegensatz zum Wasser-System bereits vorhandene geeignete Speziesverteilung in der PBL kann die benötigte Energie zur Initialisierung der Keimbildung verringert werden. Der daraus resultierende Energieüberschuss kann dem System für die Beschleunigung der Keimbildung und nachfolgender Prozesse zur Verfügung stehen. Darüber hinaus liefert die Initialphase auch die benötigte Aktivierungsenergie für die HAp-Bildung im System  $\alpha$ -TCP + H<sub>2</sub>O. Die Einstellung des für die Fällungsreaktion notwendigen Gleichgewichts in der Flüssigphase muss jedoch im Gegensatz zum PBL-System unter größerem Aufwand erzeugt werden, woraus ein höherer Energiebedarf resultiert.

Auf Grund optimierter Messparameter konnte eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit der Reaktion der Calciumphosphate in wässrigen Medien festgestellt werden. Hierbei wurden erstmals reproduzierbare Ergebnisse erzielt, die eine stark erhöhte Wärmefreisetzung bei 37° (physiologische Temperatur) beweisen.

Die deutliche Temperaturabhängigkeit der Reaktion lässt sich auch hier mit den modellierten Daten in Einklang bringen. Anhand der Analyse der Sättigungsindizes für HAp in den verschiedenen Lösungen resultiert mit höherer Temperatur eine höhere Übersättigung des Systems. Diese Tatsache lässt sich auch auf das Wärmefreisetzungsverhalten übertragen. Somit ist bei höherer Temperatur eine geringere Anfangswärme (im Vergleich zur zweiten Wärmefreisetzungsperiode) notwendig, weil die Übersättigung des Systems früher eintritt. Dies lässt sich ebenfalls auf die nachfolgenden Stadien der Reaktionskinetik erweitern. Der im System vorhandene Energieüberschuss führt zur Beschleunigung sowohl einer potenziellen Keimbildung als auch der Gesamtreaktion. Die drastische Erhöhung der Wärmefreisetzung bei 37°C ist ein reproduzierbares Ergebnis. Bisher konnte in der Literatur weder für Calciumphosphate noch für andere Systeme ein vergleichbares Verhalten gefunden werden. Auffällig ist jedoch die Tatsache, dass dies bei physiologischer Temperatur auftritt. Als Hinweis für diese Tatsache können wiederum die modellierten Sättigungsindizes für HAp in der Lösungsphase dienen. Diese sind für die untersuchten Calciumphosphate in Wasser bei 37°C deutlich höher als bei 25°C. Im Falle des  $\alpha$ -TCP bedeutet dies einen ca. 30% höheren Sättigungsindex (vgl. Tabelle 5.1.4). Um diese Theorie zu verifizieren müssten jedoch

noch Modellrechnungen für die Calciumphosphate bei 50°C durchgeführt werden. Hierfür stehen jedoch derzeit die benötigten thermodynamischen Daten noch nicht zur Verfügung.

Mit Hilfe der Ionenchromatographie wurde die chemische Zusammensetzung der wässrigen Lösungsphase zeitabhängig untersucht. Als Basis für diese Analysen dienten Informationen hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Wärmefreisetzung aus den kalorimetrischen Messungen. Hierbei sollten insbesondere Verschiebungen hinsichtlich der  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{PO}_4^{3-}$ -Ionenkonzentration sichtbar gemacht und wenn möglich mit den in Abschnitt 5.2.1 beschriebenen Stadien der Reaktionskinetik korreliert werden. Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann im Vergleich zur Analyse der Wärmefreisetzung eine deutliche Übereinstimmung mit dem zeitlichen Verlauf der Reaktion festgestellt werden. Die Stadien aktiver Wärmefreisetzung sind mit deutlichen Lösungsprozessen, Perioden mit geringer Wärmeentwicklungsrate dagegen mit der Abreicherung von Ca- und  $\text{PO}_4$ -Ionen aus der Lösung verbunden. Insbesondere konnte nach 12 Stunden Reaktionszeit eine plötzlich auftretende deutliche Calciumverarmung des wässrigen Mediums festgestellt werden. Die gemessenen Ca/P Verhältnisse in der Lösung differieren deutlich im Vergleich zu denen des Feststoffes, wodurch ein inkongruentes Auflösungsverhalten der Festphase angenommen werden muss.

Der für die Reaktion von  $\alpha$ -TCP in Wasser ebenfalls zeitabhängig gemessene pH-Verlauf (vgl. Abbildung 5.2.9) zeigt zu Beginn der Reaktion, analog zur Auflösung von Ca- und  $\text{PO}_4$ -Ionen, einen Anstieg von pH 6 auf pH 7.8. Die Zunahme von  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  als Spezies in der Lösung (vgl. Abschnitt 5.1.2) kann hierbei für den Anstieg des pH-Wertes verantwortlich gemacht werden. Nach ca. 12 h erreicht der pH Wert einen Bereich zwischen pH 7.3-7.4. Dies entspricht genau dem physiologischen pH Wert und liegt im Stabilitätsbereich für CDHAp (CORBRIDGE, 1985 und BROWN et al. 1992, 1999, vgl. Kapitel 2, Abschnitt 2.3.1 und Kapitel 3, Abschnitt 3.5.2).

Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchungen zur Reaktionskinetik und dem damit verbundenen Transport von Ionen in bzw. aus der Lösung, wurden die  $\alpha$ -TCP Oberflächen mit Hilfe hochauflösender Rastersonden- und Elektronenmikroskopischer Methoden untersucht. Hierbei wurde die Annahme zugrunde gelegt, dass die unterschiedlichen kinetischen Stadien der Reaktion von  $\alpha$ -TCP (und anderen Calciumphosphaten) mit wässrigen Lösungen zu Änderungen der Oberflächenstruktur und der Oberflächen-



zusammensetzung führen. Hierzu wurden insbesondere die Rastersondenmikroskopischen Analysen größtenteils in einer Flüssigkeitszelle (*in-situ*) bei Temperaturen zwischen 35°C und 38°C durchgeführt.

Zunächst wurde die Probenoberfläche in „trockenem“ Zustand anhand der vorliegenden Kristalle und ihrer Eigenschaften (Kristallgröße, Ausrichtung) charakterisiert. Als nächstes konnten mit dem SPM *in-situ* deutliche Lösungsvorgänge während der Frühphase der Reaktion (Beginn der Initialperiode) festgestellt werden. Diese Vorgänge führen zu einer deutlichen Vergrößerung der Probenoberfläche. Darüber hinaus wurde eine bevorzugt richtungsabhängige Löslichkeit der  $\alpha$ -TCP Kristalle festgestellt. Im Anschluss ist es ebenfalls durch *in-situ* SPM Messungen gelungen, ausgehend von einer gelschichtartigen Bedeckung der Probenoberfläche, die Frühphase der Kristallbildung/Phasenumwandlung zu beobachten. Im zeitlichen Bereich der zweiten Wärmefreisetzungsperiode (Beschleunigungsstadium) ist nach ca. 4 h eine flächenhafte Bedeckung der Probe mit länglich-prismatischen Kristallen erkennbar. Im Zeitraum zwischen ca. 4 und ca. 12 Stunden bilden sich aus diesen scheinbar regellos angeordneten Kristallen sphärisch-kugelförmige Akkumulate mit einem mittleren Durchmesser von ca. 18.5  $\mu\text{m}$ . Nach 72 Stunden kann im Vergleich zum Zustand nach 12 Stunden keine Veränderung der Probenoberfläche mehr festgestellt werden. Hierdurch lässt sich annehmen, dass nach ca. 10-12 Stunden die Phasenumwandlung größtenteils im Volumen der Probe fortschreitet.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals die Phasenumwandlung von Calciumphosphaten auf Grund des Einflusses von wässrigen Lösungen auf die Materialoberflächen nicht nur qualitativ sondern auch zeitaufgelöst *in-situ* beobachtet werden.

Darüber hinaus ist es nach momentanem Kenntnisstand der Literatur im Rahmen dieser Arbeit erstmals gelungen, mit dem SPM nahezu die gesamte Phasenumwandlung an einer Oberfläche mit allen damit verbundenen Prozessen zeitaufgelöst zu verfolgen.

Des Weiteren konnte in Kombination mit der DCA, der zeitaufgelösten chemischen Analyse der Flüssigphasen und der hydrochemischen Modellierung die relevanten Prozesse bei der Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP nahezu lückenlos korreliert und weitgehend verifiziert werden.

Mit Hilfe der Rietveld Methode ist es im Rahmen dieser Arbeit erstmals gelungen, die Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP in HAp durch Reaktion in wässriger Lösung zeitlich

aufgelöst vollständig zu analysieren. Hierzu wurde der Quelltext der verwendeten Rietveld Software modifiziert und darüber hinaus spezielle Strukturmodelle entwickelt.

Durch Vergleich mit den Ergebnissen der DCA, SPM, REM, den quantitativen chemischen Elementanalysen und den Ergebnissen der hydrochemischen Modellierung ist es außerdem gelungen, den gesamten Prozess der Reaktion von  $\alpha$ -TCP in wässriger Lösung und der damit verbundenen Phasenumwandlung nahezu vollständig aufzuklären.

Somit lassen sich die vier im Laufe der kalorimetrischen Analysen bestimmten Perioden unterschiedlicher Wärmefreisetzung auf den gesamten Reaktionsverlauf übertragen. Diese Stadien unterscheiden sich prinzipiell durch das abwechselnde Auftreten schneller und nahezu statischer Umwandlungsraten. Nach 72 Stunden ist die gesamte Phasenumwandlung abgeschlossen.

Weiterhin ist es gelungen, die neu gebildete Phase kristallographisch eindeutig als CDHAp mit der Formel  $\{\text{Ca}_{9.16}(\text{HPO}_4)_{0.81}(\text{PO}_4)_{5.17}(\text{OH})_{1.18}\}$  zu identifizieren. Anhand der in Tabelle 5.4.3 dargestellten Ausmaße der Elementarzelle lässt sich im Vergleich zum Literaturmodell (stöchiometrischer HAp) für das Reaktionsprodukt aus der Umwandlung von  $\alpha$ -TCP, in Folge der Reaktion mit wässriger Lösung, eine Vergrößerung der *a*- bzw. *b*-Achse um 0.16% feststellen. Dies korreliert genau mit den von SIMPSON (1968) und ROWLES (1965) gefundenen Abweichungen für CDHAp mit einem Ca/P Verhältnis von 1.51-1.53, was wiederum sehr gut mit den RFA-Elementanalysen dieser Arbeit (vgl. Tabelle 5.4.1) übereinstimmt.

Darüber hinaus konnte die im Rahmen der mikroskopischen Analysen aufgestellte Annahme bewiesen werden, dass die Phasenumwandlung nicht mit dem Ende der erkennbaren Oberflächenmodifikation abgeschlossen ist, sondern darüber hinaus im Inneren des Feststoffes fortschreitet. Die mit Hilfe der Rietveld Methode bestimmten Kristallgrößen des reinphasigen Reaktionsproduktes (CDHAp) zeigen sehr geringe Dimensionen und sind mit den Kristallgrößen des anorganisch kristallinen Knochenanteils nahezu identisch (vgl. Tabelle 4.2).

Auf Grund der Ergebnisse dieser Arbeit und unter Einbeziehung weitgehend akzeptierter Theorien zur Hydratation von Calciumsilicaten wurde abschließend ein Modell für die Reaktion von Calciumphosphaten in wässriger Lösung vorgeschlagen.

Hierzu wurden die im Rahmen der kalorimetrischen Analysen differenzierten Stadien unterschiedlicher Reaktionskinetik auf das Gesamtsystem übertragen und in Abschnitt 5.5 diskutiert.

Allgemein besitzen die in diesem Zusammenhang durchgeführten Untersuchungen methodisch- wie ergebnisorientiert das Potenzial, über das System der Calciumphosphate hinaus auf andere vergleichbare Systeme angewendet werden zu können (z.B. Calciumsulfate etc.).

## 6 Charakterisierung der Grenzfläche Calciumphosphatbindemittel/Knochen

Während der letzten Jahre wurden zunehmend Bindemittelsysteme auf Basis von Calciumphosphaten entwickelt. Diese stellen eine verlockende Alternative zum bisherigen Calciumphosphat-Keramikimplantat dar, weil sich die pastöse Bindemittelmasse scheinbar problemlos an Grenzbereiche (Wandungen) pathologischer Defekte in der Knochensubstanz anpassen lässt. Das Bindemittel kann potenziell z.B. *in-vivo* erhärten und so dem Knochen frühzeitig die Stabilität geben, die der Patient benötigt um nach relativ kurzer Zeit die betroffenen Knochenbereiche wieder einer angemessenen Belastung aussetzen zu können.

Zum Gebiet der CaP-Bindemittel wurden in den letzten Jahren zahlreiche Publikationen veröffentlicht (vgl. Kapitel 2, Abschnitt 2.4). Hierbei wird hauptsächlich über die Entwicklung neuer Bindemittelsysteme, ihr Abbindverhalten (z.B. Abbindzeiten und Wärmefreisetzung) sowie die entsprechenden mechanischen Kennwerte (E-Modul, Biege-, Druck- und Zugfestigkeit) berichtet.

Die relevanten Bindemittelsysteme bestehen im Allgemeinen aus einem Gemisch zweier oder mehr Calciumphosphatphasen in Pulverform (zzgl. Additive), die bei Zugabe einer wässrigen Lösung eine erhärtende Masse bilden. Die entsprechenden exotherm verlaufenden Abbindreaktionen sind entweder hydraulisch oder vom Säure-Base Typ. Im Rahmen der hydraulischen Erhärtung wird hierbei Wasser nicht nur angelagert, sondern chemisch gebunden. Ziel ist es, einen möglichst stabilen und biokompatiblen Verbund mit dem Knochen herzustellen. Prinzipiell wird also die Knochenoberfläche in diese chemische Reaktion eingebunden. Allerdings ist es bisher nicht bekannt, welcher Art die Reaktionen an der Grenzfläche zwischen Bindemittel und Knochen sind und ob bzw. wie die Bioverträglichkeit des Bindemittels dadurch beeinflusst wird. Darüber hinaus gibt es keine publizierten Untersuchungsergebnisse oder veröffentlichte Theorien über den

Aufbau und die chemischen und mechanischen Eigenschaften dieses Grenzbereiches. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher der Versuch unternommen, diesen Grenzbereich chemisch, strukturell und anhand der Materialeigenschaften zu charakterisieren.

## 6.1 Materialien

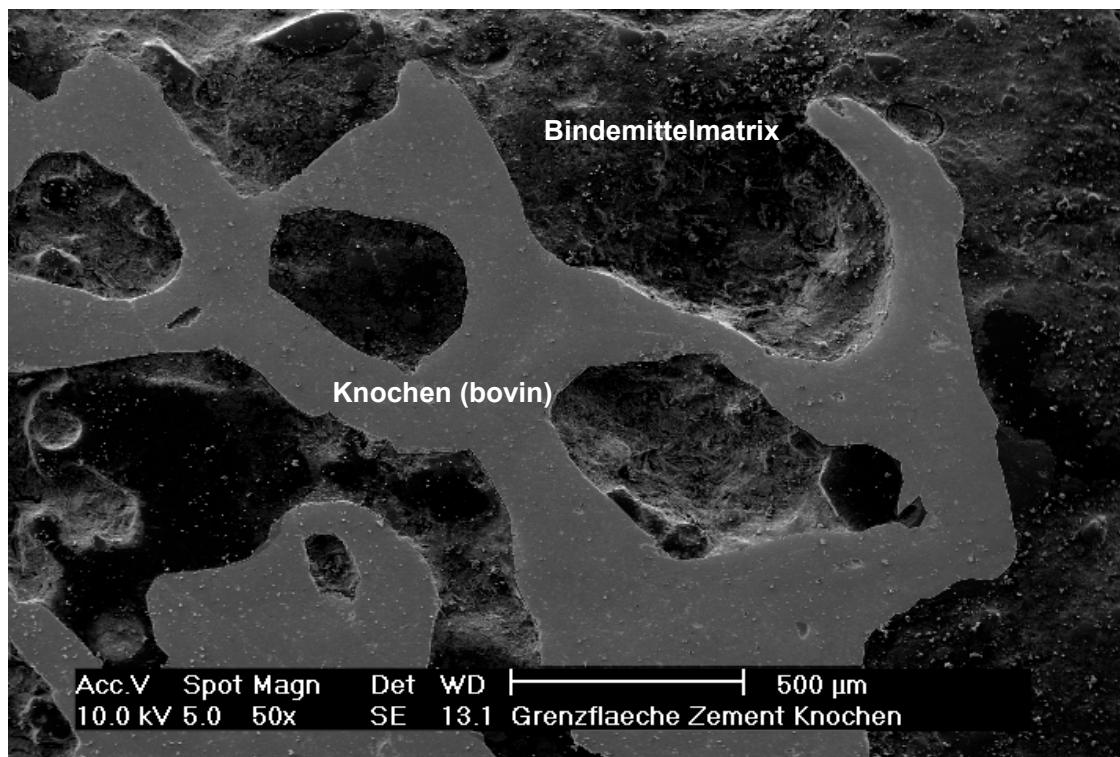
Auf Basis der Ergebnisse aus den Syntheseversuchen und der Charakterisierung der Reaktionsmechanismen von Calciumphosphaten in wässriger Lösung konnten mehrere Bindemittelsysteme entwickelt werden. Für die Untersuchungen hinsichtlich der Grenzflächeneigenschaften wurde ein Bindemittel bestehend aus MCPA und TetCP ausgewählt, das in seiner Kombination ein Ca/P-Verhältnis besitzt, das dem von stöchiometrischem HAp entspricht (1.63). Nach Anmischen des Pulvers mit reinem Wasser erhärtet die Masse innerhalb weniger Minuten. Die Erhärtung des Bindemittels ist vom Säure-Base Typ. Das Produkt besteht aus einer röntgenamorphen Matrix (MCPA und TetCP), in die teils reagierte TetCP-Partikel eingebettet sind. Eine nähere Charakterisierung der Bindemittel war nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Weiterhin kam ein in der klinischen Praxis eingesetztes Biomaterial aus Knochen bovinen Ursprungs zum Einsatz (vgl. Kapitel 3, Abschnitt 3.5). Dieses Material entspricht dem anorganischen kristallinen Anteil des Knochens, besitzt seine charakteristische poröse Struktur und besteht aus phasenreinem HAp.

Nach dem Anmischen des Bindemittels wurden die Knochenstücke in die pastöse Masse gegeben. Nach dem Aushärten wurde das Bindemittel-Knochengemisch in Epoxydharz gebettet und die Oberfläche nach einem eigens optimierten Verfahren stufenweise geschliffen und poliert. Die so präparierten Proben wurden anschließend mit Hilfe hochauflösender mikro- und nanoskopischer Methoden (REM, SPM) analysiert.

## 6.2 Identifikation und chemische Analyse

Der Grenzflächenbereich und somit der Verbund zwischen Bindemittelmatrix und Knochen wurde mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie identifiziert und chemisch analysiert. In Abbildung 6.2.1 ist zur Übersicht der Gesamtverbund in großem Maßstab dargestellt. Hierbei sind in der anhand der Grauwerte etwas heller erscheinenden Knochenstruktur die mit Bindemittel gefüllten charakteristischen Makroporen erkennbar.



**Abbildung 6.2.1**

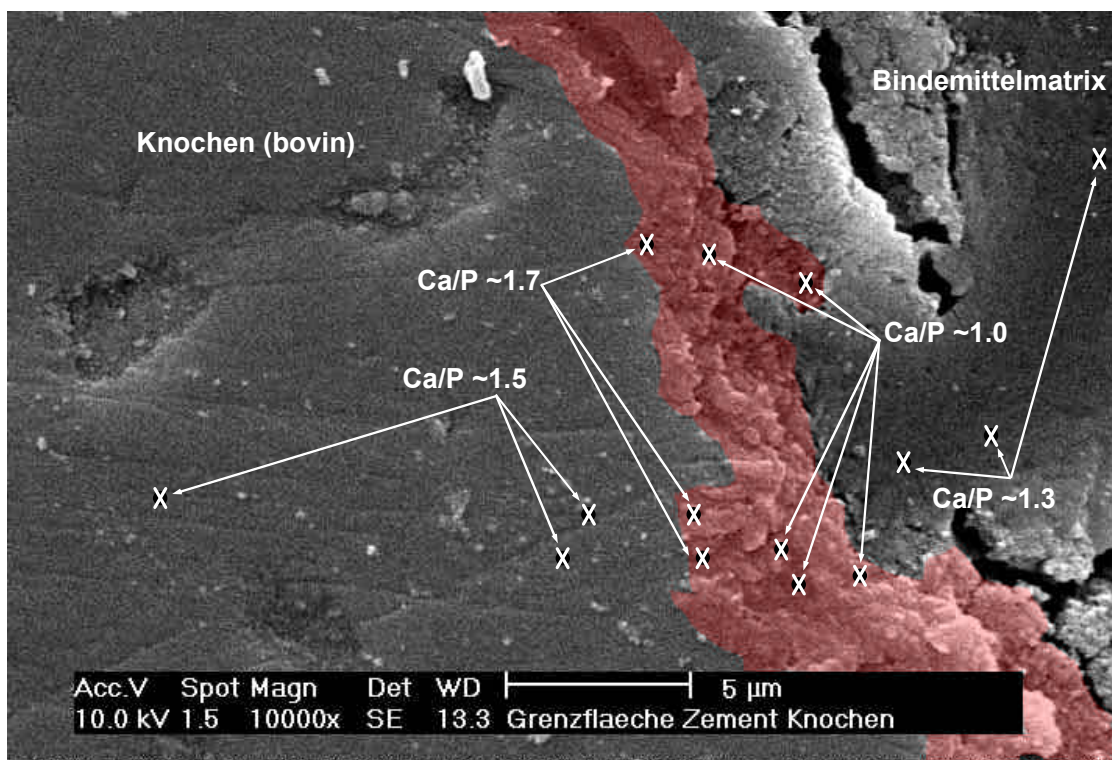
Übersicht zur Darstellung des Gesamtverbundes zwischen Bindemittel und Knochen

Die Identifikation des Grenzbereiches zwischen Bindemittel und Knochen wurde zunächst bei höherer Auflösung rein optisch vorgenommen (vgl. Abbildung 6.2.2). Hierbei lässt sich ein schmaler, etwa 2-5 µm breiter Streifen zwischen Knochen und Bindemittel erkennen,

der durch eine besonders körnige Struktur und vergleichsweise hellere Grauwerte charakterisiert ist. Dieser Streifen umschließt sämtliche Knochenbereiche, die direkte Kontaktflächen mit dem Bindemittel besitzen. Mit Hilfe der Grauwertdetektion einer Bildanalyse-Software wurde dieser Bereich automatisch analysiert, markiert und zur Verdeutlichung rot eingefärbt.

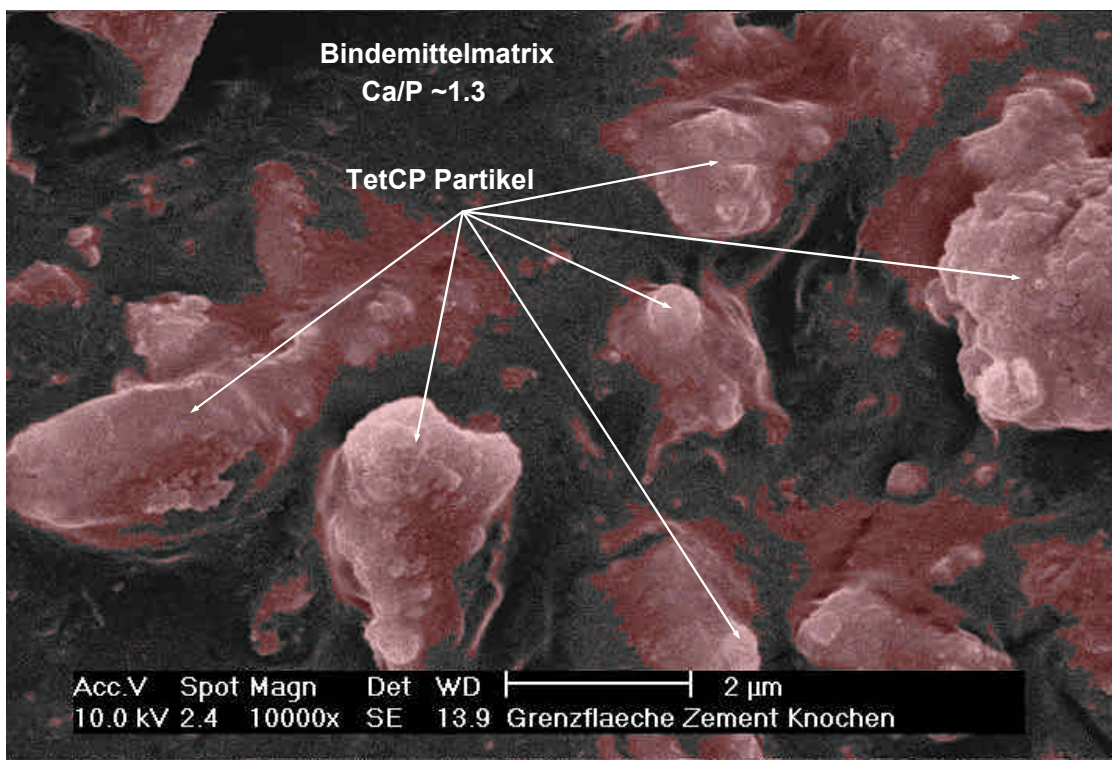
Mittels der Messvorrichtung des REM zur halbquantiven Elementanalyse (EDAX) wurde anschließend der in Abbildung 6.2.2 rot markierte Bereich sowie benachbarte Regionen anhand des Ca/P-Verhältnisses charakterisiert. Die EDAX-Analysen wurden hierbei an unterschiedlichen, möglichst repräsentativen Stellen an der Probenoberfläche durchgeführt.

Die Ergebnisse der Messpunkte innerhalb des Knochenbereiches zeigen Ca/P-Verhältnisse von durchschnittlich 1.51-1.55. Dies entspricht ebenfalls den Ergebnissen der Mikrosonden-Analysen des Knochenersatzmaterials (siehe Anhang Tabelle C.1). Darüber hinaus lässt das Ca/P-Verhältnis auf einen CDHAP schließen, wie er für den anorganischen Teil des Knochens typisch ist.



**Abbildung 6.2.2**  
Darstellung des unmittelbaren Grenzbereiches (rot markiert) zwischen Bindemittel und Knochen

Die EDAX-Analysen der Bindemittelmatrix ergeben Ca/P-Verhältnisse zwischen 1.28 und 1.34. Das Bindemittel besteht hierbei wie erwähnt aus einer röntgenamorphen Matrix aus Reaktionsprodukten (MCPA + TetCP + H<sub>2</sub>O), in die TetCP-Partikel eingebettet sind, die während des Abbindprozesses unvollständig reagiert haben (vgl. Abbildung 6.2.3). Das resultierende durchschnittliche Ca/P -Verhältnis entspricht näherungsweise einem OCP und gilt somit anhand von Literaturangaben als biokompatibel (BARRERE et al. 2001; IJIMA et al. 1997, 1998, 1999; SUVOROVA et al. 1998; NAKAHIRA et al. 2001; WU et al. 1997 und GRAHAM et al. 1996).



**Abbildung 6.2.3**

Darstellung der Bindemittelmatrix, bestehend aus unvollständig reagierten TetCP-Partikeln in einer röntgenamorphen Matrix aus Reaktionsprodukten

Der rot markierte Grenzbereich zeigt jedoch zu den übrigen Regionen deutliche Unterschiede. Schmale Randbereiche des Grenzstreifens, die sich direkt am Übergang zum Knochen befinden, sind mit Ca/P-Verhältnissen von 1.69 – 1.74 stark an Calcium angereichert. Der Großteil des Grenzbereiches ist im Unterschied dazu jedoch mit Ca/P -Verhältnissen von 0.98 – 1.12 erheblich an Calcium abgereichert und entspricht



somit der Zusammensetzung eines „sauren“ DCPA oder DCPD. Hieraus ergibt sich, dass Teile des rot markierten Bereiches in Abbildung 6.2.2 mit dem biologischen System inkompatible Ca/P-Verhältnisse aufweisen.

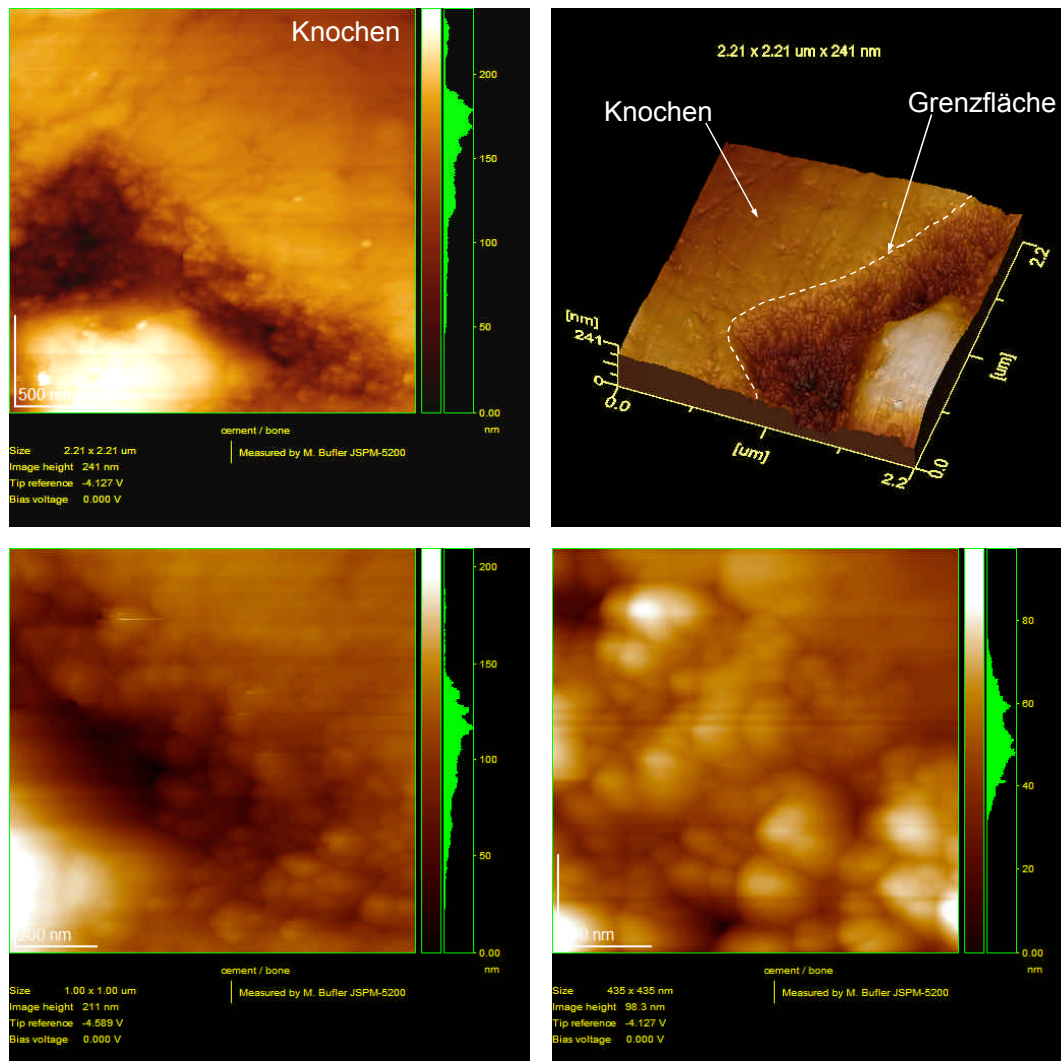
Die bindemitteltypische Struktur (vgl. Abbildung 6.2.3) ist darüber hinaus erst in etwa 7-12  $\mu\text{m}$  Entfernung vom Grenzbereich erkennbar. Somit hat der durch Einflüsse des Kontaktes zwischen Bindemittel und Knochen modifizierte Bereich eine Ausdehnung von insgesamt ca. 7-12  $\mu\text{m}$ .

## 6.3 Struktur, Vermessung, Partikelanalyse und Materialeigenschaften

Die Charakterisierung hinsichtlich der Oberflächen- und Grenzflächenmorphologie sowie der physikalischen Materialeigenschaften des Grenzgebietes wurde unter Verwendung Rastersondenmikroskopischer Methoden (AC-Mode AFM, Contact-Mode AFM, VE-AFM, Phase-Mode AFM, und PFM, vgl. Kapitel 3, Abschnitt 3.3.1) durchgeführt.

In Abbildung 6.3.1 ist hierzu exemplarisch eine repräsentativ ausgewählte Region der Grenzfläche zwischen Bindemittel und Knochen abgebildet. Der dargestellte Bereich (in verschiedenen Vergrößerungen) zeigt, dass durch die Abtastung der Probenoberfläche mit einer Sonde weitaus mehr Details hervortreten können, als dies normalerweise im Rahmen einer REM-Untersuchung der Fall ist. Dies liegt daran, dass die Proben für die REM-Messung zur besseren Leitfähigkeit (im Vakuum) mit Gold bedampft werden müssen, wobei es je nach Schichtdicke zur Überdeckung von sehr kleinen Oberflächenstrukturen kommen kann.

Aus Abbildung 6.3.1 ist erkennbar, dass der Grenzgebiet zwischen Knochen und Bindemittel nicht nur aus einer homogenen Bindemittelmatrix mit unterschiedlichen Ca/P-Verhältnissen besteht, sondern in Bereiche unterschiedlicher Struktur untergliedert werden muss. Direkt an der Knochenkante schließt sich hierbei eine dünne Schicht aus unregelmäßig angeordneten, kugelförmig bis ovalen kristallähnlichen Körpern an. Diese Zone korrespondiert mit dem an Calcium stark angereicherten dünnen Bereich in Abbildung 6.2.2. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich dabei um Ca-reiche HAp Kristalle handelt. Hierfür spricht das Ca/P -Verhältnis von  $\sim 1.7$ , das im Dreistoffsystem CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O (BROWN et al. 1992, 1999) nur für HAp verwirklicht sein kann. Darüber hinaus ist nach BONEL et al. (1988) und Elliott (1994) das entsprechende Ca/P -Verhältnis in der HAp-Kristallstruktur durchaus realisierbar, wobei sich der hohe Calciumgehalt kristallographisch in Form einer etwas verkürzten *a*-Achse (von 9.432 Å auf 9.373 Å) bemerkbar macht. Die Breite dieser Zone wurde anhand der Profildarstellung in Abbildung 6.3.2 vermessen und beträgt durchschnittlich 200-700 nm.

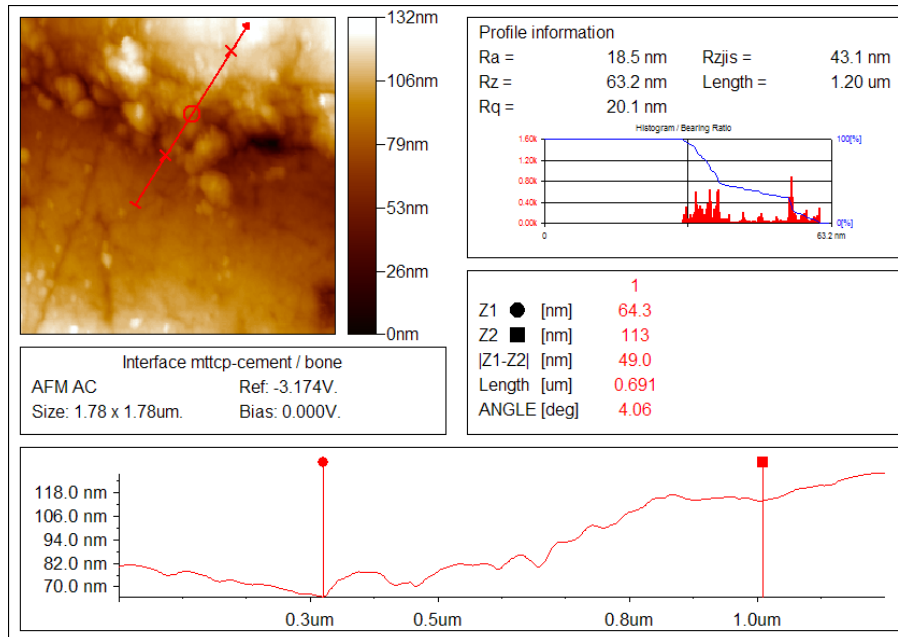


**Abbildung 6.3.1**

Darstellung des unmittelbaren Grenzbereiches zwischen Bindemittel und Knochen. Erkennbar ist eine neu gebildete dünne Schicht, die aus Ca-reichen HAp Kristallen besteht. (AC-Mode AFM, Topographie)

Im Anschluss an diese dünne Kristallschicht folgt ein relativ glatter und homogener Bereich, der laut EDAX-Analyse an Calcium stark abgereichert ist. In dieser Zone sind keine Phasenneubildungen erkennbar. Der Bereich lässt sich in Richtung der Phasenneubildung am Knochenrand deutlich abgrenzen. In Richtung der Bindemittelmatrix ist diese Abgrenzung nicht ohne weiteres möglich. Jedoch treten in einem Abstand von etwa 7-12  $\mu\text{m}$ , gemessen ab der Knochenkante, die ersten unvollständig reagierten TetCP Partikel innerhalb der Bindemittelmatrix auf. Es kann also

davon ausgegangen werden, dass die Ausdehnung des gesamten Grenzgebietes, der auf Grund des Kontaktes zwischen Bindemittel und Knochen entstanden ist, die Größe des rot markierten Bereiches in Abbildung 6.2.2 deutlich überschreitet und somit eine Gesamtausdehnung von etwa 7-12  $\mu\text{m}$  besitzt.

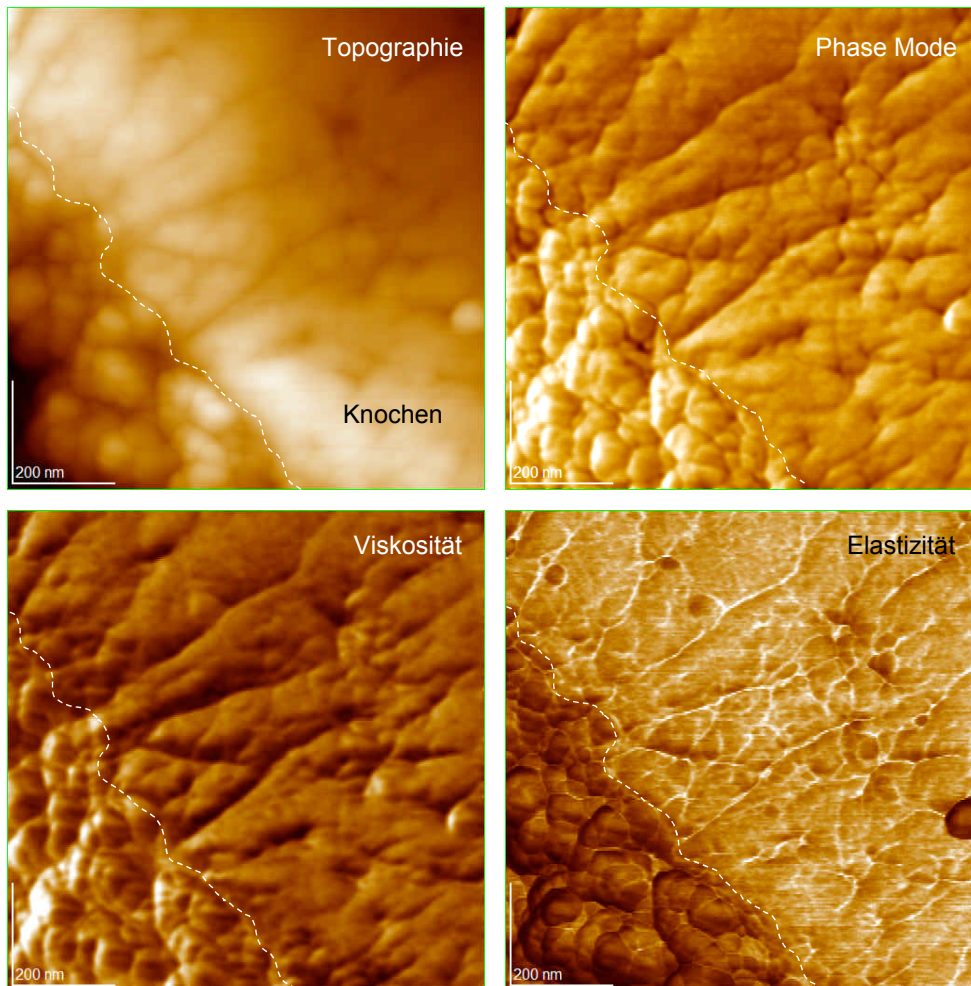


**Abbildung 6.3.2**

Profil zur Darstellung der Ausdehnung der Ca-reichen Reaktionszone.

Noch deutlicher lassen sich die unterschiedlichen Zonen anhand ihrer charakteristischen physikalischen Materialeigenschaften differenzieren. In Abbildung 6.3.3 ist hierzu ein Messbereich von 1 mal 1  $\mu\text{m}$  dargestellt, der mit Hilfe verschiedener SPM Methoden untersucht wurde. Auf Grund unterschiedlicher Frequenzen, die sowohl die Spitze als auch die Probe zur Schwingung anregen, können verschiedene materialabhängige Kontraste erzeugt werden (vgl. Kapitel 3, Abschnitt 3.3.1). Der in Abbildung 6.3.3 dargestellte Bereich wurde mit Hilfe des Phase-Mode AFM auf lokale Unterschiede der Phasenzusammensetzung und mittels des VE-AFM hinsichtlich der Viskositäts- und Elastizitätseigenschaften analysiert. Hierbei treten deutliche Unterschiede zwischen den untersuchten Zonen auf. Demnach besitzt die weitgehend unveränderte Knochensubstanz eine höhere Elastizität (geringere Härte) und eine entsprechend höhere Viskosität als die Phasenneubildungen. Daraus ergibt sich, dass der zunehmende Calcium-Gehalt des HAp

zu einer höheren mechanischen Stabilität (Härte) führt. Hierzu existieren in der Literatur bisher noch keine vergleichbaren Angaben.

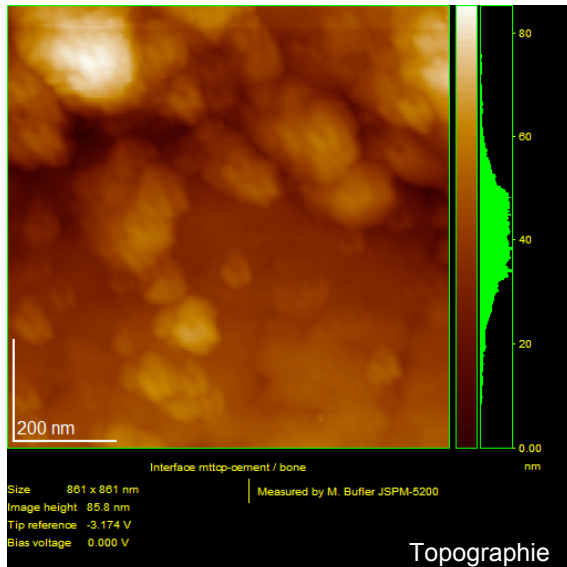


**Abbildung 6.3.3**

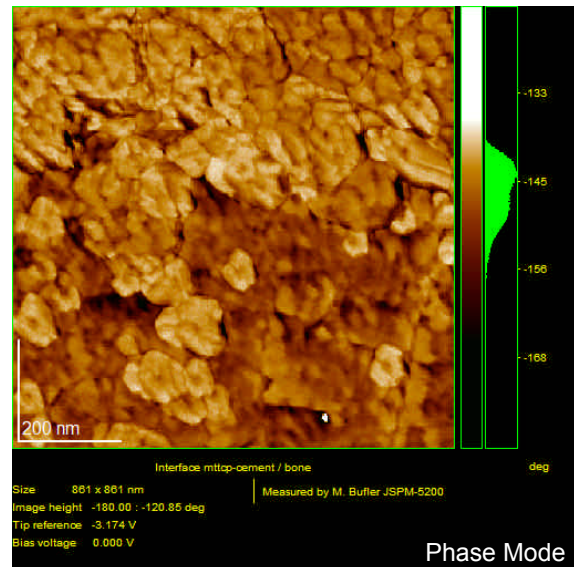
Analyse der physikalischen Materialeigenschaften des Grenzbereiches zwischen Knochen und Phasenneubildung. **Phase-Mode:** Abgrenzung der Phasen; **Elastizität:** je heller desto elastischer (je dunkler desto härter); **Viskosität:** je heller, desto viskoser

In Abbildung 6.3.4 und 6.3.5 ist der Grenzbereich zwischen Phasenneubildung und Ca- armer Bindemittelmatrix dargestellt. Hierbei kam während der Messung eine etwas dünnere Spitze zum Einsatz, um eventuelle Oberflächenstrukturierungen der neu gebildeten Kristallite sichtbar zu machen. Die Topographieabbildung zeigt hierbei, dass die kristallähnlichen Individuen der neu gebildeten Phase tatsächlich eine Oberflächenstruktur

aufweisen, welche insbesondere zu den HAp-Kristallakkumulaten in Kapitel 5, Abschnitt 5.3, Abbildung 5.3.11 deutlich vergleichbar ist.



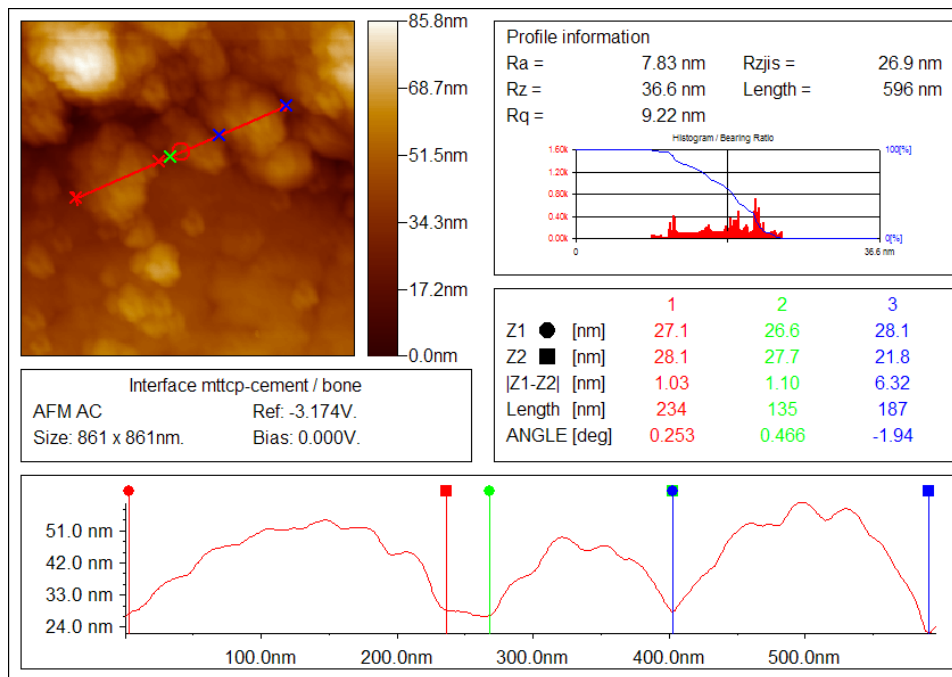
**Abbildung 6.3.4**  
Darstellung des Übergangsbereiches zwischen Phasenneubildung und Ca-armer Bindemittelmatrix



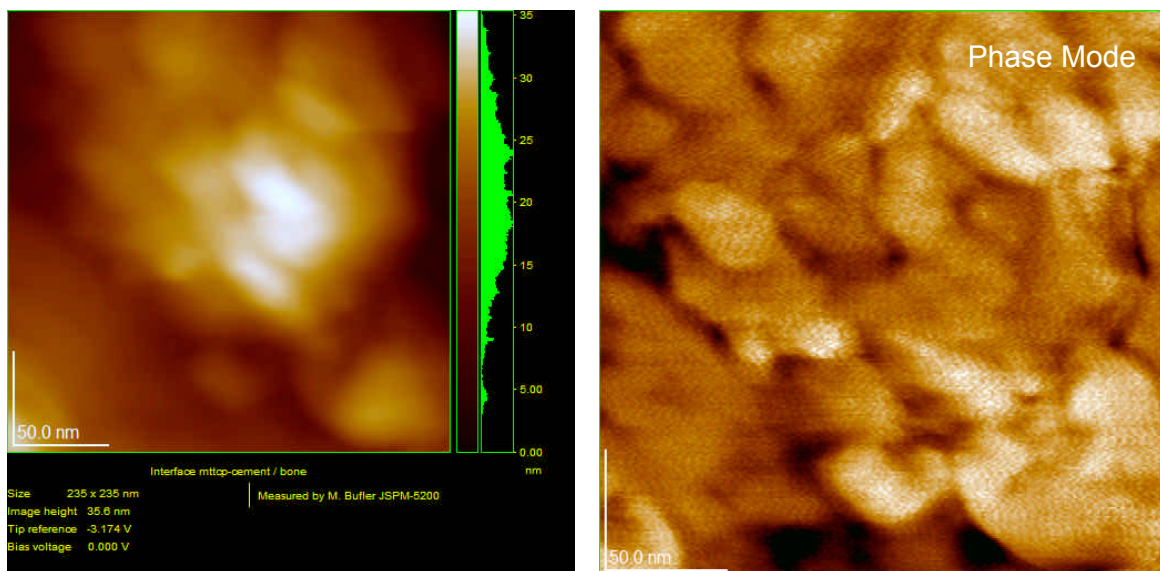
**Abbildung 6.3.5**  
Abgrenzung der verschiedenen auftretenden Phasen entsprechend ihrer elastischen Eigenschaften.

Die Überlagerung der Abbildung durch Artefakte auf Grund einer „verschmutzten“ AFM-Spitze kann hierbei weitgehend ausgeschlossen werden, da sonst die Strukturen genau parallel und reproduzierbar gleich groß sein müssten. Hier sind jedoch deutliche Größenunterschiede der Strukturen und differenzierbare Ausrichtungen erkennbar. Die Phase-Mode Messung in Abbildung 6.3.5 bestätigt dies und zeigt außerdem die Differenzierung der einzelnen Phasen, wobei die hellere (inelastischere) der Phasenneubildung entspricht. Darüber hinaus kann auch hier die deutlich strukturierte Oberfläche der Kristalle beobachtet werden.

Anhand von Profilen wie z.B. in Abbildung 6.3.6 dargestellt, wurden die Kristallite im Randbereich zwischen Matrix und Phasenneubildung vermessen. Diese besitzen demnach Größen zwischen 50 nm und 300nm, wobei die Größe in Richtung des Knochens zu- und in Richtung der Bindemittelmatrix abnimmt.



**Abbildung 6.3.6**  
Profil zur Vermessung der neugebildeten Kristalle an der Grenzfläche zwischen Knochen und Bindemittelmatrix

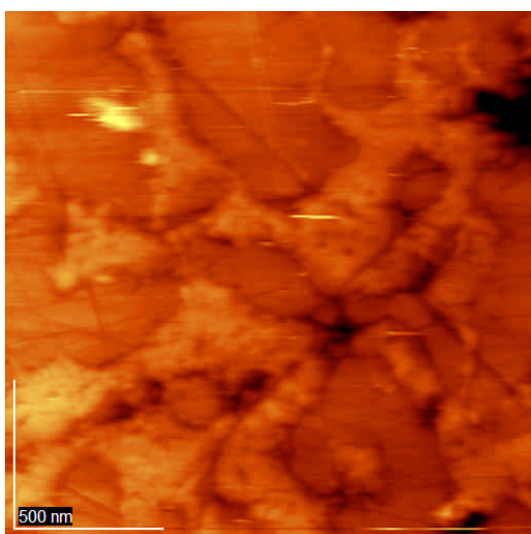


**Abbildung 6.3.7**  
Analyse der Materialeigenschaften eines Kristalls, bzw. seiner strukturierten Oberfläche

Anhand der Abbildung 6.3.7 wurde die Strukturierung eines der Kristallkörper näher untersucht. Bei einem Größenmaßstab von 200 nm mal 200 nm ist die Struktur der Oberfläche noch deutlicher erkennbar. Anhand der Abbildung des Phase-Shift Kontrastes (Abbildung 6.3.7 rechts) lässt sich darüber hinaus erkennen, dass es sich hierbei möglicherweise um kleine Kristallite handelt, die analog zu den Kristallaggregaten in Kapitel 5, Abschnitt 5.3, Abbildung 5.3.11, miteinander zu rundlich sphärischen Kristallakkumulaten verwachsen sind.

Zwischen der Messung von Mikrohärtteeigenschaften und der Härte im makroskopischen Maßstab muss unterschieden werden. Insbesondere die Messung dieser Parameter mit einer Cantilever-Spitze kann hierbei ohne entsprechende Kalibrierung nur qualitative Ergebnisse liefern, da auf Grund der elastischen Eigenschaften des „Hebelarms“ mit einer Überlagerung der entsprechenden Material- und Cantilevergrößen gerechnet werden muss. Dieses Problem wurde instrumentell bereits gelöst, indem eine Spitze lokal senkrecht (ohne Cantileverarm) mit einer Probenoberfläche in Kontakt tritt. Ein solches Gerät konnte jedoch für die Untersuchungen in dieser Arbeit noch nicht eingesetzt werden.

Eine Methode zur Quantifizierung der physikalischen Materialeigenschaften bietet jedoch der Pulsed-Force-Mode (PFM). In Abbildung 6.3.8 ist repräsentativ eine Darstellung der Härteverteilung der Materialoberfläche im Bereich der unveränderten Bindemittelmatrix abgebildet. Die weitgehend röntgenamorphen Matrixbestandteile sind hierbei heller (härter), die darin eingebetteten teils reagierten und glatter erscheinenden TetCP-Körner etwas dunkler („weicher“) dargestellt.

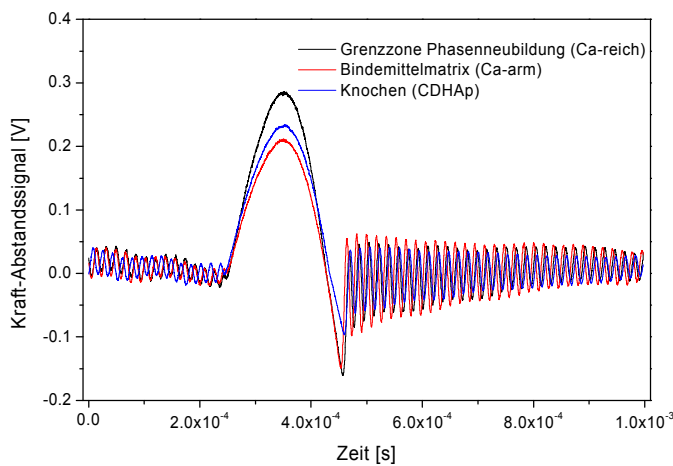


**Abbildung 6.3.8**

PFM-Messung (Verteilung der lokalen Härte) des Matrix-bereiches. Die Materialunterschiede hinsichtlich der weitgehend röntgenamorphen Bindemittelmatrix (heller, rauh) und der unvollständig reagierten TetCP-Körner (dunkler und glatt) sind deutlich erkennbar.

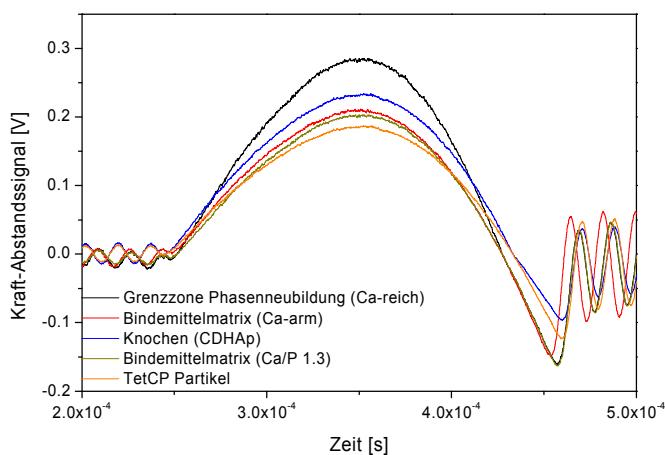


Aus den Messkurven in Abbildung 6.3.9 kann entnommen werden, dass die Zone der Phasenneubildung im Gegensatz zum Knochen und der Bindemittelmatrix die vergleichsweise größte Härte besitzt (Maximum der Kurve). Das Knochenmaterial ist bezüglich seiner Härte zwischen Bindemittelmatrix und Phasenneubildung anzusiedeln. Jedoch besitzt der Knochen die niedrigste Adhäsion (Kurvenminimum). Diesbezüglich liegen Matrix und Phasenneubildung etwa auf gleichem Niveau. In Abbildung 6.3.10 sind zum Vergleich die Messkurven aller auftretender Bereiche dargestellt. Hieraus wird deutlich, dass sowohl die Ca-arme (CaP ~ 1.0) als auch die Bindemittelmatrix mit einem Ca/P -Verhältnis von etwa 1.3 nahezu identische Eigenschaften bezüglich der Härte aufweisen.



**Abbildung 6.3.9**

PFM-Kurven (extrahiert mit einem digitalen Speicheroszilloskop) des Knochens, der Bindemittelmatrix und der Zone der Phasenneubildung

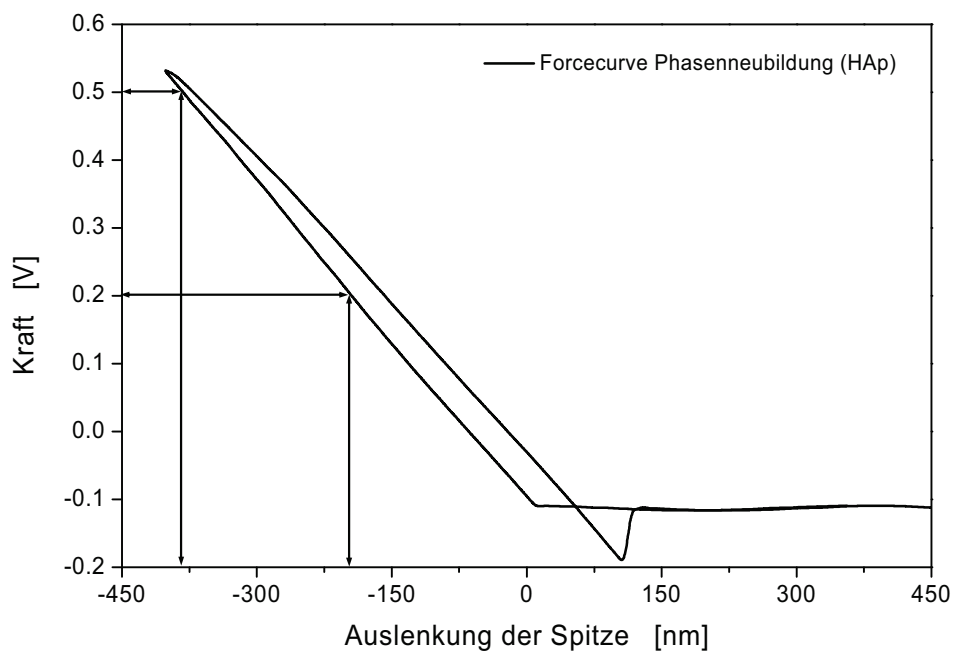


**Abbildung 6.3.10**

PFM-Kurven des Knochens, der Ca-armen Bindemittelmatrix, der Zone der Phasenneubildung, der TetCP-Partikel und der Bindemittelmatrix (Ca/P = 1.3)

Die Quantifizierung der Messwerte wird zunächst am Beispiel der Ca-reichen Phasenneubildung beispielhaft dargestellt. Die entsprechend berechneten Werte zur lokalen Härte bzw. der Adhäsionseigenschaften der verschiedenen Zonen sind in Tabelle 6.3.2 aufgelistet.

Zur Quantifizierung der Messwerte wird zunächst ein Kalibrierfaktor berechnet, der sich aus der Kraft-Abstandskurve der entsprechenden Messung ergibt (vgl. Abbildung 6.3.11).



**Abbildung 6.3.7**  
Kraft-Abstandskurve für die Zone der Phasenneubildung

Für den Kalibrierfaktor  $S$  muss zunächst die Neigung der Kraft-Abstandskurve im repulsiven Kraftbereich der jeweiligen Zone entsprechend Formel 6.3.1 berechnet werden.

$$S = \frac{1}{\text{Neigung}} \quad 6.3.1$$

Die Neigung der Kraft-Abstandskurve entspricht hierbei dem Quotienten aus  $\Delta$ Auslenkung /  $\Delta$ Abstand gemäß den Rechenschritten in Gleichung 6.3.2 und 6.3.3.

$$\text{Neigung der Kraft-Abstandskurve: } \frac{0.5V - 0.2V}{410 \text{ nm} - 180 \text{ nm}} = 1.304 \times 10^{-3} \text{ V / nm} \quad 6.3.2$$

$$\Rightarrow S = \frac{1}{1.304 \times 10^{-3} \text{ V / nm}} = 767 \text{ nm / V} \quad 6.3.3$$

Die Adhäsion und analog die lokale Härte lassen sich anschließend gemäß Gleichung 6.3.4 und 6.3.5 berechnen.

$$\text{Adhäsion } \frac{V_{\text{Adhäsion}} \cdot C \cdot k \cdot S}{g_A} \quad 6.3.4$$

$V_{\text{Adhäsion}}$	gemessene maximale Spannung am Adhäsionspeak
$C$	Geräteabhängiger Faktor des Frequenzverstärkers (Witec-System = 1)
$k$	Federkonstante der verwendeten AFM Spitze (hier: 2.5 N/m)
$S$	Messempfindlichkeit (Kalibrierfaktor), ergibt sich aus der negativen Steigung der Kraft-Abstandskurve im repulsiven Kraftbereich.
$g_A$	Verstärkungsfaktor (gain) (am PFM ablesbar bzw. einstellbar)

$$\text{lokale Härte} = \frac{\text{Kraft}}{\text{Eindringtiefe des Cantilever}} = \frac{V_{\text{lokale Härte}} \cdot C \cdot k \cdot S}{g_S \cdot \Delta z} \quad 6.3.5$$

$V_{\text{lokale Härte}}$	gemessene maximale Kraft am Peak der lokalen Härte (Stiffness)
$g_S$	Verstärkungsfaktor (gain) (am PFM ablesbar bzw. einstellbar)
$\Delta z$	Eindringtiefe der Spitze in die Probe

Die Eindringtiefe  $\Delta z$  der Sonde berechnet sich anhand Gleichung 6.3.6:

$$\Delta z = M(1 - \cos(2\pi \times f \times \Delta t)) - V_{\text{lokale Härte}} \times \frac{C \times S}{g_s} \quad 6.3.6$$

M	Modulationsamplitude
f	Modulationsfrequenz (hier: 1 kHz)
$\Delta t$	Zeitschritte, zu denen die lokale Härte berechnet wird ( $138 \times 10^{-6}$ s) (frequenzabhängig)

Die Werte für die benötigten Faktoren C, k,  $g_s$  und  $g_A$  sind abhängig vom verwendeten SPM und der eingesetzten Sonde. Die für die Berechnung notwendigen Parameter sind in Tabelle 6.3.1 zusammengestellt.

**Tabelle 6.3.1**

Zusammenstellung der zur Berechnung der Adhäsionskräfte und lokalen Härteeigenschaften notwendige Parameter

Zone	$V_{\text{lokale Härte}}$	$V_{\text{Adhäsion}}$	S (nm/V)	$\Delta z$ (nm)	C	$g_s$	$g_A$	k (N/m)
Knochen	0.24	0.09	739	4.7	1	1	1	2.5
Phasenneubildung	0.27	0,16	767	4.5	1	1	1	2.5
Ca-verarmte Zone	0.20	0.16	757	4.9	1	1	1	2.5
Bindemittelmatrix	0.22	0.15	721	4.8	1	1	1	2.5
TetCP Partikel	0.18	0.12	693	5.4	1	1	1	2.5

**Tabelle 6.3.2**

Ergebnisse der Berechnung der Adhäsion und der lokalen Härteeigenschaften der jeweiligen Zonen

---

Zone	Adhäsion (nN)	Lokale Härte (N/m)
Knochen	166.3	94.3
Phasenneubildung	306.8	115.1
Ca-verarmte Zone	302.8	77.3
Bindemittelmatrix	270.4	82.6
TetCP Partikel	207.9	57.8

---

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Messwerte deutliche Unterschiede hinsichtlich der Materialeigenschaften der jeweiligen Zonen aufweisen. Die Phasenneubildung besitzt hierbei analog zu den Beobachtungen mittels der VE-AFM und des Phase-Shift Kontrastes die größte Härte.

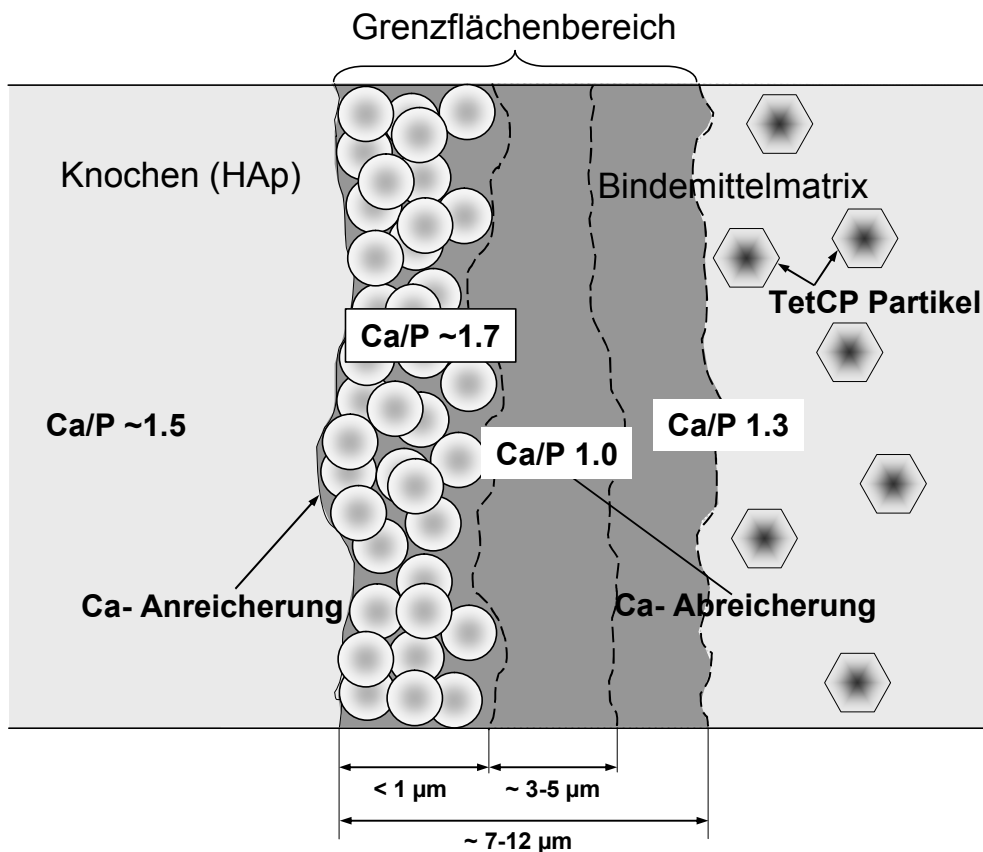
## 6.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zur Charakterisierung der Einflussbereiche von grenzflächengebundenen Reaktionen an der Grenzfläche zwischen Bindemittel und Knochen wurde ein Modellsystem hergestellt, das in seiner Struktur und seinen Eigenschaften dem Verbund anorganischer Komponenten im biologischen Organismus weitgehend entspricht. Da das Ziel dieser Untersuchungen die Aufklärung der prinzipiellen Eigenschaften dieser Grenzfläche war, wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst darauf verzichtet, organische Komponenten in das System zu integrieren. Daher besitzen die hierbei erfassten Resultate ausschließlich Modellcharakter.

Anhand Abbildung 6.2.1 ist erkennbar, dass nahezu alle Grenzbereiche des Knochens eine Kontaktfläche mit der Bindemittelphase besitzen. Dies ist ein Hinweis für die in der Literatur immer noch kontrovers diskutierte Interkonnektivität der Poren. Die Bindemittelmatrix besteht aus einer weitgehend röntgenamorphen Masse aus Reaktionsprodukten, in die teils unreaktierte TetCP-Partikel eingelagert sind.

Im Rahmen der Untersuchungen konnte eine Grenzschicht zwischen Bindemittel und Knochen identifiziert werden. Diese wurde mit Hilfe der REM-EDAX chemisch halbquantitativ analysiert. Hieraus ergaben sich Bereiche sehr unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei insbesondere im schmalen Grenzbereich zwischen Bindemittelmatrix und Knochen mit einer Ausdehnung von 2-5  $\mu\text{m}$  sehr große Gradienten im Ca/P -Verhältnis bestehen.

Mit Hilfe hochauflösender SPM-Analysen konnte der Grenzbereich in unterschiedliche Zonen unterteilt werden. Im direkten Kontakt zum Knochen schließt sich hierbei eine Zone hoher Ca-Anreicherung an, die analog zu den Kristallakkumulaten in Kapitel 5, Abschnitt 5.3, Abbildung 5.3.11 durch sphärisch kugelförmige Kristallaggregate charakterisiert ist. Die daran anschließende Zone ist frei von sichtbaren Kristalliten und entspricht in seinem vergleichsweise niedrigen Ca/P-Verhältnis der Zusammensetzung von DCPA/DCPD. Diese Zone besitzt in Richtung der Bindemittelmatrix ein zunehmendes Ca/P-Verhältnis. Erreicht dieses Verhältnis ein für die Bindemittelmatrix repräsentativen Werte von ca. 1.3, treten darin die vorher fehlenden TetCP-Partikel wieder auf.



**Abbildung 6.4.1**  
Schematische Darstellung des Grenzbereiches zwischen Bindemittel und Knochen

Der prinzipielle schematische Aufbau dieses Grenzbereiches ist in Abbildung 6.4.1 dargestellt. Die entsprechenden Maße schwanken sehr stark, so dass diese nur als ungefähre Richtwerte in die Grafik aufgenommen wurden.

Die Analyse der mit SPM-Methoden messbaren physikalischen Materialeigenschaften der jeweiligen Zonen ergab deutliche Unterschiede. Die Zone mit den neu gebildeten Kristallaggregaten besitzt demnach im Vergleich zum Knochen und der Bindemittelmatrix die größte Härte bei gleichzeitig stärksten Adhäsionseigenschaften (vgl. Abbildung 6.3.9 und 6.3.10). Messungen des Phase-Shift Kontrastes sowie der Visco-Elastizität korrelieren mit diesem Ergebnis. Die Materialeigenschaften hinsichtlich der lokalen Härte der Bindemittelmatrix mit niedrigem Ca/P-Verhältnis bleiben im Vergleich zur unveränderten Matrix nahezu konstant. Das niedrigere Ca/P-Verhältnis wirkt sich hierbei jedoch auf die

Adhäsionseigenschaften aus. Innerhalb der unveränderten Bindemittelmasse sind darüber hinaus deutliche Unterschiede zwischen den „weicheren“ TetCP-Partikeln und der härteren Matrix erkennbar. Allgemein kann auf Grund der großen Unterschiede hinsichtlich der Materialeigenschaften im untersuchten Grenzbereich von einer deutlichen Beeinflussung der Verbundeigenschaften an der Grenzfläche zum Knochen ausgegangen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich des zonaren Aufbaus und der entsprechenden Eigenschaften des untersuchten Grenzbereiches leiten zu dem Schluss, dass auch in diesem Fall, analog zu Kapitel 5, durch die Reaktion zwischen Knochen und Bindemittel ein Mehrschichtenmodell Gültigkeit besitzt. Hierbei kann erneut das im Rahmen dieser Arbeit für Calciumphosphate modifizierte Modell nach KONDO et al. (1968) und POMMERSHEIM et al. (1979, 1982) zur Erklärung herangezogen werden (vgl. auch Kapitel 5, Abschnitt 5.5). In diesem Zusammenhang bildet sich in Folge der Reaktion zwischen Bindemittel und Knochen (unter Einfluss einer wässrigen Lösungsphase) an den Calciumphosphatoberflächen eine elektrochemische Doppelschicht aus. Durch Diffusionsprozesse und dem damit verbundenen Stofftransport sowohl aus dem Bindemittel als auch aus dem Knochenmaterial entsteht eine an Calcium stark angereicherte Zone. In dieser Zone kommt es entsprechend dem Modell zur Keimbildung und zum Kristallwachstum bzw. zur Phasenumwandlung. Dies erklärt die starke Ca-Abreicherung der modifizierten Bindemittelmatrix direkt im Anschluss an die Zone der Phasenneubildung. Darüber hinaus muss diskutiert werden, ob es sich im Fall der Zone hoher Ca-Anreicherung um Kristallneubildungen oder ausschließlich um Umwandlungsprodukte aus dem ursprünglichen Knochenmaterial handelt. Hierzu wären weitere zeitaufgelöste *in-situ* Messungen in diesem Grenzbereich notwendig.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals die Grenzfläche zwischen einem Calciumphosphat-Bindemittel und einem Knochen modellhaft untersucht.

Obwohl bislang zahlreiche derartige Bindemittelsysteme im medizinischen Bereich eingesetzt werden, ist nicht bekannt, ob und wie sich Reaktionen im Grenzbereich zwischen Bindemitteln und Knochen auswirken. Hierbei besteht die Möglichkeit, dass diese die Bioverträglichkeit und somit die Resorptionseigenschaften im biologischen Organismus nachhaltig beeinflussen.

Darüber hinaus sind bis jetzt weder die chemische Zusammensetzung noch die mechanischen Eigenschaften des Grenzbereiches bekannt. Die Untersuchungen dieser Eigenschaften besitzen jedoch eine sehr hohe Relevanz, da die Grenzflächen einerseits die



Reaktivität von festen Stoffen maßgeblich bestimmen und andererseits die Verbundeigenschaften mit anderen Substanzen (z.B. Bindemitteln) durch Grenzflächen limitiert werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass gerade die im Grenzbereich zwischen Knochen und Bindemittel ablaufenden Reaktionen zu einer Störung des biologischen Systems führen können. Hierzu trägt die für angrenzende organische Gewebeteile schädliche Wärmeentwicklung während des Abbindprozesses des Bindemittels bei. Die Verarmung von Calcium in der direkten Umgebung des Knochens kann im wässrigen System des biologischen Organismus zu einer stark sauren und somit nicht-biokompatiblen Reaktion führen. Inwiefern das phosphatgepufferte biologische System in der Lage ist, diese sehr lokal auftretenden pH Verschiebungen auszugleichen, muss vor allem in klinischen Studien weiter untersucht werden. Schließlich können auf Grund der unterschiedlichen Materialeigenschaften im Verbundbereich Schwächezonen auftreten. Ob sich diese störend auf die als beschleunigend angepriesenen Heilungseigenschaften bei Einsatz eines Bindemittels erweisen, muss ebenfalls eingehend untersucht werden.

## 7 Zusammenfassung der Arbeit und Schlussfolgerung

Calciumphosphate besitzen im Vergleich zum mineralisierten Hartgewebe des menschlichen Organismus nahezu identische chemische und strukturelle Eigenschaften. Auf Grund ihrer daraus resultierenden ausgezeichneten Biokompatibilität werden sie bereits seit Jahrzehnten im Bereich der medizinischen Implantologie als Biomaterialien eingesetzt. Hierbei werden sie hauptsächlich in Form von reinen Keramikimplantaten in nicht-lasttragenden und als Beschichtung von Titanimplantaten in lasttragenden Bereichen des Bewegungsapparates verwendet. Darüber hinaus spielen Calciumphosphate seit kürzerer Zeit bei der Entwicklung von organisch-anorganischen Kompositmaterialien wie z.B. drug-delivery und drug-release Systemen sowie insbesondere als Bindemittel eine zentrale Rolle.

Grundsätzlich sind alle Reaktionen, die zur Aufnahme und Resorption der Calciumphosphate im biologischen Organismus führen, mit Wechselwirkungen zwischen dem Implantat und dem komplex-dynamischen wässrigen Milieu des Körpers verbunden. Zentrale Bedeutung kommt hierbei insbesondere den Wechselwirkungen an der Grenzfläche zwischen Implantat und dem periimplantären Gewebe in Kombination mit den beteiligten physiologischen Gewebsflüssigkeiten im Sinne einer Heilungsreaktion zu. Zu diesen Reaktionen war bislang nur bekannt, dass biokompatible Calciumphosphate bzw. Mischungen davon ein Ca/P -Verhältnis von etwa 1.33 bis 1.8 besitzen müssen. Weiterhin war bekannt, dass sich diese Calciumphosphate durch Reaktion mit wässriger Lösung unter Einhaltung eines pH-Wertes von ca. 5-11 in Hydroxylapatit, dem anorganisch-chemischen und strukturellen Analogon zum Knochen, umwandeln können. Mechanismen, die zu dieser Umwandlung führen, sowie die Beschaffenheit der beteiligten Grenzflächen auf Grund der auftretenden Wechselwirkungen sind bisher jedoch nahezu unbekannt, obgleich diese ganz erheblich über die Biokompatibilität der Materialien und auch der beteiligten Prozesse entscheiden.

Für die zielgerichtete Entwicklung und Optimierung von Calciumphosphatbiomaterialien sowie zum besseren Verständnis von Wechselwirkungen an den Grenzflächen der Implantate, die im biologischen Organismus zur Defektheilung führen sollen, sind ausreichende Kenntnisse über die beteiligten Reaktionsmechanismen und die prozessabhängige Beschaffenheit der Grenzflächen notwendig.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, mit der Aufklärung und Charakterisierung der Reaktionsmechanismen an Grenzflächen von Calciumphosphaten in Folge der Reaktion mit wässrigen Lösungen eine Grundlage für das Verständnis der ablaufenden Prozesse im biologischen System zu schaffen.

Hierzu wurden die Calciumphosphate zunächst hinsichtlich struktureller Verwandtschaftsbeziehungen untereinander untersucht. Hieraus ergab sich, dass alle Calciumphosphate ab einem Ca/P -Verhältnis von 1.33 Hydroxylapatitsubstrukturen besitzen. Daraus folgt rein kristallographisch die Möglichkeit, dass sich die Calciumphosphate in Folge relativ einfacher struktureller Rekombination in Hydroxylapatit umwandeln können. Die Phasenumwandlung in Hydroxylapatit kann beispielsweise durch die Reaktion mit wässriger Lösung und einer damit verbundenen Hydratisierung stattfinden.

Aufbauend auf den strukturellen Kenntnissen ist es im Rahmen dieser Arbeit gelungen, alle bisher für den Biomaterialbereich relevanten Calciumphosphate phasenrein zu synthetisieren. Hierbei konnte im Falle von  $\alpha/\beta$ -TCP und TetCP ein einfacher und finanziell günstiger Syntheseweg auf Basis von DCPA (DCPD) und  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  entwickelt werden. Insbesondere wurde der Synthese von HAp besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Als Resultat konnte auf Basis von  $\alpha$ -TCP ein nanokristalliner CDHAp entwickelt werden, der kristallographisch mit der anorganischen Knochensubstanz nahezu identisch ist.

$\alpha$ -TCP wird bereits vielfach als biokompatibles Implantat bzw. als Bestandteil von biokompatiblen CaP-Bindemitteln eingesetzt. In der physiologischen Umgebung des Körpers wird  $\alpha$ -TCP resorbiert und in HAp umgebaut. Prozesse, die während der Phasenumwandlung von  $\alpha$ -TCP in HAp ablaufen, sind bisher praktisch kaum untersucht und nicht quantifiziert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher dieses System als Modell für die Analyse der kinetischen Prozesse, die bei der Reaktion von Calciumphosphaten in wässrigen Lösungen zur Phasenumwandlung bezüglich HAp führen, ausführlich und systematisch untersucht. Als wässrige Modellsysteme kamen hierbei Wasser (reinst) und eine phosphatgepufferte Lösung zum Einsatz, die das physiologische Milieu im

biologischen Organismus simulierte. Die Untersuchung der ablaufenden Prozesse wurde mit Hilfe der Kombination unterschiedlicher Methoden durchgeführt.

Zunächst wurden die hydrochemischen Eigenschaften der phosphatgepufferten Modelllösung sowie der relevanten Calciumphosphate theoretisch modelliert. Die aus den Modellrechnungen gewonnenen Daten dienten als Grundlage für die weitere Versuchsplanung, sowie als Basis für theoretische Vorhersagen zu Reaktionsprodukten und dem Verständnis kinetischer Effekte während der Reaktion.

Anschließend wurde die Kinetik hinsichtlich der Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit den wässrigen Modellsystemen anhand der Wärmefluss-Differenzkalorimetrie, der pH Metrie und der quantitativen chemischen Analyse der wässrigen Medien zeitaufgelöst analysiert.

In diesem Zusammenhang konnte die Reaktion in deutlich voneinander abgrenzbare Stadien unterschiedlicher Reaktionskinetik eingeteilt werden. Darüber hinaus konnte eine ausgeprägte Abhängigkeit der kinetischen Stadien und der gesamten Wärmefreisetzung während der Reaktion bezüglich des Temperaturniveaus und der chemischen Zusammensetzung der flüssigen Medien nachgewiesen werden.

Mit Hilfe hochauflösender mikroskopischer und nanoskopischer Methoden (SPM, REM) konnten die Stadien unterschiedlicher Reaktionskinetik erstmals mit zeitabhängig auftretenden Änderungen an den Oberflächen und Grenzflächen der Festphasen korreliert werden. Insbesondere wurden hierbei zahlreiche Phänomene wie Auflösung, Keimbildung und Kristallwachstum unter Verwendung einer Flüssigkeitszelle *in-situ* mittels der Rasterkraftmikroskopie beobachtet.

Im weiteren Verlauf ist es ebenfalls erstmals gelungen, die resultierenden Änderungen der Phasenzusammensetzung nicht nur qualitativ sondern zeitabhängig quantitativ mittels der Rietveldmethode zu analysieren. Hierbei konnten analog zu den Stadien der Reaktionskinetik zeitabhängig unterschiedliche Umwandlungsraten festgestellt werden.

Auf Grund der sich gegenseitig stützenden und ergänzenden Ergebnisse konnte abschließend die Reaktion in vier deutlich differenzierbare Stadien unterteilt werden. Darüber hinaus konnte ein Modell für die auftretenden Reaktionsprozesse an den beteiligten Oberflächen und Grenzflächen vorgeschlagen werden.

Im Verlauf dieser Arbeit wurden die vorliegenden Ergebnisse zur Entwicklung eines Calciumphosphatbindemittels angewendet.

Zur Charakterisierung der Einflussbereiche von grenzflächengebundenen Reaktionen am Interface zwischen Bindemittel und Knochen wurde darauf hin ein Modellsystem hergestellt, das in seiner Struktur und seinen Eigenschaften dem Verbund anorganischer Komponenten im biologischen Organismus weitgehend entspricht. Im Rahmen der Untersuchungen konnte erstmals eine wenige Mikrometer dicke Grenzschicht zwischen Bindemittel und Knochen identifiziert werden. Dieser Grenzbereich konnte mittels verschiedener SPM Methoden (VE-AFM, PFM etc.) und der Rasterelektronenmikroskopie anhand der chemischen Zusammensetzung und der physikalischen Oberflächeneigenschaften (lokale Härte, Elastizität etc.) in weitere deutlich differenzierbare Zonen unterteilt werden. Auch auf dieses System wurde das Mehrschichtenmodell für die grenzflächengebundene Reaktion von Calciumphosphaten mit wässrigen Lösungen angewendet. Die vorliegenden Ergebnisse machen deutlich, dass auf Grund der zonalen Calcium-Abreicherung bzw. Anreicherung sowohl die chemischen als auch die lokalen physikalischen Materialeigenschaften beeinflusst werden. Die resultierende Stabilität des Verbundes zwischen Knochen und Bindemittel sowie die unterschiedliche chemische Zusammensetzung der resultierenden Grenzflächenzonen können hierbei die Biokompatibilität nachhaltig beeinflussen. Ferner wurden Hinweise gefunden, die die in der Literatur immer noch kontrovers diskutierte Annahme der Interkonnektivität der Poren im Knochen weiter stützen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind die grenzflächengebundenen Reaktionsmechanismen in Folge der Reaktion mit wässrigen Lösungen, die zur Phasenumwandlung von Calciumphosphaten in ihre thermodynamisch stabilste Modifikation (Hydroxylapatit) führen, weitgehend aufgeklärt worden. Es konnte gezeigt werden, dass anhand ähnlicher Prozesse beim direkten Verbund zwischen Calciumphosphatbindemittel und Knochen die mechanische Stabilität und die Biokompatibilität durch die Reaktionen an den Grenzflächen beeinflusst werden.

Mit den vorliegenden Ergebnissen eröffnet sich die Möglichkeit, Biomaterialien auf Basis von Calciumphosphaten zielgerichtet zu entwickeln und hinsichtlich ihrer Eigenschaften insbesondere der Biokompatibilität zu optimieren. Darüber hinaus besitzen die an den Calciumphosphaten gewonnenen Erkenntnisse einen Modellcharakter für strukturell verwandte Materialien wie z.B. Calciumsulfate oder Calciumsilicate. Neben der reinen Anwendung für das Gebiet der Biomaterialien können, aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeit, Optimierungsansätze für andere Vertreter dieser Werkstoffgruppe abgeleitet werden.

## 8 Literaturverzeichnis

- ABRAHAM, F.F., BATRA, I.P., CIRACI, S.; (1988):** Phys. Rev. Letters; 60:1314.
- ADAMSON, A.W.; (1990):** Physical Chemistry of Surfaces. John Wiley & Sons, New York.
- ALBRECHT, T.R., QUATE, C.F.; (1987):** J. Appl. Phys.; 62:2599
- APELT, D., THEISS, F., EL-WARRAK, A.O., ZLINSZKY, K., BETTSCHART-WOLFISBERGER, R.,  
BOHNER, M., MATTER, S., AUER, J.A., VON RECHENBERG, B.; (2004):** Biomaterials;  
25:1439.
- ATKINS, P.W.; (1998):** Physical Chemistry. Oxford University Press, Oxford: 667.
- AZZAM, R.; (1993):** Stofftransportprozesse in natürlichen Dichtungstoffen unter Berücksichtigung der Verdichtbarkeit sowie des Einflusses strukturverändernder Chemikalien auf die Materialeigenschaften. Mitteilungen zur Ingenieurgeologie und Hydrogeologie 49, Aachen.
- BARRALET, J.E., BEST, S.M., BONFIELD, W.; (2000):** J. Mater. Sci. Mater. Med.; 11:719.
- BARRÈRE, F., LAYROLLE, P., VAN BLITTERSWIJK, C.A., DE GROOT, K.; (2001):** J. o. Mat. Sci. Mat. Med.; 12:529.
- BASETT, H.; (1908):** Beiträge zum Studium der Calcium Phosphate. III das System CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>O. Z. Anorg. Chem.; 59:1.
- BAUER, H. BALZ, W.; (1965):** Z. Anorg. Allg. Chem.; 340:225.
- BAUR, W.H.; (1974):** Acta Cryst; B30:1195.
- BECKER, P.; (1989):** Fertilizer Science and Technology Series; Marcel Dekker, New York:6
- BECKER, R., DÖRING, W.; (1935):** Ann. Phys.; 24:719.
- BEEVERS, C. A.; (1958):** Acta Cryst.; 11:273.
- BENSTED, J.; (1987):** Adv. Cem. Res.; 1:35.

- BERGMANN, J., KLEEGERG, R., HAASE, A., BREIDENSTEIN, B.; (2000<sup>1</sup>):** Proceedings of the 5th European Conference on Residual Stresses, Delft-Noordwijkerhout, The Netherlands, Sep 29-30 1999. Materials Science Forum 347:303.
- BERGMANN, J., KLEEGERG, R.; (2000<sup>2</sup>):** Commission of Powder Diffraction, International Union of Crystallography. CPD Newsletter; 23:5.
- BERGMANN, J., MONECKE, T., KLEEGERG, R.; (2001):** J. Appl. Cryst. 34:16.
- BERGMANN, J.; (2002):** BGMN-Win Software V. 1.6.1. <http://www.bgm.de>.
- BÉRAR, J.-F., LELANN, P.; (1991):** J. Appl. Cryst.; 24:1.
- BIGGAR, G.M.; (1966):** Mineral Mag.; 35:1110.
- BINDER, G., TROLL, G.; (1989):** Contrib. Mineral Petrol; 101:394.
- BINNIG, G., QUATE, C.F., GERBER, C.; (1986):** Phys. Rev. Letters; 56:930
- BINNIG, G., GERBER, C., STOLL, E., ALBRECHT, T.R., QUATE, C.F.; (1987):** Europhys. Letters; 3:1281
- BIRKENSTOCK, J.; (1995):** Synthese und Kristallchemie von Na-Ca-Apatiten. Diplomarbeit an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Fachbereich Geowissenschaften.
- BOHNER, M., LEMAITRE, J., LEGRAND, A.P., D'ESPINOISE DE LA CAILLERIE, J.-B., BELGRAND, P.; (1996):** J. Mater. Sci. Mater. Med.; 7:457.
- BOHNER, M., VAN LANDUYT, P., MERKLE, H.P., LEMAITRE, J.; (1997):** J. Mater. Sci.: Mater. Med.; 8:675.
- BOHNER, M., MERKLE, H.P., LEMAITRE, J.; (2000):** J. Mater. Sci.: Mater. Med.: 11:155.
- BOHNER, M.; (2004):** Biomaterials; 25:741.
- BONEL, G., HEUGHEBAERT, J.-C., HEUGHEBAERT, M., LACOUT, J.L., LEBUGLE, A.; (1988):** Ann. NY Acad. Sci.; 523:115.
- BORZACCHIELLO, A., AMBROSIO, L., NICOLAIS, L., HARPER, E.J., TANNER, K.E., BONFIELD, W.; (1998):** J. Mater. Sci. Mater. Med.; 9: 317.
- BOUDEVILLE, P., SERRAJ, S., LELOUP, J.-M., MARGERIT, J., PAUVERT, B., TEROL, A.; (1999):** J. Mater. Sci. Mater. Med.; 10:99.
- BRÉS, E.F.; (1993):** Acta Cryst.; B49:56.
- BROWN, W.E.; (1962):** Nature; 196:1048.

- BROWN, W.E., EPSTEIN, E.F.;** (1965): J. Res. Natn. Bur. Stand; 69A:547.
- BROWN, P. W.;** (1992): J. Am. Ceram. Soc.; 75(1):17.
- BROWN, P.W., HOCKER, N., HOYLE,S.;** (1997): J. Biomed. Mater. Res.:74:1848.
- BROWN, P. W., MARTIN, R.I.;** (1999): J. Phys. Chem.; B103:1671.
- BRUNAUER, S., EMMETT, P.H., TELLER, E.;** (1938): J. Am. Chem. Soc.; 60:309.
- CALVET, E.;** (1948): C.R. Acad. Sci.; 226:1702.
- CALVO, C., GOPAL, R.;** (1975): Am. Miner.; 60:120.
- CARLSON, J., NILSSON, M., FERNANDEZ, E., PLANELL, J.A.;** (2003): Biomaterials; 24:71.
- CHANDER, S., FUERSTENAU, D.W.;** (1979): J. Colloid Interface. Sci.; 70(3):506.
- CHARRIERE, E., LEMAITRE, J., ZYSSET, PH.;** (2003): Biomaterials; 24:809.
- CERDA, C.M.;** (1987): Colloids and Surfaces; 27:219.
- CHOW, L. C.;** (1991<sup>1</sup>): J. Ceram. Soc. Jap. Int. Ed.; 99(10):927.
- CHOW, L. C., TAKAGI, S., Costantino, P.D., Friedman, C.G.;** (1991<sup>2</sup>): Mat. Res. Soc. Symp. Proc.; 179:3.
- CHOW, L. C.;** (2001<sup>1</sup>): Octacalcium Phosphate; Chow, L.C., Eanes, E.D. (editors); Monographs in Oral Science 18; Basel, Karger: 94.
- CHOW, L. C., TAKAGI, S.;** (2001<sup>2</sup>): J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.; 106(6):1029.
- CHOW, L. C.;** (2001<sup>3</sup>): Octacalcium Phosphate. Chow, L. C., Eanes, E.D. (editors); Monographs in Oral Science 18 Basel, Karger: 148.
- CIESLA, K., RUDNICKI, R.;** (1987): Polish Journal of Chemistry; 61:719.
- CIESLA, K., RUDNICKI, R.;** (1988<sup>1</sup>): Polish Journal of Chemistry; 62:31.
- CIESLA, K., RUDNICKI, R.;** (1988<sup>2</sup>): Polish Journal of Chemistry; 62:683.
- CIESLA, K., RUDNICKI, R.;** (1989): Polish Journal of Chemistry; 63:83.
- COCKBAIN, A.G.;** (1968): The Crystal Chemistry of Apatites. Mineralogical Magazine Vol. 36, 281:54.
- CORBRIDGE, D.E.C.;** (1985): Phosphorous, an outline of its chemistry, biochemistry and technology. Studies in inorganic chemistry 6, 3<sup>rd</sup> Edition, Elsevier Science Publishing Company.



- CULLITY, B.D., STOCK, S.R., STOCK, S.; (2001): Elements of X-ray diffraction. 3<sup>rd</sup> Edition  
Prentice Hall, New Jersey.
- CURRY, N.A., JONES, D.W.; (1971): J. Chem. Soc.; A:3725.
- CHANDER, S., FÜRSTENAU, D.W.; (1982): Colloids Surfaces; 4:101.
- CHAPMAN, D.L.; (1913): Phil. Mag.; 25:475.
- CHU, T.-M.G., HALLORAN, J.W., HOLLISTER, S.J., FEINBERG, S.E.; (2001): J. Mater. Sci.  
Mater. Med. 12:471.
- DICKENS, B., BOWEN, J.S.; (1971): Acta Cryst.; 27B:2247.
- DICKENS, B., BOWEN, J.S., BROWN, W.E.; (1972): Acta Cryst.; 28B:797.
- DICKENS, B., BROWN, W.E., KRUGER, G.J., STEWART, J.M.; (1973<sup>1</sup>): Acta Cryst.;  
29(B):2046.
- DICKENS, B., PRINCE, E., SCHROEDER, L.W., BROWN, W.E.; (1973<sup>2</sup>): Acta Cryst.;  
B29:2057.
- DICKENS, B., SCHROEDER, L.W., BROWN, W.E.; (1974): J. solid. state chem.; 10:232.
- DICKENS, B., SCHROEDER, L.W.; (1980): J. Res. Natl. Bur. Stand.; 85:347.
- DOLLASE, W.A.; (1986): J. Appl. Cryst.; 19:267.
- DRIESSENS, F. C. M., BOLTONG, M.G., ZAPATERO, M.I., VERBEECK, R.M.H., BONFIELD,  
W., BERMUDEZ, O., FERNANDEZ, E., GINEBRA, M.P., PLANELL, J.A.; (1995): J.  
Mater. Sci. Mater. Med.; 6:272.
- DUNNE, N. J., ORR, J.F., MUSHIPE, M.T., EVELEIGH, R.J.; (2003): Biomaterials; 24:239.
- DURUCAN, C., BROWN, P.W.; (2000): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 11:365.
- DURUCAN, C., BROWN, P.W.; (2002): J. Mat. Sci.; 37:963.
- EANES, E.D., GILLESSEN, I.H., POSNER, A.S.; (1965): Nature; 208:365.
- ELLIOTT, J. C., (1971): Nature; 72:230.
- ELLIOTT, J. C., MACKIE, P.E., YOUNG, R.A.; (1973): Science; 180:1055.
- ELLIOTT, J.C.; (1994): Studies in Inorganic Chemistry 18; Elsevier, London.
- EVANS, R.C.; (1966): Introduction to Crystal Chemistry, University Press: Cambridge.
- FAURE, G.; (1991): Principles and Applications of Inorganic Geochemistry; Prentice Hall,  
New Jersey: 386.

- FENG, S.S.; ROCKETT, T.J.; (1979): J. Am. Ceram. Soc.; 62(11-12):619.
- FERNÁNDEZ, E., GINEBRA, M.P., BOLTONG, M.G., DRIESSENS, F.C.M., GINEBRA, J., DE MAEYER, E.A.P., VERBEECK, R.M.H., PLANELL, J.A.; (1996): J. Biomed. Mater. Res.; 32:367.
- FERNÁNDEZ, E., PLANELL, J.A., BEST, S.M., BONFIELD, W.; (1998): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 9:789.
- FERNÁNDEZ, E., GIL, F.J., GINEBRA, M.P., DRIESSENS, F.C.M., PLANELL, J.A., BEST, S.M.; (1999<sup>1</sup>): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 10:169.
- FERNÁNDEZ, E., GIL, F.J., GINEBRA, M.P., DRIESSENS, F.C.M., PLANELL, J.A.; (1999<sup>2</sup>): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 10:223.
- FISCHER, R.X., LENGAUER, C., TILLMANN, E., ENSINK, R.J., REISS, C.A., FANTNER, E.J.; (1993): PC-Rietveld Plus, a comprehensive Rietveld analysis package for PC. Materials Science Forum: 133-136, 287-292.
- FOWLER, B. O., KURODA, S.; (1986): Calcif. Tissue. Int.; 38:197.
- FRONDEL, C.; (1941): Am. Miner.; 26:145.
- FULMER, M. T., BROWN, P.W.; (1998): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 9:197.
- FUKASE, Y., EANES, E.D., TAKAGI, S., CHOW, L.C., BROWN, W.E.; (1990): J. Dent. Res.; 69:1852.
- GAWLICKI, M., CZARMARSKA, D.; (1992): J. Therm. Anal.; 38:2157.
- GERBER, G., QUATE, C. F. UND GERBER, C.; (1986): Phys. Rev. Lett.; 56:930.
- GINEBRA, M. P., FERNÁNDEZ, E., DEMAEYER, E.A.P., VERBEEK, R.M.H., BOLTONG, M.G., GINEBRA, J., DRIESSENS, F.C.M., PLANELL, J.A.; (1997): J. Dent. Res.; 76(4):905.
- GLANSDORFF, P., PRIGOGINE, I.; (1971): Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations, Wiley, New York.
- GOLDSTEIN, J.; (1981): Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis. Plenum Press, New York.
- GOPAL, R., CALVO, C., ITO, J., SABINE, W.K.; (1974): Can. J. Chem.; 52:1155.
- GOSSNER, B.; (1928): Neues Jahrb. Miner. Abh.; 57A:89.
- GOUY, M.; (1910): J. Phys. Théoret. Appl.; 9:457.

- GRAHAM, S., BROWN, P.W.;** (1996): *J. Crystal Growth*; 165:106.
- GRANDJEAN-LÉCUYER, P., FEIST, R., ALBARÈDE, F.;** (1992): *Geochim. Cosmochim. Acta*; 57:2507.
- GREGG, S.J., SING, K.S.W.;** (1982): *Adsorption, Surface Area and Porosity*. Academic Press, New York.
- GREGORY, T. M., MORENO, J.M., BROWN, W.E.;** (1970): *J. Res. Natl. Bur. Stand.*; 74A:461.
- GREGORY, T. M., MORENO, E.C., PATEL, J.M., BROWN, W.E.;** (1974): *J. Res. Natl. Bur. Stand.*; 78A:667.
- GULBRANDSEN, R.A., KRAMER, J.R., BEATTY, L.B., MAYS, R.E.;** (1966): *The American Mineralogist*; 51:819.
- HABELITZ, S., PASCUAL, L., DURÁN, A.;** (2001): *J. Mater. Sci.*; 36:4131.
- HAHN-WEINHEIMER, P., HIRNER, A., WEBER-DIEFENBACH, K.;** (1984): *Grundlagen und praktische Analyse der Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA)*, Vieweg: Braunschweig/Wiesbaden.
- HARVIE, C.E., WEARE, J.H.;** (1980): *Geochim. Cosmochim. Acta*.44:981.
- HAYEK, E., NEWSELY, H.;** (1963): *Inorganic Syntheses*;7:63.
- HEIDE, H., KARBE, E., KLING, H.G., KÖNIG, R., KÖSTER, K., KRAMER, H.;** (1973): *Entwicklung und tierexperimentelle Untersuchungen von implantierbaren, porösen keramischen Werkstoffen. 2 Teilberichte für das Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn*
- HEIDE, H., EHARD, H., KLIMMEK, A., KÖSTER-LÖSCHE, K., KRIEGER, W., KUBICEK, J.;** (1979): *Bioaktive Endoprothesenoberflächen, Teil 2: Erste tiermedizinische und klinische Erfahrungen mit CaP-Keramik. Bericht für das Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn*
- HELMHOLTZ, H.;** (1879): *Ann. Phys. und Chem.*; 7:337.
- HENNING, O., OELSCHLÄGER, A.;** (1983): *Bindebaustoff-Taschenbuch, Band 1*. Verlag für Bauwesen, Berlin, 1. Auflage, S. 238.
- HILL, J.R., MADSEN, I.C.;** (1987): *J. Powder Diffraction*; 2(1): 146.
- HIPEDINGER, N. E., SCIAN, A.N., AGLIETTI, E.F.;** (2002): *Cem. Concr. Res.* 32:675.

- HU, J., AGRAVAL, D.K., ROY, R.; (1988<sup>1</sup>): J. o. Mat. Res. 3:772.
- HU, J., AGRAVAL, D.K., ROY, R.; (1988<sup>2</sup>): Cem. Concr. Res. 18:103.
- HUGHES, J.M., CAMERON, M., CROWLEY, K.D.; (1990): American Mineralogist; 75:295.
- HUNTER, B.A., HOWARD, C.J.; (2000) LHPM Rietica, a computer program for Rietveld analysis of X-ray and neutron powder diffraction patterns, Version 1.6.5. ANSTO Lucas Heights Research Laboratories, Australia.
- IJIMA, M., KAMEMIZU, H., WAKAMATSU, N., GOTO, T., DOI, Y., MORIWAKI, Y.; (1997): J. Crystal Growth; 181:70.
- IJIMA, M., KAMEMIZU, H., WAKAMATSU, N., GOTO, T., DOI, Y., MORIWAKI, Y.; (1998): J. Crystal Growth. 193:182.
- IJIMA, M., MORIWAKI, Y.; (1999): J. Crystal Growth. 198/199:670.
- IJIMA, M.; (2001): Octacalcium Phosphate; Chow, L.C., Eanes, E.D. (Editors); Monographs in Oral Science 18; Karger, Basel: 17.
- ISHIHARA, S., GOSHIMA, T., KANEKASU, K., MCEVILY, A.J.; (2002): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 13:449.
- ISO 10993-9:1994(E); (1994): INTERNATIONAL STANDARD ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices – Part 9: Degradation of materials related to biological testing: 32.
- ITATANI, K., TAKAHASHI, M., HOWELL, F.S., AIZAWA, M.; (2002): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 13:707.
- ITO, A., NAKAMURA, S., AOKI, H., AKAO, M., TERAOKA, K., TSUTSUMI, S., ONUMA, K., TATEISHI, T.; (1996): J. Crystal Growth; 163:311.
- JAWED, I., SKALNY, J., YOUNG, J.F.; (1983): Hydration of Portland Cement; in Barnes, P.: Structure and Performance of Cements. Applied Science Publ., London; 237
- JAYNES, W. F., MOORE JR., P.A., MILLER, D.M.; (1999): J. Environ. Qual.: 28:530.
- JENKINS, R.; (1988<sup>1</sup>): X-ray fluorescence spectrometry, John Wiley & Sons: New York.
- JENKINS, R.; (1988<sup>2</sup>): Anal. Chem.; 56:1099
- KHAIROUN, I., BOLTONG, M.G., DRIESSENS, F.C.M., PLANELL, J.A.; (1998): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 9:667.

- KLEBER, W., BAUTSCH, H.-J., BOHM, J.; (1990):** Einführung in die Kristallographie, Verlag Technik, Berlin; 202-206.
- KOKUBO, T., YOSHIHARA, S.; (1991):** J. Am. Ceram. Soc.; 74:1739.
- KOMATH, M., VARMA, H.K., SIVAKUMAR, R.; (2000):** Bull. Mater. Sci.; 23(2): 135.
- KONDO, R., UEDA, S.; (1968):** Proc. of the 5th Int. Conf. on the Chemistry of Cement, Tokyo; 203
- KÖSTER, K., EHARD, H., KUBICEK, J., HEIDE, H.; (1979):** Z. f. Orthop.; 118:398
- KÖSTER, K., HEIDE, H.; (1978):** Biotechnische Umschau; 2:226
- KÖSTER, K., HEIDE, H., KÖNIG, R.; (1977):** Z. f. Orthop.; 115:693
- KÖSTER, K., KARBE, E., KRAMER, H., HEIDE, H., KÖNIG, R.; (1976):** Langenbecks Archiv für Chirurgie; 341:77
- KRAEPIEL, A.M., KELLER, K., MOREL, F.M.M.; (1998):** Environ. Sci. Technol. 32:2829.
- KREIDLER, E.R., HUMMEL, F.A.; (1970):** The American Mineralogist; 55:170.
- KROTIL, H.-U., STIFTER, T., WASCHIPKY, H., WEISHAUP, K., HILD, S., MARTI, O.; (1999):** Surf. Interface Anal.; 27(5-6):336
- KURDOWSKI, W., NOCUN-WCZELIK, W.; (1995):** J. Therm. Anal.; 45:923.
- KUZEL, H.-J.; (1984):** TIZ Fachberichte; 108(1).
- LIEBAU, F.; (1966):** Fortschr. Miner.; 42:266.
- LIDE, D.R., FREDERIKSE, H.P.R.; (1995)** CRC Handbook of Chemistry and Physics. Lide, D.R., Frederikse, H.P.R (editors); New York, Plenum; 6-255.
- LIU, C., SHEN, W.; (1997):** J. Mater. Sci. Mater. Med. 8:803.
- LIU, C., SHEN, W., CHEN, J.; (1999):** Mater. Chem. Phys.; 58:78.
- LOWELL, S., SHIELDS, J.E.; (1991):** Powder Surface Area and Porosity. Chapman and Hall, New York.
- MAFFEZOLI, A., RONCA, D., GUIDA, G. POCHINI, I. NICOLAIS, L.; (1997):** J. Mater. Sci. Mater. Med.; 8:75.
- MAMIN, H.J., RUGAR, D., STERN, J.E., TERRIS, B.D., LAMBERT, S.E.; (1988):** Appl. Phys. Letters; 53:1563
- MARTIN, R. I., BROWN, P.W.; (1993):** Adv. Cem. Res.; 5(19):119.

- MARTIN, R. I., BROWN, P.W.; (1997): J. Am. Ceram. Soc.; 80(5):1263.
- MARTIN, R.I., BROWN, P.W.; (1998): J. Crystal Growth; 183:417.
- MATHEW, M., SCHROEDER, L.W., DICKENS, B., BROWN, W.E.; (1977): Acta. Cryst.; B33:1325.
- MATHEW, M., BROWN, W.E., SCHROEDER, L.W., DICKENS, B.; (1988): J. Cryst. Spectrosc. Res.; 18(3):235.
- MATSUYA, S., TAKAGI, S., CHOW, L.C.; (1996): J. Mater. Sci.; 31:3263.
- MATSUYA, S., TAKAGI, S., CHOW, L.C.; (2000): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 11:305.
- MCCUSKER, L.B., VON DREELE, R.B., COX, D.E., LOUËR, D., SCARDI, P.; (1999): J. Appl. Cryst.; 32:36.
- MCDOWELL, H., BROWN, W.E., SUTTER, J.R.; (1971): Inorg. Chem.; 10:1638.
- MCDOWELL, H., GREGORY, T.M., BROWN, W.E.; (1977): J. Res. Natl. Bur. Stand.; 81A:273.
- MERKEL, B.J., PLANER-FRIEDRICH, B.; (2002): Grundwasserchemie. Springer, Berlin: 11
- MERRY, J.C., GIBSON, I.R., BEST, S.M., BONFIELD, W.; (1998): J. Mater. Sci. Mater. Med.; 9:779.
- MEYER, J.L., EANES, E.D.; (1978): Calcif. Tissue Res.; 25:59.
- MIRTCHI, A. A., LEMAITRE, J.; (1989): Biomaterials; 10:475.
- MONTEL, G.; (1971): Bull. Soc. Fr. Minéral. Cristallogr.; 94:300.
- MOORE, P.B.; (1981): Bull. Mineral.; 104:536.
- MORENO, E. C.; KRESAK, M., ZAHRADNIK, R.T.; (1977): Caries Res.; 11:142.
- MULLIN, J.W.; (1993): Crystallization, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- MUROYAME, K.; (1998): Maki Materiaru 5:31 (ref. CA 128/285603).
- NAKAHIRA, A., AOKI, S., SAKAMOTO, K., YAMAGUTCHI, S.; (2001): J. o. Mat. Sci. Mat. Med.; 12:793.
- NAKAMURA, A., MIYAKE, M., WATANABE, K., SUZUKI, T.; (1993): J. Chem. Faraday Trans.; 89(12):2095.
- NANCOLLAS, G.H., WU, W.J.; (2000): J. Cryst. Growth; 211:137.
- NÁRAY-SZABÓ, St.; (1930): Zeitschrift für Kristallographie; 75:387.

- NEZAHAT, K., TAS, A.C.; (1998): J. Am. Ceram. Soc.; 81(9):2245.
- NIELSEN, A.E.; (1964): Kinetics of Precipitation, Pergamon Press, Oxford.
- NIELSEN, A.E., SÖHNEL, O.; (1971): J. Cryst. Growth; 11:233.
- NIELSEN, A.E.; (1986): Am. Chem. Soc. Symp. Ser.; 323:600.
- NILSSON, M., FERNANDEZ, E., SARDA, S., LIDGREN, L., PLANELL, J.A.; (2002): J. Biomed Mater. Res.; 61:600.
- NURIT, J., MARGERIT, J., TEROL, A., BOUDEVILLE, P.; (2002): J. Mater. Sci.: Mater. Med.; 13:1007
- NÝLT, J.; (1971): Industrial Crystallization from Solutions, Butterworths: London.
- NÝLT, J., SÖHNEL, O., MATUCHOVÁ, M., BROUL, M.; (1985): The Kinetics of Industrial Crystallization, Elsevier: Amsterdam.
- OHURA, K., BOHNER, M., HARDOUIN, P., LEMAITRE, J., PASQUIER, G., FLAUTRE, B.; (1996): J. Biomed. Mater. Res.; 30:193.
- OSTWALD, W.; (1897): Z. Phys. Chem.; 22:289.
- PARKHURST, D.L., APPELO, C.A.J.; (2002) PhreeqC Interactive (Version 2.6) A Computer Program for Speciation, Batch-Reaction, One-Dimensional Transport, and Inverse Geochemical Calculations. U.S. Geological Survey, Denver, Colorado.
- PERSSON, B.N.J.; (1987): Chem. Phys. Letters; 141:366
- PERRY, D.L. (Hrsg.); (1990): Instrumental Surface Analysis of Geologic Materials. VCH-Verlag; Weinheim.
- PITZER, K.S.; (1973): J. Phys. Chem.; 77:268
- PITZER, K.S.; (1979): Theory – Ion interaction approach. In R.M. Pytkowicz, Activity Coefficients in Electrolyte Solutions. CRC Press, Inc., Florida:157.
- PITZER, K.S.; (1981): Chemistry and Geochemistry of Solutions at high T and P. In Rickard & Wickman, 295:13.
- POMMERSHEIM, J.C., CLIFTON, J.R.; (1979): Cem. Concr. Res.; 9:765
- POMMERSHEIM, J.C., CLIFTON, J.R.; (1982): Cem. Concr. Res.; 12:765
- POSSET, U., LÖCKLIN, E., THULL, R., KIEFER, W.; (1998): Biomed. Mater. Res.; 40:640.

- RAMACHANDRAN, V.S., BEAUDOIN, J.J., PAROLI, R.M.;** (1991): *Thermochim. Acta*; 190:325.
- RAMACHANDRAN, V.S., LOWERY, M.S.;** (1992): *Thermochim. Acta*; 195:373.
- RAMSELAAR, M.M.A., DRIESSENS, F.C.M., KALK, W., DE WIJN, J.R., VAN MULLEM, P.J.;** (1991): *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*; 2:63
- REIMER, L., PFEFFERKORN, G.;** (1977): *Rasterelektronenmikroskopie*. Springer, Berlin.
- RIETVELD, H.M.;** (1967): *Acta Cryst.*; 22:151.
- RIETVELD, H.M.;**(1969): *J. Appl. Cryst.*; 2, 65.
- ROWLES, S.L.;** (1965): *Studies on non-stoichiometric apatites in Tooth Enamel* (editors, **FEARNHEAD, R.W., STACK, M.V.;** (1964): *Proc. Int. Symp. London*, Bristol, John Wright & Sons, pp. 23-25 und pp. 56-57.
- RUGAR, D., MAMIN, H.J., ERLANDSON, R., STERN, J.E., TERRIS, B.D.;** (1988): *Rev. Sci. Instrum.*; 59:2337.
- SAITO, Y.;** (1996): *Statistical Physics of Crystal Growth*, World Scientific, Singapore.
- SAKAMOTO, K., YAMAGUCHI, S., NAKAHIRA, A., KANENO, M., OKAZAKI, M., ICHIHARA, J., TSUNAWAKI, Y, ELLIOTT, J.C.;** (2002): *J. Mater. Sci.*; 37:1033.
- SCHEFFER, F., SCHACHTSCHABEL, P.;** (1989): *Lehrbuch der Bodenkunde*. 13. Aufl., Enke Verlag Stuttgart.
- SCHINDLER, P.;** (1967): *Advances in Chemistry: Equilibrium Concepts in Natural Water Systems*, American Chemical Society, Washington.
- SCHLÜBLER, K.H., MČEDLOV-PETROSJAN, O.P.;** (1990): *Der Baustoff Beton*. VEB Verlag Bauwesen, Berlin.
- SCHROEDER, L.W., DICKENS, B., BROWN, W.E.;** (1977): *J. solid. state chem.*; 22:253.
- SILVESTER, K.S., PITZER, K.S.;** (1978): *J. Sol. Chem.*; 7:327.
- SIMPSON, D.R.;** (1968): *Am. Miner.*; 53:432.
- SKINNER, H.C.W.;** (1973): *Am. J. Sci.*; 273(7):545.
- SKOOG, D.A., LEARY, J.J.;** (1996): *Instrumentelle Analytik*. Springer, Berlin: 704.
- SMITH, J.P., LEHR, J.R., BROWN, W.E.;** (1955): *Crystallography of monocalcium and dicalcium phosphates*. *Am. Miner.*; 40:893.



- SOMASUNDARAN, P., WANG, Y.H.C.; (1984):** Surface chemical characteristics and adsorption properties of apatite. Adsorption on and Surface Chemistry of Hydroxyapatite. Misra, D.N. (editor); New York, Plenum: 129.
- STEINEKE, R.A.; (1991):** Cem. Concr. Res. 21:66.
- STERN, O.; (1924):** Z. Elektrochem.; 30:508.
- STRUNZ, H.; (1982):** Mineralogische Tabellen. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 8. Auflage,
- STUMM, W.; (1992):** Chemistry of the Solid-Water Interface, Wiley: New York.
- STUMM, W., MORGAN, J.J.; (1996):** Aquatic Chemistry. Chemical equilibria and rates in natural waters. 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley-Interscience, New York.
- SUDARSANAN, K., YOUNG, R.A.; (1969):** Acta Cryst.; 25(B):1534.
- SUETSUGU, Y., TANAKA, J.; (2002):** J. Mater. Sci. Mater. Med.; 13:767.
- SUVOROVA, E.I., CHRISTENSSON, F., LUNDAGER MADSEN, H.E, CHERNOV, A.A.; (1998):** J. Crystal Growth. 186:262.
- TACHOIRE, H., TORRA, V.; (1995):** Thermochim. Acta; 266:239.
- TAKAGI, S., CHOW, L.C., ISHIKAWA, K.; (1998):** Biomaterials; 19:1593.
- TAKAGI, S., CHOW, L.C.; (2001):** J. Mater. Sci. Mater. Med.; 12:135.
- TENHUISEN, K. S., BROWN P.W.; (1994):** J. Dent. Res.; 73(3):598.
- TENHUISEN, K.S., BROWN, P.W.; (1999):** J. Am. Ceram. Soc.; 82(10):2813.
- TERENCE, A.; (1990):** Particle Size Measurement. Chapman and Hall, London.
- THEIL, H., NAGAR, A.L.; (1961):** J. Am. Stat. Assoc.; 56:793.
- TIAN, A.; (1922):** J. Chim. Phys.; 20:132.
- TONI TECHNIK Baustoffprüfsysteme GmbH; (1993):** Tonical Manual.
- TOVBORG-JENSEN, A., RATHLEV, J.; (1953):** Inorg. Synth.; 4:19.
- TUNG, M. S., BROWN, W.E.; (1983<sup>1</sup>):** J. Dent. Res; 62:60.
- TUNG, M. S.; (1983<sup>2</sup>):** Colloids Surfaces; 6:283.
- TUNG, M. S., EIDELMANN, N. SIECK, B., BROWN, W.E.; (1988):** J. Res. Natl. Bur. Stand.; 93:613.

- TUNG, M. S., SKRTIC, D.; (2001):** Interfacial Properties of Hydroxyapatite, Fluorapatite and Octacalcium Phosphate. Octacalcium Phosphate. L. C. Chow, Eanes, E.D. (editors); Basel, Karger; 18:112.
- VAN CAPELLEN, P.; (1991):** PhD Thesis, Yale University, USA.
- VAN WAZER, J.R.; (1958):** Phosphorus and its Compounds, Interscience Publishers: New York. 326.
- VANIS, P., ODLER, I.; (1997):** Investigations on calcium phosphate cements; in proceedings 10th ICCG, Göteborg, paper 2ii062.
- VOGEL, H.; (1995):** Gerthsen Physik. Springer Lehrbuch, Berlin.
- VOLMER, M., WEBER, A.; (1926):** Z. Phys. Chem.; 119:227.
- WADSÖ, I.; (1997):** Thermochem. Acta; 294:1.
- WÄCHTLER, H.-J., STEPHAN, G., LUTSCH, R.; (1983):** Z. Silikattechnik; 34: 121.
- WEISENHORN, A.L., HANSMA, P.K., ALBRECHT, T.R., QUATE, C.F.; (1989):** Appl. Phys. Letters; 54:2651
- WELCH, J.H., GUTT, W.H.; (1961):** J. Chem. Soc.; 4442.
- WERNER, R.; (1982):** Betontechnik; 6
- WHITFIELD, M.; (1979):** Geochim. Cosmochim. Acta.39:1545.
- WU, W., NANCOLLAS, G.H.; (1997):** Langmuir; 13:861.
- WU, W.J., NANCOLLAS, G.H.; (1998):** Pure and Appl. Chem.; 70:1867.
- WU, P., ZENG, Y.Z., WANG, C.M.; (2004):** Biomaterials; 25:1123.
- XU, H.H.K., EICHMILLER, F.C., BARNDT, P.R.; (2001):** J. Mater. Sci. Mater. Med.; 12:57.
- YOUNG, R.A.; (2000):** The Rietveld Method. IUCr Monographs on Crystallography 5; International Union of Crystallography/Oxford Science Publications, New York.
- YOUNG, R.A., HOLCOMB, D.W.; (1982):** Calcif. Tissue. Int.; 34(2):17.
- YUASA, T., MIYAMOTO, Y, ISHIKAWA, K., TAKECHI, M., MOMOTA, Y., TATEHARA, S., NAGAYAMA, M.; (2004):** Biomaterials; 25:1159.
- YUBAO, L., XINGDONG, Z., DE GROOT, K.; (1997):** Biomaterials; 18:737.

# Abkürzungen

## Calciumphosphate

Abkürzung	Formel	Calciumphosphat
MCPA	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	Monocalciumphosphat
MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Monocalciumphosphat Monohydrat
D CPA	$\text{CaHPO}_4$	Dicalciumphosphat
D CPD	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Dicalciumphosphat Dihydrat
OCP	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Octacalciumphosphat
$\alpha$ -, $\beta$ -TCP	$\alpha$ -, $\beta$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Tricalciumphosphate
HAp	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hydroxylapatit
CDHAp	$\text{Ca}_{(10-x)}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{(6-x)}(\text{OH})_{(2-x)}$ mit $x = 0-1$	Hydroxylapatit (calciumarm)
COAp	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$	Carbonatapatit
TetCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	Tetracalciumphosphat

## Methoden

DCA	Wärmefluss-Differenz-Kalorimetrie
REM	Rasterelektronenmikroskopie
SPM	Scanning Probe Microscopy Sammelbezeichnung für rastersondenmikroskopische Methoden
AFM	Atomic Force Microscopy (Rasterkraftmikroskopie)
VE-AFM	Visco-Elasticity-Atomic Force Microscopy
PFM	Pulsed Force Microscopy

Formeln und zugehörige Symbole werden im Text erklärt.

# Anhang

## Anhang A

### Anhang Tabelle A.1

Literaturwerte für das Löslichkeitsprodukt von Calciumphosphaten

Calcium Phosphat	Verhältnis Ca/P	Temperatur [°C]	-log $K_{sp}$	Literatur
HAp	1.67	25	99.26 - 101.95	Liu et al. (1999)
CDHAp	1.50	25	85.49 -86.36	
MCPM	0.5	25	stark löslich	Chow (1991 <sup>1</sup> , 1991 <sup>2</sup> )
MCPA	0.5	25		
DCPD	1.0	25	6.59	
		37	6.63	
DCPA	1.0	25	6.90	
		37	7.02	
OCP	1.33	25	96.6	
		37	95.9	
$\alpha$ -TCP	1.5	25	25.5	
		37	25.5	
$\beta$ -TCP	1.5	25	28.9	
		37	29.5	
HAp	1.67	25	58.4	
		37	58.6	
TetCP	2.0	25	38-44	
		37	42.4	

	0.5	25	1.14	Fernández et al. (1999)
MCPM				
MCPA	0.5	25	1.14	
DCPD	1.0	25	6.59	
		37	6.63	
DCPA	1.0	25	6.90	
		37	7.02	
OCP	1.33	25	96.6	
		37	95.9	
$\alpha$ -TCP	1.5	25	25.5	
		37	25.5	
$\beta$ -TCP	1.5	25	28.9	
		37	29.5	
HAp	1.63	25	58.4	
		37	58.6	
TetCP	2.0	25	38-44	
		37	42.4	
DCPD	1.0	25	6.90	McDowell et al. (1971)
DCPA	1.0	25	6.59	McDowell et al. (1977)
OCP	1.33	25	49.3	Iijima et al. (1997)
OCP	1.33	25	96.9	Gregory et al. (1970)
$\alpha$ -TCP	1.5	25	25.5	Tung et al. (1988)
$\beta$ -TCP	1.5	25	28.9	Fowler et al. (1986)
HAp	1.63	25	58.4	Gregory et al. (1974)
FAp	1.63	25	60.5	Moreno et al. (1977)
TetCP	2.0	25	38.0	Matsuya et al. (1996)
DCPD	1.0	25	6.60	Jaynes et al. (1999)
DCPA	1.0	25	6.60	
$\beta$ -TCP	1.5	25	30.74	
HAp	1.63	25	56.02	

## Anhang B

Ergebnisse der quantitativen chemischen Analyse der Pufferlösung PBL. Die Messungen wurden an einem IC durchgeführt.

### Anhang Tabelle B.1

Ergebnisse der Anionenbestimmung

Probe	Chlorid [g/L]	Phosphat [g/L]	Fluorid [g/L]	Sulfat [g/L]
PBL	6.28	0.67	0.07	0.08
PBL	5.85	0.61	/	/

### Anhang Tabelle B.2

Ergebnisse der Kationenbestimmung

Probe	Natrium [g/L]	Kalium [g/L]	Magnesium [g/L]	Calcium [g/L]
PBL	3.66	0.15	0.12	0.27
PBL	3.85	0.16	0.14	0.26

Ergebnisse der zeitabhängig durchgeführten quantitativen chemischen Analyse der Hauptelemente in der wässrigen Lösung während der Reaktion von  $\alpha$ -TCP mit Wasser. Die Messungen wurden an einem IC durchgeführt

**Anhang Tabelle B.3**

Ergebnisse der Anionenbestimmung

Probe, Zeit	Chlorid [mg/L]	Phosphat [mg/L]	Fluorid [mg/L]	Sulfat [mg/L]
$\alpha$ -TCP, 0.5 min.	--	88.00	--	--
$\alpha$ -TCP, 30 min.	0.72	12.80	0.12	--
$\alpha$ -TCP, 60 min.	1.02	28.39	0.16	--
$\alpha$ -TCP, 120 min.	0.82	18.81	0.13	--
$\alpha$ -TCP, 5 h	0.46	32.40	0.14	--
$\alpha$ -TCP, 7.5 h	0.54	30.76	0.11	--
$\alpha$ -TCP, 10 h	1.33	34.63	0.12	--
$\alpha$ -TCP, 12 h	1.68	34.24	0.11	--
$\alpha$ -TCP, 24 h	0.98	28.55	0.12	--
$\alpha$ -TCP, 48 h	1.85	35.52	0.13	0.41
$\alpha$ -TCP, 72 h	--	54.82	0.53	0.85

**Anhang Tabelle B.4**  
Ergebnisse der Kationenbestimmung

Probe, Zeit	Natrium [mg/L]	Kalium [mg/L]	Magnesium [mg/L]	Calcium [mg/L]
$\alpha$ -TCP, 0.5 min.	/	/	/	54.00
$\alpha$ -TCP, 30 min.	0.50	0.18	/	12.14
$\alpha$ -TCP, 60 min.	0.94	0.44	0.10	21.25
$\alpha$ -TCP, 120 min.	0.61	0.28	0.19	16.67
$\alpha$ -TCP, 5 h	0.60	0.23	0.20	24.16
$\alpha$ -TCP, 7.5 h	0.61	0.15	0.35	24.31
$\alpha$ -TCP, 10 h	1.77	0.43	0.20	28.57
$\alpha$ -TCP, 12 h	/	/	/	2.64
$\alpha$ -TCP, 24 h	/	/	/	23.24
$\alpha$ -TCP, 48 h	1.70	0.57	0.31	32,01
$\alpha$ -TCP, 72 h	/	/	0.44	13.70



## Anhang C

Ergebnisse der quantitativen Elementanalyse an der Knochenersatzkeramik Endobone  
(Elektronenmikrosondenanalysen)

**Anhang Tabelle C.1**  
Unbearbeitete Originaldaten aus der Mikrosondenanalyse

No.	Na <sub>2</sub> O	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	FeO	Cl	F	SrO	CaO	MnO	SiO <sub>2</sub>	O	Total	Substanz
1	0.391	0.68	40.44	0.012	0.029	0.556	0.029	54.68	0	0.034	0	96.852	Endobone HAp
2	0.53	0.897	43.01	0	0.027	0.377	0.063	55.22	0	0.041	0	100.165	
3	1.54	0.91	43.23	0.043	0.028	0.438	0.009	54.6	0	0	0	100.798	
4	0.475	0.833	43.08	0.06	0.021	0.49	0.011	55.51	0.03	0.035	0	100.546	
5	0.617	1.335	41.41	0.018	0.022	0.672	0	54.99	0.01	0.02	0	99.094	
6	0.421	0.35	41.37	0	0.024	0.902	0	55.23	0	0.01	0	98.309	
7	0.364	1.123	42.16	0	0.026	0.577	0	55.51	0	0.01	0	99.771	
8	0.309	0.637	42.46	0	0.031	0.497	0.014	55.58	0	0	0	99.528	
9	0.528	0.697	42.41	0	0.029	0.613	0.028	55.58	0.019	0.02	0	99.923	
10	0.491	0.76	42.58	0	0.025	0.401	0.023	55.48	0	0.041	0	99.802	

**Anhang Tabelle C.2**

Anzahl der Kationen und Anionen pro Strukturformeleinheit

No.	Na <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	P <sup>5+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	F <sup>-</sup>	Sr <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mn <sup>2+</sup>	Si <sup>4+</sup>	Probe
1	0,07	0,09	3,20	0,00	0,00	0,15	0,00	5,03	0,00	0,00	Endobone HAp
2	0,08	0,11	3,22	0,00	0,00	0,10	0,00	4,86	0,00	0,00	
3	0,24	0,11	2,99	0,00	0,00	0,11	0,00	4,78	0,00	0,00	
4	0,08	0,10	3,18	0,00	0,00	0,13	0,00	4,87	0,00	0,00	
5	0,10	0,17	3,20	0,00	0,00	0,18	0,00	4,94	0,00	0,00	
6	0,07	0,04	3,21	0,00	0,00	0,24	0,00	5,01	0,00	0,00	
7	0,06	0,14	3,19	0,00	0,00	0,15	0,00	4,93	0,00	0,00	
8	0,05	0,08	3,18	0,00	0,00	0,13	0,00	4,94	0,00	0,00	
9	0,08	0,09	3,21	0,00	0,00	0,16	0,00	4,93	0,00	0,00	
10	0,08	0,09	3,20	0,00	0,00	0,10	0,00	4,91	0,00	0,00	
<b>MW</b>	<b>0,09</b>	<b>0,10</b>	<b>3,18</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,15</b>	<b>0,00</b>	<b>4,92</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	

**Anhang Tabelle C.3**

Gewichtsprozent der Ionen

No.	Na <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	P <sup>5+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	F <sup>-</sup>	Sr <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mn <sup>2+</sup>	Si <sup>4+</sup>	Probe
1	0,30	0,42	18,27	0,01	0,03	0,58	0,03	40,45	0,00	0,02	Endobone HAp
2	0,39	0,54	18,77	0,00	0,03	0,38	0,05	39,47	0,00	0,02	
3	1,14	0,55	18,75	0,03	0,03	0,44	0,01	38,79	0,00	0,00	
4	0,35	0,50	18,74	0,05	0,02	0,49	0,01	39,54	0,02	0,02	
5	0,46	0,81	18,29	0,01	0,02	0,68	0,00	39,78	0,01	0,01	
6	0,32	0,22	18,44	0,00	0,02	0,92	0,00	40,31	0,00	0,00	
7	0,27	0,68	18,49	0,00	0,03	0,58	0,00	39,86	0,00	0,00	
8	0,23	0,39	18,66	0,00	0,03	0,50	0,01	40,00	0,00	0,00	
9	0,39	0,42	18,57	0,00	0,03	0,62	0,02	39,86	0,01	0,01	
10	0,37	0,46	18,65	0,00	0,03	0,40	0,02	39,80	0,00	0,02	
<b>MW</b>	<b>0,42</b>	<b>0,50</b>	<b>18,56</b>	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0,56</b>	<b>0,02</b>	<b>39,78</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>	

# Anhang D

## Anhang Tabelle D.1

Speziesverteilung in der Pufferlösung PBL in Reinform

<i>Spezies</i>	<i>Molalität</i>	<i>Aktivität</i>	<i>log Gamma (Aktivitätskoeffizient)</i>
OH <sup>-</sup>	3.997e-07	2.883e-07	-0.142
H <sup>+</sup>	4.250e-08	3.420e-08	-0.094
H <sub>2</sub> O	5.551e+01	9.851e-01	0.000
Ca (total)	9.000e-04		
Ca <sup>2+</sup>	6.403e-04	2.164e-04	-0.471
CaHPO <sub>4</sub>	2.296e-04	2.387e-04	0.017
CaPO <sub>4</sub> <sup>4-</sup>	2.188e-05	1.651e-05	-0.122
CaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>4+</sup>	8.131e-06	6.135e-06	-0.122
CaOH <sup>+</sup>	1.371e-09	1.034e-09	-0.122
Cl (total)	1.435e-01		
Cl <sup>-</sup>	1.435e-01	1.041e-01	-0.139
H(0) (total)	1.134e+00		
H <sub>2</sub>	5.670e-01	5.893e-01	0.017
K (total)	4.140e-03		
K <sup>+</sup>	4.124e-03	2.993e-03	-0.139
KHPO <sub>4</sub> <sup>4-</sup>	1.556e-05	1.174e-05	-0.122
KOH	2.876e-10	2.989e-10	0.017
Mg (total)	5.000e-04		
Mg <sup>2+</sup>	3.165e-04	1.133e-04	-0.446
MgHPO <sub>4</sub>	1.626e-04	1.690e-04	0.017
MgPO <sub>4</sub> <sup>4-</sup>	1.546e-05	1.166e-05	-0.122

---

MgH <sub>2</sub> PO <sup>4+</sup>	5.423e-06	4.092e-06	-0.122
MgOH <sup>+</sup>	1.571e-08	1.185e-08	-0.122
Na (total)	1.542e-01		
Na <sup>+</sup>	1.536e-01	1.157e-01	-0.123
NaHPO <sup>4-</sup>	6.015e-04	4.539e-04	-0.122
NaOH	2.118e-08	2.202e-08	0.017
O(0) (total)	0.000e+00		
O <sub>2</sub>	0.000e+00	0.000e+00	0.017
P (total)	9.570e-03		
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	7.015e-03	2.012e-03	-0.542
H <sub>2</sub> PO <sup>4-</sup>	1.495e-03	1.108e-03	-0.130
NaHPO <sup>4-</sup>	6.015e-04	4.539e-04	-0.122
CaHPO <sub>4</sub>	2.296e-04	2.387e-04	0.017
MgHPO <sub>4</sub>	1.626e-04	1.690e-04	0.017
CaPO <sup>4-</sup>	2.188e-05	1.651e-05	-0.122
KHPO <sup>4-</sup>	1.556e-05	1.174e-05	-0.122
MgPO <sup>4-</sup>	1.546e-05	1.166e-05	-0.122
CaH <sub>2</sub> PO <sup>4+</sup>	8.131e-06	6.135e-06	-0.122
MgH <sub>2</sub> PO <sup>4+</sup>	5.423e-06	4.092e-06	-0.122
PO <sub>4</sub> <sup>-3</sup>	4.406e-07	2.652e-08	-1.220

## Anhang E

Oberflächeneigenschaften zu den Rastersondenmikroskopischen Analysen in Kapitel 5, Abschnitt 5.3

### Daten zu Abbildung 5.3.1 und 5.3.2

---

lokale Rauigkeit	93.49 nm
durchschnittliche Höhe	200.82 nm
maximale Höhe	376.51 nm
spez. Oberfläche	$2.03 \cdot 10^6 \text{ nm}^2$

---

### Daten zu Abbildung 5.3.3 und 5.3.4

---

lokale Rauigkeit	23.52 nm
durchschnittliche Höhe	46.80 nm
maximale Höhe	93.73 nm
spez. Oberfläche	$3.72 \cdot 10^5 \text{ nm}^2$

---

### Daten zu Abbildung 5.3.6

---

lokale Rauigkeit	6.02 nm
durchschnittliche Höhe	10.65 nm
maximale Höhe	26.87 nm
spez. Oberfläche	$43459 \text{ nm}^2$

---

**Daten zu Abbildung 5.3.7 und 5.3.8**

lokale Rauigkeit	3.23 nm
durchschnittliche Höhe	5.32 nm
maximale Höhe	17.62 nm
spez. Oberfläche	$2.56 \cdot 10^5 \text{ nm}^2$

**Daten zu Abbildung 5.3.9 und 5.3.10**

Eigenschaft	Probe nach 4 h (gesamte Scanfläche)	Innerhalb einer Kristalloberfläche
lokale Rauigkeit	25.84 nm	4.28 – 12.22 nm
durchschnittliche Höhe	163.84 nm	154.21 – 196.09 nm
maximale Höhe	276.14 nm	44.16 – 71.53 nm
spez. Oberfläche	$26.37 \mu\text{m}^2$	(Länge der Kristalle ca. 2-3 $\mu\text{m}$ Breite ca. 0.5 $\mu\text{m}$ )

**Daten zu Abbildung 5.3.11**

lokale Rauigkeit	1406.66 nm
durchschnittliche Höhe	8400.55 nm
maximale Höhe	12363.28 nm
spez. Oberfläche	$927.7 \mu\text{m}^2$

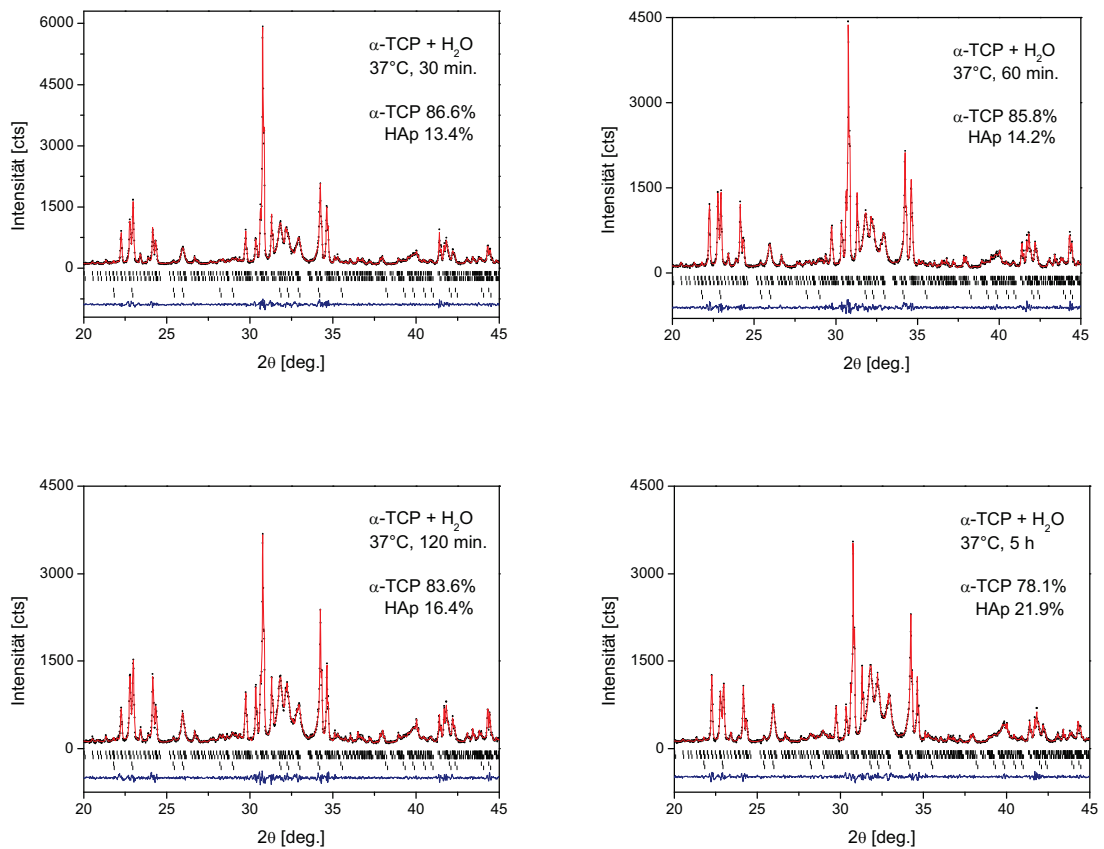
**Daten zu Abbildung 5.3.14 und 5.3.15**

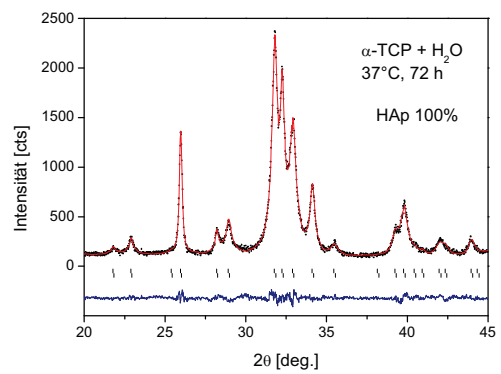
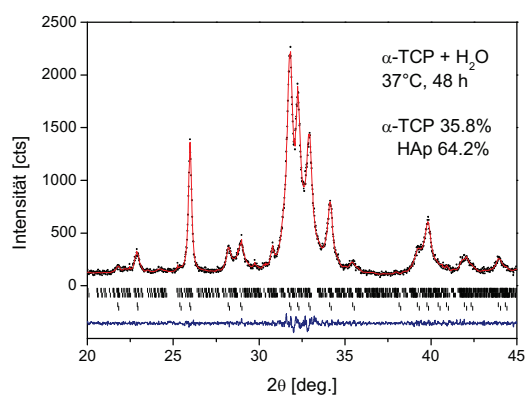
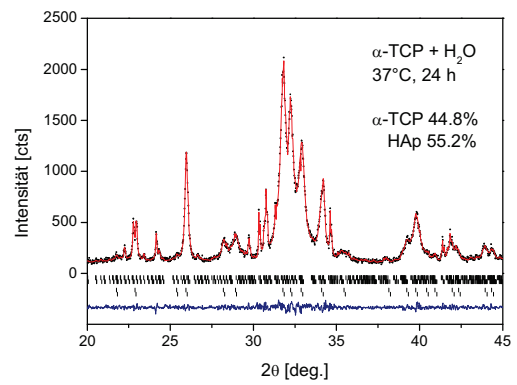
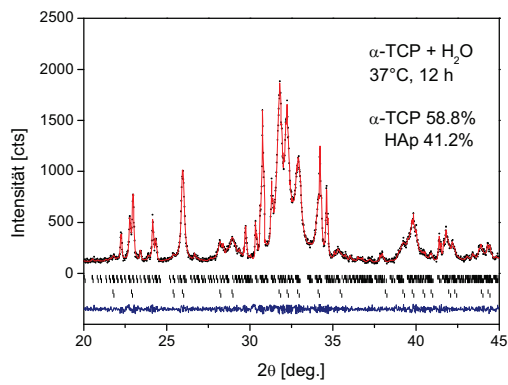
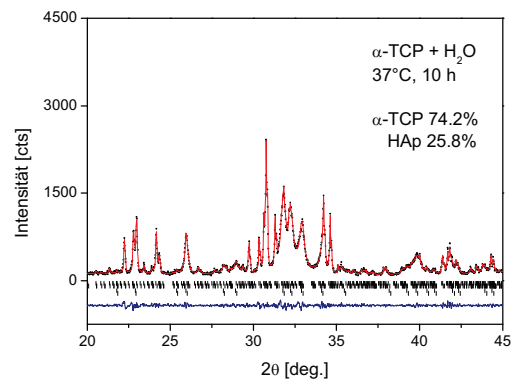
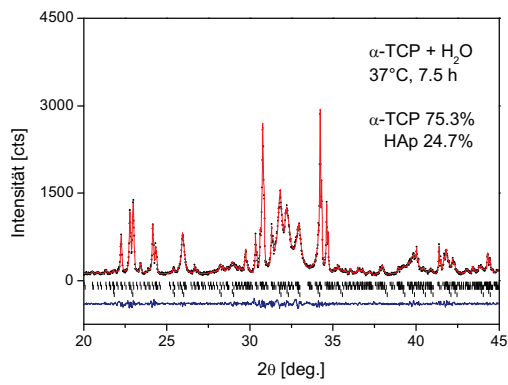
lokale Rauigkeit	1444.07 nm
durchschnittliche Höhe	10359.99 nm
maximale Höhe	15255.16 nm
spez. Oberfläche	$5964 \mu\text{m}^2$

## Anhang F

### Abbildung Anhang F.1

Darstellung der mit der Rietveld-Analyse zeitabhängig verfeinerten Röntgendiffraktogramme (vgl. Kapitel 5, Abschnitt 5.4)







**Abbildung Tabelle F.2**

Strukturmodelle für die Rietveld Analyse

Atompositionen und Wyckhoff-Lagen in der Asymmetrischen Einheit (HAp)

Atom	Wyckhoff Lagen	x	y	z
Ca1	12i	0.33330	0.66670	0.0015(1)
Ca2	6h	0.2468(2)	0.9934(1)	1/4
P1	6h	0.3987(2)	0.3685(1)	1/4
O1	6h	0.5873(2)	0.4651(2)	1/4
O2	6h	0.5873(2)	0.4651(2)	1/4
O3	12i	0.3437(2)	0.2579(1)	0.0702(2)
O4	4e	0	0	0.1950(7)
H1	4e	0	0	0.06080

Strukturmodell nach:  
SUDARSANAN et al. (1969)

**Anhang Tabelle F.3**

Strukturmodelle für die Rietveld Analyse

Atompositionen und Wyckhoff-Lagen in der Asymmetrischen Einheit ( $\alpha$ -TCP).

Atom	Wyckhoff Lage	x	y	z
Ca1	4e	0.39138(13)	0.02600(4)	0.08612(1)
Ca2	4e	0.14742(12)	0.04937(4)	0.32729(9)
Ca3	4e	0.08768(12)	0.07286(4)	0.04976(9)
Ca4	4e	0.14267(12)	0.08946(4)	0.55957(9)
Ca5	4e	0.05783(13)	0.08708(4)	0.74743(1)
Ca6	4e	0.36805(13)	0.13863(4)	0.33207(1)
Ca7	4e	0.12125(12)	0.19139(4)	0.94434(1)
Ca8	4e	0.37108(12)	0.21591(4)	0.67698(9)
Ca9	4e	0.38603(12)	0.23433(4)	0.93751(9)
Ca10	4e	0.36956(12)	0.25894(4)	0.43849(1)
Ca11	4e	0.41359(14)	0.24537(4)	0.20819(1)
Ca12	4e	0.14746(12)	0.30227(4)	0.67533(1)
Ca13	4e	0.39021(12)	0.35179(5)	0.07293(1)
Ca14	4e	0.17089(13)	0.37277(4)	0.32417(1)
Ca15	4e	0.10282(12)	0.41293(4)	0.04926(9)
Ca16	4e	0.13909(12)	0.42447(4)	0.56149(9)
Ca17	4e	0.11815(12)	0.41466(4)	0.80001(1)
Ca18	4e	0.35132(12)	0.47366(4)	0.30781(1)
P1	4e	0.38800(15)	0.13702(5)	0.11108(1)
P2	4e	0.37924(16)	0.13123(5)	0.54396(1)
P3	4e	0.10908(16)	0.19220(5)	0.70029(1)
P4	4e	0.13563(16)	0.20844(5)	0.15665(1)
P5	4e	0.12481(15)	0.30784(5)	0.89906(1)
P6	4e	0.12715(16)	0.29631(5)	0.45789(1)
P7	4e	0.39490(16)	0.36306(5)	0.29933(1)

---

P8	4e	0.37340(15)	0.36794(5)	0.84241(1)
P9	4e	0.38889(16)	0.47498(5)	0.10213(1)
P10	4e	0.36219(16)	0.46463(5)	0.52427(1)
P11	4e	0.13742(16)	0.52919(5)	0.69994(1)
P12	4e	0.12623(16)	0.53965(5)	0.15574(1)
O1	4e	0.2761(4)	0.1011(1)	0.0641(3)
O2	4e	0.3488(4)	0.1793(1)	0.0326(3)
O3	4e	0.5086(4)	0.1095(1)	0.1384(3)
O4	4e	0.4290(4)	0.1592(1)	0.2211(3)
O5	4e	0.3132(4)	0.1366(1)	0.6013(3)
O6	4e	0.2897(4)	0.1103(1)	0.4287(3)
O7	4e	0.4194(4)	0.1833(1)	0.5351(3)
O8	4e	0.5032(4)	0.1002(1)	0.6140(3)
O9	4e	0.0035(4)	0.2320(1)	0.6347(3)
O10	4e	0.0845(4)	0.1475(1)	0.6307(3)
O11	4e	0.2388(4)	0.2181(1)	0.7446(3)
O12	4e	0.1104(4)	0.1741(1)	0.7957(3)
O13	4e	0.0070(4)	0.2316(1)	0.1227(3)
O14	4e	0.1014(4)	0.1557(1)	0.1099(3)
O15	4e	0.1856(4)	0.2361(1)	0.1007(3)
O16	4e	0.2366(4)	0.2081(1)	0.2791(3)
O17	4e	0.2461(4)	0.2766(1)	0.9563(3)
O18	4e	0.1543(4)	0.3530(1)	0.9698(3)
O19	4e	0.0116(4)	0.2771(1)	0.8759(3)
O20	4e	0.0852(4)	0.3257(1)	0.7864(3)
O21	4e	0.2139(4)	0.2728(1)	0.5702(3)
O22	4e	0.1847(4)	0.2938(1)	0.3931(3)
O23	4e	0.1033(4)	0.3501(1)	0.4688(3)
O24	4e	-0.0051(4)	0.2706(1)	0.3896(3)
O25	4e	0.5038(4)	0.4012(1)	0.3672(3)

---

O26	4e	0.3707(4)	0.3332(1)	0.3704(3)
O27	4e	0.2720(4)	0.3944(1)	0.2247(3)
O28	4e	0.4199(4)	0.3301(1)	0.2315(3)
O29	4e	0.5017(4)	0.3874(1)	0.8709(3)
O30	4e	0.3861(4)	0.3117(1)	0.8594(3)
O31	4e	0.3476(4)	0.3919(1)	0.9191(3)
O32	4e	0.2571(4)	0.3781(1)	0.7261(3)
O33	4e	0.2479(4)	0.4592(1)	0.0362(3)
O34	4e	0.4076(5)	0.5066(2)	0.0330(4)
O35	4e	0.4774(4)	0.4299(1)	0.1399(3)
O36	4e	0.4314(4)	0.5011(1)	0.2099(3)
O37	4e	0.3400(4)	0.4363(1)	0.5990(3)
O38	4e	0.2842(4)	0.4424(1)	0.4084(3)
O39	4e	0.3292(4)	0.5193(1)	0.5186(3)
O40	4e	0.5078(4)	0.4605(1)	0.5782(3)
O41	4e	0.0163(4)	0.5607(1)	0.6247(3)
O42	4e	0.1716(4)	0.4979(1)	0.6369(3)
O43	4e	0.2515(4)	0.5665(1)	0.7643(3)
O44	4e	0.1269(4)	0.4986(1)	0.7785(3)
O45	4e	0.0045(4)	0.5568(1)	0.1439(3)
O46	4e	0.1229(4)	0.4831(1)	0.1540(3)
O47	4e	0.1189(4)	0.5592(1)	0.0578(3)
O48	4e	0.2542(4)	0.5551(1)	0.2620(3)

---

Strukturmodell nach:  
MATHEW et al. (1977)

