

На правах рукописи



Петровская Татьяна Семеновна

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
БИОСОВМЕСТИМЫХ ПОКРЫТИЙ НА ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТАХ
И РЕГУЛИРОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

Специальность 05.17.11 – технология силикатных и тугоплавких
неметаллических материалов

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Томск - 2013

Работа выполнена на кафедре технологии силикатов и наноматериалов
ФГБОУ ВПО «Национального исследовательского Томского политехнического
университета»

Научный консультант
доктор технических наук, профессор

***Верецагин Владимир
Иванович***

Официальные оппоненты:

Доктор технических наук, профессор,
Новосибирский государственный
архитектурно-строительный университет,
профессор кафедры химии

Бердов Геннадий Ильич

Доктор технических наук, профессор,
Томский государственный архитектурно-
Строительный университет
профессор кафедры химии

Саркисов Юрий Сергеевич

Доктор технических наук, профессор,
Сибирский государственный
университет путей сообщения,
профессор кафедры физики

Плетнев Петр Михайлович

Ведущая организация:

***Институт металлургии и материаловедения
им. А.А.Байкова РАН***

Защита состоится «28» мая 2013 г. в 14.30 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.269.08 при ФГБОУ ВПО НИ ТПУ по адресу:
634050 г. Томск, пр. Ленина, 30, корп. 2, ауд. 117

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке
ФГБОУ ВПО «Национального исследовательского Томского политехнического
университета».

Автореферат разослан « 12 » апреля 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д. ф.-м. н., профессор



Ильин А.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Современная концепция применения биоматериалов в медицине базируется на регенерационном подходе, в рамках которого акцент делается на замещение биоматериала нативной растущей костью. При этом имплантируемый материал выполняет важные функции: биомеханические – опорные, и биохимические – инициирование процессов интеграции имплантата с костью, доставка терапевтических средств и необходимых для построения костной ткани элементов в случае дефицита кальция и фосфора.

Вместе с тем, на современном уровне развития восстановительной медицины восстановление функций опорно-двигательного аппарата человека на травмированных участках, испытывающих большие и комплексные механические нагрузки, осуществляется с помощью металлических имплантатов, среди которых приоритет отдается титану и сплавам на его основе. Эффективность композиционных титановых имплантатов непосредственно связана с их биосовместимостью. Поэтому актуальной задачей является разработка биосовместимых покрытий на титановом имплантате, которые способны обеспечить создание единой функциональной биомеханической системы *имплантат-кость*.

В отличие от биоинертных покрытий на основе диоксида титана, обеспечивающих механическое сцепление имплантата и кости, покрытия, содержащие фосфаты кальция и, в частности, гидроксилапатит обеспечивают биологическую фиксацию. Вместе с тем, практика имплантации в ортопедии и травматологии требует дифференцированного подхода, учитывающего тип костной ткани и характер травмы, возрастные и иные особенности пациента, планируемую длительность лечения, цели и срок введения имплантата. Таким образом, актуальной является задача *целенаправленного регулирования физико-химических свойств покрытия* для выполнения конкретных функций.

Сочетание биохимических свойств кальцийфосфатов и физико-механических свойств титана и его сплавов в одном изделии – композиционном титановом имплантате – является перспективным решением проблемы создания биосовместимых биоинженерных конструкций для ортопедии и травматологии. Необходима разработка эффективных способов формирования на металлических имплантатах кальцийфосфатного слоя, обладающего требуемыми биомеханическими и биологическими свойствами. Таким образом, актуальной задачей является создание биосовместимых композиционных титановых имплантатов с заданными функциональными свойствами, а также разработка технологий, обеспечивающих управление ими.

Работы, положенные в основу диссертации, выполнялись в рамках государственных научных и научно-технических программ: в 1999-2009 гг. Изучение физико-химических закономерностей процессов переработки органического и минерального сырья и продуктов на их основе; в 2009-2013 гг. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на (гос. контракт № 02.740.11.0855 от 28.06.2010), в рамках проекта «Разработка научных основ получения наноструктурированных неорганических и

органических материалов» по гос. заданию «Наука» № гос. регистрации 3.3055.2011.

Целью диссертационной работы является разработка физико-технических основ и технологических принципов получения эффективных оксидных и кальциофосфатных покрытий на титановых имплантатах и регулирование их биологических свойств.

Для достижения поставленных целей решались следующие **задачи**.

1. Разработка способов получения гидроксилапатита (ГА), удовлетворяющего требованиям технологий формирования биопокровов.
2. Определение особенностей электрохимического оксидирования титана в кислотных и гетерогенных кислотных электролитах.
3. Исследование процесса плазменного напыления синтетического ГА и биологического ГА на титановую подложку.
4. Определение методов и режимов закрепления ГА на титане обжигом с использованием стеклосвязки и шликерной технологии нанесения.
5. Синтез силикофосфатных пленок золь-гель методом, изучение их физико-химических свойств и применение для усиления биосвойств оксидных покрытий.
6. Изучение биологических свойств полученных покрытий.
7. Разработка структурной модели биопокровов и оценка эффективности способов формирования покрытий на титановых имплантатах.

Объекты исследования – синтетический и биологический гидроксилапатит, оксидные и гидроксилапатитовые покрытия на титане и титановых сплавах, золь-гель пленочные покрытия.

Предмет исследования – физико-химические процессы формирования фазового состава, структуры и свойств полученных материалов для покрытий и покрытий на титановых имплантатах.

Научная новизна работы состоит в том, что в ней установлены физико-химические закономерности получения кальциофосфатных материалов и технологические основы их нанесения на титановые имплантаты. При этом:

1. Установлено, что при термической обработке биологической кости при 1000 °С формируется кремний-магний-замещенный оксиапатит, который при охлаждении трансформируется в гидроксилапатит, сохраняет сбалансированный состав естественных микропримесей, поддерживающих стабильность структуры, фазового и химического состава, что обеспечивает лучшие характеристики биопокровов на титановых имплантатах при любых способах нанесения (электрохимический, плазменный, шликерный).

2. Установлено, что гидроксилапатит и карбонат-замещенный гидроксилапатит могут быть синтезированы в водных растворах $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ при температуре 40 ± 5 °С, значениях pH 11-12 и представляют собой дисперсный материал, содержащий до 5 % β -трикальцийфосфата и аморфную фазу. Увеличение содержания карбонат-иона приводит к изменению элементного состава продуктов синтеза: понижению массовой доли кальция и фосфора с одновременным увеличением массовых долей углерода и кислорода, что сопровождается увеличением его растворимости.

Применение в покрытиях синтетического гидроксилапатита, полученного осаждением из раствора, менее эффективно по адгезии покрытий к титану по сравнению с биологическим ГА, полученным из биологической кости.

3. Установлено, что основными критериями качества оксидных и кальцийфосфатных покрытий на титановых имплантатах являются химический состав, макро-, микро-, наноструктура и пористость покрытия, сила его адгезии к подложке, а также морфология и шероховатость поверхности покрытий, что положено в основу балльной оценки эффективности технологий их нанесения. Наличие нанопор обеспечивает циркуляцию биожидкостей. Если диаметр микропор на поверхности оксидного слоя приближен методом анодно-искрового оксидирования к размеру субъединиц, формирующих микроструктуру костного остеона (~20,6 мкм), то поверхность имплантата проявляет биоактивность. Наличие пор и полупор размером более 160 мкм в кальцийфосфатном покрытии, полученном шликерным методом, обеспечивает наилучшую биоактивность имплантата. Химический состав определяет степень биodeградации покрытия и создание условий для остеоиндукции. Наличие поверхностно-активных центров обеспечивает адгезию полярных молекул, а шероховатости и рельефа – адгезию активных клеток крови, что необходимо для запуска процессов костеобразования. Образование кремнегеля способствует осаждению гидроксилапатита и формированию новой кости, обеспечивающей биологическую фиксацию имплантата (интеграцию имплантата с биологической костью).

4. Установлено, что высокую биосовместимость и биоактивность имеют покрытия на титановых имплантатах, полученные шликерным методом из композиции биостекла и биологического гидроксилапатита.

В зависимости от дисперсности керамической фазы, количества стеклосвязки, технологии нанесения могут быть получены покрытия толщиной 100-300 мкм. Лучшие результаты по прочности и пористости обеспечиваются при использовании в композиции фракции гидроксилапатита 70-100 мкм. Снижение прочности сцепления покрытия с подложкой наблюдается при увеличении размеров зерен кристаллической фазы и пористости более 35-40 %.

5. Оксидированный титан является биоинертным материалом. Изменение структуры поверхностного оксидного слоя титана за счет увеличения его толщины до 44 мкм, диаметра пор более 20 мкм и включение в его состав оксидов фосфора и кальция обеспечивает приобретение имплантатами остеокондуктивных свойств в системе *in vivo*, которые у чистого или оксидированного титана отсутствуют, и поддержание роста мезенхимальных клеток *in vitro*.

Использование ультразвуковой обработки титана до нанесения покрытий электрохимическим и другими методами позволяет придать поверхности металла и покрытия на нем рельеф, способствующий усилению биоактивности, а также повысить адгезию покрытия к титану.

6. Электрохимическое оксидирование титановых имплантатов в водном растворе ортофосфорной кислоты или смеси растворов ортофосфорной и серной кислот, приводит к образованию оксидного покрытия, включающего

фосфорсодержащие соединения. С увеличением продолжительности оксидирования происходит увеличение содержания фосфора в покрытии независимо от того, использован ли электролит H_3PO_4 или смесь электролитов H_3PO_4 и H_2SO_4 .

Обработка титановых имплантатов в смеси кислотного электролита и дисперсного гидроксилапатита обеспечивает формирование покрытий, содержащих кальций-титанфосфатные соединения, обладающих микропористостью, что обеспечивает усиление биоактивных свойств титановых имплантатов.

7. Установлено, что при получении гидроксилапатитового покрытия на титановых имплантатах плазменным методом использование фракции ГА 60-100 мкм обеспечивает формирование покрытия заданного состава, так как определяет стабильность процесса, равномерный разогрев материала и его термостабильность в условиях плазменной струи.

Образование апатитовой кристаллической структуры происходит из частично оплавленных частиц с образованием покрытия с высокой пористостью и структурной неоднородностью в зоне контакта с титаном. Покрытия, сформированные в ламинарной плазменной струе, содержат в качестве основной фазы гидроксилапатит, около 5 об.% β -трикальцийфосфата, в небольшом количестве - кристаллогидрат фосфата кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и аморфную фазу. Напыление протяженным и однородным по температуре потоком позволяет получать однородные по толщине и составу покрытия из биологического гидроксилапатита.

8. Установлено, что золь-гель методом из пленкообразующих растворов на основе тетраэтоксисилана и фосфорной кислоты, с добавлением соли кальция формируются тонкие структурированные пленки в оксидных системах при содержании, мас.%, SiO_2 10-85, P_2O_5 5-40, CaO 10-50.

Критическое значение вязкости пленкообразующих растворов для получения качественных пленок составляет $4,8 \pm 0,2 \cdot 10^{-3} \text{ Па} \cdot \text{с}$. Формирование оксидных систем в пленках происходит при термообработке до 600°C , толщина пленок составляет 86-90 нм. Структура пленок формируется кремнийкислородными и фосфоркислородными атомными группами, в которых присутствуют октаэдры $[\text{CaO}_6]$.

9. Золь-гель пленки составов системы $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO}$, нанесенные на поверхность оксидного покрытия, полученного электрохимическими методами, повышают химическую активность и адсорбционные свойства поверхности покрытий, благодаря наличию силанольных групп, поверхностно-активных центров, микро-, нанопор и многоуровневого рельефа. Эти факторы обуславливают адгезию полярных молекул биологических жидкостей к поверхности имплантата, покрытого золь-гель пленкой.

Практическая ценность

1. Разработаны составы стекол, технология получения гидроксилапатита из биологического сырья, керамических композиций на их основе и технология формирования биоактивных покрытий на титане и титановых сплавах.

Получены новые композиционные титановые имплантаты для ортопедии и травматологии.

2. Разработаны методика получения синтетического гидроксилапатита и технология формирования электрохимических покрытий на титане и его сплавах с применением синтетического и биологического гидроксилапатита. Получены новые композиционные титановые имплантаты широкого спектра применения в ортопедии и травматологии.

3. Разработаны режимы и условия формирования кальцийфосфатных покрытий на титановых имплантатах с использованием метода плазменного напыления биологического гидроксилапатита. Получены новые композиционные титановые имплантаты с плазменными биоактивными покрытиями.

4. Разработаны составы и технология получения двуслойного покрытия на титановых имплантатах, состоящего из оксидного слоя и золь-гель пленки кремний-кальцийфосфатного состава, обеспечивающего эффективные биоактивные свойства при высокой адгезии и малой толщине.

5. Материалы диссертации использованы при подготовке бакалавров и магистров по профилю «Химическая технология тугоплавких неметаллических и силикатных материалов» (ТПУ), магистров по направлению «Неорганическая химия» (ТГУ).

6. Разработанные технологии получения композиционных титановых имплантатов прошли апробацию в условиях ООО «Сибирский силикатный центр» (г. Томск), биологические испытания в НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск). Внедрены в производство в ГУП РТ ВНИНИМИ (г. Казань). Разработанные композиционные титановые имплантаты разрешены ФСН к применению в сфере здравоохранения и социального развития.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на «European Medical and Biological Engineering and Computing» Int. Conference (Vienna, Austria, 1999); 7th и 8th Korea-Russia International Symposiums on Science and Technology «KORUS» (Tomsk - 2003, 2004); Всероссийском совещании «Биокерамика в медицине» (Москва, 2006); Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине» (Томск, 2007, 2010); I, II Всероссийском совещании «Биоматериалы в медицине» (Москва, 2009, 2011); Всероссийской конференции с международным участием «Полифункциональные наноматериалы и нанотехнологии» (Томск, 2008); Общероссийской научной конференции с международным участием «Инновационные медицинские технологии» (Москва, 2009, 2011); V международной научной конференции «Новые перспективные материалы и технологии их получения» (Волгоград, 2010); XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011); III Международной научно-практической конференции «Современные керамические материалы. Свойства. Технологии. Применение» (Новосибирск, 2011); Общероссийской с международным участием научной конференции «Полифункциональные химические материалы и технологии» (Томск, 2012); Всероссийской конференции с международным участием «Современные

проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012); Второй конференции стран СНГ «Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем» (Севастополь, 2012).

Положения, выносимые на защиту

1. Положение о формировании полизамещенного гидроксилapatита при термообработке биологической кости при 1000°C, сохранении им микроструктуры минеральной составляющей естественной костной ткани и состава микропримесей, поддерживающих стабильность структуры, фазового и химического состава при формировании покрытий различными методами.

2. Положение о влиянии физических - нано-, мезо-, микропористость, шероховатость, и химических - состав, наличие силанольных групп - характеристик поверхности покрытий на биоактивность композиционных титановых имплантатов.

3. Положение о *модифицировании* поверхности покрытия посредством нанесения золь-гель пленки, *приводящем* к повышению ее химической и адсорбционной активности благодаря наличию силанольных групп и поверхностно-активных центров, *имеющим результатом* усиление биологической активности поверхности имплантата с нанесенной пленкой.

4. Положение о *совокупности критериев*, определяющих качество покрытий на титановых имплантатах, в т. ч. их биосовместимость и биоактивность, включающей: *химический состав*, характеризуемый наличием и соотношением оксидов кальция и фосфора; *микроструктуру*, характеризуемую наличием и размером пор, характером пористости; *морфологию поверхности*, характеризуемую рельефом и шероховатостью; *поверхностные свойства*, определяемые наличием активных центров адсорбции.

Объем и структура диссертационной работы - диссертация изложена на 326 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов, содержит 84 рисунка, 71 таблицу. Список цитируемой литературы включает 346 источников.

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 38 работ, включая монографию, 15 статей в центральной и зарубежной печати, 2 патента.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложены актуальность, цель и задачи работы, научная новизна и практическая ценность полученных результатов.

В первой главе (Использование кильциофосфатных материалов в травматологии и медицине) приведен аналитический обзор литературных данных по применению кильциофосфатных материалов в восстановительной медицине, современных технологий формирования оксидных и кильциофосфатных покрытий на титановых имплантатах. Рассмотрены механизмы интеграции имплантатов с костной тканью.

Требования к искусственным материалам (биоматериалам) для лечения и восстановления кости исходят из структурно-химической и биомеханической

характеристики естественной костной ткани. Современная концепция применения биоматериалов в медицине базируется на регенерационном подходе, в рамках которого акцент делается на замещение биоматериала нативной растущей костью.

Для этого в биоматериале: основу химического состава должны представлять фосфаты кальция в сочетании, обеспечивающем синхронизацию скорости биодеградации и скорости роста новой кости; структурная организация должна обеспечивать механические свойства близкие к биомеханическим свойствам кости, подлежащей восстановлению или замещению; структура поверхности и поверхностные свойства должны обеспечить активный обмен вещества материала имплантата с физиологической средой организма, направленный на формирование новой костной ткани и биоинтеграцию имплантата с живой костью.

Материалы и имплантаты для ортопедии и травматологии имеют свою специфику. Величина их прочности на сжатие и растяжение, трещиностойкость (K_{1с}) и усталостная прочность в физиологических условиях должны быть сопоставимы со значениями этих параметров для натуральной кости, с которой имплантаты будут сопряжены в единую биомеханическую систему. Материалом, наиболее близким к натуральной кости по механическим свойствам, является титан и некоторые его сплавы. Биологически активный гидроксилапатит (ГА) и другие кальцийфосфаты, депонированные на поверхности титановых имплантатов, делают их биосовместимыми, а также позволяют повысить их способность к остеоинтеграции.

Сочетание биохимических свойств кальцийфосфатов и физико-механических свойств титана (сплавов) в одном изделии – композиционном титановом имплантате – дает эффективный способ решения проблемы создания биосовместимых конструкций для ортопедии и травматологии.

Разработка имплантатов нового поколения, приемлемых технологических решений, единых подходов к использованию или адаптированию известных технологий для их производства являются актуальными задачами, направленными на решение важной социальной проблемы - повышения эффективности лечения в области ортопедии и травматологии.

На основе анализа литературных данных определены цели и задачи работы.

Во второй главе (Методика получения биоматериалов, формирования биосовместимых покрытий и исследование их свойств) приведены характеристики объектов и методов исследования, представлена структурно-методологическая схема работы.

Приведено описание титана и его сплавов, методик получения биологического и синтетического ГА, варки силикофосфатных стекол, методов формирования покрытий и золь-гель пленок из пленкообразующих растворов (ПОР) на основе тетразтоксисилана (ТЭОС) и ортофосфорной кислоты.

Физико-химические процессы в ПОР исследовали с применением комплексного термического анализа, масспектрометрии, инфракрасной спектроскопии, рентгенофазового анализа. Для изучения пленкообразующей способности растворов измеряли вязкость. Состав и микроструктура

полученных покрытий и пленок исследовались методами рентгенофазового анализа, атомно-силовой и сканирующей микроскопии, локального микрорентгеноспектрального анализа, по данным которого рассчитывался оксидный состав покрытий. Морфология поверхности покрытий исследована методами сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии. Шероховатость поверхности покрытий и после нанесения золь-гель пленок - с помощью трехмерного бесконтактного профилометра 3D-MICRO MEASURE 3D Station. Поверхностная пористость и размер пор покрытий оценивались по изображениям, полученным на растровом электроном микроскопе SEM 515 Philips. Адгезионные свойства поверхности образцов определяли на установке CSEM Micro Scratch Tester и методом отрыва.

Исследования биологических свойств материалов проводили *in vitro* с использованием моделирующей жидкости тела (SBF), а также *in vivo*.

В третьей главе (Получение и исследование материалов для композиционных титановых имплантатов) приведены результаты исследования по получению и исследованию компонентов биосовместимых покрытий: гидроксилapatита, биостекло и композиций гидроксилapatит-биостекло.

Для достижения поставленных в работе целей биологический гидроксилapatит (БГА) получали из костей крупного рогатого скота по схеме: биогенный костный материал → санитарная обработка → обжиг при температуре 1000 °C → грубое измельчение до размера зерен 5 мм. В продукте обжига кости, кроме ГА, остается свободный оксид кальция в количестве $2,3 \pm 0,2$ %, который удаляли обработкой 1N раствором HCl. Очищенный продукт обжига измельчали и разделяли на фракции.

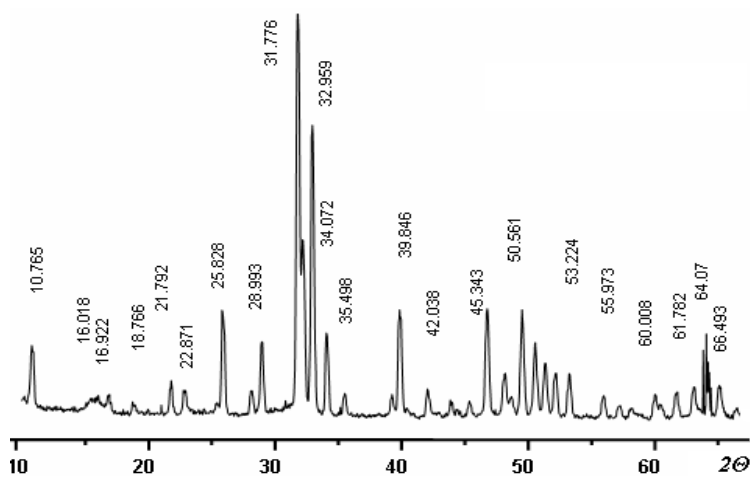
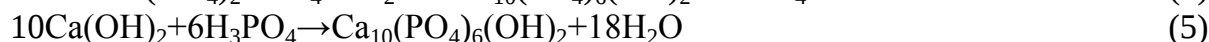
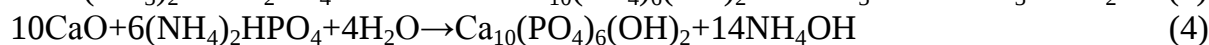
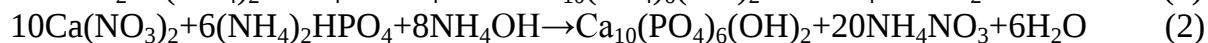
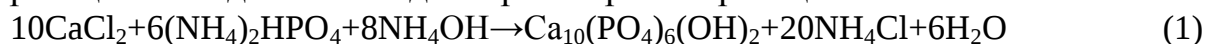


Рис. 1. Рентгенограмма продукта обжига натуральной кости - БГА.

Полученный материал имеет истинную плотность $2,79 \text{ кг/м}^3$, по данным РФА представлен ГА (рис.1) и сохраняет структуру биогенного ГА, естественные примеси и микроэлементы, что доказывает различие в значениях объема его элементарной ячейки и эталонного ГА. Частицы БГА имеют колотую форму и губчатое строение.

Получение синтетического гидроксилapatита (СГА) проводили на основе реакций осаждения из водных растворов по реакциям:



ГА и карбонат-замещенный ГА получены в водных растворах $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ с концентрацией соответственно 1М и 0,6М, при pH 11-12, температуре 40 ± 5 °С, перемешивании и старении осадка в течение 48 час (табл.1, 2).

Таблица 1 - Фазовый состав продуктов синтеза 1–4 по результатам РФА

Характеристика продуктов синтеза	Фазы продуктов синтеза 1-4(мас. %)			
	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{OH})^*$
Время старения осадка 17 часов (1)	-	52,6	47,4	-
Время старения осадка 48 часов (2)	-	4,7	95,3	-
$x^{**}=0,75$ (3)	87,8	-	-	12,2
$x^{**}=1$ (4)	83,0	-	-	17,0
БГА	-	-	100,0	-

*Фаза нестехиометрического состава. **x - мольное содержание CO_3^{2-} иона

СГА - бифазный материал, содержит 95,3% гидроксилapatита, 4,7% β -трикальцийфосфат, с удельной поверхностью 69,7 м²/кг, средним размером частиц 145 мкм.

Таблица 2 - Параметры решетки кристаллических фаз продуктов синтеза

Фаза	Характеристика продуктов синтеза 2, 3, 4		
	Время старения осадка 48 час. (2)	$x^*=0,75$ (3)	$x^*=1$ (4)
$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	$a=b=94,218$ нм $c=68,813$ нм (тетрагон.)	$a=b=94,155$ нм $c=68,906$ нм (тетрагон.)	$a=b=94,176$ нм $c=68,802$ нм (тетрагон.)
$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$a=b=104,352$ нм $c=374,029$ нм (тетрагон.)	$a=b=104,401$ нм $c=373,158$ нм (тетрагон.)	—
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	—	$a=94,905$ нм $b=187,480$ нм $c=69,083$ нм (монокл.)	$a=95,142$ нм $b=188,168$ нм $c=68,325$ нм (монокл.)

*x - мольное содержание CO_3^{2-} иона

Вхождение в структуру гидроксилapatита карбонат-ионов при химическом синтезе приводит к увеличению его растворимости при 20 °С тем больше, чем выше содержание CO_3^{2-} -иона (от 0,75 до 1). С увеличением кислотности среды растворимость полученных образцов увеличивается и приближается к растворимости биологического ГА.

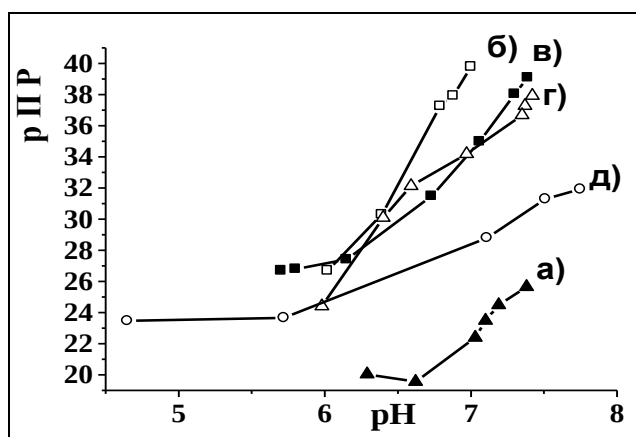


Рис. 2. Зависимость показателя произведения растворимости рПР от pH среды для продуктов синтеза:

а) 1;

б) 2;

в) $x^*=0,75$ (3);

г) $x^*=1$ (4);

д) биологический Г.А.

x - мольное содержание CO_3^{2-} иона.

Карбонат-модифицированный Г.А. по фазовому составу наиболее близок к БГА и включает кристаллическую и аморфную фазы, что подтверждено результатами рентгеноструктурного и рентгенофазового анализа.

Потенциал остеоинтеграции и биоактивность в форме остеоиндукции существенно повышаются при введении в состав гидроксилapatитового покрытия биостекла, содержащего кремний, кальций и натрий, которое является важным фактором роста при образовании костной ткани. Его преимущество – большая скорость поверхностной реакции, что приводит к ускоренному срастанию с костной тканью. При этом важная роль принадлежит кремнезему.

Силикофосфатные стекла (табл. 3) синтезированы при температурах до 1200 °С, обладают достаточной смачивающей способностью титана, имеют высокую растворимость в дистиллированной воде и сравнительно меньшую - в физиологическом растворе.

Таблица 3 - Химический состав и свойства стекол

Номер стекла	Содержание оксидов по синтезу, мол. %				КЛТР $\cdot 10^{-7}$, град $^{-1}$, $\pm 5 \cdot 10^{-7}$	Химическая стойкость, гидролит. класс	Дилатометр. температура размягч., $T_{н.д.}, ^\circ\text{C}$
	Na ₂ O	SiO ₂	P ₂ O ₅	CaO			
С-1	20	20	60	-	120	5	405
С-2	20	25	50	5	116	5	390
С-3	20	20	55	5	113	5	395
С-4	10	30	60	-	85	5	430
С-5	20	30	50	-	117	5	410

Динамика растворения определяется химическим составом и структурой стекол, отличающейся содержанием силикатной и фосфатной составляющих, и природой реагента. Растворение стекол обусловлено выходом ионов Si^{4+} , Ca^{2+} , PO_4^{3-} в раствор, при этом изменяется pH от 5,8 до 2,5 и от 7,6 до 3,5 соответственно для дистиллированной воды и физиологического раствора, для которого характерна умеренная динамика растворения стекол (рис. 3).

Показана целесообразность введения стекла для управления свойствами керамических материалов на основе БГА. Это позволяет регулировать и находить требуемые сочетания свойств, закономерности изменения которых

объективно не синхронны (не симбатны), а именно: прочность-пористость, пористость-прочность сцепления в композите, др.

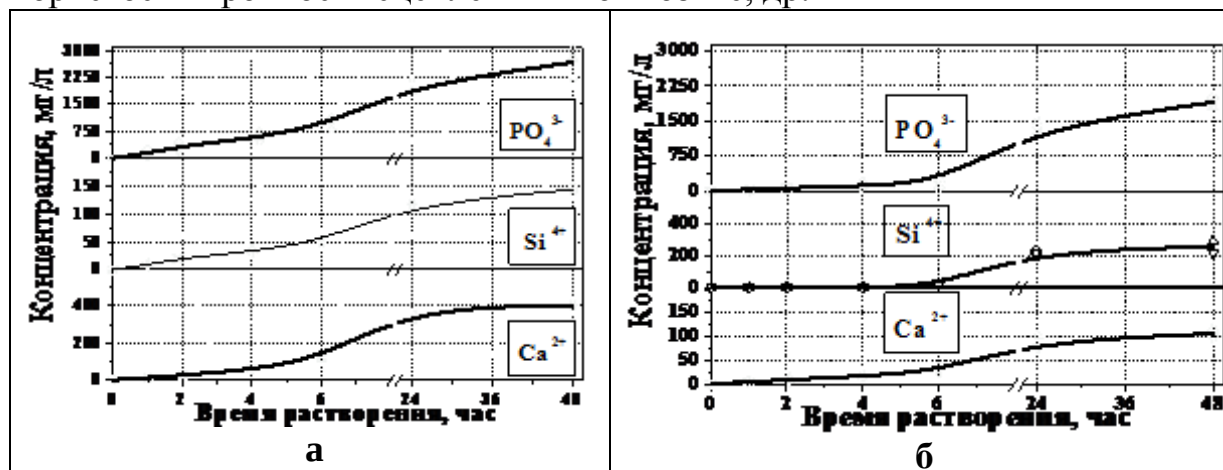


Рис. 3. Концентрация ионов в зависимости от времени растворения стекла С-3:
а- в дистиллированной воде, б – в физиологическом растворе.

Термообработка при 750 °С композиций, содержащих, мас. %: 20-25 стекла, 75-70 БГА, 5 % волластонита, приводит к получению керамических материалов, имеющих КЛТР $(115-120) \cdot 10^{-7}$ град.⁻¹ и пористость 35,3-42,2 %, щелочную реакцию при растворении в дистиллированной воде (табл. 4, рис. 5).

Таблица 4 - Составы исследованных композиций с использованием стекла С-3

Компоненты	Состав композиций, мас. %			
	СЗ-10-Г	СЗ-15-ВГ	СЗ-20-ВГ	СЗ-25-ВГ
Биологический Гидроксилапатит, БГА	90	80	75	70
Стекло С-3 (СЗ)	10	15	20	25
Волластонит (В)	-	5	5	5

В них присутствуют кристаллические фазы: ГА, волластонит, дикальцийфосфат β - $Ca_2P_2O_7$, β -трикальцийфосфат. Материалы имеют поры размером от нескольких микрон до 150 мкм.

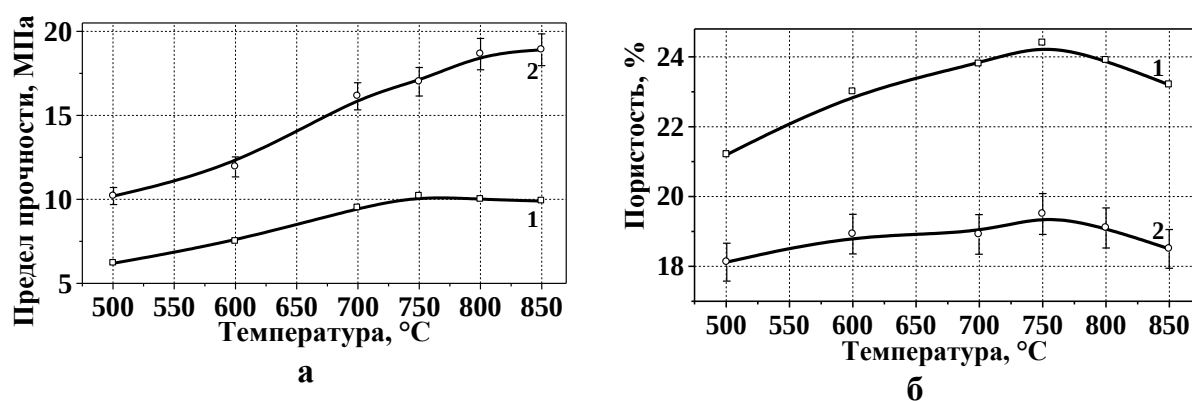


Рис. 4. Зависимость предела прочности при сжатии и пористости композиции СЗ-ВГ-150 от температуры обжига и концентрации связующего: а – предел прочности при сжатии, б – пористость. Концентрация жидкого стекла 20 % - 1, 15 % - 2.

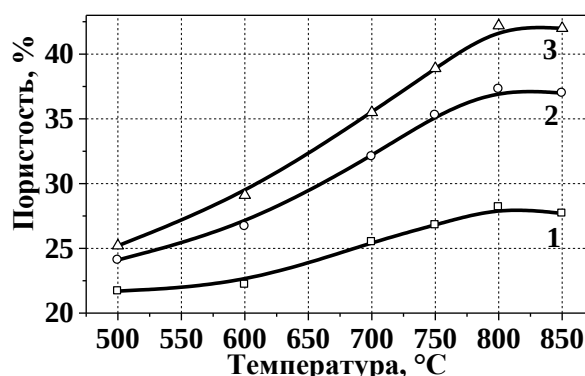


Рис. 5. Зависимость пористости композиции СЗ-ВГ-100 от температуры обжига и содержания стекла, мас. %: 1 – 10, 2 – 20, 3 – 25.

В четвертой главе (Технологические основы получения композиционных биомимплантатов) определены технологические режимы и условия формирования биосовместимых покрытий на титановых имплантатах электрохимическим, керамическим и плазменным способами.

Требования к материалам, предназначенным для имплантации в живой организм, выражены в трех интегрированных характеристиках: биосовместимость, функциональность, надежность. Интегральные свойства определяются свойствами материала основы и покрытия, технологией получения композиционного имплантата. Процесс нанесения покрытия должен обеспечить прочность его сцепления с титаном, достижение и управляемость функциональных свойств, воспроизводимость результатов, технологичность, приемлемые экономические характеристики.

До нанесения покрытий металлические образцы подвергались обработке: обезжириванию, химическому травлению, промывке и сушке.

Биосовместимость покрытий повышается при оксидировании титана в насыщенных растворах СГА и БГА в электролитах фосфорной кислоты, а также в смеси кислотного электролита и дисперсного ГА, за счет наличия в составе покрытий P_2O_5 в количестве от 30 до более чем 50 %, и CaO в количестве от 5 до 13 %, что определяется продолжительностью процесса.

Таблица 4 - Характеристика оксидных покрытий на ВТ 1-00, ВТ 5-1, полученных в кислотных электролитах. Анодно-искровой режим.

Подложка	Электролит, раствор 10%	Содержание оксидов в покрытии, мас. %			Средняя толщина покрытий, мкм	Средний размер пор, мкм
		TiO_2	P_2O_5	Al_2O_3		
ВТ 1-00 без обработки	-	98,5	-	-	$0,005 \pm 0,001$	-
ВТ 5-1	H_3PO_4	$76,6 \pm 2,3$	$23,2 \pm 2,8$	0,2	5 ÷ 7	$0,5 \div 2$
ВТ 5-1	H_3PO_4	$78,3 \pm 2,7$	$21,3 \pm 2,7$	$0,2 \pm 0,05$		$0,5 \pm 0,1$
ВТ 5-1	$(COOH)_2$	99,2	-	$0,8 \pm 0,05$		1x3

Покрытия, полученные электрохимическим способом в анодно-искровом и микродуговом режимах в растворах щавелевой и фосфорной кислот, в смеси растворов серной и фосфорной кислот, содержат диоксид титана в количестве

более 90 %. При обработке от 4 до 20 мин. толщина покрытий составляет от 5 до 25 мкм, пористость ~30 %, размер пор от 0,5 до 6 мкм.

Таблица 5 - Характеристика оксидных покрытий на ВТ 1-00 и ВТ 5-1, полученных в кислотных электролитах (растворы двух кислот)

Под-ложка	Электро-лит	Содержание оксидов в покрытии, мас. %				Средняя толщина, мкм	Средний размер пор, мкм
		TiO ₂	P ₂ O ₅	Al ₂ O ₃	SnO ₂		
ВТ 1-00*	H ₂ SO ₄ + H ₃ PO ₄	67,9±1,5	32,1± 4,0	-	-	5 ÷ 7	0,1÷0,5 2÷3
ВТ 5-1*		79,1±2,5	19,3±3,0	1,0±0,3	0,6±0,2		0,1÷0,5 2÷3
ВТ 5-1**		86,3±2,7	11,9±3,0	1,1±0,3	0,7±0,2		0,1÷0,5 2÷3
ВТ 5-1**		78,3±2,5	20,7±3,5	0,9±0,3	0,1±0,2		6x2

* - Анодно-искровой режим. ** - Микродуговой режим

Прочность сцепления оксидных покрытий с подложкой составляет не менее 8-9 МПа при использовании в составе электролита СГА и 10-12 МПа при использовании БГА. При использовании БГА в составе покрытия присутствуют микропримеси, присущие гидроксилapatиту биологического происхождения – оксиды магния, кремния.

В результате термообработки до 800 °С рентгеноаморфных покрытий, полученных в кислотных электролитах, образуются кристаллические фазы рутила, в небольшом количестве анатаза и фосфатов титана. В покрытиях, полученных в электролитах с использованием ГА, присутствуют рутил, в небольшом количестве анатаз. Основными фазами являются фосфаты титана, кальцийтитанофосфаты и кальцийтитанаты, что обусловлено вхождением в состав покрытия ионов кальция и фосфора из раствора электролита.

Таблица 6 - Характеристика покрытий на ВТ 1-00, ВТ 5-1. Кислотный электролит с добавлением гидроксилapatита

Под-ложка	Содержание оксидов в покрытии, масс. %				Отношение CaO:P ₂ O ₅ (Ca/P)	Средняя толщина покрытий, мкм	Средний размер пор, мкм
	TiO ₂	P ₂ O ₅	CaO	Al ₂ O ₃			
ВТ5-1*	58,2±2,0	36,5±1,5	5,3±1,0	-	0,13 (0,24)	10 ÷ 12	0,5÷1,0
ВТ5-1**	35,1±1,5	51,1±1,5	13,3±1,0	0,5±0,1	0,26 (0,43)	20 ÷ 25	0,5÷2,0

* - электролит: насыщенный раствор БГА в 10 % H₃PO₄

** - электролит: насыщенный раствор БГА в 10 % H₃PO₄ + дисперсный БГА

При нагревании до 700 °С покрытия сохраняют целостность, не отслаиваются от поверхности подложки. Сопротивление растрескиванию при изгибной деформации оказывается более высоким для покрытий, полученных в микродуговом режиме. Для покрытий, полученных в анодно-искровом режиме, критическая величина деформации составляет 0,5 %, а в микродуговом режиме

– 1 %. Это обусловлено более аморфизированным состоянием последних, что обеспечивает их способность к пластической деформации в большей степени.

Таблица 7 - Характеристика покрытий

№ п п	Способ нанесения покрытия	Оксидный состав	Толщина, мкм	Поперечный размер углублений, мкм	Прочность сцепления с подложкой, МПа
1	Электрохимический (10 % H_3PO_4)	TiO_2	10-12	2-10	8 - 9
2	Электрохимический (10 % H_3PO_4 + СГА) Электрохимический (10 % H_3PO_4 + БГА)	TiO_2 , P_2O_5 , CaO	20-25	70-75	8 - 9 10 - 12

Разработаны режимы анодно-искрового оксидирования (АИО) в электролите 10% H_2SO_4 +10% H_3PO_4 , при которых сформированы покрытия толщиной до $25,7 \pm 0,5$ мкм по титану ВТ 1-00 и толщиной до $44,1 \pm 0,9$ мкм по сплаву ВТ 5-1. Состав покрытий представлен оксидами TiO_2 (69-79 %) и P_2O_5 (19-25 %). Средний размер микропор в покрытии по титану ВТ 1-00 составляет $14,3 \pm 0,1$ мкм, нанопор от 10 до 25 нм, в покрытии по сплаву ВТ 5-1 соответственно $20,6 \pm 0,2$ мкм и от 10 до 30 нм.

Биосвойства оксидированных имплантатов исследовали *in vitro* и *in vivo* после имплантации мышам линии Balb/c в течение 1,5 месяцев. На рис. 6 и 7, в табл. 8 приведены результаты определения *in vivo* цитотоксичности и остеокондуктивности, которая иллюстрируется значением площади эктопического костеобразования, а также число мезенхимальных колоний, выросших из клеток костного мозга мышей линии Balb/c в системе *in vitro* на поверхности оксидированных имплантатов.

Таблица 8 - Оксидированные титановые имплантаты. Цитотоксичность, остеокондуктивность *in vivo* и число мезенхимальных колоний *in vitro* ($Pt < 0,05$).

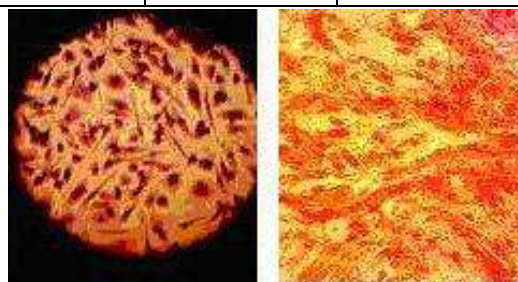
Титан	Электролит	Толщина покрытия, мкм	Размер пор, мкм	Цитотоксичность, %	Остеокондуктивность, мкм ²	Количество мезенхимальных колоний, $\times 10^6$
ВТ 1-00	10% H_2SO_4 + H_3PO_4	$25,7 \pm 0,5$	$14,3 \pm 0,1$	$97,5 \pm 2,5$	$3,9 \pm 0,5$	$4,5 \pm 2,6$
ВТ 5-1	10% H_2SO_4 + H_3PO_4	$44,1 \pm 0,9$	$20,6 \pm 0,2$	$98,4 \pm 2,1$	$20,3 \pm 0,7$	$16,3 \pm 2,7$



1

2

Рис. 6.



1

2

Рис.7.

Рис. 6. Поверхность оксидированного титана после нанесения костного мозга и 1,5 мес. имплантации *in vivo*: размер пор 1– $14,3 \pm 0,1$ мкм; 2– $20,6 \pm 0,2$ мкм.

Рис. 7. Микрофотографии клеток костного мозга в системах *in vitro*, *in vivo* на оксидированных титановых имплантатах марки ВТ 5-1: **1** - фрагмент мезенхимальной колонии на 14-е сутки *in vitro*, окраска азур-II эозин, увеличение 400х; **2** - гистологический срез незрелой остеонидной ткани, выросшей из костного мозга через 1,5 месяца после имплантации *in vivo*, окраска по Ван-Гизону, 900х.

Материалы являются биосовместимыми. В условиях питательной среды *in vitro* на оксидированной поверхности ВТ 5-1 с развитой пористостью при нанесении костного мозга наблюдается активный рост клеточных колоний (рис. 7-1). В условиях *in vivo* наблюдается продвижение по поверхности и рост незрелой, грубоволокнистой костной ткани (рис.6-2, 7-2).

Если размер микропор в оксидном слое составляет не более 14-15 мкм, то имплантаты являются биоинертными и не поддерживают рост костных (*in vivo*) и стволовых мезенхимальных клеток *in vitro*. Если диаметр микропор на поверхности оксидного слоя приближается к размеру субъединиц, формирующих микроструктуру костного остеона (~20,6 мкм), то такие имплантаты являются биоактивными. В культуре ткани *in vitro* на их поверхности наблюдается активный рост клеточных колоний. Такие материалы приобретают остеокондуктивные свойства *in vivo*, что характерно для кальцийфосфатных имплантатов и биостекол. При этом на их поверхности наблюдается продвижение и рост костной ткани.

Наряду с микро-, макроструктурой и морфологией, на качество и надежность титановых имплантатов большое влияние оказывает прочность адгезии покрытия к металлу. В связи с этим, актуальной задачей является обеспечение поверхностной прочности титана, определяющей долговременную стойкость покрытий и биомеханических конструкций в условиях службы.

С целью изучения влияния ультразвуковой обработки (УЗО) на структуру и физико-механические свойства титана марки ВТ 1-00, титановые образцы отжигались при температуре 650 °С в вакуумной печи для снятия внутренних напряжений и удаления естественной оксидной пленки.

Установлено, что применение УЗО поверхности титановой подложки приводит к модифицированию поверхностного слоя материала, формируя его градиентное строение с мелкокристаллической структурой, и к повышению микротвердости поверхности и на глубину до 350 мкм (рис.8, 9).

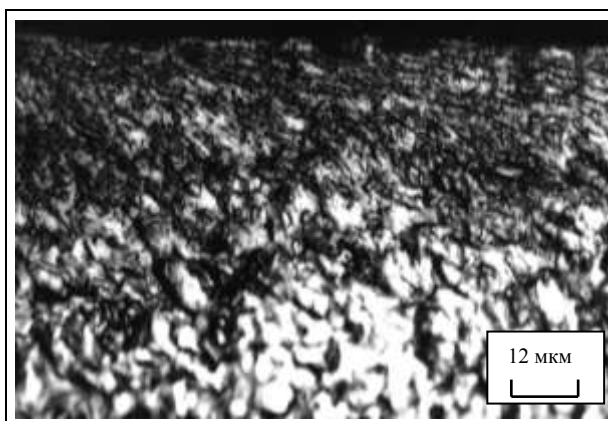


Рис. 8. Микроструктура титана марки ВТ1-0 после ультразвуковой обработки. Поперечное сечение.

Адгезия оксидных покрытий, сформированных на поверхности титана в различных электролитах после УЗО, превышает адгезию покрытий, сформированных на поверхности без УЗО в 1,6 – 3 раза в зависимости от вида электролита. Среднее значение микротвердости оксидного покрытия, нанесенного на необработанную ультразвуком поверхность, составляет 1539 ± 15 МПа, на обработанную – 2495 ± 25 МПа (увеличение в 1,6 раза).

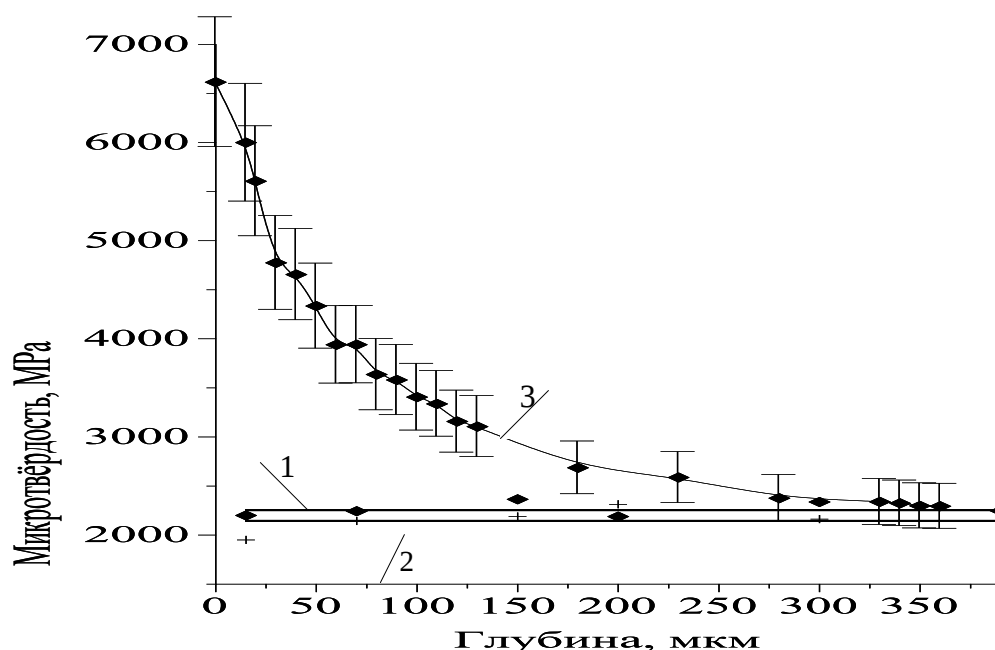


Рис. 9. Распределение микротвердости по глубине образцов титана марки ВТ1-00: 1 – исходное состояние, 2 – исходное состояние после отжига; 3 – после УЗО и предварительного отжига

Таким образом, изменение состава электролита, режима и продолжительности процесса электрохимического оксидирования титана и его сплавов позволяет управлять характеристиками покрытия – составом, толщиной, пористостью, биологическими свойствами. Сравнительно плотные покрытия с поверхностными микропорами размером до $14,3 \pm 0,1$ мкм являются биоинертными. При наличии развитой системы нанопор и микропор размером выше $20,6 \pm 0,2$ мкм поверхность имплантата приобретает биоактивность в форме остеокондукции. При этом усиливается рост клеточных колоний *in vitro* и костной ткани *in vivo*. УЗО титана до оксидирования приводит к повышению механических свойств покрытия, функциональности и надежности композиционного имплантата.

Биосовместимые покрытия на титане и его сплавах на основе гидроксилатапата получены керамическим (шликерным) способом. Шликер наносился на поверхность титановых образцов: после химического травления в щелочном (5М NaOH), кислотном ($\text{HF}:\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O}=1:2:2,5$) растворах и на оксидированную в электролите 10 % раствор фосфорной кислоты. Поверхность образца сравнения подвергалась очистке и обезжириванию. Шликер готовился из композиций состава стекло С-3 10-25 % (фракция 20-45 мкм), БГА 70-85 % (фракция 70-100 мкм), волластонит–5 % (фракция 80-100 мкм), термообработка

велась по заданному режиму. В табл. 9 приведены значения прочности сцепления покрытий с подложкой из титана ВТ 1-00, на рис.10 – изображение поверхности покрытий.

Таблица 9 - Прочность сцепления и толщина покрытий на титане ВТ 1-00

№ пп	Вид подготовки поверхности титана	Толщина покрытия, мкм ± 17 мкм	Прочность сцепления с подложкой, МПа
1	Без специальной подготовки	100	4,2 $\pm$ 0,5
		200	3,3 $\pm$ 0,3
		300	2,8 $\pm$ 0,3
		400	2,6 $\pm$ 0,3
2	Травление в 5М NaOH; нанесение шликерного покрытия	100	6,3 $\pm$ 0,2
		200	5,8 $\pm$ 0,3
		300	5,6 $\pm$ 0,4
3	Травление в растворе HF:HNO ₃ :H ₂ O=1:2:2,5; нанесение шликерного покрытия	100	7,4 $\pm$ 0,2
		200	6,4 $\pm$ 0,3
		300	5,8 $\pm$ 0,4
4	Электрохимическое оксидирование (10-12 мкм); нанесение шликерного покрытия	100-150	12,2 $\pm$ 0,2
		200	10,9 $\pm$ 0,3
		300	6,9 $\pm$ 0,4

Прочность сцепления покрытий с титаном зависит от способа обработки его поверхности и при толщине 150-200 мкм достигает наиболее высоких значений. Предварительное оксидирование в 10 % растворе Н₃Р₄ с получением оксидного слоя в 10 мкм позволяет повысить прочность сцепления шликерного покрытия с титаном до 12,2 $\pm$ 0,2 МПа при толщине 100-150 мкм.

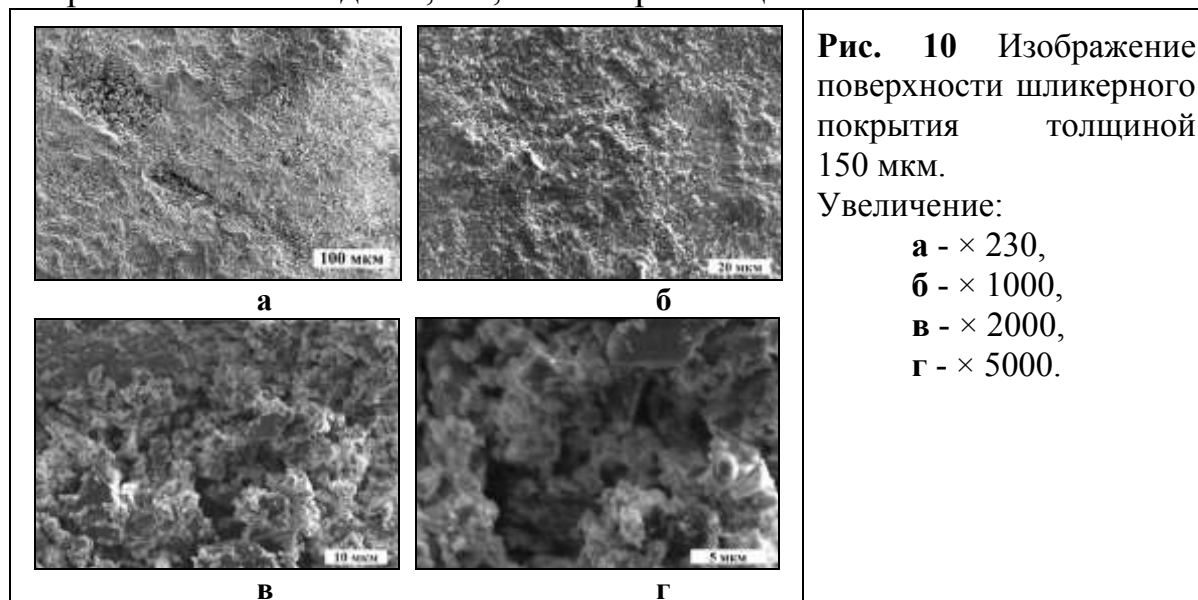


Рис. 10 Изображение поверхности шликерного покрытия толщиной 150 мкм.

Увеличение:

- а** - $\times 230$,
- б** - $\times 1000$,
- в** - $\times 2000$,
- г** - $\times 5000$.

Покрытия обладают общей пористостью от 25,5 до 42,2 %, развитым рельефом поверхности, образуемым системой пространственно взаимосвязанных округлых и канальных микропор размером соответственно 1-10 мкм и до 20 мкм, нанопор, а также шероховатостью, оцениваемой значениями параметров $R_a=1,86$ мкм и $R_z=12$ мкм.

Интегральный рельеф поверхности покрытий образуется областями возвышений и углублений, с поперечным размером от 80 до 200 мкм. Характер

поверхности шликерного покрытия существенно отличается от полученного электрохимическим методом.

Биосовместимые покрытия на титане и его сплавах получены *методом плазменного напыления* дисперсного гидроксилапатита синтетического и биологического происхождения в турбулентном и ламинарном режимах.

Преимущества плазменного метода состоят в относительной простоте регулирования параметров; высокой технической и экологической культуре; возможности напыления в различных средах; возможности интеграции процессов плазменной очистки, активации поверхности, напыления и закрепления покрытия в одном технологическом объеме установки без промежуточной транспортировки и хранения. Химический и фазовый состав исходного материала в значительной мере определяют состав, структуру, функциональные свойства покрытий.

Для нанесения покрытий на титан ВТ 1-00 использованы плазмотроны, работающие в турбулентном и ламинарном режимах с применением протяженных высокоэнтальпийных потоков, исключаящих подмешивание холодного газа в плазменную струю. Они обеспечивают однородность прогрева, высокий коэффициент использования порошка (КИП) – до 0,75. На основе измерений КИП БГА определены параметры напыления для обоих режимов (табл.10) и условия нанесений покрытий (табл.11).

Структура полученных плазменных покрытий толщиной от 100 - 250 мкм преимущественно кристаллическая, с возрастанием степени кристалличности при увеличении толщины, наличием наноструктурных включений и аморфной фазы в прилегающей к подложке зоне.

Таблица 10 - Параметры напыления порошка гидроксилапатита

Тип плазмотрона	Плазмообразующий газ	Режимы работы плазмотронов		Расход порошка, кг/час	Дистанция напыления, мм
		Ток, А	Напряжение, В		
Турбулентный	Ar	500	30	2,0	70
Ламинарный	Ar	250	225	2,2	100

Таблица 11 - Условия нанесения гидроксилапатитового покрытия

Материал порошка и подложки	Дисперсность порошка, D_p , мкм	Дистанция напыления, L, м	Скорость частиц порошка, v_p , м/с	Температура частиц порошка, T_p , К	Толщина покрытия, мкм
БГА Титан ВТ 1-00	70÷100	0,07	100÷140	≤ 1900	100 - 250

Фазовый состав зависит от толщины покрытия, режима напыления и включает основные фазы: ГА, β-трикальцийфосфат, в небольших количествах гидрофосфаты, дикальцийфосфат, аморфную фазу при напылении в ламинарной струе. Условия формирования определяют наличие дефектности кристаллической структуры покрытия. Величина адгезии покрытия, полученного из СГА составляет 16 ± 3 МПа, а из БГА 38 ± 5 МПа.

Таблица 12 - Фазовый состав плазменных покрытий из БГА

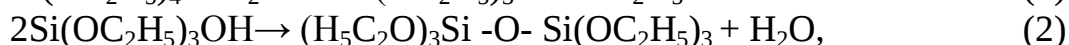
Режим нанесения покрытия	Средние размеры кристаллической фазы в покрытии, нм Содержание кристаллической фазы, об. %			
	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{Ca}_6(\text{PO}_4, \text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$
Турбулентный режим	93 около 60	31-212 около 40	-	100 незначит. кол-во
Ламинарный режим	22-26 основная фаза	15-20 около 5	130-145 незначит. кол-во	-

Установлено, что электрохимические, керамические и плазменные покрытия имеют структурно-химические особенности, что обуславливает разную степень их биоинертности и биоактивности (показано в главе 6). Применение БГА, полученного из животной кости, обеспечивает более высокую прочность сцепления покрытия с титановой подложкой по сравнению с синтетическим, полученным осаждением из раствора.

В пятой главе (*Синтез и физико-химические свойства нанопродуктов системы $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$*) представлены результаты изучения физико-химических процессов в растворах на основе систем $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ и $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO}$; закономерностей формирования пленок, их структуры и свойств. Определены критерии пленкообразования, условия формирования золь-гель пленок и двуслойных покрытий на титановых имплантатах.

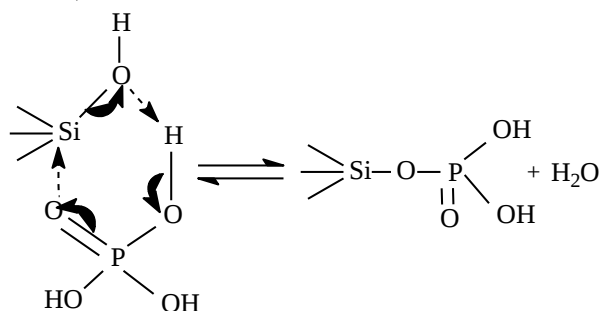
Усиление биоактивных свойств оксидных электрохимических покрытий может быть достигнуто модификацией их поверхности. В качестве аналогов рассмотрены биоактивные силикатные стекла, полученные золь-гель методом, которые в физиологической среде образуют на своей поверхности гелевый слой, способствующий образованию апатита.

Образование пленки из раствора тетроэтоксилана (ТЭОС) в водно спиртовой смеси происходит после созревания раствора в течение 2-х суток. Вязкость раствора ТЭОС меняется в результате гидролиза и поликонденсации согласно реакциям:

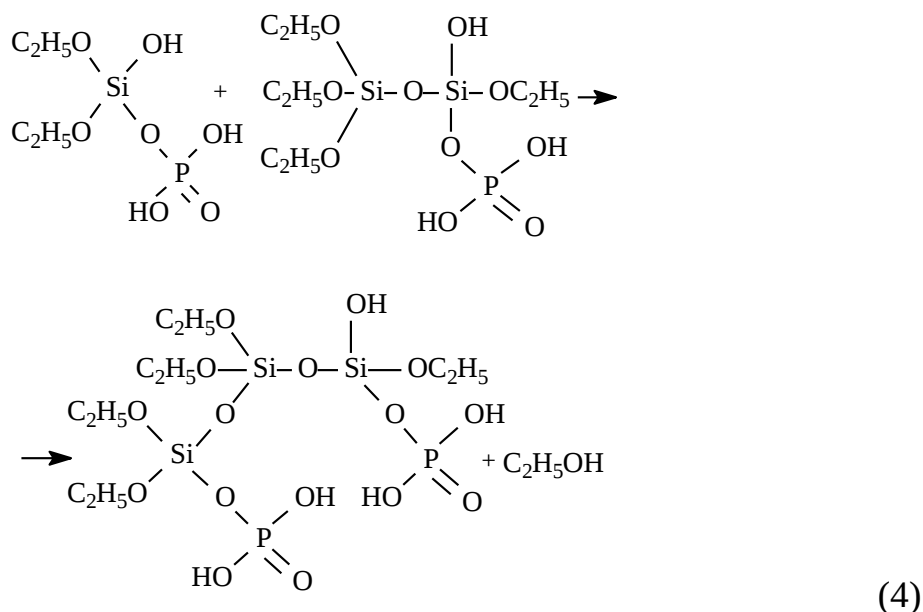


При введении в систему H_3PO_4 стабилизация реологических свойств ПОР происходит в течение одних суток, что объясняется ускорением процессов гидролиза и поликонденсации вследствие повышения кислотности среды.

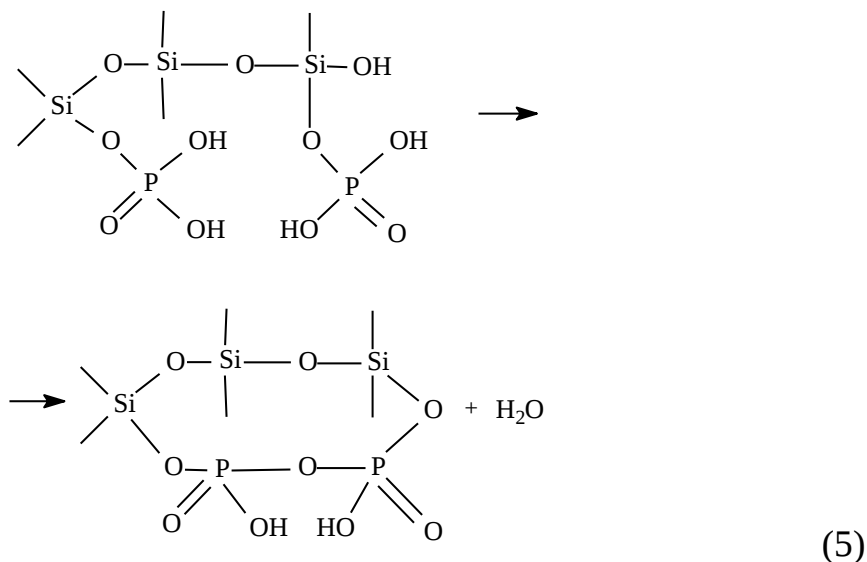
Взаимодействие силанолов с кислородными кислотами протекает через шестичленные циклические активные комплексы:



(3)



В присутствии H_3PO_4 анионы H_2PO_4^- встраиваются в каркас образующегося цикла:



ИК спектры подтверждают, что при выдержке пленки при температуре 600°C происходит завершение реакций гидролиза, поликонденсации и циклизации силоксанов с выделением этанола и уксусной кислоты.

Введение фосфорной кислоты в исходный раствор приводит к уменьшению эндотермических эффектов и смещению их в более высокотемпературную область (рис.11). Процессы в тонком слое протекают при более низких температурах. Энергия активации стадий в тонкопленочном состоянии ниже, чем в дисперсном. Изменяется и лимитирующая стадия образования оксидов.

В диапазоне составов 0-30 мас. % P_2O_5 в системе SiO_2 - P_2O_5 с использованием в качестве исходных реагентов ТЭОС и H_3PO_4 образуются коллоидные пленкообразующие растворы. Это обусловлено последовательностью протекающих в растворах физико-химических процессов растворения, конденсации и коагуляции, обуславливающих переход истинного раствора в состояние «золь». При этом возрастает вязкость, что позволяет формировать пленки разной толщины (табл.13).

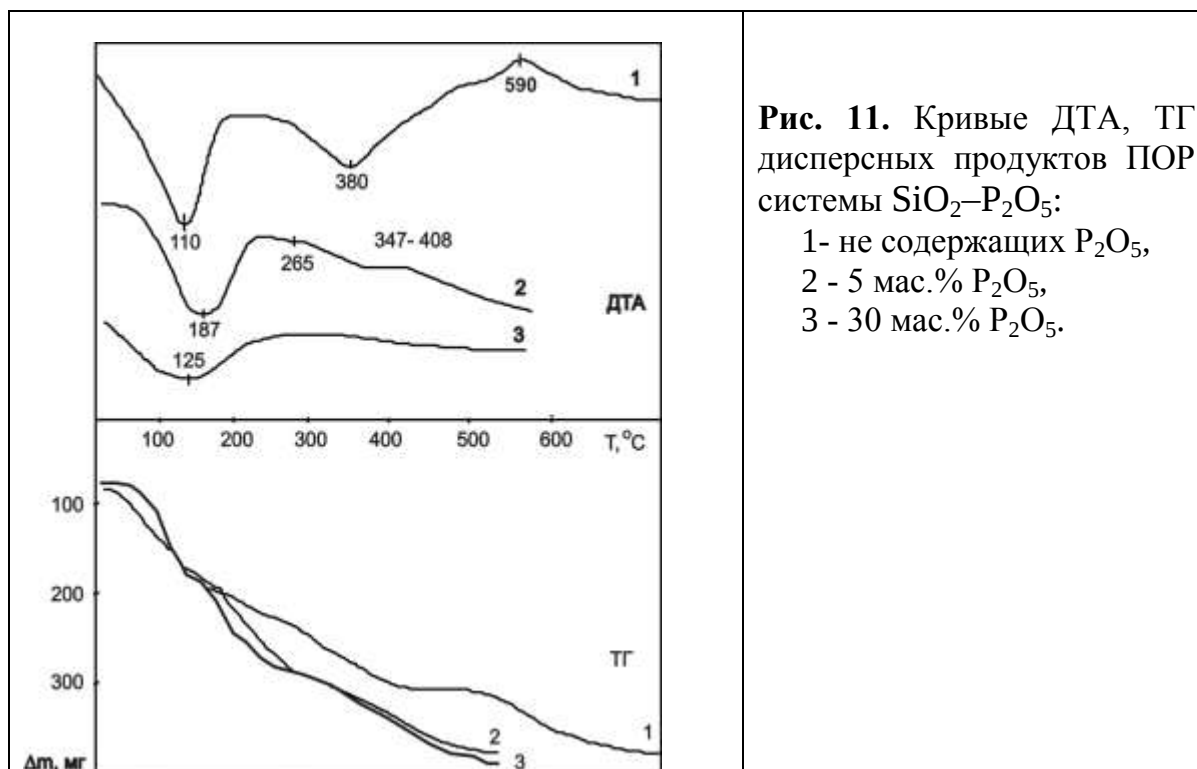


Таблица 13 - Толщина и показатель преломления пленок

Содержание P_2O_5 , мас. %	Характеристика пленок при разном времени созревания ПОР				
	Толщина (d), нм		Показатель преломления (n)		Сила адгезии, МПа
	4 дня	21 день	4 дня	21 день	
0	-	204	-	1,451	9,8
5	162	187	1,481	1,462	9,6
10	122	184	1,485	1,468	9,5
15	134	197	1,497	1,468	9,2
20	141	214	1,495	1,468	8,8
25	84	248	1,487	1,453	8,6
30	73	-	1,469	-	8,1

В целях изучения физико-химических процессов и пленкообразования в системе $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ исследован диапазон составов, приведенный в табл. 14. В серии 1 соотношение $\text{Ca/P}=1/6$ подобно естественному ГА.

Таблица 14 - Химический состав оксидных систем пленок

№ серии	№ состава	Содержание оксидов, мас %		
		SiO_2	P_2O_5	CaO
1	11	85	5	10
	12	74	10	16
	13	68	12	20
	14(43)	52	18	30
	15	35	25	40
	16	20	30	50
2	21	85	5	10
	22	80	10	10
	23	70	20	10
	24	60	30	10
	25	50	40	10

3	31	75	5	20
	32	68	12	20
	33	60	20	20
	34	50	30	20
	35	40	40	20
4	41	65	5	30
	42	60	10	30
	43	52	18	30
	44	40	30	30
	45	30	40	30
5	51	55	5	40
	52	50	10	40
	53	40	20	40
	54	30	30	40
	55	20	40	40
6	61	45	5	50
	62	40	10	50
	63	30	20	50
	64	20	30	50
	65	10	40	50

Уже на начальном этапе хранения растворов (1 сут.) рост содержания H_3PO_4 активизирует процессы гидролиза и поликонденсации, что приводит к более быстрому нарастанию вязкости в трехкомпонентных системах по сравнению с двухкомпонентными. Тенденция роста вязкости поддерживается дальнейшим развитием процессов в ПОР. Введение и рост концентрации соли кальция также сопровождается возрастанием вязкости.

Таблица 15 - Значения pH в зависимости от времени хранения ПОР

№ состава	pH ₀	pH, 2 сутки	pH, 7 сутки	pH, 15 сутки
11	7,71	7,50	5,42	3,50
12	7,67	7,47	5,39	3,48
13	7,61	7,45	5,31	3,48
14	7,56	7,41	5,26	3,45
15	7,49	7,39	5,20	3,39
16	7,42	7,31	5,16	3,30

Примечание: pH₀ – Измерение в первые 15 мин. после приготовления раствора.

Согласно данным электрофоретических исследований (табл. 16), на начальном этапе созревания раствора коллоидная частица имеет положительный заряд, с течением времени в растворе происходит перезарядка и коллоидная частица приобретает отрицательный заряд. Наличие и увеличение содержания H_3PO_4 приводит к ускорению процессов гидролиза и конденсации за счет увеличения кислотности среды.

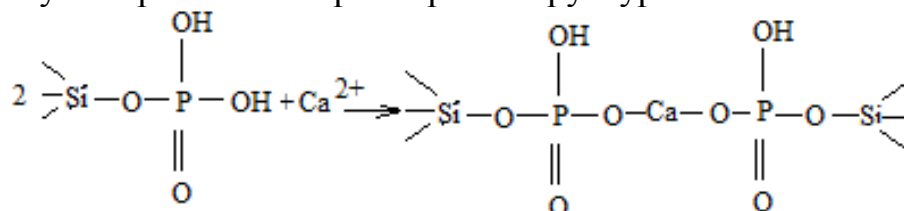
Таблица 16 - Данные электрофоретических исследований ПОР составов серии 1

Срок созревания ПОР, сут	Знак коллоидной частицы
2	+
7	-

В результате развития процесса конденсации изменяется состав дисперсионной среды (уменьшение pH), что оказывает влияние на структуру внешнего слоя

частиц кремнекислоты и приводит к увеличению вязкости при времени хранения раствора до 9 суток. Продолжающаяся конденсация приводит к уплотнению молекул при сохранении снаружи молекулярных образований силанольных групп Si-OH. На вторые сутки созревания ПОР значения pH растворов находятся в диапазоне 7,3 – 7,5 (слабощелочная область), а коллоидная частица имеет положительный заряд. На седьмые сутки созревания ПОР pH изменяется в пределах 5,4 – 5,2. В кислых растворах рост частиц замедляется, и начинается образование цепочек, а затем и сеток геля, на поверхности кремнезема формируются молекулярно-сольватные слои благодаря образованию водородных связей между молекулами воды и поверхностными силанольными группами.

Катион Ca^{2+} способствует ускорению поликонденсации, в результате устойчивость коллоидной системы снижается, ускоряется процесс перехода золя в гель. Цепочки $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$ сшиваются катионами кальция, что способствует образованию трехмерной структуры и ее стабилизации:



Таким образом, в ПОР исследованных составов формируется устойчивая коллоидная система, обладающая пленкообразующими свойствами. В составах серии 1 золь-гель пленки формируются при следующих условиях: pH 7-5, срок созревания около 7 суток, вязкость растворов $3,8-4,6 \cdot 10^3$ Па·с.

На рис.12 приведены данные термического анализа для составов серии 1. При уменьшении содержания ТЭОС в растворе на кривых ДТА происходит разделение и смещение пиков эндозффектов, сопровождающих удаление физически связанной воды (рис. 12, кривые 2-6), в область более высоких температур (первая стадия). Чем меньше содержание оксида кремния в материале, тем при более высокой температуре происходит формирование кристаллических модификаций SiO_2 . Кинетические параметры процессов рассчитаны методом Метцера-Горовица. Относительно низкие значения энергии активации от 33 до 56 кДж/моль и потери массы указывают на удаление физически адсорбированной воды и растворителя. Энергия активации последующих стадий от 150 до 245 кДж/моль характерна для химических процессов, связанных с полиморфными превращениями SiO_2 . На протяжении процесса формирования оксидных систем непрерывно уменьшается масса. По данным масспектрометрии удаляются вода, HCl , CO_2 .

При наибольшем содержании оксида кремния, формируются, в основном, фосфаты, а при увеличении содержания кальция и фосфора увеличивается количество силикатов (рис.13 А). Для образцов, отожженных при 600°C (рис.13 Б) по мере уменьшения содержания оксида кремния и увеличения содержания оксидов фосфора и кальция снижается интенсивность максимального силикатного пика, при этом общее количество пиков увеличивается, в том числе силикатных.

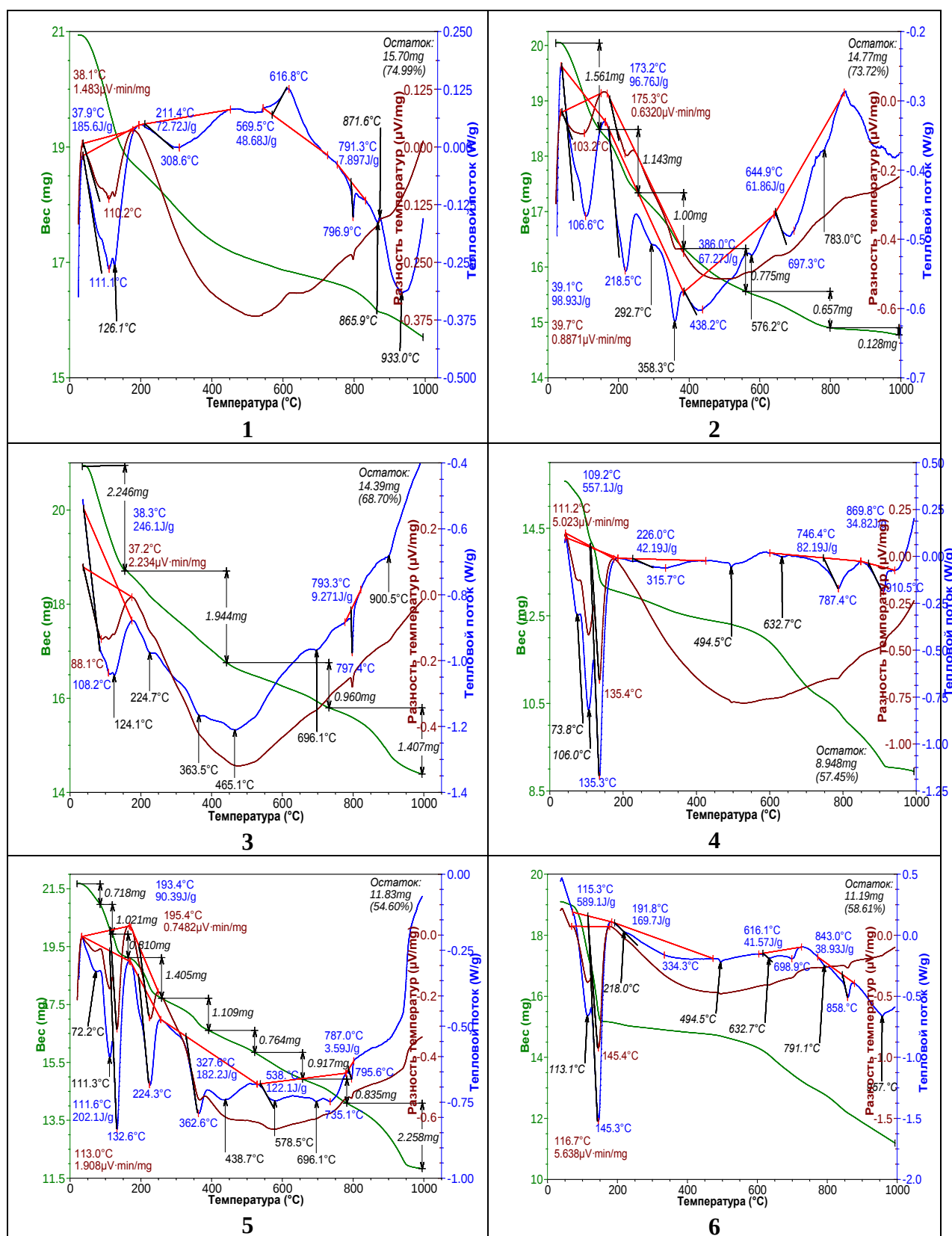


Рис. 12. Данные термического анализа для системы $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$. Серия 1.

Обозначения 1...6 соответствуют составам 11...16.

В дисперсном образце после сушки фиксируются фазы $\text{CaClH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaHPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_2\text{SiO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, аморфный SiO_2 , пирофосфат кремния SiP_2O_7 .

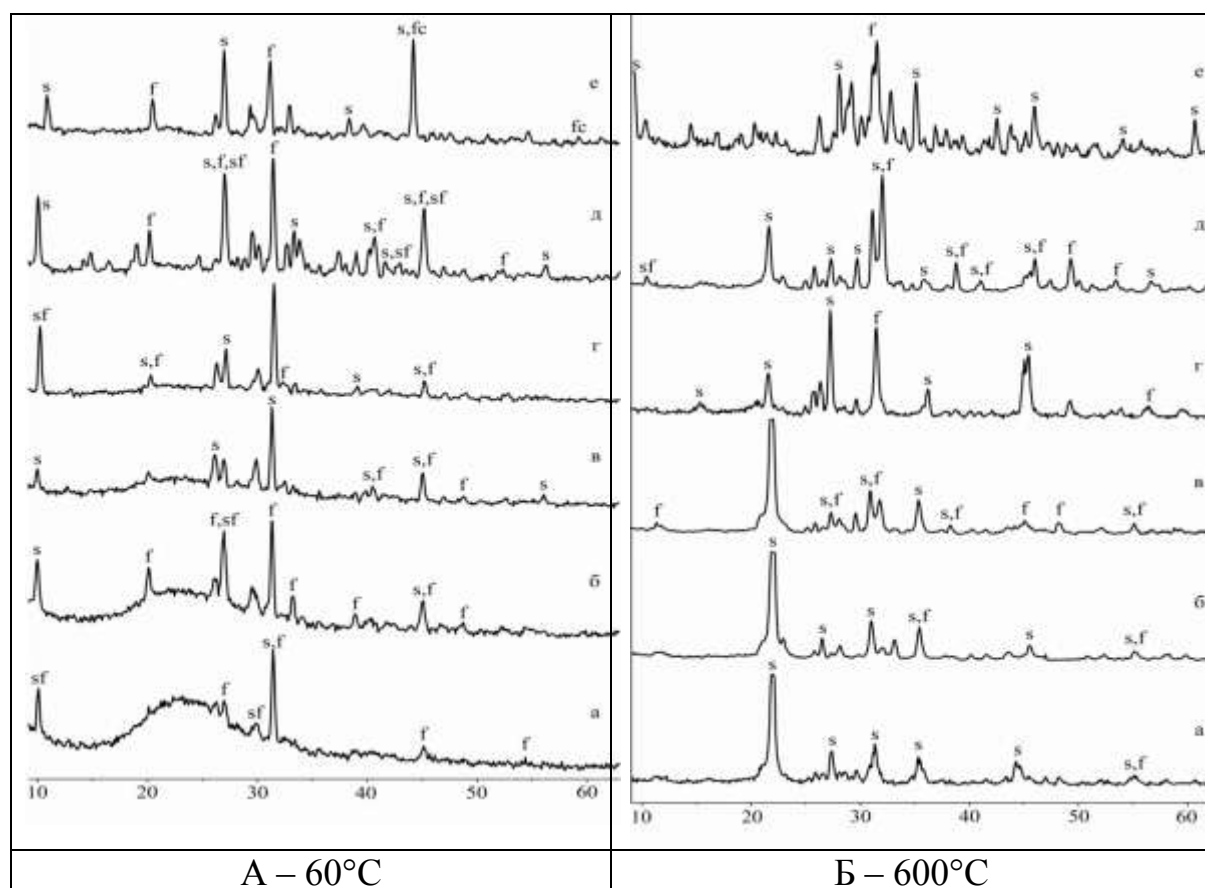


Рис. 13. Рентгенограммы дисперсий составов серии 1.
Кривые *a....e* соответствуют составам 11...16.

При температуре обработки 600 °С в образце обнаруживаются фазы β – $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$; β – $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$ –хлорапатит; SiP_2O_7 ; SiO_2 .

Таблица 17 - Кристаллические фазы состава 14 в зависимости от температуры

Температурный интервал, °С	Кристаллические фазы
0 – 60	$\text{CaClH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$; $\text{Ca}_2\text{SiO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; SiO_2 –аморфный; SiP_2O_7 –пирофосфат кремния.
60 – 170	$\text{CaClH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; $\text{Ca}_5\text{Cl}_6\text{O}_8 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$; $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; CaHPO_4 –монетит; $\text{Ca}_2\text{SiO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; SiO_2 –тридимитопод.; SiO_2
170 – 230	$\text{CaClH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$; CaHPO_4 ; $\text{CaH}_2\text{P}_2\text{O}_7$; SiO_2 – тридимитоподоб.; SiO_2 ; SiP_2O_7 .
230 – 270	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; CaHPO_4 ; SiO_2 –тридимитоподоб., кварцепод.; SiP_2O_7 .
270 – 400	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; CaHPO_4 ; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$; SiO_2 –тридимитоподоб., кварцеподобный; SiP_2O_7 .
400 – 440	SiO_2 –тридимитоподоб., кварцеподобный; γ – $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$; ; $\text{Ca}_2\text{SiO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; CaSiO_3 – волластонит. $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$,
440 – 660	β – $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$; β – $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$ –хлорапатит; SiP_2O_7 ; SiO_2 –

	тридимитоподобный, кварцеподобный;
660 – 900	β - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$ – хлорапатит; CaSiO_3 – волластонит; SiO_2 – кварц.
900 – 960	α - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$; γ - $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ –витлокит; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$ –хлорапатит; SiO_2 –кристаллический.
960 – 1000	α - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$ –хлорапатит; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; CaSiO_3 –волластонит; SiO_2 –кристаллический.
1000 – 1300	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ –витлокит; CaSiO_3 – волластонит; SiO_2 – тридимит; SiO_2 –кристалл..

Дисперсная фаза в пленках (рис.15) представлена частицами различной формы и размеров: мелкие имеют среднепоперечный размер около 3 мкм, средние от 5х10 и до 15х30 мкм, крупные - по длине 50-75, по ширине 20-30 мкм. Преобладают частицы среднего и крупного размеров.

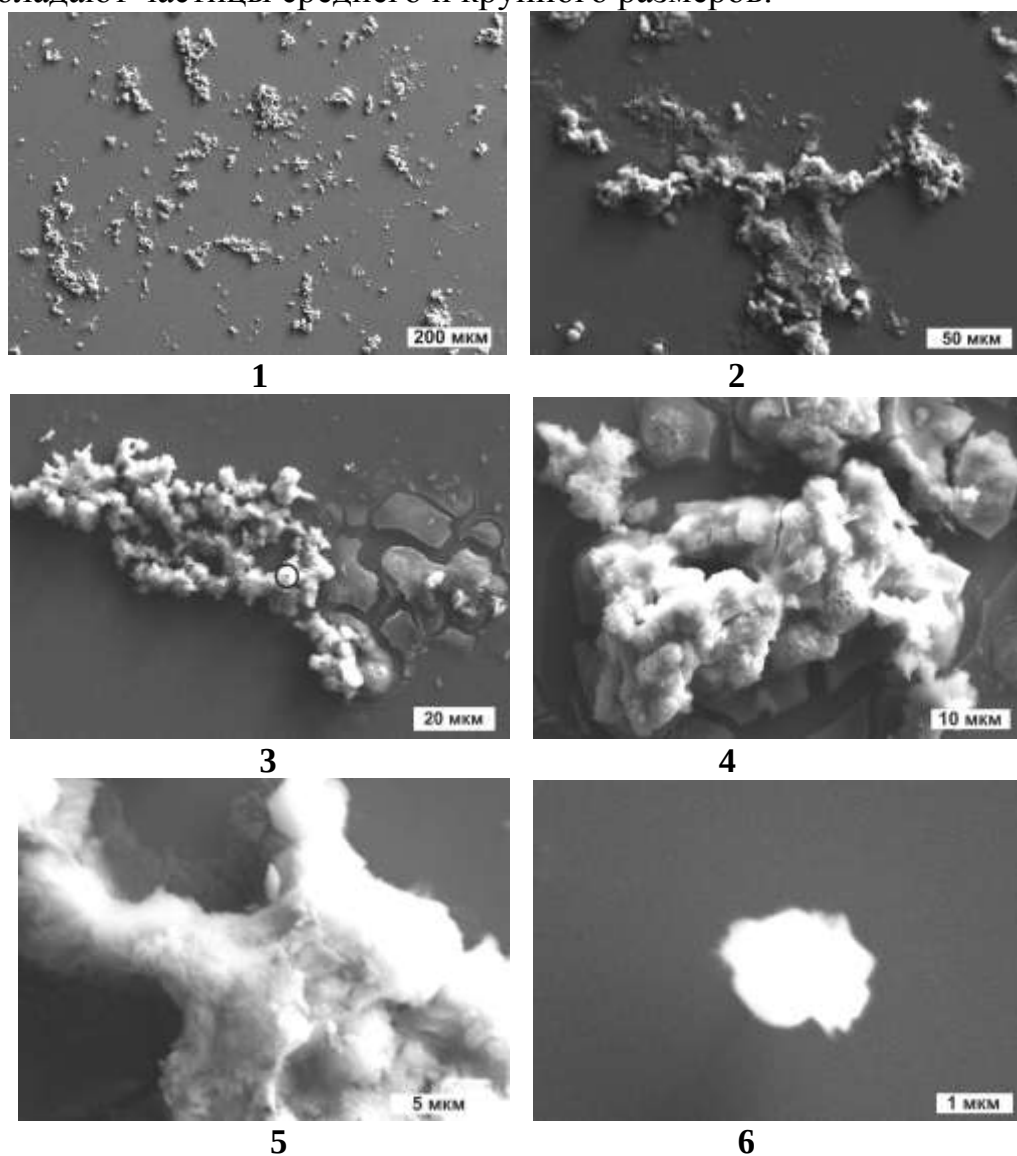


Рис. 15. СЭМ. Изображение пленки состава 14, срок хранения ПОР 2 сут. Увеличение: 1 - x100, 2 - x400, 3 - x1000, 4 - x1900, 5 - x5000, 6 - x15000.

Данные ИК-спектроскопии показывают, что в сформированных пленках (25 °С) присутствуют адсорбированная вода и органический растворитель. Фиксируются химические связи, характеризующиеся валентными колебаниями P=O , PO_4^{3-} групп, цепочек силоксанов δ (Si-O-Si), и валентными колебаниями связей кальция с кислородом.

На начальной стадии созревания ПОР (2 суток) формируются пленки с толщиной 84-86 нм, на 7-е сутки - толщиной 93 - 97 нм. Это соответствует более высоким значениям вязкости растворов, что характерно составам с более высоким содержанием SiO_2 (уменьшение содержания P_2O_5). Результаты сканирующей электронной микроскопии, атомно-силовой микроскопии, характер ИК спектров иллюстрируют процесс последовательного структурирования пленок в результате термообработки при температурах от 150 до 800 °С. При этом по данным ДТА в порошке сухого ксерогеля кристаллизационных процессов не происходит до 700 °С. При высоком содержании SiO_2 образуется однородное пленочное покрытие с хорошей адгезией. Уменьшение содержания SiO_2 приводит к образованию структурированных пленок. При содержании SiO_2 ниже 50 % пленки отслаиваются от подложки.

Адсорбционные свойства поверхности связаны с удельной поверхностью и размерами пор. Их значения для образца состава 14 серии 1 (мас. %: 52- SiO_2 ; 18- P_2O_5 ; 30- CaO) приведены в табл. 18.

Таблица 18 - Адсорбционные свойства поверхности. Состав 14

Исследуемый образец (время созревания ПОР)	Удельная поверхность $S_{\text{уд.}}$, $\text{м}^2/\text{г}$	Средний размер пор, нм
ПОР, сушка при температуре 60 °С (2 суток)	103	4
ПОР, отжиг при температуре 600 °С (2 суток)	20	18
ПОР, сушка при температуре 60 °С (7 суток)	61	5
ПОР, отжиг при температуре 600 °С (7 суток)	18	17

Время созревания ПОР практически не влияет на средний размер пор в образце, а при росте температуры обработки размер пор увеличивается в 3,5-4,5 раз, за счет удаления газообразных продуктов из образца.

Адгезионные свойства пленок изучены методом сдвиг-теста при использовании увеличивающейся от 0 до 3 Н нагрузки и алмазного наконечника радиусом 20 мкм. Адгезию пленки характеризуют значения критической нагрузки $F_{\text{кр}}$ и значения силы трения $F_{\text{тр}}$ в момент ее отслаивания от подложки (табл. 19). При получении пленок методом вытягивания с увеличением срока созревания ПОР значения критической нагрузки увеличиваются на 6 %, силы трения на 9 %.

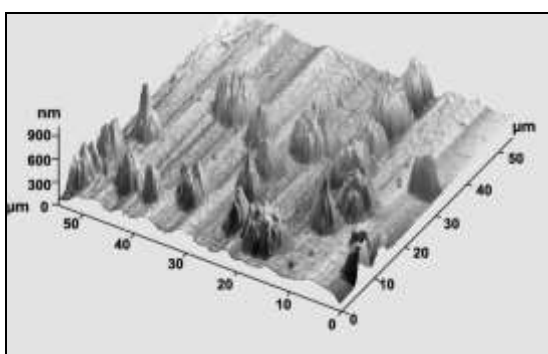
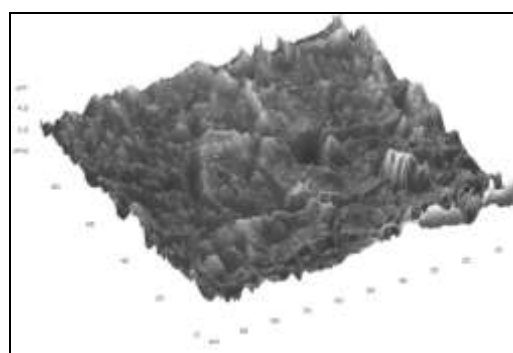
Для пленки, полученной на оксидированной поверхности титана (ОПТ) из ПОР на 2-е сутки созревания, значение критической нагрузки увеличивается на 9 %, а при получении пленки на 7-е сутки созревания ПОР - на 50 % по сравнению с оксидированной поверхностью титана без покрытия. Соответственно сила трения увеличивается на 72 %, и на 96 % по сравнению с ОПТ без покрытия (табл. 20).

Таблица 19 - Адгезионные свойства пленок на кремневой подложке

Метод получения пленки	Время созревания ПОР (сут.)	$F_{кр}, Н$			$F_{тр}, Н$
Центрифугирование	2	1,89	1,87	1,90	0,35
	7	1,54	1,55	1,53	0,18
Вытягивание	2	1,49	1,48	1,49	0,11
	7	1,58	1,59	1,57	0,12

Таблица 20 - Адгезионные свойства двуслойного покрытия на титане. Оксидный слой (ОПТ) + золь-гель (ЗГ) пленка.

Образец	$F_{кр}, Н$			$F_{тр}, Н$
ОПТ	1,51	1,51	1,50	0,29
ОПТ + ЗГ2	1,64	1,64	1,65	0,50
ОПТ + ЗГ7	2,28	2,29	2,28	0,57

**а****б****Рис. 16.** Поверхность структурированной пленки на кремнии (**а**) и оксидированного титана, покрытого золь-гель пленой (**б**). Состав 14. АСМ.

Нанесение золь-гель покрытия со сроком созревания ПОР 7 суток и закрепление при 600 °С приводит к усилению адгезионных свойств электрохимического покрытия по сравнению с оксидированной поверхностью титана. При этом сохраняется развитый рельеф, и обеспечиваются высокие адсорбционные свойства поверхности двуслойного покрытия.

В шестой главе (Получение и применение композиционных титановых имплантатов) представлена технология получения композиционных титановых имплантатов при использовании разных способов формирования покрытий, характеристика физико-химических свойств покрытий, результаты испытания биологических свойств имплантатов в условиях эксперимента (in vitro) и на биологических объектах (in vivo).

Как известно из практики травматологии и ортопедии, на эффективность имплантации определяющее влияние оказывает характер процессов на границе имплантат - травмированная костная ткань. В различных медико-биологических условиях, учитывающих характер травмы и статус пациента (возраст, пол, состояние здоровья, пр.), определяется стратегия лечения, требующая либо минимального взаимодействия с окружающей тканью, либо активного влияния на процессы регенерации и минерализации костной ткани. В первом случае требуется имплантат, обладающий биоинертностью, во втором -

биоактивностью. На рис. 17 представлена технологическая схема изготовления композиционного титанового имплантата с применением электрохимического метода формирования покрытия.

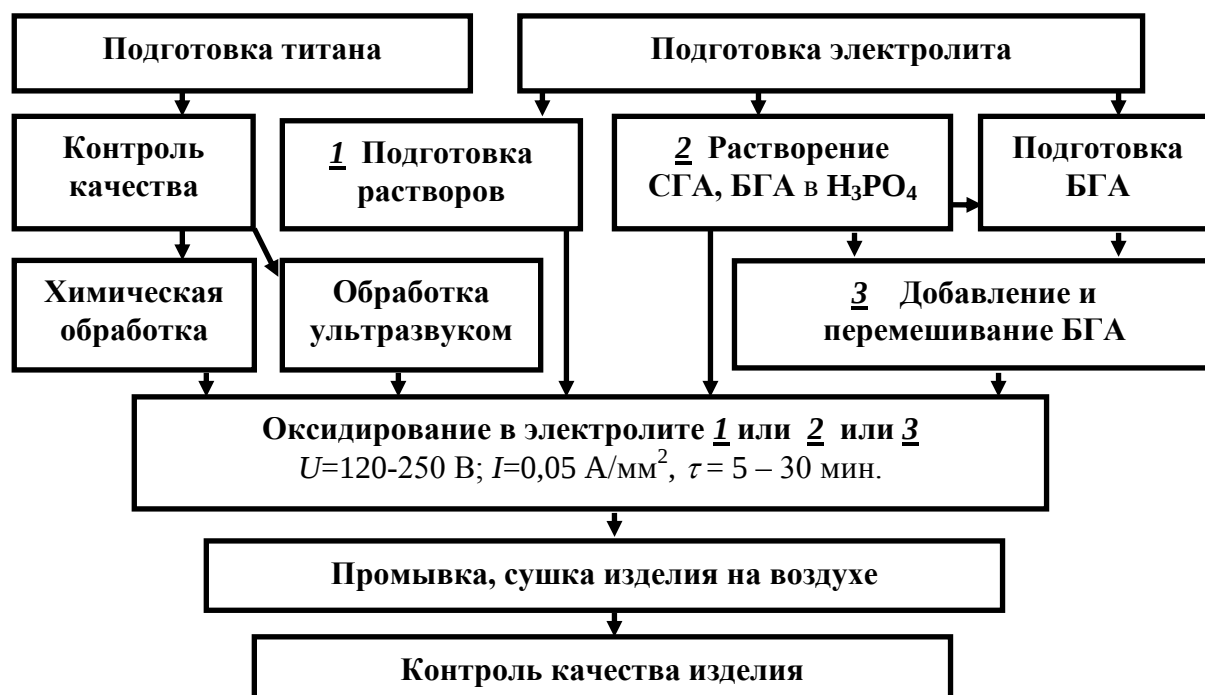


Рис. 17. Технологическая схема получения композиционного титанового имплантата.

Электрохимический метод формирования покрытия

Формирование покрытий производится на стандартной установке электрохимического оксидирования, в анодно-искровом или микродуговом режиме при импульсной подаче напряжения с подъёмом до заданного значения 90 - 220 В и плотности тока 0,05 А/мм². Регулируется частота (1-10 Гц) и длительность импульса (10-400 мкс).

Таблица 22 - Характеристика имплантатов. Электрохимический способ.

Электролит, основные параметры			Оксидный состав, цвет покрытия	Размер микропор, мкм нанопор, нм	Толщина покрытия, мкм	Прочность адгезии покрытия, МПа
Электролит, режим	Напряжение, В	Время оксидирования, мин.				
1-а МД	160	10	TiO ₂ , P ₂ O ₅ , серый	0,5-2 до 50 мкм	5-7	8-10
1-б АИ	130	30	TiO ₂ , P ₂ O ₅ , светло серый	20,6±0,2 10-30 нм	40-44	7-8
2 АИ	130	15	TiO ₂ , P ₂ O ₅ , CaO светло серый	0,5-1,5	10-12	6-8 (СГА) 8-9 (БГА)
3 АИ	140	20	TiO ₂ , P ₂ O ₅ , CaO светло серый	0,5-2	20-25	8-10
3 АИ УЗО титана	140	20	TiO ₂ , P ₂ O ₅ , CaO светло серый	0,5-2	20-25	10 - 12

Примечание. В электролитах концентрация H₃PO₄ 10 %. Плотность тока 0,05 А/мм²

Для получения изделий, условия службы которых предполагают значительные механические нагрузки, титановый имплантат обрабатывают ультразвуком на установке УЗГ - 02/22, режимные параметры в табл. 21.

Таблица 21 - Режим ультразвуковой обработки титана ВТ 1-00

Мощность УЗ генератора кВт	Скорость вращения инструмента , об/мин	Скорость подачи изделия, мм/ об	Материал наконечника	Радиус сферы индентора, мм
200	63	0, 05	ВК-8	5

Применение ультразвуковой обработки титана обеспечивает усиление адгезии покрытия, повышение его микротвердости (табл. 22).

Таблица 22 - Микротвердость поверхности титана ВТ 1-00 и покрытия

Микротвердость поверхности титана, МПа		Микротвердость поверхности покрытия на титане, МПа		Сила адгезии покрытия, Н	
до обработки УЗ	после обработки УЗ	без Обработки УЗ	после обработки УЗ	без обработки УЗ	после обработ ки УЗ
2250±89	6068±606	1539±15	2495±25	0,25	0,75

Таблица 23 – Цитотоксичность и адгезия клеток костного мозга мышей линии «Вистар» к поверхности имплантата *in vitro*, образование ткани *in vivo*.

Образец согласно таблицы 22	Цитотоксичность, через 1 час, %	Количество прилипших клеток через 3 часа, % от фона (пластика)	Цитотоксичность, через 3 часа, %	Костная ткань на имплантате мм ²
Электролит 1-а	97,6±0,7	36,2±2,4	96,5±1,2	0,23±0,25
Электролит 1-б	98,4±2,1	41,1±2,6	97,4±1,9	
Электролит 2	96,8±1,4	38,2±2,3	96,7±1,1	4,44±0,726
Электролит 3	97,5±1,1	42,2±2,6	97,3±0,8	46,00±7,00

Разработанные имплантаты являются биосовместимыми (табл. 23, рис. 18), они не оказывают цитотоксическое действие на клетки костного мозга, не вызывают негативных реакций организма. Обладают способностью к адгезии клеток костного мозга крыс линии «Вистар» на уровне 36,2-42,5 %.



Рис. 18 Композиционные титановые имплантаты для остеосинтеза при лечении и реконструкции костей

Наличие биоинертного оксидного слоя на поверхности титанового имплантата способствует снижению нежелательных явлений электрогенеза, коррозии, негативных реакций со стороны иммунной системы организма.

Результаты исследований позволили разработать технологию получения композиционных титановых имплантатов с использованием шликерного (керамического) метода формирования покрытия (рис. 19).

Основной компонент покрытия - биологический гидроксилapatит (БГА) производится из биогенного костного материала, который получается из костей крупного рогатого скота по схеме: санитарная обработка → обжиг при температуре 1000 °С в течение 2-5 часов → грубое измельчение до размера зерен 5мм → обработка 1N раствором соляной кислоты (удаление свободного оксида кальция) → отмывка дистиллированной водой → измельчение и разделение на фракции → отбор фракции 70-100 мкм.

Подготовка волластонита включает его измельчение, отбор фракции 80-100 мкм, в которой содержание частиц игольчатой формы составляет не менее 70 %.

Из подготовленных компонентов: БГА (70-100 мкм), волластонита (80-100 мкм), биостекла (20-45 мкм) готовится шликер по стандартной методике (приведена в Главе 2 диссертации). Для приготовления связующего используется натриевое жидкое стекло (ГОСТ 13078-81), из которого готовится раствор с концентрацией 20 % и плотностью 1090 кг/м³.

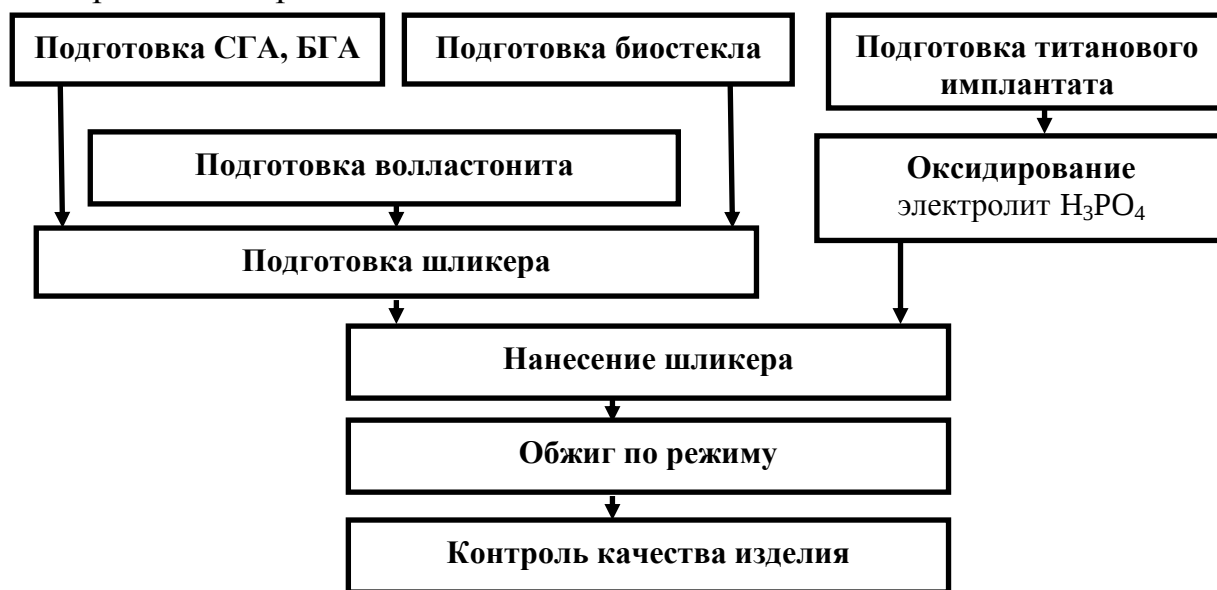


Рис. 19. Технологическая схема изготовления композиционного титанового имплантата при формировании покрытия шликерным методом.

Для условий службы, что предполагают значительные механические нагрузки, титановый имплантат обрабатывают ультразвуком (табл. 21). Для обеспечения адгезии покрытия титановое изделие оксидируется в электролите H₃PO₄ (10 %) при импульсной подаче напряжения (частота 1-10 Гц, длительность импульса 10 - 400 мкс.), плавном его подъеме до 100 В. Этим обеспечивается формирование плотного аморфного покрытия толщиной до 10 мкм, размером микропор до 2 мкм и нанопор - до 30 нм.

Подготовленный шликер наносится на поверхность оксидированного титанового изделия методом окунания, полива или кистью в зависимости от формы титанового изделия и высушивается, затем обжигается по заданному

режиму: скорость нагрева 55 град/мин от 20 до 700 °С, с выдержкой в течение 10-12 мин, охлаждается в печи до 300 °С, затем произвольно.

Таблица 24 - Характеристика имплантатов. Шликерное формирования покрытия.

Состав композиции для покрытия. Т обжига, °С	Кристаллические фазы покрытия	Толщина, мкм	Пористость, % Размер микропор, мкм	Параметры шероховатости Ra, мкм Rz, мкм	Прочность сцепления, МПа
75:5:20 700	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ Ca SiO_3 , $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_3$	100	35 1-20	1,93 11,32	$12 \pm 2,1$
70:5:25 650	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ Ca SiO_3 , $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_3$ $\text{Ca}_4\text{P}_6\text{O}_{19}$, неб.к-во	150	40 1-20	1,86 12,00	$13 \pm 1,9$

Примечание. Состав композиций, мас. %: 70, 75 БГА; 5 волластонита; 20, 25 биостекла.
Толщина электрохимического покрытия 8-10 мкм.

В прямом тесте все покрытия не проявили цитотоксического действия на клетки костного мозга (табл. 25, рис.20). Признаков воспаления, аллергических реакций со стороны окружающих тканей, образования капсул не обнаружено. Остеокондуктивные свойства определялись на образцах, на которые предварительно наносили столбик костного мозга, остеоиндуктивные свойства – на образцах покрытий без костного мозга.

Таблица 25 - Оценка биологических свойств шликерных покрытий

№ п п	Вид покрытия имплантата	Цито - токсичность	Биоиндуктивность	Биокондуктивность
1	Покрытие TiO_2 ЭХ, электролит 1	-	-	-
2	Титан-кальций-фосфатное покрытие ЭХ, электролит 3	-	+	+
3	Кальцийфосфатное плазменное напыление	-	+	++
4	Кальцийфосфатное керамическое покрытие	-	+++	+++

Примечание: «-» отсутствие реакции, «+» слабая реакция, «++» средняя реакция, «+++» сильная реакция

Наибольшую степень остеиндуктивности и остеокондуктивности продемонстрировали керамические покрытия на основе БГА и биостекла. На рис. 20 представлены изделия, полученные с использованием разработанной шликерной технологии изготовления композиционных титановых имплантатов.



Рис. 20. Имплантаты для лечения и реконструкции кости (покрытия светлого цвета получены по шликерной технологии)

На рис. 21 приведена технологическая схема разработанной технологии плазменного нанесения покрытий на титан и его сплавы, в табл. 26 характеристика покрытий. Технология предусматривает использование серийного плазмотрона с возможностью получения ламинарной струи с малой площадью сечения и малым углом расходимости (1-3 °).

Метод позволяет получать покрытия толщиной 50-300 мкм с высокой прочностью сцепления с титаном. Качество и свойства покрытия (табл. 26) определяются физико-химическими свойствами напыляемого материала и параметрами процесса напыления (приведены в работе).

Электрохимические методы формирования оксидных покрытий на титановых имплантатах технологичны и эффективны. Их исключительное преимущество – возможность оксидировать титановые имплантаты различной формы, обеспечивая высокую адгезию покрытия. На основе исследований, приведенных в Главе 5, разработана технология получения двуслойных покрытий на титановых имплантатах. На рис. 22 приведена технологическая схема, иллюстрирующая основные стадии технологии.

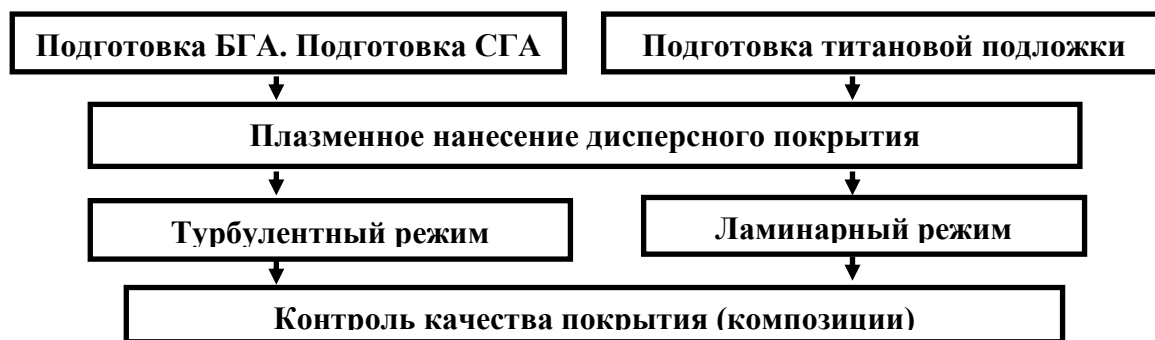


Рис. 21. Технологическая схема плазменного нанесения покрытий

Таблица 26 - Характеристика имплантатов. Плазменное напыление покрытий

Режим нанесения покрытия	Кристаллические фазы покрытия	Толщина, мкм	Пористость, % Размер микропор, мкм	Микротвердость в точках пов-ти, МПа	Прочность сцепления, МПа
Турбулентный режим	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ $\text{Ca}_6(\text{PO}_4, \text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$	100		840 - 2600	БГА 38±5 СГА 16±3
Ламинарный режим	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	150		840 - 2600	БГА 38±4 СГА 16±3

Примечание.

Подготовка титанового имплантата производится, как описано выше с оксидированием в одном из электролитов. Приготовление пленкообразующего раствора включает операции подготовки растворителя и последовательное смешение реагентов: ТЭОС, ортофосфорной кислоты, хлорида кальция в

соответствии с рецептом состава, обеспечивающего заданный оксидный состав золь-гель пленки. Созревание раствора обеспечивается выдержкой при температуре 20-25 °С в течение 7 суток.

ПОР наносится на поверхность титана с толщиной оксидного покрытия 10-15 мкм методом вытягивания, скорость 20-30 см/мин. Формируется не менее 3 слоев с высушиванием каждого при 60°С в течение 1 часа. Золь-гель пленка закрепляется термообработкой при плавном подъеме температуры до 600 °С и выдержке в течение 30 мин.

Оценка биоактивности оксидированных титановых имплантатов с нанесением золь-гель пленки изучена *in vitro* путем выдерживания образцов в бесклеточной имитации плазмы крови SBF в течение 4-х недель. Установлен активный рост кальциофосфатного слоя на поверхности.

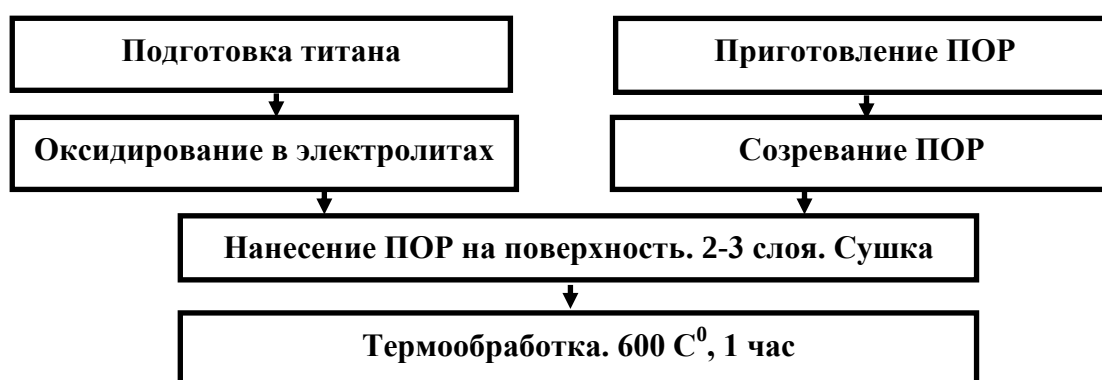


Рис. 22. Технологическая схема получения имплантатов с двуслойным покрытием

Таблица 27 - Характеристика титанового имплантата с двуслойным покрытием.

Покрытие имплантата	Толщина. оксидный слой, мкм; золь-гель слой, нм	Кристаллические фазы золь-гель покрытия	Адгезия, Н	Шероховатость, R_z , мкм
Двуслойное оксидный – золь-гель пленка	10 – 15 150-170	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, SiO_2 крист. $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ CaSiO_3	2	4,8

В эксперименте *in vivo*, проведенном в НИИ кардиологии сО РАМН (г.Томск), установлено, что в условиях живого организма биоинертные оксидированные титановые имплантаты с покрытием золь-гель кремний-кальциофосфатной пленкой приобретают биоактивные свойства.

В заключении работы проведен сопоставительный анализ методов нанесения покрытий, предложена модель эффективного композиционного титанового имплантата и система балльной оценки эффективности методов формирования покрытий на титановом имплантате (табл.28).

Таблица 28 - Сравнительная оценка эффективности методов нанесения покрытия

№ пп	Критерии оценки, число баллов	Способ нанесения (формирования) покрытия			
		Электро- химический	Плазмен- ное напыление	Керамичес- кий	Комбини- рованный
1	Обеспечение функциональных свойств (ФС), мах 10 балл.: -биосовместимость, 0-2 -биоактивность(остеоиндукция),0-2 -биоактивность (остеиндукция), 0-2 -сохранение ФС в усл. службы, 0-2 -прочность сцепления, 0-2	6 1 1 0 2 2	8 2 2 1 2 1	9 2 2 2 2 1	10 2 2 2 2 2
2	Возможность управления ФС, мах 10 балл.: -в ограниченных пределах, 5 -в широких пределах, 10	5 5	5 5	8 8	10 10
3	Технологичность, мах 10 балл.: -простота и к-во операций, 0-2 -отсутствие спец.треб. к исходным материалам, 0-2 - возможность нанесения на изделия разной формы, 0-3 -надежность и воспроизводимость результатов, 0-3	10 2 2 3 3	6 2 1 1 2	8 1 2 3 2	9 1 2 3 3
4	Низкая ресурсоемкость, мах 10 балл.: -использование не дорогостоящего оборудования, 0-3 -отсутствие спец.среды, 0-3 -универсальность оборудования,0-4	10 3 3 4	5 1 2 2	9 2 3 4	9 2 3 4
	Интегральная оценка способа, балл	31	24	34	38
	Приведение к 10-балльной шкале	7,8	6,0	8,5	9,5

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Биосовместимые покрытия на титановых имплантатах могут быть получены методами плазменного напыления, электрохимического оксидирования и шликерной технологии с применением гидроксилапатита синтетического или биологического происхождения. Структурно-химические особенности электрохимических, керамических и плазменных покрытий обуславливают их биосовместимость, разную степень биоинертности и биоактивности, и разные возможности применения.

2. Гидроксилапатит и карбонат-замещенный гидроксилапатит могут быть синтезированы в водных растворах нитрата кальция и гидрофосфата аммония при температуре 40 ± 5 °С, значениях pH 11-12 и представляют собой дисперсный бифазный материал, содержащий 95,3 % гидроксилапатита и 4,7 β-трикальцийфосфата. Вхождение карбонат-ионов в структуру ГА при синтезе приводит к увеличению его растворимости при обычных условиях (20 °С), тем больше, чем выше содержание CO_3^{2-} -иона (0,75-1). Карбонат-

модифицированный ГА по фазовому составу близок к биологическому ГА. С увеличением кислотности среды его растворимость увеличивается и приближается к растворимости биологического ГА.

3. Биологический гидроксилapatит, получаемый по щадящей технологии, предусматривающей обжиг естественной кости при температуре 1000 °С и термохимическую очистку, является монофазным материалом, имеет кристаллическую структуру гидроксилapatита и сохраняет естественные сочетания примесей и микроэлементов, что подтверждается химическим анализом и различием объема его элементарной ячейки и эталонного ГА.

4. Биосовместимые покрытия на титане и его сплавах, полученные в растворах щавелевой и фосфорной кислот, в смеси растворов серной и фосфорной кислот электрохимическим способом в анодно-искровом и микродуговом режимах, содержат диоксид титана в количестве 79-90 %, оксид фосфора в количестве 10-21 %, обладают толщиной от 5 до 45 мкм в зависимости от времени обработки, пористостью около 30 % при размере микропор от 0,5 до 6 мкм и нанопор до 50 нм, а также прочностью сцепления покрытий с подложкой не менее 8-10 МПа.

5. Биосовместимость покрытий повышается при оксидировании титановых подложек в кислотных электролитах, представляющих собой насыщенные растворы синтетического или биологического гидроксилapatита в 10-25 % растворах фосфорной кислоты, а также в присутствии дисперсного биологического гидроксилapatита на протяжении всего процесса оксидирования, за счет наличия в составе покрытий оксида фосфора в количестве от 30 до более чем 50 %, и оксида кальция в количестве от 5 до 13 и более % в зависимости от продолжительности процесса.

Прочность сцепления с титаном (8-10 МПа) полиоксидных покрытий, полученных при использовании синтетического гидроксилapatита в составе электролита, повышается до 10-12 МПа при использовании биологического гидроксилapatита благодаря наличию микропримесей, присущих ГА биологического происхождения – оксидов магния, кремния, никеля.

6. Применение ультразвуковой обработки поверхности титановой подложки приводит к модифицированию поверхностного слоя титана, формируя его градиентное строение с мелкокристаллической структурой, что способствует повышению микротвердости поверхности титана более чем в 2 раза. При этом возрастает микротвердость оксидного покрытия в 1, 6 раза и сила адгезии оксидных покрытий к титану - в 3 раза (от 0,25 до 0,75 Н).

7. Биосовместимые покрытия на титане и его сплавах на основе гидроксилapatита могут быть получены керамическим (шликерным) способом, для чего их поверхность подвергается химическому травлению составом $\text{HF}:\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O}$ 1:2:2,5 или электрохимическому оксидированию, последующему нанесению шликера на основе композиций состава: силикофосфатное стекло 10-25 %, БГА 70-85 % (фракция 70-100 мкм), волластонит – 5 % (фракция 80-100 мкм) и термообработке по заданному режиму. Силикофосфатные стекла составов, мол.%, 20 Na_2O , 5 CaO , 20-25 SiO_2 и 50-55 P_2O_5 , синтезированные при температурах до 1200 °С, обладают легкоплавкостью и смачивающей

способностью и обеспечивают формирование на титановых имплантатах керамического покрытия, характеризующегося щелочной реакцией при растворении в дистиллированной воде и умеренной динамикой растворения в физиологическом растворе.

Такие покрытия обладают общей пористостью 25,5-42,2 %, развитым рельефом поверхности, образуемым системой пространственно взаимосвязанных округлых и канальных пор, а также значительной шероховатостью, оцениваемой значениями параметров R_a до 1,86 мкм и R_z до 12 мкм. Прочность сцепления покрытий с титаном зависит от способа обработки поверхности металлической подложки до нанесения шликера и при толщине 150-200 мкм составляет 10-12 МПа.

8. Биосовместимые покрытия на титане и его сплавах могут быть получены методом плазменного напыления дисперсного ГА синтетического и биологического происхождения в турбулентном и ламинарном режимах. Структура плазменных покрытий толщиной от 100 до 250 мкм преимущественно кристаллическая с возрастанием степени кристалличности при увеличении толщины, наличием наноструктурных включений и аморфной фазы в прилегающей к подложке зоне. Фазовый состав покрытий зависит от толщины покрытия, режима напыления и включает основные фазы: ГА, β -ТКФ, а также гидрофосфаты, дикальцийфосфат, аморфную фазу при напылении в ламинарной струе.

Величина адгезии покрытия, полученного из синтетического ГА, составляет 16 ± 3 МПа, а из биологического ГА 38 ± 5 МПа.

9. Применение биологического ГА, полученного из естественной кости, обеспечивает более высокую прочность сцепления покрытия с титановой подложкой по сравнению с синтетическим, полученным осаждением из раствора. Это обусловлено тем, что БГА сохраняет нано-, микро- и макроструктуру минеральной составляющей естественной костной ткани. Он имеет сбалансированный состав микропримесей, в свою очередь поддерживающий стабильность структуры, фазового и химического состава при нанесении покрытий плазменным и термическим методами.

10. Биосовместимость и биоактивность оксидных покрытий, полученных электрохимическим способом, могут быть усилены путем нанесения на их поверхность золь-гель пленки состава, мас. %: 30 CaO, 18 P_2O_5 , 52 SiO_2 , из коллоидного пленкообразующего раствора.

Устойчивая коллоидная система формируется в спиртовых растворах на основе тетраэтоксисилана, ортофосфорной кислоты, хлорида кальция в диапазоне составов (в пересчете на оксиды), мас % SiO_2 20 – 80, P_2O_5 5 – 30, CaO 10 – 50. Приобретение растворами пленкообразующей способности обусловлено последовательностью протекающих процессов растворения (гидролиз и сольватация), поликонденсации и коагуляции, обуславливающих переход истинного раствора в состояние «золь», что сопровождается возрастанием вязкости и позволяет формировать пленки толщиной 70-160 нм в системах SiO_2 - P_2O_5 и 80-90 нм в системах SiO_2 - P_2O_5 -CaO, а затем в состояние «гель».

11. Пленкообразующая способность растворов обуславливается процессами гидролитической поликонденсации тетрозтоксисилана с участием ортофосфорной кислоты при содержании P_2O_5 до 30 мас.%, определяется их вязкостью и проявляется при значениях вязкости в диапазоне $2,6 - 4,7 \cdot 10^3$ Па·с, что соответствует состоянию «золь-начало перехода в гель», которое устанавливается при хранении до 7 суток, pH 5-7. При этом знак коллоидной частицы меняется с «+» на «-», что способствует стабилизации раствора и определяет границы технологической стадии, когда из раствора возможно формирование золь-гель пленки.

12. Формирование золь-гель пленки включает в себя основные этапы: растекание пленкообразующего раствора; гидролиз в тонком слое; формирование оксидного слоя в результате физико-химических процессов при термической обработке; процессы дифференциации пленкообразующей системы по составу с образованием областей, обеспечивающих последующую кристаллизацию фаз SiO_2 , волластонита $CaSiO_3$, пирофосфата кальция $Ca_2P_2O_7$ и небольшого количества хлорапатита. Процессы дифференциации приводят к структурированию пленки и образованию рельефной поверхности с параметрами шероховатости $R_a=0,1-0,3$ мкм и $R_z=0,5-0,9$ мкм. Однородные по структуре и рельефу поверхности пленки формируются методом вытягивания из ПОР со сроком созревания 7 суток и содержанием оксида кремния более 50 мас.%. Они обладают высокими адсорбционными свойствами поверхности, что обусловлено наличием поверхностно-активных центров, значением удельной поверхности $18 \text{ м}^2/\text{г}$, размером пор около 17 нм.

13. Адгезия пленок к поверхности кремния и оксидированной поверхности титана характеризуется высокой критической нагрузкой - соответственно 1,6 и 1,5 Н и силой трения соответственно 0,12 и 0,29 Н. Адгезия оксидного электрохимического покрытия увеличивается при нанесении на него золь-гель пленки из ПОР со сроком созревания 7 суток - критическая нагрузка увеличивается в 1,4 раза (2,3 Н), сила трения в 2,4 раза (0,6 Н).

14. Биологические свойства композиционных титановых имплантатов, полученных по комбинированной технологии электрохимического оксидирования и нанесения золь-гель пленки, исследованы в системах *in vitro* и *in vivo*.

При погружении в раствор SBF (*in vitro*) происходит формирование кремний-кальций-фосфатного слоя на поверхности оксидного покрытия, о чем свидетельствуют рост содержания Са и Р в поверхностном слое, увеличение массы образцов, изменение pH раствора.

Процесс образования кальций-фосфатного слоя в растворе SBF на оксидированной поверхности титана с кальций-фосфатной пленкой происходит быстрее, чем на оксидированной поверхности титана. Полученные композиции титан – оксид титана – кремнийкальций-фосфатное золь-гель пленочное покрытие являются биосовместимыми, обладают биоактивностью, которая превышает биоактивность титан – оксидированной поверхности *in vivo*.

15. Предложена технология получения биосовместимых композиционных титановых имплантатов, которая включает стадии электрохимического

оксидирования и последующего формирования кремнийкальций-фосфатного слоя золь-гель методом. Технология обеспечивает возможность регулирования толщины слоя и нанесение на изделия сложной формы.

По теме диссертации опубликованы следующие работы:

Монография

1. Петровская Т.С. Биоматериалы и имплантаты для травматологии и ортопедии: монография / Петровская Т.С., Шахов В.П., Верещагин В.И., Игнатов В.П.; под ред. Петровской Т.С. – Томск: Изд-во ТПУ. - 2011. - 307 с.

Статьи в центральной и зарубежной печати

2. Петровская Т.С. Силикофосфатные стекла как компонент биоактивных материалов. //Стекло и керамика. - 2002. - № 12. - с.34-37.

Petrovskaya T. S. Silicophosphate Glasses as a Component of Bioactive Coatings. Glass and Ceramics, 2002, V.59, № 11-12. pp. 420-423

3. Петровская Т.С., Л.П.Борило, В.В.Козик, В.И.Верещагин Структура и свойства нанопродуктов в системе $P_2O_5-SiO_2$ //Стекло и керамика. - 2008. - № 11. с. 29-33.

Petrovskaya T.S., Borilo L.P., Kosik V.V., Vereshchagin V.I. Structure and properties of nanoproducts of the system $P_2O_5-SiO_2$ Glass and Ceramics. - 2008.- V.65, № 11-12. pp. 410-414.

4. Петровская Т.С., Шахов В.П., Верещагин В.И., Игнатов В.П.Использование принципов медицинского материаловедения и мезомеханики для придания остеокондуктивных свойств имплантатам. //Фундаментальные исследования. – 2009. - № 9. (РАЕ) ISSN 1812-7339.- с. 84-85.

5. Петровская Т. С. Комплексная обработка поверхности титана. //Известия Волгоградского государственного технического университета, Проблемы материаловедения, сварки и прочности в машиностроении – 2009. - вып. 3.- №11 (59). - с. 71-74.

6. Петровская Т.С., Борило Л.П., Козик В.В. Физико-химические процессы при формировании тонких пленок в системе $P_2O_5 - SiO_2$. //Известия вузов, Химия и химическая технология – 2010 - Т.53. - № 8. - с.120-125.

7. Петровская Т.С., Борило Л.П., Козик В.В.Формирование тонких пленок в силикофосфатной системе. //Известия Томского политехнического университета, Химия - 2010. – Т. 316. – № 3. с.23-27.

8. Петровская Т.С., Рассказова Л.А., Куляшова К.С., Коротченко Н.М., Шаркеев Ю.П., Козик В.В. //Синтез и исследование обычного и карбонатзамещенного гидроксилпатита. //Известия ТПУ, Химия. - 2010. - Т. 317. - № 3. - с.86-90.

9. Борило Л.П., Петровская Т.С., Лютова Е.С., Спивакова Л.Н. Синтез и свойства кальцийсиликофосфатных тонкопленочных и дисперсных материалов. //Известия ТГУ. Физика. - 2010. - № 11/3. - с. 41-47.

10. Шахов В.П., Верещагин В.И., **Петровская Т.С.,** Игнатов В.П., Крылатов А.В. Вариабельность в биологической активности оксидированных титановых имплантатов. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Том 152. - № 10. - с. 458-462.

11. Борило Л.П., **Петровская Т.С.**, Лютова Е.С., Спивакова Л.Н. Синтез и физико-химические свойства тонкопленочных и дисперсных функциональных силикофосфатных материалов. //Известия ТПУ, Химия. - 2011. - Т.319. - № 3. - с. 43-47.
12. **Петровская Т.С.**, Шахов В.П. Направленная регуляция свойств материалов с помощью контролируемого формирования биоактивного покрытия //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. - № 5. - с. 106-108.
13. **Петровская Т.С.**, Борило Л.П. Получение структурированных пленок на основе систем $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--(Na}_2\text{O)}$.//Стекло и керамика. - 2012.- № 1.- с.25-30.
- Petrovskaya T. S.**, Borilo L. P. Production of $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--(Na}_2\text{O)}$ structured films. //Glass and Ceramics. – 2012. - V. 69. - № 1-2. – pp. 25-29.
14. **Петровская Т.С.** Получение композиционных титановых имплантатов и регулирование их биологических свойств. Часть 1.// Техника и технология силикатов. 2012. - Т 19. - № 2. - с. 7-13.
15. **Петровская Т.С.** Получение композиционных титановых имплантатов и регулирование их биологических свойств. Часть 2.// Техника и технология силикатов. - 2012. - Т 19. - № 3. - с. 20-27.
16. Shakhov V.P., Vereshhagin V. I., **Petrovskaya T.S.**, Ignatov V.P., Krylatov A. V. Variability of the Biological Activity of Oxidized Titanium Implants. //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2012. - Vol. 152. - №. 4. - pp.475-479.

Патенты

17. Патент № 2221904 РФ. МПК C25D 11/26, A61F 2/02. Способ нанесения покрытия на имплантат из титана и его сплавов /Игнатов В.П., Верещагин В.И., Шахов В.П., Мишунина Н.В, **Петровская Т.С.** // Заявлено 16.07.2002. Оpubл. 20.01.2004., Бюл. № 2.
18. Патент № 2444376 РФ. МПК A61L 27/06, B82B 3/00, A61L 27/54, A61F 2/02. Способ нанесения биоактивного нано и микроструктурированного кальций фосфатного покрытия на имплантат из титана и его сплавов / **Петровская Т.С.** Шахов В.П., Верещагин В.И., Игнатов В.П.//Заявлено 06.12.10. Оpubл. 10.03.2012, Бюл. № 7.

Другие публикации

19. Karlov A.V., Kolobov Yu. R., Bushnev L.S., Saguymbaev E.E., **Petrovskaya T.S.**, Shashkina G.A. The Calcium-phosphate Coatings Applied on Titanium by Different Technologies // Proceedings of European Medical and Biological Engineering and Computing. Vienna, Austria. – 1999. – Part 1. – P 198-199.
20. Verechshagin V.I., **Petrovskaya T.S.**, Ignatov V.P. Ceramic coatings and their properties controlling // Proceedings of the 7th Korea-Russia International Symposium on Science and Technology. – Tomsk. TPU. – 2003. – P. 170-175.
21. **Petrovskaya T.S.**, Botaeva L.B., Klimenov V.A., Vereshagin V.I. Influence of Ultrasound Treatment of the Titanium on the Formation of Calcium-phosphate Coating relief //8th Korea-Russia International Symposium on Science and Technology. – Tomsk. – 2004. – P. 99-101.

22. **Petrovskaya T.S.** Silicophosphate Glasses as a Component of Bioactive Coatings. Glass and Ceramics //8th Korea-Russia International Symposium on Science and Technology. – Tomsk. – 2004. – P. 146-149.
23. **Петровская Т.С.,** Денисова Л.А. Исследование поведения силикофосфатных стекол в воде и физиологическом растворе // Биокерамика в медицине. Всероссийское совещание: сборник тезисов докладов. М.: РАН. – 2006. – С. 38-39.
24. **Петровская Т.С.,** Ботаева Л.Б., Верещагин В.И., Клименов В.А. Формирование рельефа кальций-фосфатных электрохимических покрытий // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине». – Томск. – 2007. – С. 83-88.
25. **Петровская Т.С.** Получение силикофосфатных материалов золь-гель методом. // Полифункциональные наноматериалы и нанотехнологии. Сб. статей. Под ред. Дунаевского Г.Е., Козика В.В., Сырямкина В.И. Томск. Изд-во ТГУ. – 2008. – С. 259-261.
26. Пшеничникова Г.В., Иванова Е.С., **Петровская Т.С.** Получение покрытий на титановых имплантатах с использованием золь-гель метода //Современные техника и технологии. Сборник трудов IV международной научно-практической конференции. Томск. Изд-во ТПУ. – 2009. – С. 527-529.
27. **Петровская Т.С.,** Верещагин В.И., Борило Л.П., Козик В.В. Формирование наноструктур в силикофосфатных системах, полученных золь-гель методом // Биоматериалы в медицине. Всероссийское совещание. Сборник тезисов докладов. М.: ИМЕТ. – 2009. – С. 53-54.
28. Игнатов В.П., **Петровская Т.С.,** Верещагин В.И., Шахов В.П. Формирование биосовместимых покрытий с заданными свойствами // Биоматериалы в медицине. Всероссийское совещание. Сборник тезисов докладов. М.: 2009. – С. 43-44.
29. **Петровская Т.С.,** Верещагин В.И. Получение синтетического и биологического гидроксилатапата и сравнительная оценка эффективности применения // Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине. Материалы международной научно-практической конференции. Томск. Изд-во ТПУ. – 2010. – С. 125-128.
30. **Петровская Т.С.** Получение биоактивных материалов золь-гель методом. //Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине. Материалы международной научно-практической конференции. Томск. Изд-во ТПУ. – 2010. – С. 123-125.
31. **Петровская Т.С.** Системный подход к разработке титановых имплантатов //Новые перспективные материалы и технологии их получения (НПМ-2010). Сборник научных трудов V Международной конференции. /Волгоград. гос. тех. ун-т. – ИУНЛ ВолГТУ. – 2010. – С. 177-178.
32. **Петровская Т. С.,** Верещагин В.И., Шахов В.П., Игнатов В.П. Формирование многоуровневых покрытий на титановых имплантатах // Биоматериалы в медицине. Всероссийское совещание. Сборник тезисов докладов. М.: ИМЕТ РАН. – 2011. – С. 33-35.

- 33. Петровская Т.С.** Получение структурированных пленок в силико-фосфатных системах //Современные керамические материалы. Свойства. Технологии. Применение. Труды III международной научно-практической конференции Новосибирск. Нонпарель. – 2011. – С. 39.
- 34. Petrovskaya T.S.** Sol-gel Method of Making Nanomaterials in P_2O_5 - SiO_2 -(CaO , Na_2O) Systems. //XIX Mendeleev Congress on General and applied chemistry. Abstracts. – 2011. – Vol. 2. – P. 463.
- 35. Петровская Т.С.** Системное использование кальциофосфатов для получения биоимплантатов // Биоматериалы в медицине. Всероссийское совещание. Сборник тезисов докладов. М.: ИМЕТ РАН. – 2011. – С. 25-27.
- 36. Петровская Т.С.** Верещагин В.И., Шахов В.П., Игнатов В.П. Регулирование биоактивных свойств керамических покрытий на титане // Современные керамические материалы. Свойства. Технологии. Применение. Труды III международной научно-практической конференции / Новосибирск, Нонпарель. – 2011. – С. 65-66.
- 37. Петровская Т.С.** Основные принципы проектирования биоматериалов // Полифункциональные химические материалы и технологии. Материалы Общероссийской с международным участием научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета Томского государственного университета. Томск. – 2012. – С. 78-80.
- 38. Петровская Т.С.,** Козик В.В., Борило Л.П., Верещагин В.И. Золь-гель пленки в силикофосфатных системах: процессы и структура // Материалы конференции стран СНГ «Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем». Севастополь. – 2012. – С. 111.