

На правах рукописи



КОНУШКИН СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИОННОГО
МАТЕРИАЛА «ОСНОВА ТI-NB-TA – БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ
ПОЛИМЕР»**

05.16.06 - Порошковая металлургия и композиционные материалы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Москва – 2021

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

В настоящее время имплантаты применяются при лечении большого круга заболеваний. Так, потребность в использовании медицинских изделий типа стент в развитых странах составляет сотни тысяч операций ежегодно. В связи с этим разработка новых материалов для имплантатов, особенно в свете развития адресной медицины, весьма актуально. Материалы для имплантатов должны удовлетворять целому комплексу требований, по биомеханической и биохимической совместимости с тканями человеческого организма. В частности, для согласованной работы имплантата в организме человека материал имплантата должен обладать низким значением модуля упругости (модуля Юнга), максимально близко соответствующим значениям для тканей человеческого организма. С другой стороны, значения других механических характеристик материала имплантата должны превышать величину механических характеристик тканей организма в месте установки имплантата для обеспечения длительной эксплуатации, сопоставимой с продолжительностью жизни.

Используемые в настоящее время материалы для медицинских имплантатов, к сожалению, не обладают всей необходимой совокупностью эксплуатационных свойств. Например, для изготовления основы металлического стента применяют никелид титана, сталь 316L, сплавы кобальта, сплав титана Ti-6Al-4V, тантал, сплавы магния. Оптимальным сочетанием низкого модуля упругости и механических свойств на данный момент обладает никелид титана, однако содержащийся в нем никель может выходить в человеческий организм и вызывать очень нежелательные реакции. В связи с этим необходима разработка материала, который имел бы лучшую по сравнению с никелидом титана (и другими используемыми в настоящее время сплавами) биохимическую совместимость, высокие механические характеристики и низкое значение модуля упругости, совпадающее со значениями модуля для тканей человеческого организма.

В качестве материала-альтернативы никелиду титана предлагается использовать сплавы на основе Ti с Nb и Ta. Ниобий обладает отличной коррозионной стойкостью, хорошей биосовместимостью и остеогенезом как один из пяти элементов, которые не вызывают неблагоприятных реакций тканей. Кроме того, Nb является сильным β -стабилизатором в сплавах Ti и потенциальным материалом для замены твердых тканей, способствуя уменьшению модуля упругости. Тантал хорошо известен как один из

наиболее перспективных металлических биоматериалов благодаря его исключительной биосовместимости *in vitro/in vivo* и хорошей коррозионной стойкости и используется, в частности, в качестве заменителя костного трансплантата в хирургии позвоночника, эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов и т.д. По литературным данным сплавы системы Ti-Nb-Ta обладают низким модулем Юнга и могут проявлять эффект сверхупругости и эффект запаздывания.

Другим важным требованием к имплантату, является его возможность служить также системой адресной доставки лекарственных средств для предотвращения послеоперационных осложнений. В связи с этим предлагается разработать композиционный материал на основе создаваемых сплавов системы Ti-Nb-Ta и композиционного покрытия из биodeградируемого нейтрального для человека полимера, содержащего частицы лекарственных препаратов.

Таким образом, создание нового композиционного материала, обеспечивающего имплантатам, в т.ч. стентам, лучшую биомеханическую и биохимическую совместимость, повышенный срок эксплуатации в человеческом организме и возможность адресной доставки лекарственных средств для предотвращения послеоперационных осложнений, несомненно, является очень актуальной задачей.

Настоящая диссертационная работа выполнена в рамках плановой бюджетной тематики ИМЕТ РАН (тема 45.7), а также в рамках двух ФЦП Минобрнауки (Соглашение № 14.604.21.0196 от 26 сентября 2017 г. и Соглашение № 075-15-2019-1846 от 03.12.2019).

Целью работы является разработка состава и технологии получения нового композиционного материала в виде основы из проволоки сплавов системы Ti-Nb-Ta с композиционным биodeградируемым покрытием из полилактида, содержащего частицы антибиотиков (линкомицина, цефотаксима или гентамицина) с улучшенной биомеханической и биохимической совместимостью и возможностью адресной доставки лекарственных средств.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Разработка материала основы – новых сплавов системы Ti-Nb-Ta, обладающих высоким комплексом механических характеристик и биомеханической совместимостью, превосходящей применяемые в настоящее время материалы.

2. Разработка технологии получения из сплавов Ti-Nb-Ta пластин толщиной 1 мм и проволоки диаметром 280 мкм, которые могут использоваться для создания имплантатов.

3. Разработка композиционного материала на основе биodeградируемого полимера полилактида, содержащего частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин), который может служить средством адресной доставки лекарственных препаратов, а также технологии его получения.

4. Разработка технологии получения композиционного материала «проволока диаметром 280 мкм из сплава Ti-Nb-Ta с композиционным покрытием из полилактида, содержащего частицы антибиотиков», который является перспективным для применения в имплантатах за счет сочетания высоких механических свойств, биомеханической и биохимической совместимости с тканями человека с функцией адресной доставки лекарств, обеспечиваемой композиционным покрытием.

Научная новизна.

1. Выявлены основные закономерности влияния режимов термообработки на структуру, в т.ч. размер зерен, и механические свойства сплавов Ti-Nb-Ta в неизученной области концентрации ниобия; обнаружено существенное понижение температуры нагрева под закалку до 800°C (и соответственно температуры начала рекристаллизации сплава до «взрывного» роста размеров зерен) в отличие от 950°C, свойственных другим сверхупругим титановым сплавам согласно литературным данным.

2. Уточнен диапазон концентрации бета-стабилизаторов, необходимой для проявления эффекта сверхупругости, т.е. образования и долговременного существования α'' -фазы в титановом сплаве и наличия стабильного фазового превращения $\alpha'' \leftrightarrow \beta$ в заданных условиях.

3. Выявлены закономерности фазовых превращений и сопутствующих механических характеристик в зависимости от термического воздействия (в области 400-800°C) для новых исследуемых составов системы Ti-Nb-Ta и зафиксировано проявление фаз (α) α' -Ti, α'' -Ti, β -Ti и ω -Ti в зависимости от состава и режима термического воздействия в изучаемом диапазоне составов системы Ti-Nb-Ta.

4. Изучены кинетические зависимости выхода лекарственных средств из полимерной композиции и биосовместимость разрабатываемых материалов. Показано, что активно выход лекарственных средств происходил в первые сутки выдержки, затем

скорость падала, при этом скорость выхода зависит от параметров среды организма. При исследованиях рН варьировалась от 5,3 до 9,0.

5. Изложены оптимизированные стадии (электро-дуговая вакуумная плавка, прокатка, ротационная ковка, волочение, промежуточные и стабилизирующая термообработка, формование литьем полимеров) и технологические параметры (число переплавов, масса шихты, длительность и температура подогрева, закалки, смазка, степень деформации, последовательность диаметров фильер, соотношение реагентов и т.д.) формирования многослойных композитных структур.

Практическая ценность.

1. Исследовано влияние параметров выплавки (сила тока, напряжение, давление инертной среды, количество переплавов) слитков сплава Ti-(15, 20 и 25)Nb-5Ta (ат. %) на структуру и механические свойства. Определено, что для получения гомогенных бездефектных слитков массой 30 г требуется не менее 7 переплавов при силе тока 400-500 А. Давление инертной среды при плавке может повышаться от 0,4 до 1 атм, напряжение составляет 25-30 В. Показано, что после выплавки слитки имеют твердость около 190-250 HV, что связано с выделением α - и β - фаз.

2. Исследовано влияние состава сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %) и параметров пластической деформации (температура и время предварительного и промежуточных отжигов, степени обжатия за проход, скорость волочения) на структуру, механические и химические свойства образцов в виде пластин и проволоки. Установлено, что прокатку слитков до пластины после выплавки и гомогенизирующего отжига следует проводить при подогреве до 600°C. Время нагрева заготовок перед первичной деформацией составляет 25 минут, промежуточный нагрев заготовок после каждого прохода проводится в течение 5 минут. При получении проволоки прокатка слитка так же осуществляется при подогреве до 600°C с деформацией до получения сечения 10x10 мм². Ротационная ковка проводится при подогреве до 500°C при смене бойков с диаметра 13 до 2 мм. Волочение проводится при подогреве до 300°C с последовательной сменой фильер с диаметра 2 до 0,28 мм, скорость волочения составляла 2-4 м/мин. Показано, что наименьшим значением модуля упругости ($E = 30$ ГПа), приближенным к значениям модуля упругости тканей человеческого организма, в сочетании с высокими механическими характеристиками ($\sigma_{0,2} = 220$ МПа, $\sigma_B = 600$ МПа, $\delta = 10\%$) обладает сплав Ti-20Nb-5Ta (ат. %) в виде проволоки диаметром 280 мкм.

3. Исследовано влияние термической обработки на структуру и механические свойства пластин и проволоки из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %), являющейся основой для разработанного композиционного материала. Лучший комплекс механических характеристик достигается при закалке в воду с температуры 800°C с предварительной выдержкой в течении 1-5 мин.

4. Проведены исследования биосовместимости сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%) путем оценки *in vitro* жизнеспособности контрольных человеческих клеток и путем испытаний *in vivo* на крысах. Выявлено, что данные сплавы обладают лучшей биосовместимостью по сравнению с титаном и нитинолом.

5. Исследованы структура и механические свойства композиционного материала «полилактид с молекулярной массой 180 кДа - частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин)» в зависимости от содержания частиц. Наиболее плотная и равномерная структура (равномерное распределение частиц лекарственных средств по объему) композита достигается при содержании 3-5 мас.% частиц лекарственных препаратов. Композит имеет несколько меньшие прочностные характеристики по сравнению с чистым полилактидом, однако их уровень ($\sigma_{\text{в}} = 7,7 - 16,8$ МПа, $\delta = 53 - 130\%$) является достаточным для условий установки имплантата из разработанного композита и его нормального функционирования в человеческом организме.

6. Полученные результаты работы нашли применение в специализированных организациях: ООО «ПущИнноТех».

7. Определены перспективы практического использования полученного материала, технологии его получения и изделий медицинского назначения, созданных на его основе.

Достоверность научных положений, результатов и выводов подтверждается хорошей повторяемостью экспериментальных результатов, применением современных методов исследования описания структуры и свойств материалов, систематическим характером проведенных исследований в рамках академических научных школ, а также согласованностью полученных результатов с литературными данными.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке задач, проведении экспериментов и анализе результатов. Экспериментальные данные получены лично автором либо с его непосредственным участием. Автор принимал участие в написании статей и в докладах на конференциях.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих научных семинарах и конференциях: XVII Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 10 - 13 ноября 2020 г.), XVI Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 14-17 октября 2019 г.), Третий междисциплинарный молодежный научный форум с международным участием «Новые материалы» (Россия, Москва, 21-24 ноября 2017 г.), VI Международная научная конференция для молодых ученых «Нanomатериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы" (Россия, Саратов, 15-16 мая 2017 г.), Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине» (Россия, Москва, 18 декабря 2017 г.).

Публикации. По результатам данных проведенных исследований опубликовано 13 работ, в том числе: 6 статей в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus, 2 статьи в российских журналах, включенных в перечень ВАК. Общий объем работ по теме диссертации составляет 3,81 печатных листов. Содержание диссертации достаточно полно отражено в опубликованных работах.

Объем работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав, общих выводов, списка литературы и списка наиболее значимых публикаций. Работа изложена на 195 страницах, содержит 109 рисунков, 27 таблиц. Список литературы включает 147 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и решаемые в работе задачи, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, описана структура диссертации.

В первой главе дан обзор литературных данных по развитию материалов для имплантологии, проанализированы основные требования для таких материалов, включающие в себя биохимическую совместимость, биомеханическую совместимость, технологичность, стабильность свойств. Показано, что по биохимической совместимости материалы разделяются на токсичные, инертные, биоактивные, биорезорбируемые. Подчёркнута важность биомеханической совместимости, т.к. медицинскому имплантату приходится работать непосредственно с тканью организма, то механические свойства материала имплантата и его дизайн должны позволять

импланту деформироваться одновременно с тканью организма. Перечислены наиболее известные материалы для медицинских имплантатов: сталь марок 316L SS и 03X17H14M3, платиноиридиевые сплавы, тантал, кобальтохромовые сплавы, титан и его сплавы, чистое железо и магниевые сплавы и приведены их особенности и недостатки. Показано, что наилучшими механическими свойствами обладает никелид титана, но при этом содержит в своем составе канцерогенный и аллергенный никель. В качестве альтернативы никелиду титана рассмотрен сплав системы Ti-Nb с легированием Ta. В сплавах Ti-Nb-Ta происходит термоупругое мартенситное превращение $\beta \leftrightarrow \alpha''$, которое обеспечивает эффект памяти формы и эффект сверхупругости. Такие сплавы также смогут обеспечить низкое значение модуля упругости, в наибольшей степени из существующих сплавов приближающееся к значению модуля упругости тканей человеческого организма. Показано, что для регулируемого локального выхода лекарственных средств, необходимых в послеоперационный период, имплантат можно покрыть биodeградируемым полимером с растворенным лекарственным агентом. Проведен анализ распространенных в настоящее время биodeградируемых полимеров (хитозан, полигликолид, полилакти) и для создания композита выбран полилактид. В качестве лекарственных агентов рассмотрены гентамицин, линкомицин, цефотаксим. На основе анализа имеющихся данных в качестве конкретных составов для основы композита были выбраны сплавы Ti-15Nb-5Ta, Ti-20Nb-5Ta, Ti-25Nb-5Ta (ат. %), в качестве биodeградируемого покрытия - поли-D,L-лактид с молекулярной массой 180 кДа с введенными частицами линкомицина, цефотаксима или гентамицина.

Во второй главе описаны материалы и методы исследований.

В качестве объекта исследования использовались сплавы: Ti-15Nb-5Ta, Ti-20Nb-5Ta, Ti-25Nb-5Ta (ат.%). Для получения пластин и проволоки диаметром 280 мкм из сплавов выбранных составов было отработана технологи изготовления, включающая в себя выплавку слитков, прокатку, ротационную ковку, волочение и промежуточные термические обработки. При разработке композиционного биodeградируемого материала в качестве матрицы использовался поли-D,L-лактид с молекулярной массой 180 кДа, содержащий 1-8 мас.% частиц линкомицина, цефотаксима или гентамицина.

Для исследования структуры использовалась световая микроскопия с помощью микроскопа Neophot 2, сканирующая электронная микроскопия проводилась на сканирующем электронном микроскопе JEOL LSM-IT500, оже-спектроскопия

проводилась на установке JEOL JAMP-9500F. Фазовый состав определяли на рентгеновской установке ARL X`TRA (излучение CuK_α) в геометрии параллельного пучка. Механические свойства определялись в условиях статического растяжения на универсальной испытательной машине INSTRON 3382 со скоростью растяжения 1 мм/мин.

Изучение биодegradации полимерных композитов и покрытий проводили по методике согласно ГОСТ Р ИСО 13781-2011. Исследования биосовместимости проводили в ООО «ПушИнноТех» (in vitro) и в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (in vivo) по принятым медицинским методикам. При испытаниях in vitro использовались клетки нейробластомы SH-SY5Y, культивируемые в среде DMEM (Gibco) с добавлением 10% бычьей сыворотки (FBS, Gibco) и 15 мкг/мл гентамицина. Испытания in vivo проводили на лабораторных крысах.

Третья глава посвящена разработке сплавов состава (ат. %): Ti-15Nb-5Ta, Ti-20Nb-5Ta и Ti-25Nb-5Ta и технологии получения из этих сплавов пластин толщиной 1 мм и проволоки диаметром 280 мкм. Изучалась структура слитков сплавов после выплавки, гомогенизирующих отжигов при различных температурах, после прокатки, а также исследовались фазовый состав полученных пластин и проволоки, механические свойства и поверхность разрушения образцов.

Микрофотографии структуры слитков сплавов, Ti-20Nb-5Ta после выплавки и гомогенизирующих отжигов в вакууме при 800, 900 и 950°C в вакууме представлена на рисунке 1. Сплавы Ti-15Nb-5Ta и Ti-25Nb-5Ta имели аналогичную микроструктуру. После выплавки слитки сплавов имели дендритную структуру. После гомогенизирующего отжига при 800°C дендритная структура частично сохранялась, но начинала происходить рекристаллизация сплавов. При отжиге в 900°C дендритная структура полностью разрушилась, появились равноосные, полностью рекристаллизованные зерна с размерами ~0,1-0,2 мм. При дальнейшем увеличении температуры гомогенизирующего отжига рост зерен продолжился до ~0,5 мм, что в дальнейшем может негативно сказаться на возможность пластической деформации. Поэтому в качестве гомогенизирующего отжига было решено использовать отжиг при 900°C в течении 12 ч.

По результатам микроструктурного и элементного анализа определяли необходимость дополнительного переплава или повышение температуры отжига. После

выплавки и гомогенизирующих отжигов были исследован фазовый состав и микротвердость сплавов. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

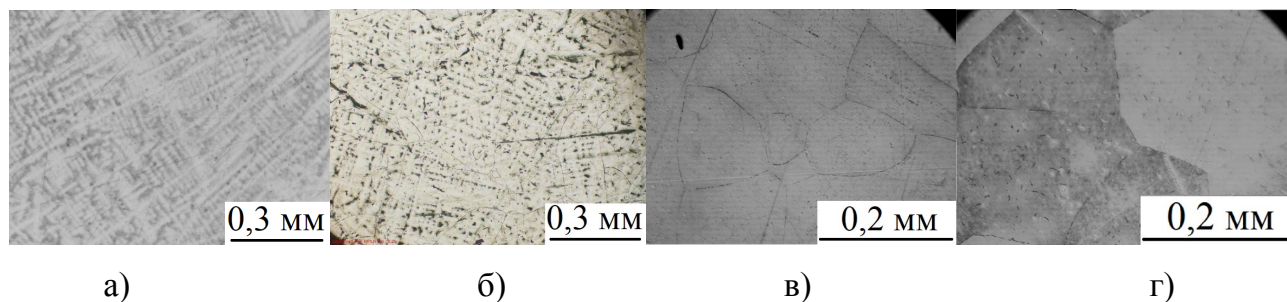


Рисунок 1 - Микроструктура слитков сплавов Ti-20Nb-5Ta после выплавки (а), отжига при 800°C в течении 12 ч (б), отжига при 900°C в течении 12 ч (в), отжига при 950°C в течении 12 ч (г).

Таблица 1 - Фазовый состав и параметры кристаллической решетки слитков сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %) после выплавки и гомогенизирующих отжигов

Состав	Состояние	Размеры кристаллической решетки	Фазовый состав	Тип решетки	Объемная доля, %	Весовая доля, %
Ti-15Nb-5Ta	После выплавки	$A = 3,28004 \pm 0,00024 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	41,0 \pm 0.3	37,3 \pm 0.3
		$A = 3,13057 \pm 0,00049 \text{ \AA}$	α'' -Ti	A20, oC4, y=.21	41,0 \pm 0.3	62,7 \pm 0.3
		$B = 4,87745 \pm 0,00075 \text{ \AA}$				
		$C = 4,65741 \pm 0,00105 \text{ \AA}$				
	900°C, 12 ч	$A = 3,27892 \pm 0,00018 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	79,5 \pm 0,4	79,6 \pm 0,4
		$A = 4,66927 \pm 0,00063 \text{ \AA}$	ω -Ti	C32, hP3	20,5 \pm 0,4	20,4 \pm 0,4
		$C = 2,82111 \pm 0,00049 \text{ \AA}$				
	950°C, 12 ч	$A = 3,27945 \pm 0,00019 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	75,2 \pm 0,2	75,4 \pm 0.2
$A = 4,68060 \pm 0,00047 \text{ \AA}$		ω -Ti	C32, hP3	24,8 \pm 0,2	24,6 \pm 0.2	
$C = 2,82356 \pm 0,00035 \text{ \AA}$						
Ti-20Nb-5Ta	После выплавки	$A = 3,28148 \pm 0,00015 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	100,0 \pm 0.0	100,0 \pm 0.0
	900°C, 12 ч	$A = 3,28295 \pm 0,00012 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	100,0 \pm 0.0	100,0 \pm 0.0
	950°C, 12 ч	$A = 3,28108 \pm 0,00015 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	100,0 \pm 0.0	100,0 \pm 0.0
Ti-25Nb-5Ta	После выплавки	$A = 3,28811 \pm 0,00003 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	100,0 \pm 0.0	100,0 \pm 0.0
	900°C, 12 ч	$A = 3,29815 \pm 0,00005 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	100,0 \pm 0.0	100,0 \pm 0.0
	950°C, 12 ч	$A = 3,29506 \pm 0,00009 \text{ \AA}$	β -Ti	A2, cI2	100,0 \pm 0.0	100,0 \pm 0.0

* - A, B, C – параметры кристаллических решеток

Из таблиц 1 и 2 видно, что наименее легированный сплав Ti-15Nb-5Ta после выплавки имел в своем составе α'' -Ti. Это связано с недостаточной стабилизацией β -Ti при комнатной температуре из-за малого количества β -стабилизаторов, которыми

являются Nb и Ta. После длительного отжига в данном сплаве начал выделяться ω -Ti. Это связано, с медленной скоростью охлаждения (с печью) при гомогенизирующем отжиге и недостаточным легированием β -стабилизаторами, чтобы полностью подавить выделение ω -фазы.

При исследовании микротвёрдости было отмечено, что в состоянии после выплавки сплавы обладают наименьшей твердостью, что связано со стабилизацией β -Ti и α'' -Ti (для сплава Ti-15Nb-5Ta), которые считаются более мягкими, чем α' -Ti. При гомогенизирующем отжиге микротвердость сплавов Ti-20Nb-5Ta и Ti-25Nb-5Ta возрастает незначительно (в пределах погрешности измерений). Для сплава Ti-15Nb-5Ta после гомогенизирующих отжигов наблюдается резкий рост микротвердости, что связано с выделением ω -фазы, отмеченное при РФА, для которой характерна высокая хрупкость.

Таблица 2 - Микротвердость сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат. %) после выплавки и гомогенизирующих отжигов

Состав, ат. %	Состояние	Микротвердость, HV
Ti-15Nb-5Ta	После выплавки	249±9
	Отжиг при 900°C, 12 ч, вакуум	366±6
	Отжиг при 950°C, 12 ч, вакуум	372±7
Ti-20Nb-5Ta	После выплавки	241±4
	Отжиг при 900°C, 12 ч, вакуум	262±3
	Отжиг при 950°C, 12 ч, вакуум	260±3
Ti-25Nb-5Ta	После выплавки	187±5
	Отжиг при 900°C, 12 ч, вакуум	184±3
	Отжиг при 950°C, 12 ч, вакуум	190±4

Микрофотографии структуры пластин сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-5Ta (б), Ti-25Nb-5Ta(в) после прокатки представлены на рисунке 2. В сплаве Ti-15Nb-5Ta границы зерен более выраженные и сами зерна менее деформированы, что свидетельствует в пользу протекания частичной рекристаллизации при подогреве до 600°C перед прокаткой. Сплавы Ti-20Nb-Ta и Ti-25Nb-5Ta имеет полосчатую структуру с плохо травящимися границами зерен, что говорило об отсутствии рекристаллизации.

Было проведено исследовано влияние ТО на структуру, механические свойства и фазовый состав пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta. В качестве ТО был использован отжиг при температурах 400, 600 и 800°C в течении 3 ч в вакууме и закалка с 800°C в

воду с предварительной выдержкой в течении 1, 5 и 10 мин. На рисунке 3 представлена микроструктура световой микроскопии на примере сплава Ti-20Nb-5Ta. Рентгенофазовый анализ показал, что в структуре сплава Ti-20Nb-5Ta после прокатки присутствует α'' -фаза, которая обеспечивает проявление эффекта сверхупругости. Отжиги приводят сначала к переходу α'' -Ti в α' -Ti, а затем и к стабилизации β -фазы и исчезновению эффекта сверхупругости при механических испытаниях сплавов.

Для сплавов Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta после отжига при 400°C характерно падение пластичности при повышении прочности. С учетом данных РФА, можно говорить, что отжиг при 400°C приводит к переходу α'' -Ti в значительно более твердую α' -фазу Ti. Для сплава Ti-25Nb-5Ta также можно отметить повышение прочности одновременно со снижением пластичности.

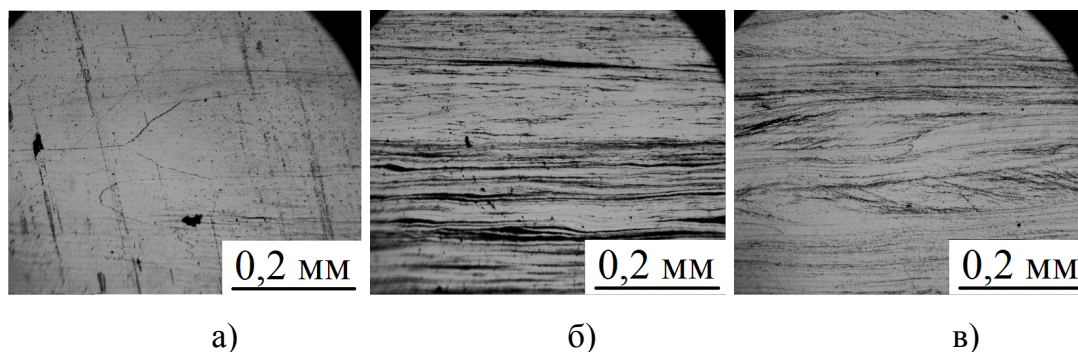


Рисунок 2 – Микроструктура пластин сплавов Ti-15Nb-5Ta (а), Ti-20Nb-5Ta (б), Ti-25Nb-5Ta (в) после прокатки

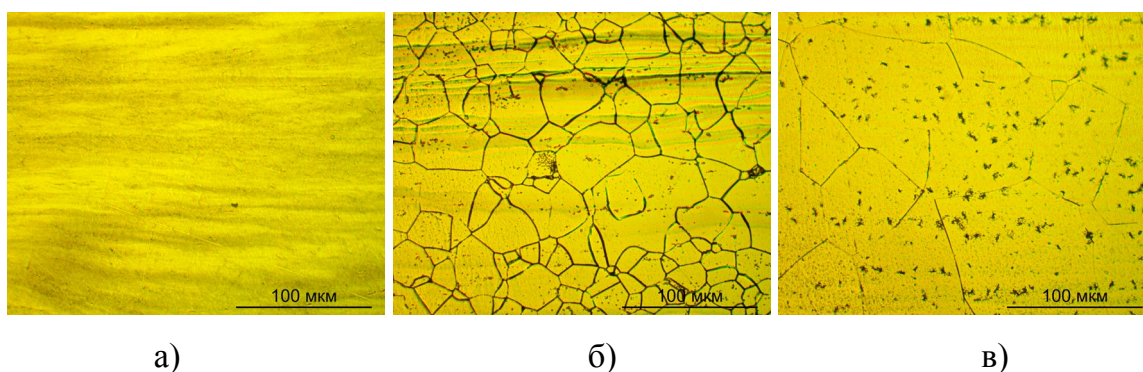


Рисунок 3 – Микроструктура сплава Ti-20Nb-5Ta после прокатки и отжига при 400°C (а), 600°C (б), 800°C (в)

Для сплава Ti-15Nb-5Ta отжиг при 600°C приводит к повышению пластичности и понижению прочности, при этом содержание α' -Ti увеличивается. Такое изменение

механических свойств, возможно, связано со снятием наклепанного упрочнения и начала рекристаллизации. Для сплава Ti-20Nb-5Ta наблюдалось повышение пластичности и понижение прочности, что, согласно РФА, связано с полным переходом α' -Ti в β -Ti. Для сплава Ti-25Nb-5Ta также можно отметить увеличение пластичности и понижение прочности, при этом замечено выделение небольшого количества α' -Ti.

Для сплава Ti-15Nb-5Ta отжиг при 800°C приводит к резкому падению пластичности и предела текучести и резкому росту прочности, что хорошо согласуется с результатами РФА, показывающие выделения крайне хрупкой фазы ω -Ti. Для сплава Ti-20Nb-5Ta отжиг при 800°C приводит к некоторому снижению пластичности и прочности, при этом фазовый состав сплава не меняется. Поэтому можно сделать вывод, что происходит рекристаллизация сплава, что подтверждается оптической микроскопией. Для сплава Ti-25Nb-5Ta отжиг при 800°C приводит к незначительному увеличению пластичности и прочности, из состава сплав при этом полностью пропадает α' -Ti и остается β -Ti.

После механических испытаний были проведены фрактографические исследования изломов образцов. Показано, что все образцы разрушались с образованием вязкого излома.

Для стабилизации α'' -Ti применили закалку в воду с температуры 800°C с предварительной выдержки в течение 1, 5 и 10 мин. На диаграмме растяжения сплава Ti-15Nb-5Ta в состоянии после закалки появилась площадка текучести, что может свидетельствовать о выделении α'' -Ti. Значительно увеличилась пластичность сплава, при небольшом снижении прочности. При этом значительно увеличился модуль Юнга.

На диаграмме растяжения сплава Ti-20Nb-5Ta площадка сохраняется. Пластичность сплава значительно возрастает при небольшом снижении прочности. При закалке после выдержке в 1 мин модуль Юнга сплава снижается, при выдержке в течение 5 мин – резко возрастает, при выдержке 10 мин – снова падает. На диаграмме растяжения сплава Ti-25Nb-5Ta площадка текучести не появляется. По сравнению с другими сплавами после закалки, механические свойства изменились слабо.

Закалка привела к значительному росту пластичности сплавов Ti-15Nb-5Ta и Ti-20Nb-5Ta, при небольшом падении прочности. Результаты механических испытаний представлены в таблице 3.

Исследования биологических свойств в опытах *in vivo* образцов листов сплава системы Ti-Nb-Ta, основанных на полуколичественной оценке активности воспаления,

показали, что по основным медицинским показателям (динамика процессов воспаления и тканевые реакции) выраженное преимущество имеет сплав Ti-20Nb-5Ta. Таким образом по биосовместимости и механическим свойствам сплава Ti-20Nb-5Ta можно рассматривать как наиболее перспективный для медицинского применения. В связи с этим проволоку диаметром 280 мкм для дальнейшего получения композиционного материала изготавливали именно из этого сплава. В качестве финальной термической обработки проволоки использовали закалку, так как α' -Ti образуется в результате мартенситного превращения. В качестве температуры нагрева под закалку выбрали 800°C т.к. при данной температуре уже начинается рекристаллизация сплава, но еще не происходит взрывной рост размеров зерен. Варьируя время выдержки перед закалкой, можно управлять итоговым размером зерен проволоки и, соответственно, механическими свойствами (таблица 4).

На рисунке 4 представлены микроструктуры проволоки после волочения и закалки в воду. После волочения, проволока, ожидаемо, имеет текстуру в направлении волочения, граница зерен при этом не протравливаются.

Таблица 3 - Влияние закалки на механические свойства пластин из сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta в зависимости от времени выдержки

Состав	Время выдержки, мин	δ , %	$\sigma_{0,2}$, МПа	σ_b , МПа
Ti-15Nb-5Ta	Исх.	11,6±0,9	222±9	673±6
	1	30,7±0,4	188±7	452±5
	5	26,8±0,3	262±5	508±6
	10	27,6±0,2	249±9	471±8
Ti-20Nb-5Ta	Исх.	11,5±0,6	188 ±6	592±8
	1	25,6±0,4	186±8	448±8
	5	32,5±0,6	222±9	502±2
	10	27±0,3	210±7	464±7
Ti-25Nb-5Ta	Исх.	13,6±0,8	298±9	472±4
	1	15,6±0,7	279±9	436±5
	5	14,9±0,7	322±7	463±4
	10	18,4±0,6	311±6	430±9

Таблица 4 – Результаты механических испытаний проволоки диаметром 280 мкм после закалки с 800°C в варьируемом временем выдержки

Образец	δ , %	$\sigma_{0,2}$, МПа	σ_B , МПа	E, ГПа
Исходная	5,0±0,1	537±5	859±7	31±3
Выдержка 1 мин	9,6±0,5	223±4	596±1	33±2
Выдержка 2,5 мин	9,1±0,5	256±8	626±5	35±2
Выдержка 5 мин	9,1±0,8	249±7	644±7	32±3
Выдержка 10 мин	8,7±0,7	269±4	651±6	33±4

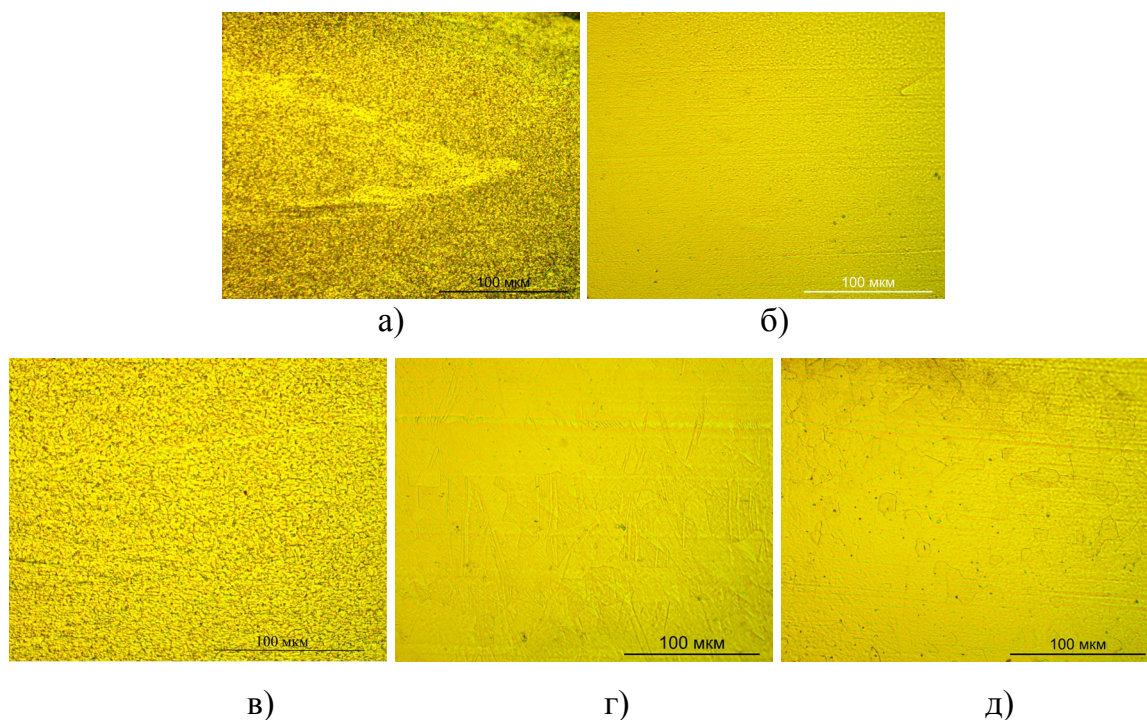


Рисунок 4 – Микроструктура проволоки после волочения (а), закалки с 800°C после выдержки в течении 1 мин (б), 2,5 мин (в), 5 мин (г), 10 мин (д)

При выдержке в 1 мин слоистая структура проволоки остается, явных признаков рекристаллизации ни закалочной структуры не наблюдается. При выдержке в течении 2,5 мин в структуре наблюдаются признаки рекристаллизации с размерами зерен в 5-10 мкм. При выдержке в 5 и 10 мин наблюдается дальнейший рост зерен, при этом частично слоистость структуры сохраняется. После закалки в зернах можно наблюдать выделения α'' -Ti в виде игольчатого мартенсита.

Как видно из таблицы 4 в качестве финальной термической обработки можно выбрать закалку с 800°C в воду при выдержке в течении 1 мин. Дальнейшее увеличения

времени выдержки ведет к увеличению размеров зерен, росту оксидного слоя и снижению пластичности.

Четвертая глава посвящена разработке композиционного материала на основе биodeградируемого полимера поли-D,L-лактида с молекулярной массой 180 кДа (далее «полилактида»), содержащего частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин) в количестве 1-8 масс. %. Было отмечено, что деградация в первые 10 дней не превышает 10%, потом скорость деградация замедляется примерно на 90 дней. Полная деградация может занять до 360 дней. Была показано, что, после сушки, по срезу пленки имеют плотную структуру, без пористости, а поверхность наследует морфологию подложки. Пример структуры представлен на рисунке 5.

Анализируя фотографии структуры полимерных пленок, были сделаны выводы о том, что поверхность покрытий стекловидная, без существенных дефектов; покрытия однородны по всему объему; толщина покрытий варьируется от 5 до 180 мкм, в зависимости от концентрации полимера. Было заметно четкое сохранение морфологии подложки на полимерных покрытиях, т. е. полимер заполняет впадины любой шероховатости, что должно способствовать высокой адгезии полимера к будущей основе. Толщина пленок, их пластичность и прочность были напрямую связаны с их концентрацией и молекулярной массой. Увеличение концентрации полимера в растворе делает толще полимерный слой, тем самым увеличивая пластичность, но снижая прочность полимерной пленки.

При исследовании механических свойств полимерных пленок, было отмечено, что максимальное значение деформации 305% достигают пленки полилактида с концентрацией 5г на 100 мл. Наиболее оптимальное соотношение прочность на растяжение/деформация у полилактида с концентрацией 3 и 5 грамм полимера на 100 мл хлороформа. При этом, полимерные пленки с концентрацией 5 грамм получились слишком толстые (~150 мкм) с высокой пластичность, но низкой прочностью, а с 1 граммом слишком тонкие (~ 40 мкм) с высокой прочностью, но низкой пластичностью. Поэтому оптимальная концентрация полимера для получения полимерных пленок с лекарством 3 грамма (~82 мкм).

На рисунке 6(а-г) представлены изображения, полученные на оптическом микроскопе, пленок полилактида с гентамицином. Для цефотаксима и линкомицина характерна схожая картина структуры при анализе через оптический микроскоп.

Таким образом, исходя из анализа микрофотографий, при концентрации 1%, 3%, 5% в пленках с гентамицином и цефотаксимом лекарство распределено по объему полимерных пленок; при концентрации 8% частицы лекарства агломерируются, что приводит к неравномерному распределению и крупным частицам в плёнке; в пленках с гентамицином до 5% размер частиц составляет до 20 мкм, при большей концентрации частицы агломерируются; в пленках с цефотаксимом размер частиц составляет до 15 мкм, но также присутствуют редкие частицы до 100 мкм; в пленках с линкомицином частицы имеют кристаллическую структуру с размером до 50 мкм, также присутствуют частицы в 150 мкм, линкомицин в пленках, по большей степени, распределяется не в объеме, а на поверхности полимерной пленки.

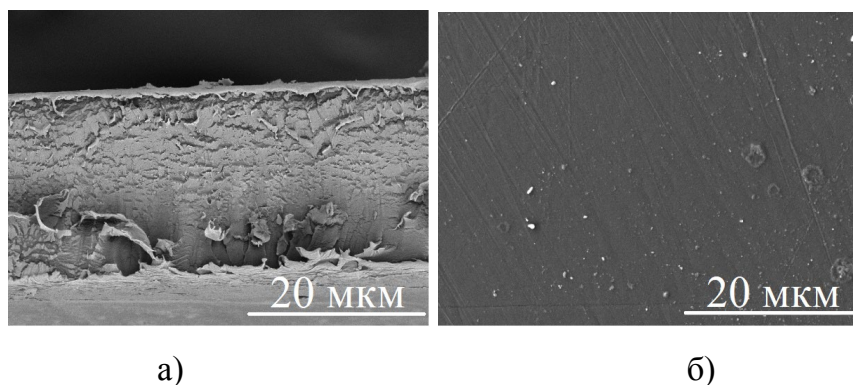


Рисунок 5 – Срез (а) и поверхность (б) образца полилактида в концентрации 1г на 100 мл хлороформа

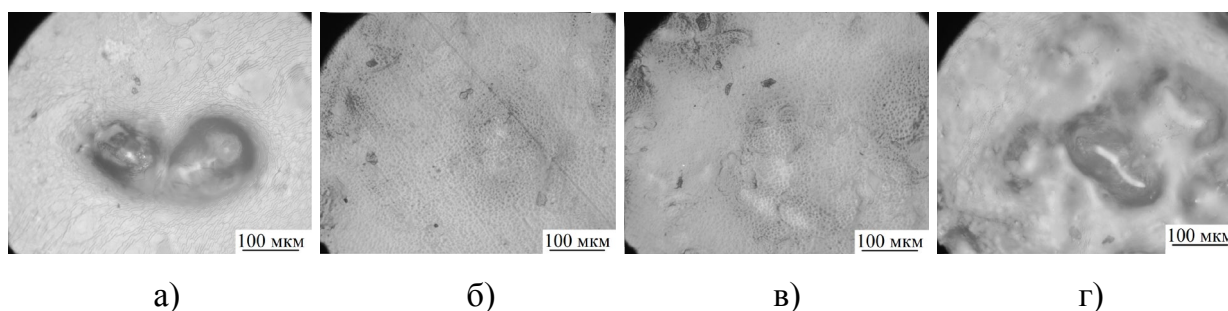


Рисунок 6 - Поверхность образца ПЛА 180кДа (3 г на 100 мл хлороформа) с 1 (а), 3 (б), 5 (в), 8 (г) % гентамицина

По результатам анализа биodeградации полимерных пленок, можно сказать, что скорость биodeградации зависит от среды и типа антибиотика и составляет от 180 до 358 дней, а скорость выхода лекарственного средства зависит от антибиотика и его

концентрации. Варьируя состав и толщину полимерного слоя, можно добиться различной биодegradации и подобрать под конкретное применение.

Была исследована кинетика выхода гентамицина из полимерного слоя в растворы моделирующие внеклеточные жидкости организма. Было отмечено, что спустя 1 сутки наблюдался скачкообразный выход антибиотика, а затем равномерное увеличение концентрации в модельных средах. Увеличение концентрации антибиотика приводило к большему количеству выхода лекарства в 1 сутки. Аналогичные результаты были получены и для пленок с цефотаксимом и линкомицином.

Изучение механических свойств полимерных покрытий из полилактида с лекарственным средством и определение характеристик относительного удлинения, предела текучести и прочности при растяжении происходило аналогично методике при изучение механических свойств полимерных покрытий без лекарственных средств. Для изучения была выбрана концентрация полимера 3 грамма. Для всех образцов происходило упрочняющее воздействие лекарственных средств на композиционный материал за счет дисперсионного упрочнения. С увеличением концентрации лекарственных средств прочность композиционного материала падала, что объясняется появлением агломераций антибиотиков, которые служат концентраторами напряжений и источниками трещин.

Пятая глава посвящена получению и исследованию композиционного материала «основа Ti-Nb-Ta – биодegradируемый полимер».

На проволоку сплава Ti-20Nb-5Ta был нанесено полимерное покрытие из полилактида в концентрации 3 масс. % полилактида на 100 мл хлороформа с лекарственными средствами (гентамицином, цефотаксимом и линкомицином) в концентрациях 1, 3 и 5 масс. %.

После нанесения и сушки образцов были проведены механические испытания получившегося композиционного материала. Результаты механических испытаний представлены в таблице 5 для полилактида с 1% гентамицина. Для остальных вариантов образцов композита результаты аналогичные.

По результатам механических испытаний был сделан вывод о том, что нанесения полимерного композиционного покрытия не ухудшает механических свойств материала основы, всю основную нагрузку принимает на себя металлическая подложка, полимерное покрытие разрушается уже после разрушения металлической основы.

На рисунке 7 представлены фрактографические исследования образца композиционного материала «Ti-20Nb-5Ta – поли-D,L-лактид + гентамицин».

Исследования *in vivo* показали, что относительно всех образцов не было выявлено следов воспаления или некроза тканей. В целом токсического действия композиционных материалов отмечено не было. Пример микрофотографии препарата среза ткани после вживления представлен на рисунке 8.

Таблица 5 – Результаты механических испытаний композиционного материала «основа Ti-20Nb-5Ta – поли-D,L-лактид 3x100+гентамицин, 3%»

Образец	δ , %	$\sigma_{0,2}$, МПа	σ_b , МПа	Нагрузка, кгс
Исходная	5,0±0,1	537±4	859±9	7,6±0,3
После волочения и ТО	9,6±0,2	223±8	596±7	3,6±0,1
Композиционный материал	9,5±0,2	214±9	569±6	3,6±0,1

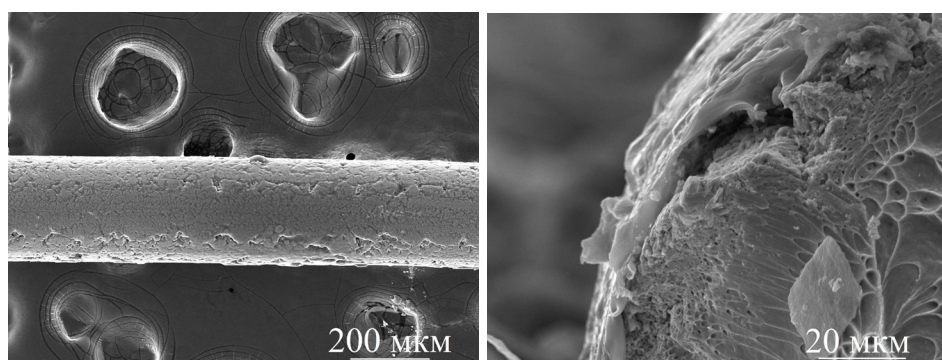


Рисунок 7 – Композиционный материал «Ti-20Nb-5Ta – поли-D,L-лактид 3x100+гентамицин, 3%»

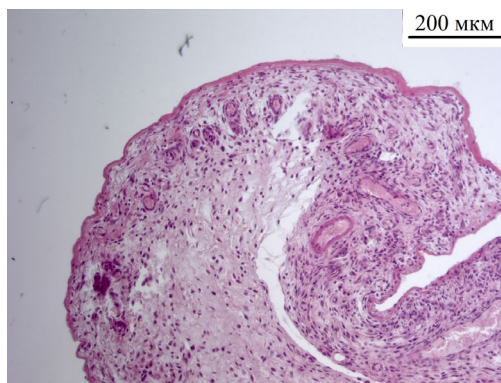


Рисунок 8 – Препарат среза ткани, окружающий образец «Ti-20Nb-5Ta-полилактид+3% цефотаксима» после подкожной имплантации животному

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые сплавы Ti-15Nb-5Ta, Ti-20Nb-5Ta и Ti-25Nb-5Ta (ат. %) для долговременных имплантатов, не содержащих токсичного никеля и обладающих низким модулем упругости ($E = 35 - 40$ ГПа), близко соответствующим значениям модуля упругости тканей человеческого организма, сверхупругостью и высокими механическими характеристиками ($\sigma_b = 470-670$ МПа, $\delta = 25-30$ %). По комплексу механических, биомеханических и биохимических свойств разработанные сплавы превосходят используемые в настоящее время для этих целей материалы, включая сплавы титана. Показано, что наилучшим сочетанием биомеханических ($E = 30$ ГПа, $\sigma_{0,2} = 220$ МПа, $\sigma_b = 600$ МПа, $\delta = 10\%$) и биохимических свойств обладает сплав Ti-20Nb-5Ta (ат. %).

2. Разработана технология выплавки сплавов Ti-(15-25)Nb-5Ta и технологии получения из них пластин толщиной 1 мм и проволоки $\varnothing 280$ мкм, включающие термообработку, прокатку, ротационную ковку и волочение. Исследовано влияние режимов обработки на структуру и свойства сплавов. Определено, что для получения гомогенных бездефектных слитков количество переплавов должно быть не менее 7, а температура гомогенизационного отжига в течение 12 часов для разрушения дендритной структуры без протекания заметной собирательной рекристаллизации должна быть 900°C . Лучший комплекс механических характеристик после прокатки достигается при закалке в воду с температуры 800°C с выдержкой 1-5 мин.

3. Разработан состав и технология получения нового композиционного материала на основе биodeградируемого полимера полилактид с молекулярной массой 180 кДа, содержащего частицы антибиотиков (линкомицин, цефотаксим или гентамицин), и исследованы его структура и свойства. Наиболее плотная и равномерная структура композита достигается при содержании частиц 3-5 мас.%. Достигнутый уровень механических характеристик ($\sigma_b = 7,7 - 16,78$ МПа, $\delta = 53 - 135\%$) является достаточным для установки и нормального функционирования в человеческом организме имплантата с разработанным композитом. Лучшими механическими свойствами обладал полилактида с 1 мас. % цефотаксима ($\sigma_b = 16,78$ МПа, $\delta = 135\%$).

4. Установлено, что растворение разработанного полимерного композита в жидкостях, моделирующих внеклеточные жидкости человеческого организма, происходит со стабильной скоростью и может занять до 360 дней в зависимости от pH среды, состава композита и его толщины, причем скорость растворения в течение

первых 90 дней практически не зависит от толщины композита и не превышает 10%. Показано, что динамика высвобождения антибиотика (линкомицина, цефотаксима или гентамицина) из разработанного композита зависит от технологии формирования покрытий и условий экстракции, что дает возможность создания композиционного материала с различным заданным контролируемым по объему и времени выходом лекарственного препарата. Наиболее интенсивный выход антибиотика происходит в течении первых 3-х дней, а далее скорость выхода была незначительной и примерно одинаковой по времени. Таким образом показано, что разработанный композит может эффективно использоваться в качестве средства адресной доставки лекарственных препаратов.

5. Разработан новый композиционный материал «проволока диаметром 280 мкм из сплава Ti-20Nb-5Ta с покрытием толщиной 5-180 мкм из композита на основе полилактида, содержащего линкомицин, цефотаксим или гентамицин в количестве 1-8 мас.%,» и технология его получения. Показано, что разработанный композит является перспективным для применения в имплантатах за счет сочетания высоких механических свойств, биомеханической и биохимической совместимости с тканями человека материала основы с функцией адресной доставки лекарств, обеспечиваемой композиционным покрытием.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

Публикаций в изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus:

1. Nasakina E. O., Corrosion resistance of nonnickel shape memory alloy /Nasakina E. O., Sudarchikova M. A., Tsareva A.M., Sergiyenko K. V., **Konushkin S. V.**, Kaplan M. A., Sevost'yanov M. A. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering Vol. 848, No. 1, p. 012102. (2020, May).

2. Nasakina E.O., Formation of biodegradated polymers as components of future composite materials on the basis of shape memory alloy of medical appointment / Nasakina E.O., Baikin A.S., Sergiyenko K.V., Kaplan M.A., **Konushkin S.V.**, Yakubov A.D., Izvin A.V., Sudarchikova M.A., Sevost'yanov M.A., Kolmakov A.G. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 347 (2018) DOI: 10.1088/1757-899X/347/1/012016

3. A. S Baikin, Investigation of the influence of the composition on mechanical properties of polylactide / A S Baikin, M A Sevostyanov, E O Nasakina, K V Sergienko, M A Kaplan, **S V Konushkin**, A A Kolmakova, A D Yakubov and A G Kolmakov. // IOP

Conference Series: Materials Science and Engineering 347 (2018) DOI: 10.1088/1757-899X/347/1/012026

4. Nasakina E.O., Studying of the polymeric surface layer biodegradation of composite material of medical appointment / Nasakina E.O., Baikin A.S., Kaplan M.A., Danilova E.A., Kolmakova A.A., Baskakova M.I., Fedyuk I.M., Sudarchikova M.A., Sergiyenko K.V., **Konushkin S.V.**, Sevost'yanov M.A., Kolmakov A.G. // IOP Conf. Series: Journal of Physics, 2018. V.1134. DOI: 10.1088/1742-6596/1134/1/012044

5. Nasakina E.O., Studying of the Polylactide or Polyglycidolactide Surface Layer Biodegradation in Neutral Media for the Subsequent Layered Composite Creation / Nasakina E.O., Baikin A.S., Kaplan M.A., Danilova E.A., Kolmakova A.A., Baskakova M.I., Fedyuk I.M., Sudarchikova M.A., Sergiyenko K.V., **Konushkin S.V.**, Sevost'yanov M.A., Kolmakov A.G. // Journal of Materials and Applications, 2018. V.7. №2. P.76-81.

6. **S.V. Konushkin**, Ti-(15-25) Nb-5Ta Alloy Plate Hardness Research for Medical Applications / **S. V. Konushkin**, K. V. Sergiyenko, A. S. Baikin, A. A. Kolmakova, N. V. Berezina, A.V. Mikhailova, Y.A. Morozova, E.P. Balashov, A.G. Kolmakov, M.A. Sevostyanov //IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 2020. – Т. 848. – №. 1. – С. 012101. DOI: 10.1088/1757-899X/848/1/012101

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК и индексируемых в RSCI:

7. Севостьянов М.А., Исследование цитотоксических и механических свойств пленок из полилактида различной молекулярной массы / Севостьянов М.А., Насакина Е.О., Баикин А.С., Сергиенко К.В., Каплан М.А., **Конушкин С.В.**, Колмакова А.А., Якубов А.Д., Гудков С.В., Шатова Л.А., Колмаков А.Г. // Перспективные материалы, 2018. № 11. С.39–49. DOI: 10.30791/1028-978X-2018-11-39-49

8. Севостьянов М.А., Кинетика высвобождения антибиотика линкомицин из биодеградируемых биополимерных мембран на основе полилактида в водных растворах / Севостьянов М.А., Баикин А.С., Насакина Е.О., Сергиенко К.В., Леонов А.В., Каплан М.А., **Конушкин С.В.**, Хватов А.В., Тертышная Ю.В., Колмаков А.Г. Кинетика высвобождения антибиотика линкомицин из биодеградируемых биополимерных мембран на основе полилактида в водных растворах // Успехи современного естествознания, 2016. № 5 (часть 1). С. 43-46.

Сборники трудов конференций:

9. Каплан М.А., Способ получения биополимерных мембран на основе полилактида с антибиотиком / Каплан М.А., Насакина Е.О., Севостьянов М.А., Баикин

А.С., Сергиенко К.В., **Конушкин С.В.**, Серёгин А.В., Чернышова П.И., Колмаков А.Г. // Сборник материалов VI Международной научной конференции для молодых ученых «Наноматериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы" (Россия, Саратов, ФМБИ СГТУ имени Гагарина Ю.А., 15-16 мая 2017 г.) – Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т, 2017. 174 с. – С. 49 – 51

10. **Конушкин С.В.**, Получение проволоки из сплава Ti-Nb-Ta для медицинских изделий «стент» / **Конушкин С.В.**, Севостьянов М.А., Колмаков А.Г., Сергиенко К.В. // Сборник материалов Третьего междисциплинарного молодежного научного форума с международным участием «Новые материалы» (Россия, Москва, 21-24 ноября 2017 г.) – М: ООО «Буки Веди», 2017 г., 903 с. – С. 775-776.

11. **Конушкин С.В.**, Биосовместимые композиционные материалы медицинского назначения на основе сплава памяти и биodeградируемых полимеров / **Конушкин С.В.**, Якубов А.Д., Колмакова А.А., Насакина Е.О., Каплан М.А., Баикин А.С., Федюк И.М., Сударчикова М.А., Баскакова М.И., Сергиенко К.В., Севостьянов М.А., Колмаков А.Г. // Сборник материалов Всероссийского совещания «Биоматериалы в медицине» (Россия, Москва, ИМЕТ РАН, 18 декабря 2017 года) – М.: ИМЕТ РАН, 2017, 101 с. – С. 39-40

12. **Конушкин С.В.**, Фазовые превращения в сплаве Ti-(15-25)Nb-5Ta (ат.%) // Сборник материалов XVII Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 10-13 ноября 2020 г.) – М: ИМЕТ РАН, 2020, 290 с. – С. 139.

13. **Конушкин С.В.**, Исследование биосовместимости сплавов Ti-Nb-Ta *in vitro* // Сборник материалов XVI Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Россия, Москва, ИМЕТ им. Байкова РАН, 1 - 4 октября 2019) – М: ИМЕТ РАН, 2019, 425 с. – С. 192