

ПОЛУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМЫХ ПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ МОНОБОРИДА ТИТАНА МЕТОДОМ СВС

*Д.И. Андриянов¹, А.П. Амосов¹, Е.И. Латухин¹, А.Р. Самборук¹,
И.М. Байриков², А.Е. Щербовских²*

¹Самарский государственный технический университет
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244
E-mail: andriyanov14dim@yandex.ru

²Самарский государственный медицинский университет
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Представлен способ получения биосовместимых пористых материалов на основе титана методом СВС с использованием добавок, повышающих экзотермичность исходной шихты. Исследованы микроструктура, химический и фазовый составы, а также основные характеристики пористости и прочности синтезируемого пористого материала. Приведены результаты исследований на биологическую совместимость.

Ключевые слова: биосовместимость, пористость, моноборид титана, самораспространяющийся высокотемпературный синтез.

Введение. Пористые материалы на основе титана нашли применение в медицине в качестве имплантатов благодаря своим высоким биологическим и физико-механическим свойствам [1]. Они используются как для замещения утраченной костной ткани, так и в качестве носителей клеточного материала. Титан является биоинертным материалом и не оказывает аллергенного, канцерогенного или токсического действия. Это выгодно отличает титан от таких материалов, как железо, никель, хром, кобальт, даже незначительные количества которых действуют губительно на живую ткань. Очень важным параметром для интеграции имплантата в живую ткань является его пористость. Оптимальной считается открытая пористость с размерами пор 100-300 мкм [2]. При этом прочность материала должна соответствовать прочности человеческой кости.

Широкому применению титановых имплантатов препятствует их высокая цена, обусловленная необходимостью использования дорогостоящей технологии обработки. Основным способом производства изделий из пористого титана является спекание порошка титана в глубоком вакууме при высокой температуре [3]. Такая технология достаточно сложна, может реализовываться на дорогостоящем оборудовании в специальных лабораториях, что приводит к высокой стоимости получаемого материала, в основном зарубежного производства. Альтернативой может быть значи-

Дмитрий Игоревич Андриянов, аспирант, каф. металловедения, порошковой металлургии, наноматериалов.

Александр Петрович Амосов (д.ф.-м.н., проф.), зав. кафедрой, каф. металловедения, порошковой металлургии, наноматериалов.

Евгений Иванович Латухин (к.т.н.), с.н.с., каф. металловедения, порошковой металлургии, наноматериалов.

Анатолий Романович Самборук (д.т.н.), профессор, каф. металловедения, порошковой металлургии, наноматериалов.

Иван Михайлович Байриков (д.м.н., проф.), зав. кафедрой, каф. челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.

Алексей Евгеньевич Щербовских, интерн.

тельно более простая отечественная технология самораспространяющегося высоко-температурного синтеза (СВС) материалов, разрабатываемая в Инженерном центре СВС Самарского государственного технического университета [4].

Новый способ получения пористого материала заключается в том, что в порошок титана вводится реагент, обеспечивающий протекание самораспространяющейся высокоэкзотермической реакции синтеза и образование биосовместимого тугоплавкого соединения с более высокой температурой плавления, чем у титана. Таким реагентом может быть бор. Пористый титан не нуждается в проверке на биосовместимость – она хорошо известна. Вопросы биосовместимости бора и его соединений изучены недостаточно, но известно [5], что добавление до 15 % бора в имплантаты не только не препятствует регенерации костных структур, но и повышает интеграцию имплантатов в окружающие костные ткани.

Температура горения при образовании моноборида титана TiB достигает 2300 °С, что существенно превышает температуры, необходимые для спекания титана (1000-1300 °С) и для его плавления (1670 °С) [6, 7]. Кроме того, высокая температура обеспечивает очистку получаемого продукта от примесей. Открытая пористость продукта получается за счет движения разогретых до высокой температуры газов, находившихся до реакции между частицами синтезируемого материала и выделяющихся из реагентов при горении [8].

Методика эксперимента. При проведении эксперимента использовались порошки следующих марок: титан ТПП-7 и ПТМ; бор аморфный коричневый. Исследованию подвергалась шихта TiB + xTi, где TiB – моноборид титана, x – избыточное процентное содержание титана в шихте.

Исходные компоненты подвергали предварительной сушке при температуре 90-95 °С в течение 4 ч в вакуум-сушильных шкафах. Стехиометрическую смесь борид титана готовили в шаровой мельнице объемом 1 л при соотношении масс шаров и шихты 3:1. Время смешивания 4 ч. Экспериментальные составы экзотермических шихт с заданным расчетным содержанием моноборида титана и избытка титана приготавливали вручную в фарфоровой ступке. Сжиганию подвергали отпрессованные заготовки. Формование пористых заготовок осуществлялось односторонним прессованием в цилиндрической матрице при удельном давлении $P_{уд} = 30$ МПа. Реакция синтеза проводилась в оболочке из песка на воздухе. Инициирование реакции осуществлялось электрической спиралью.

Рецептура шихты состояла из двух частей:

- 1) стехиометрическая смесь порошка титана марки ПТМ и коричневого бора в расчете на образование моноборида титана;
- 2) варьируемый избыток порошка титана марки ПТС в количестве 10, 20, 30, 40 %.

Результаты эксперимента и обсуждение. Было выявлено, что с увеличением титана в системе TiB + xTi экзотермичность исходной шихты уменьшалась и температура горения смеси снижалась соответственно.

Размер частиц, морфология, пористость и элементный состав синтезируемых образцов определялись на растровом электронном микроскопе JSM-6390A фирмы JEOL.

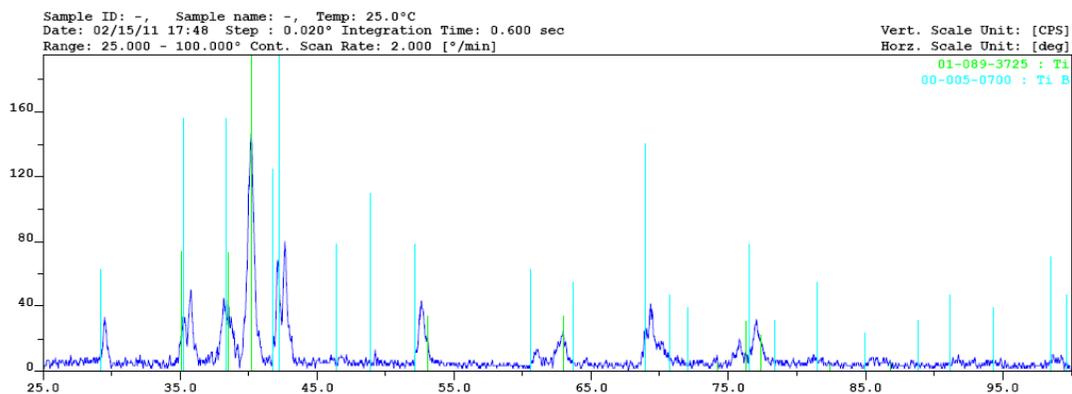
Продукт синтеза имеет структуру, типичную для высокопористых материалов, и состоит из трехмерных взаимопроникающих элементов: твердой матрицы и порового пространства. Матрица имеет гладкую оплавленную поверхность, характерную

для материалов, образующихся в присутствии жидкой фазы. Размер пор составляет $100 \div 300$ мкм, пористость – около 50 % .

С увеличением количества свободного титана структура образцов становится более однородной, что вызвано более устойчивым горением исходной шихты.

Полученные образцы имеют развитую поверхность открытого порового пространства. Внутри пор находятся кристаллы правильной формы, состоящие из моноборида титана.

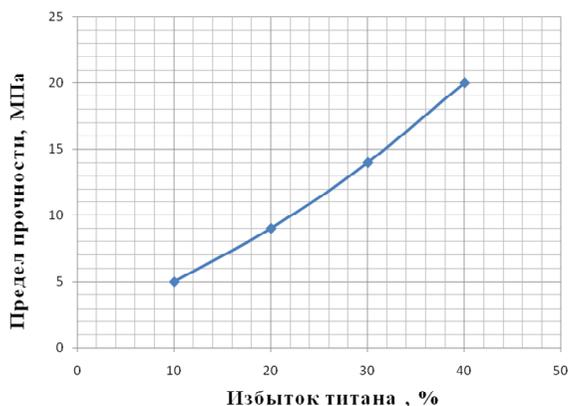
Был произведен рентгенофазовый анализ с помощью дифрактометра ARL X'trA-138 фирмы Termo Scientisic. На рис. 1 представлена типичная рентгенограмма фазового состава продукта синтеза.



Р и с. 1. Типичная рентгенограмма фазового состава продукта синтеза

Результаты рентгенофазового анализа показали, что продукты синтеза в основном состоят из двух фаз: борида титана TiB и титана Ti. Кроме этого имеются примеси нитрида и оксида титана. Однако данные примеси также являются биосовместимыми материалами и не оказывают негативного воздействия на живые клетки.

В качестве основного параметра, характеризующего прочность синтезируемого материала, был выбран предел прочности на сжатие $\sigma_{сж}$, который применяется для оценки механических свойств металлических и керамических материалов.



Р и с. 2. Зависимость предела прочности на сжатие от содержания избытка титана

Исследовалась прочность пористого материала, полученного из шихты с избытком титана 10, 20, 30, 40 % (рис. 2).

Из полученных данных видно, что с увеличением содержания свободного титана предел прочности материала повышается. Наибольший предел прочности был получен при 40%-м избытке титана.

Пористость синтезированного материала рассчитывалась по изображению, полученному на растровом электронном микроскопе JEOL JSM-6390A. Полученные изображения образцов обрабатывались с помощью программы ImageJ, разработанной в Национальном институте здравоохранения США для обработки и анализа медицинских и биологических изображений.

В табл. 1 приведен результат обработки изображения пористого материала, полученного из шихты с содержанием 40 % избытка титана при удельном давлении прессования 30 МПа.

Т а б л и ц а 1

Результат обработки изображения программой ImageJ образца TiB + 40 % Ti при удельном давлении прессования 30 МПа

Количество пор	Общая площадь пор, мкм ²	Средний размер пор, мкм ²	Доля пор, %	Средняя длина пор в поперечном направлении, мкм	Средняя длина пор в продольном направлении, мкм
159	6350011,17	39937,18	52,8	219,99	164,06

Известно, что плотность исходной шихты существенно влияет на пористость получаемого материала. В табл. 2 приведена зависимость величины пористости образцов с 40%-м избытком титана при различных значениях удельного давления прессования (20, 30, 50, 70 МПа).

Т а б л и ц а 2

Значения пористости образца TiB + 40 % Ti

Значение удельного давления прессования $P_{удел.}$, МПа	Пористость, %
20	55
30	53
50	50
70	46

Как видно из табл. 2, пористость полученных образцов с увеличением удельного давления прессования уменьшается.

Для исследования биосовместимости и цитотоксичности полученных материалов использовались два состава: TiB + 10 % Ti и TiB + 20 % Ti.

Образцы были отмыты путем пятикратного погружения в 50 мл стерильного фосфатно-солевого буфера (Sigma), высушены, закрыты в пакеты для автоклавирования, простерилизованы в автоклаве при температуре 121 °C и давлении 2,1 атм в течении 20 мин. Тестирование проводилось на мультипотентных мезинхимальных стромальных клетках костного мозга, 2 пассажа в условиях *in vitro*. Клеточный материал был получен из банка клеток ГУЗСО «Клинический центр клеточных технологий». Клетки культивировали в стандартных условиях в инкубаторе SANYO MCO-20AV в режиме 37 °C при постоянной влажности и 5 % CO₂ в культуральных флаконах (NUNC) площадью 175 кв. см. Тестирование проводилось в культуральных 24 луночных планшетах (NUNC) на среде α MEM (Sigma) с 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone), 2mM L-аланин-глутамине (Invitrogen).

Опыт осуществляли методами прямого контакта эксплантатов и мезинхимальных клеток. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности проводился на автоматизированном анализаторе Vi-Cell XR. Через 2 ч планшет был осмотрен на микроскопе

с целью подтверждения адгезии клеток к поверхности пластика. Морфология оценивалась при помощи инвертированного микроскопа проходящего света с системой видеонаблюдения Carl ZEISS Observer A1 с помощью программного комплекса AxioVision 6.3. Наличие клеток на материале и характер их роста изучались на электронном микроскопе JEOL JSM-63909A. Для подтверждения наличия клеток на материале использовали краситель ядер клеток (ДАПИ). Наличие клеток доказывали по свечению красителя на поверхности материала при флуоресцентной микроскопии.

Для подтверждения жизнеспособности клеток на поверхности материалов проводился «эксплант-тест», заключающийся в перенесении материала на новую лунку с культуральной средой и отслеживании миграции клеток с материала на поверхность пластика.

Клетки с материалом фиксировали в несколько этапов. Отмывали фрагменты в PBS (фосфатно-сульфатном буфере), затем в течение 10 мин фиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида и с экспозицией по 5 мин – в растворе пропанола нарастающей концентрации 40 %, 60 %, 80 % и 99,5 %.

Установлено, что наружные просветы пор и поверхность материала полностью закрыты клетками по всей площади. Наблюдаются соединительнотканые элементы. Клетки пролиферируют апозиционно, наслаиваясь друг на друга. Прилегание клеток к титану и к кристаллам моноборида титана плотное. При этом интенсивность пророста клеток в образце с составом TiB+20%Ti выше, чем в образце с составом TiB+10%Ti. Это позволяет сделать вывод о несколько большей биосовместимости титана, чем моноборида титана.

Эксперимент на биосовместимость и цитотоксичность образцов моноборида титана со сквозной пористостью доказал их абсолютную биосовместимость и отсутствие токсичности к культурам мезинхимальных мультипотентных стволовых клеток, показал высокую степень адгезии клеточных элементов, активную миграцию и пролиферацию клеток на поверхности разработанных материалов.

Заключение. В результате проведенных исследований получен биологически совместимый пористый материал состава TiB + xTi (где x – 10, 20, 30, 40 %) с общей пористостью более 50 %. Продукты синтеза имеют структуру, типичную для высокопористых материалов, и состоят из трехмерных взаимопроникающих элементов: твердой матрицы и порового пространства. Матрица имеет гладкую оплавленную поверхность, характерную для материалов, образующихся в присутствии жидкой фазы. Прочность полученного материала на сжатие составила до 20 МПа. Физико-механические свойства полученного материала можно регулировать количеством свободного титана и плотностью заготовки. Исследования микроструктуры покрытия показали, что из порошковой шихты после СВС образуется непрерывный каркас с открытыми порами, имеющими размер в интервале 100-300 мкм. Поры имеют неопределенную форму с шероховатой губчатой поверхностью. Материальный каркас покрытия является микропористым. Микропористая и шероховатая поверхность каркаса положительно влияет на адгезию клеток.

В ходе эксперимента была доказана биологическая совместимость исследуемых опытных образцов с культурами мезинхимальных мультипотентных стволовых клеток. Установлено, что увеличение содержания титана в полученном материале увеличивает количество клеток на исследуемых образцах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Гонтер В.Э.* Никелид титана. Медицинский материал нового поколения. – Томск: Изд-во МИЦ, 2006. – 296 с.
2. *Cook S.D., Georgette F.S., Skinner H.B., Haddad R.J.* Fatigue properties of carbon- and porous-coated Ti-6Al-4V-alloy // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1984. – V.18. – P. 497-512.
3. *Витязь П.А.* Пористые порошковые материалы и изделия из них. – Минск: Высшая школа, 1987. – 163 с.
4. *Амосов А.П.* Порошковая технология самораспространяющегося высокотемпературного синтеза материалов. – Учеб. пособие / Под науч. ред. В.Н. Анциферова. – М.: Машиностроение-1, 2007. – 567 с.
5. *Григорян А.С., Набиев Ф.Х., Головин Р.В.* Экспериментально-морфологическое исследование реакции костной ткани на имплантацию углеродсодержащих материалов с инициированной рентгеноконтрастностью // *Стоматология.* – 2005. – №2. – С. 4-9.
6. *Самсонов Г.В., Винницкий И.М.* Тугоплавкие соединения: Справочник. – М.: Металлургия, 1976. – 560 с.
7. *Ильин А.А., Колачев Б.А., Польшин И.С.* Титановые сплавы. Состав, структура, свойства: Справочник. – М.: ВИЛС-МАТИ, 2009. – 520 с.
8. *Камынина О.К.* Динамика газовой выделения и формирования макроструктуры продуктов в процессе СВС: Дис. ... канд. физ.-мат. наук: 01.04.17: Черноголовка, 2004. – 127 с.

Статья поступила в редакцию 9 октября 2011 г.

PRODUCTION OF BIOCOMPATIBLE POROUS MATERIALS BASED ON TITANIUM MONOBORID BY SHS

D.I. Andriyanov¹, A.P. Amosov¹, E.I. Latukhin¹, A.R. Samboruk¹, I.M. Bayrikov², A.E. Scherbovskih²

¹Samara State Technical University
244, Molodogvardeyskaya st., Samara, 443100

²Samara State Medical University
89, Chapayevskaya st., Samara, 443099

A method is presented for production biocompatible porous materials on the base titanium by SHS process using additives increasing the exothermicity of the initial charge. The microstructure, chemical and phase compositions are investigated, as well as the main characteristics of strength and porosity of the synthesized porous material. Results of investigation on the biocompatibility are show.

Keywords: *biocompatible, porosity, monoborid titanium, self-propagating high-temperature synthesis.*

Dmitriy I. Andriyanov, Postgraduate student.
Alexander P. Amosov (Dr. Sci. (Phys. & Math.)), Professor.
Evgeniy I. Latukhin (Ph.D. (Techn.)), Associate professor.
Anatoliy R. Samboruk (Dr. Sci. (Techn.)), Professor.
Ivan M. Bayrikov (Dr. Sci. (Med)), Professor.
Aleksey E. Scherbovskih, Intern.