

*На правах рукописи*



Зеличенко Елена Алексеевна

**РАЗРАБОТКА ЗАЩИТНЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ  
КЕРАМИЧЕСКИХ И ПОЛИМЕРНЫХ ПОКРЫТИЙ  
НА ПОВЕРХНОСТИ ТИТАНА**

Специальность: 05.17.02 – Технология редких, рассеянных и  
радиоактивных элементов

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Северск – 2011

Работа выполнена на кафедре «Химия и технология материалов современной энергетики» Северского технологического института НИЯУ «МИФИ»

**Научный руководитель:** доктор технических наук, профессор  
Гузеев Виталий Васильевич

**Официальные оппоненты:** доктор технических наук, профессор  
Островский Юрий Владимирович

доктор технических наук, профессор  
Козик Владимир Васильевич

**Ведущая организация:** Российский химико-технологический  
университет им. Д.И. Менделеева


Защита состоится «25» ноября 2011 года в 15<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДМ 212.130.11 при Северском технологическом институте ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» по адресу: 636036, г. Северск, Томская обл., пр. Коммунистический, 65, ауд. 213.

Т/ф: 8 (3823) 780-218; e-mail: Sofronov@ssti.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Северского технологического института НИЯУ «МИФИ».

Автореферат разослан «11» октября 2011 г.

Учёный секретарь диссертационного совета  
ДМ 212.130.11, д-р техн. наук, профессор

 В.Л. Софронов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Развитие медицинского материаловедения направлено на создание новых биоактивных материалов, способных заменить широко применяемые в клинической практике донорские костные ткани. Проблема состоит в поиске материала для имплантата. В идеальном случае материал должен быть совместим с тканью организма, и вступать в непосредственную связь с биологической системой организма и индуцировать процессы образования костной ткани.

Наибольший интерес в этой области представляют титан и сплавы на его основе. Высокая коррозионная стойкость и совместимость с биологическими тканями позволяют использовать их для изготовления искусственных протезов, суставов и дентальных имплантатов в травматологии и стоматологии.

На современном этапе наибольший интерес представляют имплантаты с химически модифицированной поверхностью, в частности защитным биоактивным покрытием. Данные покрытия должны отвечать жестким требованиям к фазовому и элементному составу, а также механическим и диэлектрическим свойствам. При этом в последнее время наряду с разработкой состава покрытий, их макро- и микроструктурой, все большее внимание уделяется морфологии поверхности. Доказано, что шероховатость поверхности оказывает существенное влияние на процессы формирования костных клеток на поверхности.

Костная ткань представляет собой композиционный материал с многоуровневой структурной организацией на основе ультрадисперсного карбонатсодержащего гидроксиапатита и коллагена.

В настоящее время перед медицинским материаловедением стоит задача получения материала такого химического и фазового состава, который обеспечил бы осуществление передовых методик лечения при проведении операций по восстановлению целостности поврежденной кости.

В качестве биоактивного материала для покрытий имплантатов служит, главным образом, гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  биологического или искусственного происхождения. Синтез гидроксиапатита (ГА) искусственного происхождения осуществляют преимущественно осаждением из водных растворов солей кальция гидрофосфатом аммония. Полученные аморфизированные труднофильтруемые осадки гидроксиапатита переменного

состава, в процессе сушки агломерируются, спекаются и требуют дополнительного измельчения, при этом полностью отсутствует микроэлементный состав биологической кости. Гидроксиапатит биологического происхождения получают, главным образом, обжигом костей крупного рогатого скота при температуре 1000–1200 °С (что приводит к структурно-фазовым изменениям) с последующим измельчением. Биологический гидроксиапатит сохраняет весь минеральный состав костной ткани. Указанные недостатки вызвали необходимость в разработке новой технологии биологического ГА.

Формирование покрытий на титане и его сплавах осуществляется различными методами, но наиболее технологичным и применяемым является микродуговой метод. Однако не удается получить биоактивные керамические покрытия на основе чистого гидроксиапатита с необходимой прочностью. Поэтому получение ультрадисперсного гидроксиапатита биологического происхождения, а также биоактивных керамических покрытий, с улучшенными механическими свойствами на титане и его сплавах, является задачей актуальной и востребованной.

**Цель работы.** Разработка защитных биосовместимых керамических и полимерных покрытий на поверхности титана.

Для достижения цели необходимо было решить следующие **задачи**:

- определить режимы и параметры низкотемпературной технологии ультрадисперсного биологического гидроксиапатита;
- установить зависимости морфологического, фазового и элементного состава кальцийфосфатных соединений от способа их выделения из костной ткани сельскохозяйственных животных, полученных низкотемпературным способом;
- подобрать составы электролитов и режимы микродугового формирования биоактивных покрытий на поверхности титана на основе биологического ультрадисперсного гидроксиапатита с улучшенными физико-механическими характеристиками;
- исследовать морфологический, фазовый и элементный состав полученных покрытий на титане;
- провести биологическую аттестацию биоматериалов: титан-кальцийфосфатного и титан-кальцийфосфат полимерного.

### **Научная новизна работы заключается в следующем:**

- впервые разработана технология получения на титане биоактивного кальцийфосфатного полимерного покрытия, обладающего способностью деформироваться без отслаивания от металлической подложки;
- определено влияние электрофизических параметров и состава электролита на физико-химические и механические свойства кальцийфосфатных покрытий на титане, сформированных методом микродугового оксидирования;
- установлено, что кальцийфосфатное покрытие, полученное на основе ультрадисперсного низкотемпературного ГА, сформировано из СаР глобул, размером до 150 мкм, фазовый состав на 70 % представлен кристаллической фазой (аморфная фаза соответствует химическому составу гидроксиапатита);
- установлено, что гидроксиапатит, полученный низкотемпературным способом, содержит микроэлементы, характерные для костной ткани со средним размером зерен 15 нм;
- определено, что наиболее близким по стехиометрическому соотношению  $\text{Ca/P} = 1,64$  и наибольшую площадь удельной поверхности  $S_{\text{уд}} = 76,925 \text{ м}^2/\text{г}$  имеет порошок, полученный деминерализацией 1 моль/л HCl.

Научная новизна подтверждается положительным решением по 2 заявкам на изобретения.

### **Практическая значимость работы:**

- разработана и используется низкотемпературная технология ГА биологического происхождения, в котором сохранен фазовый и микроэлементный состав натуральной кости;
- предложенные составы электролитов на основе ортофосфорной кислоты, природного полимера и ультрадисперсного биологического гидроксиапатита, применяются для получения биоактивных покрытий на титановых имплантатах, которые обладают высокой адгезией и способны к деформации без отслаивания от подложки;
- покрытия на титане, на основе ультрадисперсного биологического гидроксиапатита, обладающие высокой биологической активностью, рекомендованы к использованию в медицинской практике, на что имеются акты внедрения;

- разработана и принята к внедрению технологическая схема производства изготовления медицинских изделий из титана с покрытиями для травматологии.

**Достоверность научных результатов** обусловлена применением современного программного обеспечения для выполнения расчетов, использованием современных приборов и методов, сопоставлением полученных результатов с данными других исследований в области МДО и биокерамики.

**Положения, выносимые на защиту:**

- физико-химические закономерности и технологические основы получения гидроксиапатита низкотемпературным способом, позволяющие получать ультрадисперсные порошки с регулируемой дисперсностью и составом, максимально приближенным к составу костной ткани;

- влияние электрофизических параметров и состава электролита на физико-химические и механические свойства оксидных кальцийфосфатных покрытий на поверхности титана, сформированных микродуговым методом;

- технологические основы получения биоактивного кальцийфосфатного полимерного покрытия на титане, на основе биологического ультрадисперсного гидроксиапатита, полученного низкотемпературным способом.

**Личный вклад автора** состоит в формулировке научно-технической проблемы, выявлении важнейших направлений исследований, постановке и организации экспериментов, проведении исследований, создании лабораторной установки, обработке и изложении результатов исследований в виде отчетов, докладов, тезисов, статей, заявок на изобретения.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на региональных, всероссийских и международных конференциях и семинарах: V Ставеровские чтения (Красноярск, 2009); Th. 11th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics (Дюссельдорф, 2010); Th. 12th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics (Дюссельдорф, 2011); Международная научно-практическая конференция (Томск, 2010); Th. 10th summit of European Orthopaedic Research (Davos, 2010); Международная научно-техническая конференция (Пенза, 2010); Международный симпозиум и XI Международная конференция

(Усть - Каменногорск, 2010); XI Всероссийская научно-практическая конференция студентов и аспирантов (Томск, 2010).

По материалам диссертации опубликовано более 20 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Работа изложена на 145 страницах, содержит 53 рисунка, 34 таблицы, список цитируемой литературы состоит из 181 наименования.

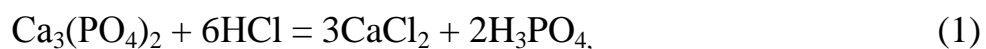
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследований, приведена научная новизна и практическая значимость работы.

**В первой главе** описаны основные характеристики формирования покрытий на металлах методами анодно-искрового и микродугового оксидирования металлов, описаны биоматериалы, применяемые в восстановительной медицине, а так же рассмотрены различные методы получения гидроксиапатита, являющегося основной неорганической составляющей костной ткани организма.

**Во второй главе** определены режимы и параметры низкотемпературной технологии биологического гидроксиапатита, а так же установлены зависимости морфологического, фазового и элементного состава кальцийфосфатных соединений от способа их выделения из костной ткани сельскохозяйственных животных, полученных низкотемпературным способом.

Краткий обзор методов получения гидроксиапатита показал, что основными задачами, которые следует решить, являются получение ГА с заданной мелкокристаллической структурой, соотношением Ca/P = 1,67 и наличием микроэлементов, содержащихся в биологической кости. Предложенный метод низкотемпературного получения ГА из биологического сырья, включает несколько стадий: декальцинирование костной ткани раствором HCl, осаждение гидроксиапатита раствором NH<sub>4</sub>OH, отделение осадка от маточного раствора, промывание на фильтре, сушку и измельчение.



Расчетные концентрации реакций осаждения и растворения показывают, что процесс сдвинут в сторону растворения и образования осадка.

В таблице 1 представлен элементный состав костной ткани и низкотемпературного биологического ГА, подтверждающий присутствие микроэлементов в полученном материале.

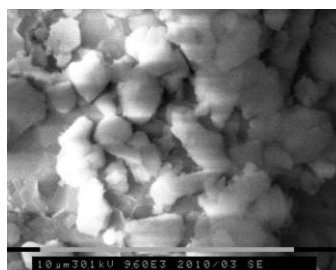
Таблица 1 – Результаты сравнения элементного анализа костного материала и низкотемпературного биологического ГА

	Ca <sup>2+</sup>	P <sup>5+</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	Na <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	K <sup>+</sup>	F <sup>-</sup>	Минерал/ в ткани	Sr <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>	Pb <sup>2+</sup>	Si <sup>4+</sup>
Костная ткань, % мас.	36,6	17,1	7,4	1,0	0,6	0,1	0,07	0,1	65-72	0,05	0,1	0,08	0,05
ГАбиол., % мас.	34,90	16,70	5,1	0,8	0,67	0,13	0,06	–	100	–	0,12	–	0,07

По результатам растровой электронной микроскопии (рисунок 1) образцы низкотемпературного гидроксиапатита представляют собой порошкообразную смесь агломератов размером до 400 мкм, состоящих из зерен размером около 15 нм. Гидроксиапатит, полученный термическим обжигом представлен частицами до 5 мкм с размером зерен до 50 нм.



а)



б)

Рисунок 1 – Микрофотографии: а) частиц фосфатного соединения, полученного растворением 1 моль/л HCl, увеличение 71,5; б) частиц ГА, полученного термическим обжигом, увеличение 9600

Исходя из понятия относительного пересыщения раствора, регулировали дисперсность получаемых порошков ГА, изменяя относительное пересыщение раствора: чем выше концентрация реагирующих веществ и скорость осаждения, тем меньше размеры получаемых частиц. Таким образом, мы можем регулировать дисперсность получаемых порошков ГА.

Гистограммы распределения частиц ГА по размерам (рисунок 2), полученные методом секущей по РЭМ изображениям, подтверждают, что



частицы ГА, полученные низкотемпературным способом, имеют значительно меньшие размеры, чем частицы ГА, полученного термическим обжигом.

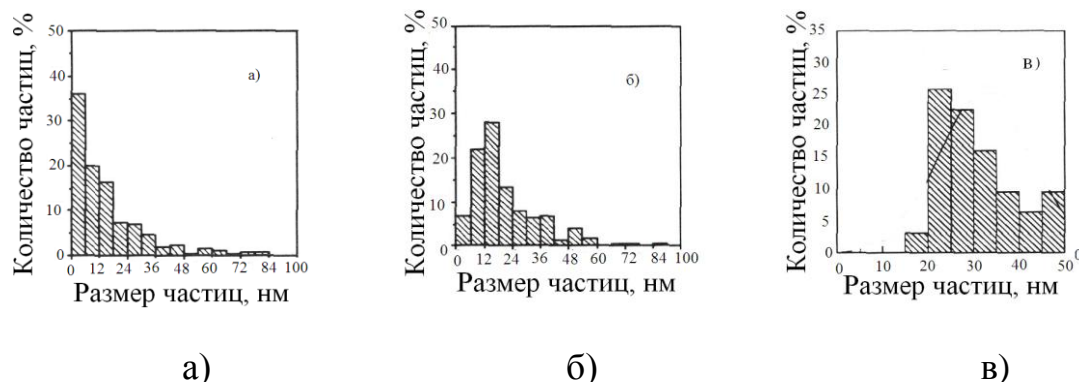


Рисунок 2 – Гистограммы распределения частиц гидроксиапатита по размерам: а) биологический ГА, деминерализованный 0,5 моль/л HCl; б) биологический ГА, деминерализованный 1 моль/л HCl; в) ГА, полученный термическим обжигом

По результатам элементного анализа (таблица 2) можно судить, что наиболее близкое к стехиометрическому соотношению Ca/P, равному 1,64, имеет порошок гидроксиапатита, полученный деминерализацией 1 моль/л HCl.

Таблица 2 – Результаты элементного анализа порошков гидроксиапатита

Элемент	Содержание элементов, ат. %			
	ГА, полученный деминерализацией 0,5 моль/л HCl	ГА, полученный деминерализацией 1 моль/л HCl	ГА, полученный деминерализацией 3,5 моль/л HCl	ГА, полученный термическим обжигом
O	67,05	65,08	61,71	64,27
P	14,26	13,22	10,78	13,96
Ca	18,69	21,7	20,28	21,77
Ca/P	1,31	1,64	1,88	1,56

На рисунке 3 представлено распределение площади удельной поверхности в образцах низкотемпературного ГА (1-6) и ГА (7), полученного термическим обжигом.

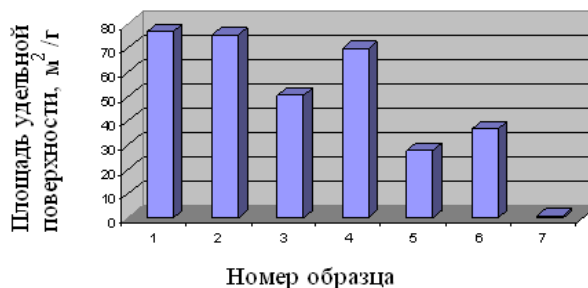


Рисунок 3 – Площадь удельной поверхности частиц ГА: 1, 2, 3, 4, 5, 6 – образцы ГА, полученные низкотемпературным способом; 7 – ГА, полученный термическим обжигом

По результатам рентгенофазового анализа (таблица 3) ГА, полученный низкотемпературным способом, представляет собой гетерофазную смесь гидроксиапатитов гексагональной и моноклинной модификаций и содержат 1 % аморфной фазы, а ГА, полученный термическим обжигом, на 100 % представлен кристаллической фазой.

Таблица 3 – Результаты рентгенофазового анализа порошков гидроксиапатита

Образец	Обнаруженные фазы	Содержание фаз, % об	Параметры решетки, Å
ГА, полученный деминерализацией 1 N HCl	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	89,4	a = 9,522 c = 6,875
	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	10,5	a = 9,519 b = 18,748 c = 6,850 $\beta = 120,66^\circ$
	$\text{Ca}(\text{HPO}_4)(\text{H}_2\text{O})$ - брушит	0,1	a = 6,389 b = 15,227 $\beta = 118,95^\circ$
	Аморфная	1	—
ГА, полученный термическим обжигом	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	99,7	a = 9,4016 c = 6,8797
	$\text{Ca}_{0,5}(\text{Ti}_2\text{P}_3\text{O}_{12})$	0,3	a = 8,375 c = 22,01

Низкотемпературная технология биологического ГА позволяет получать ультрадисперсные порошки с фазовым и элементным составом, близким составу костной ткани.

**В третьей главе** представлены результаты разработки технологии получения биоактивного кальцийфосфатного (CaP) покрытия на титане. Для получения биоактивных CaP покрытий на титане из низкотемпературного ГА методом МДО проведены исследования зависимости состава и свойств покрытия от состава электролита, напряжения и времени процесса. С этой целью исследованы пять электролитов, основные приведены в таблице 4. Элементный состав покрытий представлен в таблице 5.

Продолжительность формирования покрытий составляла – 100 с, 200 с, 300 с, 400 с, 500 с и 600 с.

Таблица 4 – Составы экспериментальных электролитов

Номер состава	Состав электролита	Концентрация	Примечание
1	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ГА	10 мл/л 100 г/л	неравномерное покрытие, слабая адгезия
2	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ГА	15 мл/л 100 г/л	равномерное покрытие и оптимальная адгезия
3	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ГА	20 мл/л 150 г/л	очень слабая адгезия

Таблица 5 – Элементный состав экспериментальных покрытий

Номер образца	Элементный состав экспериментальных покрытий, % мас.							
	Ti	P	Ca	K	Al	Na	Fe	Cl
1	64,209	25,9	8,41	0,26	0,55	0,37	0,12	0,181
2	61,818	28,26	8,45	0,451	0,538	0,261	0,105	0,117
3	54,613	27,7	16,15	0,4	0,581	0,283	0,119	0,154
4	50,721	29,208	18,15	0,66	0,676	0,329	0,134	0,122
5	48,846	32,04	17,46	0,61	0,495	0,311	0,128	0,11

Как показывает анализ данных, представленных в таблицах 4 и 5, равномерное покрытие формируется в электролите следующего состава: H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> – 15 г/л, ГА – 100 г/л.

Согласно графику, представленному на рисунке 3, существует предельное содержание кальция в микродуговых CaP покрытиях.

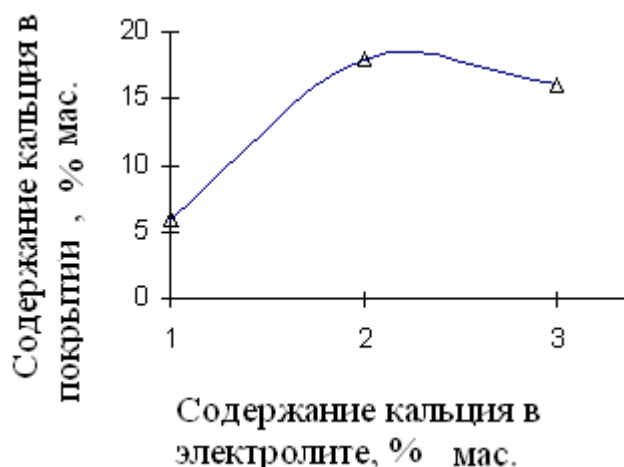


Рисунок 4 – Зависимость содержания кальция в покрытиях от содержания кальция в электролитах

Из рисунков 5 и 6 следует, что через 400 с формирования покрытия плотность тока падает, а сам процесс начинается с U = 130 В при плотности

тока  $4 \text{ mA/cm}^2$ . Вероятно, это связано с изменением строения слоя электрод-раствор и возможностью образования на поверхности электрода слоя с низкой электропроводностью.

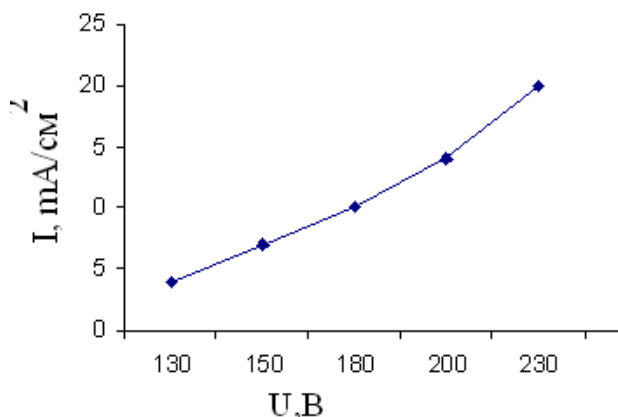


Рисунок 5 – Зависимость плотности тока от напряжения микродугового процесса

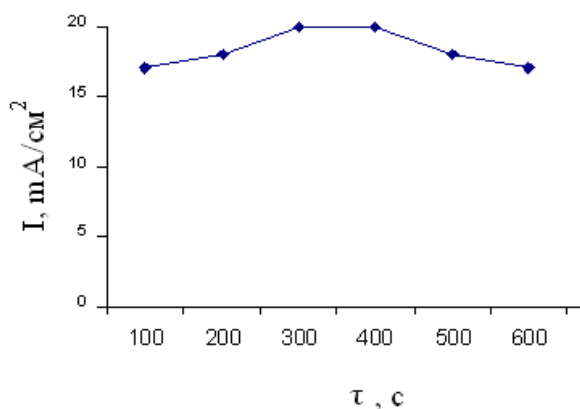
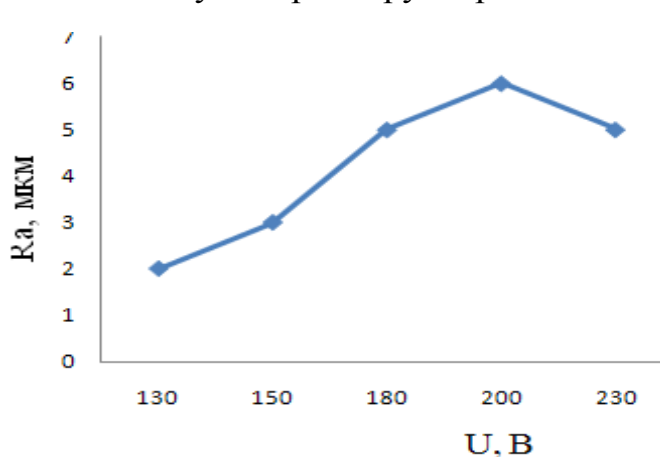
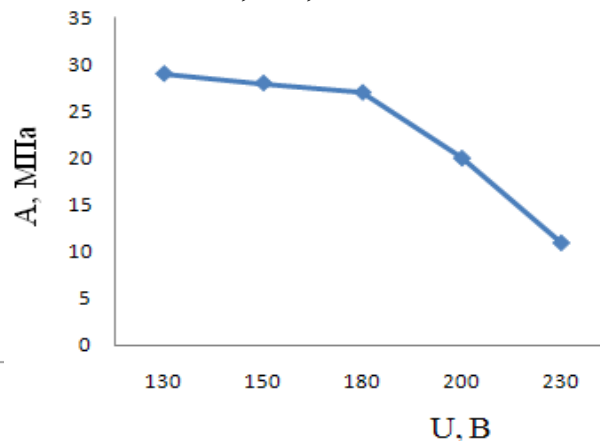


Рисунок 6 – Зависимость плотности тока от времени оксидирования при  $U = 230 \text{ В}$

С увеличением толщины покрытия адгезия к подложке падает до 10–15 МПа (рисунок 7), что недостаточно для их практического применения. Для того, чтобы покрытие не отслаивалось при его эксплуатации, величина адгезии должна быть не менее 20 МПа. Такая адгезия покрытия к подложке соответствует параметру шероховатости в диапазоне 1,8–5,2 мкм.



а)



б)

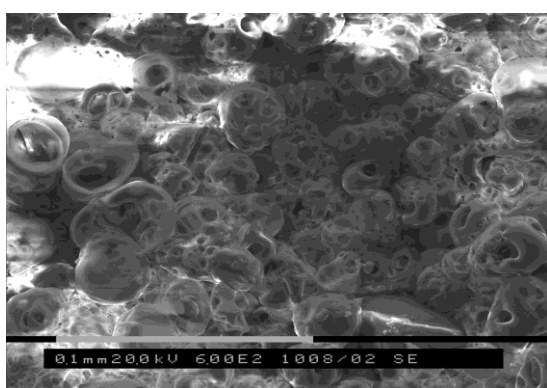
Рисунок 7 – Зависимость: а) шероховатости; б) адгезионной прочности к титановой подложке от напряжения микродугового оксидирования

Результаты исследований показали, что с увеличением напряжения процесса оксидирования до 200 В происходит практически линейный рост толщины покрытия, что говорит о возрастании интенсивности воздействия тока на поверхность подложки. Свыше 200 В – масса и размеры сферолитов

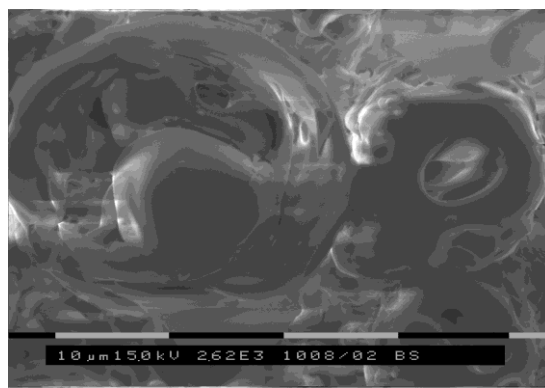
уменьшаются, что, вероятно, говорит о разрушении покрытия. Общая же пористость покрытия на титане с ростом напряжения не меняется.

Таким образом, выбраны оптимальные условия для формирования СаР покрытия на титане, а именно, состав электролита – 15 мл/л  $H_3PO_4$  и 100 г/л ГА, время формирования покрытия 6–7 минут и напряжение до 200 В.

Согласно микрофотографиям (рисунок 8), покрытие формируется из СаР глобул размером до 150 мкм и состоит из сферолитоподобных кристаллов, образующих микрорельеф поверхности покрытия с размером пор от 5 до 100 мкм. Изолированные поры локализируются в сферолитах, сквозные поры располагаются на границах сферолитов.

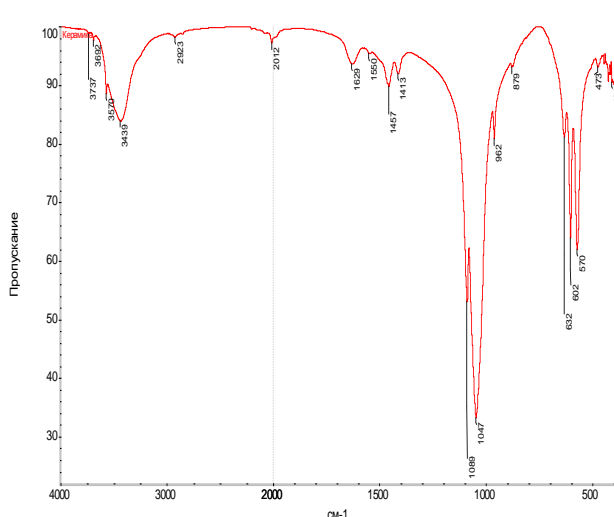


а)



б)

Рисунок 8 – Микрофотографии СаР покрытия при разных увеличениях а) рельеф поверхности покрытия при увеличении 600; б) рельеф поверхности покрытия при увеличении 2620



По полученным ИК-спектрам СаР покрытия (рисунок 9) можно сделать следующие выводы: пик -ОН групп располагается при  $3570\text{ см}^{-1}$ , а поглощающие пики группы Н–О–Н при  $1629\text{ см}^{-1}$ . Пики поглощений тетраэдральной ортофосфатной группы наблюдается при 962, 1047, 632 и  $570\text{ см}^{-1}$ . Карбонатные пики поглощения видны при 1457 и  $1413\text{ см}^{-1}$ .

Рисунок 9 – ИК-спектр СаР покрытия

Исследование фазового состава, представленного в таблице 6, показало, что покрытие имеет типичные апатитовые пики с кристалличностью около 66,3 % и примесью аморфной фазы (30 %). В составе аморфной фазы присутствуют: двойной фосфат титана-кальция  $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_6$ , пирофосфат титана  $\text{TiP}_2\text{O}_7$ , титанат кальция  $\text{CaTiO}_3$ , гидрофосфат  $\text{Ca}_2\text{H}(\text{PO}_4)$  и дигидрофосфат кальция  $\text{CaH}_2(\text{PO}_4)_2$ .

Таблица 6 – Фазовый состав кальцийфосфатного покрытия

Образец	Обнаруженные фазы	Содержание фаз, % об	Параметры решетки, Å	Размер области когерентного рассеяния частиц, нм
СаР покрытие	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	66,3	$a = 9,4083$ $c = 6,8777$	300
	Ti	1,5	$a = 2,9354$ $c = 4,6571$	16
	$\text{TiO}_2$ – брукит	2,2	$a = 9,1139$ $b = 5,4729$ $c = 5,1679$	9
	Аморфная	30	–	–

В таблице 7 представлены прочностные характеристики титана с СаР покрытием, которые указывают на то, что формируемая поверхность не снижает механической прочности подложки.

Таблица 7 - Прочностные характеристики подложки из сплава титана ВТ1-0 с микродуговым кальцийфосфатным покрытием

Температура	Материал	Предел прочности при сжатии, $\sigma$ , МПа	Деформация разрушения, $\epsilon_{pl}$ , %
20 °С	титан	460	28
	титан с кальций фосфатным покрытием	480	30
200 °С	титан	450	20
	титан с кальций фосфатным покрытием	490	18

Подложки из титана с микродуговым СаР покрытием во время испытаний отстояли  $10^6$  циклов при нагрузках более чем в 10 раз превышающих нагрузки, при которых работают имплантаты в организме, что говорит об их высоких прочностных свойствах. Так, костная ткань выдерживает  $10^6$  циклов при

амплитуде нагружения 35 МПа, в то время как образцы испытывались при амплитуде напряжения 500 МПа.

**В четвертой главе** приведены результаты разработки технологии композиционного покрытия на титане, обладающего деформативными свойствами на основе низкотемпературного ГА и полимера.

Стремление улучшить механические характеристики СаР – керамики привело к созданию композиционных материалов на основе фосфатов кальция и различных полимеров. В состав СаР электролита был введен природный биополимер – хитозан. Этот поликатионный биополимер получается посредством щелочного деацетилирования хитина, который является основным компонентом экзоскелета различных ракообразных, например креветок.

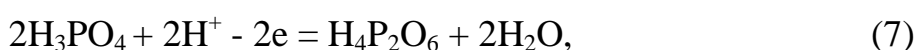
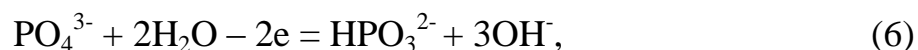
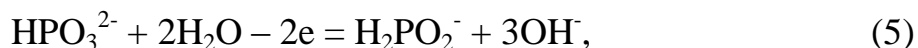
Молекула хитозана содержит большое количество свободных аминогрупп, что позволяет ей, связывая ионы водорода, приобретать избыточный положительный заряд. Благодаря этому хитозан проявляет свойства хорошего катионита. Но в своем составе хитозан имеет и функциональные группы ОН, поэтому в ряде случаев он может выступать в роли анионита. Поэтому в присутствии полимера СаР покрытие может быть сформировано на металлической подложке как на катоде, так и на аноде. Скорость осаждения, состав покрытий и объем осажденных частиц кальцийфосфата и хитозана зависят от величины заряда и соотношения их концентраций в водной среде.

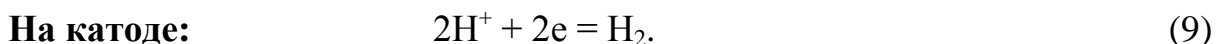
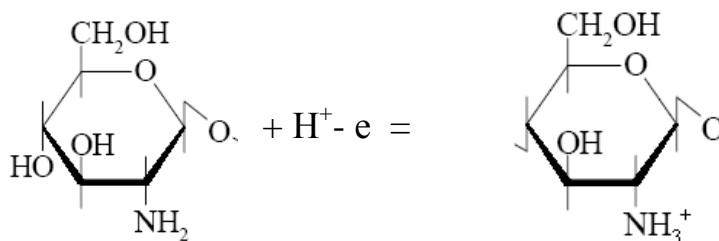
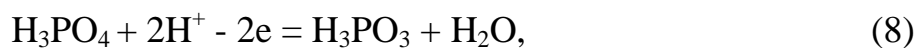
Для получения деформативного СаР покрытия за основу был взят состав электролита, описанный выше. В качестве полимера использовали хитозан со степенью деацетилирования 85 %. Его добавляли в электролит для получения раствора, содержащего 0,5; 1,0; 1,25; 2 и 5 г/л полимера.

Микродуговое окисление проводили при напряжениях 200 В, 250 В, 300 В, 350 В и 375 В. Напряжение поднималось со скоростью нарастания 3 В/с. Продолжительность формирования покрытий составляла 100 с, 200 с, 300 с, 400 с, 500 с. Остальные электрофизические параметры оставили прежними.

Упрощенная модель происходящих электрохимических электродных процессов можно представить следующим образом.

**На аноде:**





Согласно данным, приведенным в таблице 8, лучшими деформативными и адгезивными свойствами обладает электролит с концентрацией полимера 2 г/л. Этот состав взят в качестве основного.

Таблица 8 – Экспериментальные составы электролитов при разных режимах

Номер состава	Электролит		Режим		Результат
	Состав	Концентрация, г/л	Напряжение, В	Время, с	
1	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ГА полимер	15 мл/л 100 1,5	200	100	Покрытия при деформации отслаиваются
			300	200	
			375	300	
			400	400	
			500	500	
2	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ГА полимер	15 мл/л 100 2,5	200	100	Покрытия равномерное, способное деформироваться
			300	200	
			375	300	
			400	400	
			500	500	
3	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ГА полимер	15 мл/л 100 5,0	200	100	Покрытие рыхлое, мягкое с удовлетворительной адгезией
			300	200	
			375	300	
			400	400	
			500	500	

В результате проведенных исследований установлено, что появление микродуговых разрядов, приводящих к формированию покрытия, происходит при начальном значении напряжения микродугового процесса 200 В и при плотности тока 18 мА/см<sup>2</sup>.



Толщина покрытия с увеличением напряжения до 375 В плавно возрастает, а затем она начинает уменьшаться, что можно объяснить изменением структуры покрытия (таблица 9). Установлено, что при увеличении напряжения до 375 В пористость полимерного покрытия плавно увеличивается, а после 375 В – резко уменьшается. Происходит сглаживание поверхности за счет окутывания хитозаном глобул фосфатов кальция.

Таблица 9 – Зависимости толщины и пористости Са-Р/полимерного покрытия от напряжения процесса

Напряжение, В	200	300	375	400
Толщина покрытия, мкм	5	14	40	36
Пористость, %	20	23	30	15

Согласно рисунку 10, при повышении напряжения выше 375 В температура электролита начинает резко возрастать, что приводит к появлению трещин в самом покрытии.

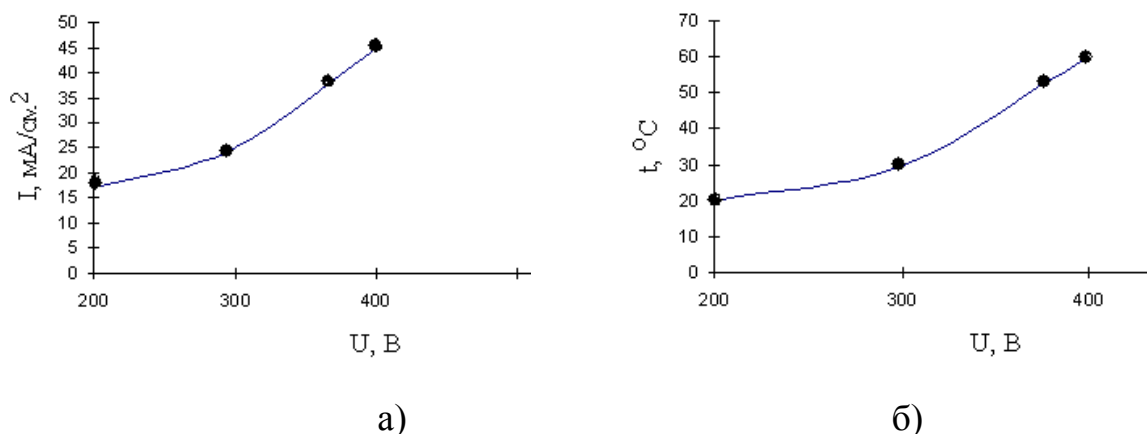


Рисунок 10 – Зависимость: а) плотности тока; б) температуры электролита от напряжения микродугового процесса

Так, в течение первых 400–500 с микродугового процесса толщина покрытия на титане достигает 40–45 мкм при температуре электролита 35–50 °С, но при дальнейшем росте напряжения электролит нагревается выше 60 °С структура покрытия разрушается.

Из таблицы 10 видно, что с увеличением концентрации хитозана в растворе электролита уменьшаются толщина и шероховатость покрытия.

Таблица 10 – Зависимость толщины покрытия и шероховатости поверхности от концентрации полимера в электролите (n = 5)

Концентрация хитозана в растворе электролита, г/л	1	1,25	2	5
Толщина покрытия, мкм	65 ± 3	50 ± 2	40 ± 2	30 ± 2
Шероховатость поверхности, мкм	5,5 ± 0,2	3,7 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,0 ± 0,1

Таким образом, качественное Са-Р/полимерное покрытие формируется при соблюдении следующих параметров процесса (таблица 11).

Таблица 11 – Условия получения композитного Са-Р/полимерного покрытия

Условия нанесения	
Температура, °С	40–55
Время, с	300–400
рН раствора электролита	1,8–2,0
Напряжение, В	300–375
Состав электролита	Н <sub>3</sub> РO <sub>4</sub> - 15 мл/л, ГА - 100 г/л, полимер - 2 г/л

Результаты РЭМ (рисунок 11) показали, что полимерное покрытие формируется из изолированных пор сферической формы с размерами до 20 мкм. Поры имеют замкнутый характер и развитую пространственную структуру. Микропоры характеризуются развитой внутренней поверхностью со сквозными порами, доходящими до металлической подложки. Происходит равномерное распределение хитозана и гидроксиапатита в образующемся композитном материале.



а)

б)

в)

Рисунок 11 - Микрофотографии полимерного покрытия: а) рельеф поверхности покрытия, увеличение 600; б) рельеф поверхности покрытия, увеличение 3000; в) рельеф поверхности в поре, увеличение 8050

По данным рентгенофазового анализа (таблица 12) покрытие представлено смесью аморфизированной фазы и наноразмерной моноклинной структуры.

Добавление полимера приводит к уменьшению содержания кристаллической апатитовой фазы до 10 % и увеличению содержания аморфной до 90 %. В данном случае полимер – хитозан проявляет себя одновременно как поверхностно – активное вещество, выступая в качестве лиганда, так и принимает активное участие в формировании покрытия. Полученное покрытие на 90 % находится в рентгеноаморфном состоянии и при взаимодействии с биологической средой характеризуется высокой скоростью растворения.

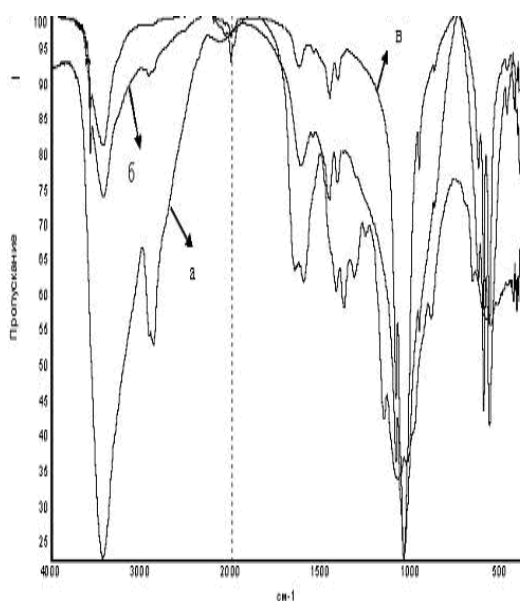
Таблица 12 – Рентгенофазовый состав композитного покрытия

Образец	Обнаруженные фазы	Содержание фаз, об %	Параметры решетки, Å	Размер области когерентного рассеяния частиц, нм
Композитное полимерное покрытие	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	10	$a = 9,550$ $b = 18,748$ $c = 6,890$ $\beta = 120,98$	37
	аморфная	90	-	-

Содержание кальция и фосфора в полимерном покрытие меньше, чем в СаР покрытии. Это объясняется присутствием полимера (таблица 13).

Таблица 13 – Элементный анализ композитного Са-Р/полимерного покрытия

Элемент	Ti	P	Ca	Al	Na	Fe	Cl	K
Содержание, % мас.	53,72	28,49	16,50	0,68	0,33	0,13	0,12	0,05



ИК-спектр Са-Р/полимерного композитного покрытия на титане (рисунок 12) демонстрирует все характеристические полосы поглощения для гидроксиапатита и хитозана. Поскольку в спектре композита не наблюдается сдвига полос поглощения, то можно говорить о том, что химических связей между хитозаном и гидроксиапатитом не образуется, т. е. они соединены механическим образом.

Рисунок 12 – ИК - спектры: а) хитозана; б) ГА; в) Са-Р/полимерного композита

Согласно диаграмме распределения структурных элементов (сферолитов и пор) по размерам (рисунок 13) можно сделать вывод, что средний диаметр пор 5–6 нм, а средний диаметр сферолитов находится в пределах 35–40 нм.

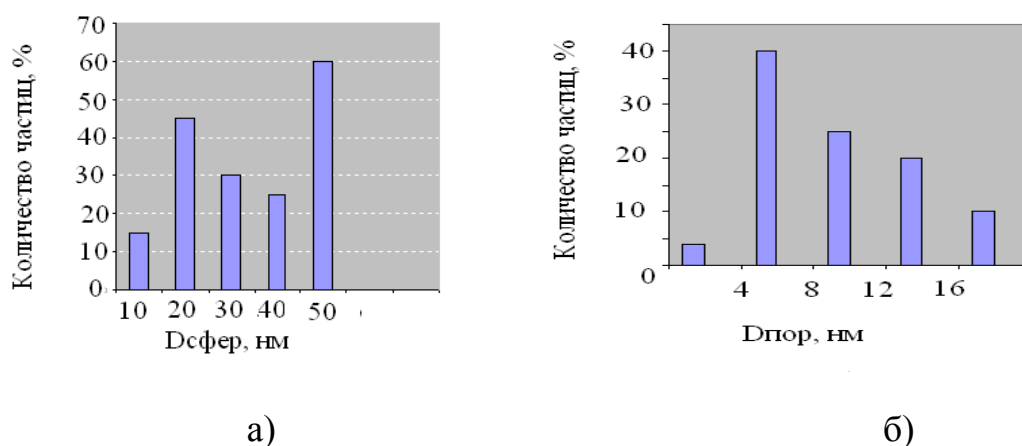


Рисунок 13 – Диаграмма распределения структурных элементов:  
а) сферолитов; б) пор по размерам для Ca-P/полимерного покрытия

Определение деформативных свойств и прочности покрытия, нанесенного на металлическую пластину, проводили на приборе «Изгиб» по методу ГОСТ 6806-73. Исследования показали, что композитное покрытие не отслаивается при изгибании подложки на угол более 90°.

**В пятой главе** приведены результаты биологической аттестации полученных материалов.

Основополагающим фактором успешного применения любого материала является предварительное тестирование в условиях *in vitro* и *in vivo*. Биологическое тестирование покрытий было проведено на базе ЦНИЛ СибГМУ г. Томска.

Для испытаний использованы образцы титановых материалов с CaP и Ca-P/полимерным покрытием (таблица 14), прошедшие предстерилизационную обработку, дезинфекцию и стерилизация в соответствии с ГОСТ 42-21-2-85.

Таблица 14 – Результаты испытаний образцов покрытий на цитотоксичность *in vitro*

Образец	Количество погибших клеток, %	Уровень статистических различий с контролем
Контроль среды (без экстракта)	10,8	
BT1-0	11,3	P<0,05
CaP	9,1	P<0,05
Ca-P/полимер	10,9	P<0,05

Полученные результаты испытаний, представленные в таблице 15, позволяют сделать вывод, что все материалы являются нетоксичными и показали отсутствие местнораздражающего, сенсibiliзирующего, общетоксического и мутагенного действия.

Таблица 15 – Результаты испытаний образцов покрытий на цитотоксичность *in vivo* (n = 5)

Образец	Воспаление	Нагноение	Сцепление имплантатов с подкожной клетчаткой, МПа	Инкапсуляция имплантата
BT1-0	0	0	20	+ -
CaP	0	0	20	-
Ca-P/полимер	0	0	18	-

Согласно проведенным биологическим тестам, CaP и Ca-P/полимерные покрытия обладают благоприятными биологическими параметрами для использования в восстановительной медицине. Они способствуют прикреплению костномозговых клеток, их перерождению в костную ткань и не вызывают нежелательных местных реакций.

Доклинические испытания показали, что сроки восстановления целостности поврежденной кости сокращаются на 2–4 месяца.

CaP, Ca-P/полимерные покрытия на титане, а так же низкотемпературный ГА благодаря своей биологической активности, рекомендованы для применения в медицине.

## ВЫВОДЫ

1 Определены режимы и параметры низкотемпературной технологии биологического гидроксиапатита. Установлено, что низкотемпературная технология биологического гидроксиапатита позволяет синтезировать ультрадисперсные порошки (средний размер зерен составляет 15 нм), которые по фазовому, элементному и морфологическому составу практически идентичны составу естественного костного минерала. Способ обеспечивает возможность регулирования гранулометрического и фазового состава полученных материалов.

2 Наиболее близким по стехиометрическому соотношению  $Ca/P = 1,64$  и наибольшую площадь удельной поверхности  $S_{уд} = 76,925 \text{ м}^2/\text{г}$  имеет порошок, полученный деминерализацией 1 моль/л раствором HCl.

3 Установлено, что формирование на титане методом микродугового оксидирования биоактивных кальцийфосфатных покрытий с заданными характеристиками, наиболее эффективно способствующими формированию костной ткани, происходит за 6–7 минут при напряжении 200 В. Кальцийфосфатные покрытия, полученные на основе ультрадисперсного низкотемпературного гидроксиапатита, сформированы из кальцийфосфатных глобул размером до 150 мкм, фазовый состав на 70 % представлен кристаллической фазой (аморфная фаза соответствует химическому составу гидроксиапатита).

4 В процессе исследования влияния электрофизических параметров микродугового формирования покрытий на их физико-механические характеристики выявлены линейные зависимости роста толщины, массы и шероховатости, а так же размеров структурных элементов – сферолитов и пор от напряжения. Определено, что общая пористость покрытий не меняется с ростом напряжения.

5 Разработана и принята к внедрению технология деформативного кальцийфосфат полимерного покрытия на титане. Установлено, что добавление природного полимера – хитозана в кальцийфосфатный электролит позволяет сформировать методом микродугового оксидирования композитное покрытие, способное деформироваться более чем на 90° без отслаивания от подложки.

6 Определено, что введение в состав электролита полимера, приводит к увеличению содержания аморфной фазы до 90 %, что улучшает деформативные свойства покрытия. Толщина покрытия не превышает 40–45 мкм.

7 Методом ИК - спектрометрического анализа установлено, что в спектре кальцийфосфат полимерного покрытия на титане не наблюдается сдвига полос поглощения, т. е. химических связей между хитозаном и гидроксиапатитом не образуется, они соединены механически.

8 Микродуговые кальцийфосфатное и кальцийфосфат полимерное покрытия на поверхности титана, сформированные в электролите на основе ортофосфорной кислоты, биологического низкотемпературного гидроксиапатита и биополимера, обладают высокой биологической активностью и способствуют формированию костной ткани.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

- 1 Popkov A.V., Druzhinina T.V., Kamenchuk Y.A., Guzeev V.V., Zelichenko E.A., Maslyuck A.I. Changes in topography of Ca-P coating on implants in the time of treatment of orthopaedic and traumatologic patients // Th. 18th summit of European Orthopaedic Research. – Davos. Switzerland. 2010. P. 0029.
- 2 Zelichenko E.A., Kamenchuk Y.A., Druzhinina T.V., Popkov A.V., Guzeev V.V., Shashkin A. B., Rogozhkina Yu.I. The influence of bioactive Ca-P coatings on reparative bone tissue regeneration // Th. 12th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamentals and Clinical Applications. - Düsseldorf. 2011. P. 0043.
- 3 Зеличенко Е.А., Каменчук Я.А., Гузеев В.В. и др. Получение и исследование биологического наногидроксиапатита для биомедицины. Тезисы докладов V Ставеровские чтения: Труды Всероссийской научно-технической конференции с международным участием. «Ультрадисперсные порошки, наноструктуры, материалы: получение, свойства, применение». Под ред. В.Е. Редькина. - Красноярск: ИПК СФУ, 2009. С. 426–428.
- 4 Зеличенко Е.А., Каменчук Я.А., Гузеев В.В., Семичев Е.В. Композитное кальций-фосфат-хитозановое покрытие на основе нанодисперсного порошка гидроксиапатита для биомедицины // Материалы международной научно-практической конференции: «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине». - Томск. 2010. С. 37–42.
- 5 Зеличенко Е.А., Каменчук Я. А., Гузеев В.В. Защитное композитное керамическое покрытие на поверхности металла // Материалы международной научно-технической конференции «Композиционные строительные материалы. Теория и практика». – Пенза. 2010. С. 61–63.
- 6 Каменчук Я.А., Зеличенко Е.А., Дружинина Т.В., Гузеев В.В. и др. Многоуровневое Са-Р покрытие для остеосинтеза и исследование его свойств при лечении переломов длинных трубчатых костей // Биотехнология. 2010. № 5, С. 89–96.
- 7 Zelichenko E.A., Kamenchuk Y.A., Karlov A.V, Shashkin A.B. Influence of chitosan additions on osteogenic properties of calcium phosphate coating obtained by means of micro arc oxidation // Th. 11th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamentals and Clinical Applications. Düsseldorf. 2010. P.131

- 8 Зеличенко Е.А., Каменчук Я.А., Гузеев В.В. и др. Биоактивная керамика для ортопедии и травматологии // Материалы конференции Молодых атомщиков Сибири. – Томск. 2010 г., С. 57–59.
- 9 Зеличенко Е.А., Гузеев В.В., Каменчук Я.А., Аброськин А.И. Пластичная керамика как защитное покрытие металлических поверхностей // Материалы международного симпозиума «Наноматериалы для защиты промышленных и подземных конструкций» и XI Международной конференции «Физика твердого тела». – Усть – Каменногорск. 2010 г., С. 25–28.
- 10 Зеличенко Е.А., Каменчук Я.А., Гузеев В.В., Композиционное покрытие для защиты металлических поверхностей // Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов: «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. 2010 г., С. 57–58.
- 11 Зеличенко Е.А., Каменчук Я.А., Гузеев В.В. и др. Сравнительный анализ свойств кальцийфосфатных и композитных кальцийфосфатных хитозановых покрытий, получаемых методом электрохимического осаждения // Перспективные материалы. 2009. № 6, С. 66–70.
- 12 Зеличенко Е.А., Каменчук Я.А., Гузеев В.В. Определение физико-химических характеристик и биоактивности *in vitro* композитного Са-Р/хитозанового покрытия, полученного методом электрохимического осаждения // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – № 5. С. 577–582.
- 13 Положительное решение по заявке на изобретение № 2010133559. Способ получения гидроксиапатита из костной ткани сельскохозяйственных животных. Гузеев В.В., Каменчук Я.А., Зеличенко Е.А., Маслюк А.И. от 10.08.2010 г.
- 14 Положительное решение по заявке на изобретение № 2011109989. Устройство для спондилодеза. Макаров А.Б., Сергеев С.С., Гузеев В.В., Зеличенко Е.А., Каменчук Я.А.

Подписано к печати 11.10.2011 г.  
Формат бумаги 60×84/16. Бумага ксероксная.  
Тираж 100 экз. Заказ № 119. Цена свободная.  
Изд. СТИ НИЯУ МИФИ. Лицензия ИД № 00407 от 09.02.2004 г.  
636036, г. Северск, пр. Коммунистический, 65  
Отпечатано в СТИ НИЯУ МИФИ.