

## *Біорозчинний ливарний сплав медичного призначення на основі магнію*

М. Д. Айкін, аспірант

В. А. Шаломєєв, доктор технічних наук, професор

Е. І. Цивірко, доктор технічних наук, професор

Національний університет «Запорізька політехніка», Запоріжжя

*При хірургічних операціях, пов'язаних з переломами кісткової тканини, для фіксації кінцівок використовують імплантати, які виготовляються з неіржавіючих сталей, сплавів кобальту або титану. Такі імплантати ускладнюють стабілізацію кісткової тканини, привносять ризики місцевого запалення оскільки є інородними тілами в живому організмі і зумовлюють необхідність їх хірургічного видалення для усунення негативних наслідків їх присутності. Перспективними можуть бути біорозчинні і біосумісні з живим організмом імплантати з магнієвих сплавів, які змогли б забезпечити потрібний комплекс їх механічних властивостей. Виходячи з цього досліджено вплив додаткового легування біорозчинного сплаву МЛ10 цирконієм, неодимом і цинком для підвищення його механічних властивостей і регенерації кісткової тканини. З використанням матриці планування експерименту та програмного пакету для статистичного аналізу «Statistica» розроблено біорозчинний ливарний сплав для імплантів на основі магнію з вмістом 1,2-1,3 % цирконію, 3,1-3,2 % неодиму, який забезпечує потрібний рівень механічних властивостей ( $\sigma_B \geq 290$  МПа,  $\delta = 5,4$  %). Доклінічними випробуванням імплантів з розробленого сплаву встановлено відсутність токсичного впливу його на живий організм лабораторних тварин, показано позитивний процес регенерації при цьому кісткової тканини.*

**Ключові слова:** сплав магнію, додаткове легування, оптимізація хімічного складу, механічні властивості, біорозчинність.

Щорічно в Україні і всьому світі виконуються мільйони хірургічних операцій пов'язаних з переломами кісткової тканини, більша частина з них передбачає фіксацію хірургічними імплантатами [1]. Традиційні методи остеосинтезу використовують імплантати, зроблені з неіржавіючих сталей, кобальтових, титанових сплавів та інші. Такі довговічні імплантати є інородними тілами, котрі несуть високий ризик місцевого запалення. Крім того, вони назавжди блокують кістку від механічної експозиції, ускладнюючи стабілізацію кісткової тканини, яка необхідна при механічних навантаженнях. Щоб уникнути таких негативних наслідків, проводять

\*Робота виконана за підтримки проекту Erasmus+ KA2 (586114-EPP-1-2017-1-ES-EPPKA2-CBHE-JP) Innovative Multidisciplinary Curriculum in Artificial Implants for Bio-Engineering BSc/ MSc Degrees [BIOART].

## Нові технологічні процеси і матеріали

операції з видалення імплантатів. Такі операції дуже коштовні і не виключають ризиків повторних переламів, а також потребують додаткового лікування [2].

Перспективним матеріалом для виготовлення таких імплантатів є біорозчинні матеріали, що здатні розчинятися в організмі людини через певний проміжок часу.

Вирішенням цієї проблеми є застосування магнієвих імплантатів, здатних розчинятися в організмі людини. Магній є природним елементом організму, він входить до складу кісткової і м'язової тканин, бере участь у багатьох обмінних процесах організму. Його фізико-механічні властивості близькі до властивостей кісткової тканини (табл. 1). Крім того, магній і його продукти корозії мають хорошу біосумісність. Однак, чистий магній є дуже крихким і має недостатній рівнем міцності для застосування його в якості імплантату. Поліпшити його механічні властивості можливо за рахунок легування [3].

Таблиця 1

Порівняльні фізико-механічні властивості магнію, сплаву МЛ10 і кісткової тканини людини [3, 4]

Матеріал	Модуль пружності, ГПа	Границя міцності, МПа	Відносне видовження, %	Щільність, г/см <sup>3</sup>
Кісткова тканина	3 - 20	30 - 150	1,4 - 3,1	1,8 - 2,1
Чистий магній	41 - 45	113	2 - 3	1,74
МЛ10	44	≥ 235	≥ 3	1,78

Основними способами отримання високої міцності в ливарних сплавах при збереженні достатньої пластичності є: утворення складнолегованих твердих розчинів, зміцнення дисперсними частинками і отримання оптимальної структури термічною обробкою. Для забезпечення високих властивостей ливарних магнієвих сплавів медичного призначення необхідне поєднання всіх трьох способів. При цьому, обрані легувальні елементи не повинні бути токсичними.

З урахуванням цього, магнієві сплави системи Mg-Nd-Zr є перспективними для виробництва біорозчинних імплантатів, а сплав МЛ10 найбільше підходить за своїми механічними і технологічними властивостями [5]. Проте, тривала біокорозія знижує його механічні властивості. Витримка зразків сплаву МЛ10 в гелофузині (штучний замінник крові) протягом 3 місяців, що дорівнює середньому часу консолідації перелому, показала значну втрату його міцності (табл. 2).

Виходячи з цього, метою дослідження є підвищення комплексу механічних властивостей магнієвого сплаву для виготовлення біорозчинних імплантатів за рахунок оптимізації його хімічного складу.

Сплав для досліджень виплавляли в тигельній індукційній печі ПІМ-500 номінальною ємністю 0,5 т, потужністю 140 кВт і продуктивністю 230 кг/год, а також в газовій роздавальній печі номінальною місткістю 150 кг за

## Нові технологічні процеси і матеріали

Таблиця 2

Механічні властивості сплаву МЛ10 після тривалої витримки в гелофузині

Вихідний		Термін витримки					
		1 місяць		2 місяці		3 місяці	
$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %
235	3	178	2,6	146	2,3	115	1,2

серійною технологією. Рафінування розплаву проводили флюсом ВІ-2 в печі, з якої метал порційно відбирали ковшем і вводили зростаючі присадки лігатур, що містять Zr, Nd, Zn. Після цього заливали стандартні зразки для механічних випробувань в піщано-глинисту форму.

Вплив легувальних елементів на механічні властивості вивчався в наступних межах їх вмісту: 0,4 - 1,5% Zr; 2,2 - 3,4% Nd; 0,1 - 0,7% Zn [6, 7], з використанням методу планування експерименту [8].

Всі зразки піддавалися термообробці з використанням печей Bellevue і ПАП-4М за наступним режимом: гомогенізація  $540 \pm 5$  °С (витримка протягом 8 годин) з подальшим охолодженням на повітрі та старінням протягом 15 годин при температурі  $200 \pm 5$  °С, охолодження на повітрі. Границя міцності ( $\sigma_B$ ) і відносне подовження ( $\delta$ ) зразків сплаву визначалися за допомогою універсальної випробувальної машини INSTRUN 2801. Випробування проводилися відповідно до існуючих стандартів [9] до і після витримки в гелофузині протягом різних періодів часу (табл. 3).

Математична обробка результатів механічних випробувань проводилась з використанням програмного пакету для статистичного аналізу «STATISTICA».

Металографічні дослідження зразків показали, що структура сплаву з 0,4% Zr; 2,2% Nd; 0,1% Zn складається з твердого розчину неодиму,

Таблиця 3

Результати механічних випробувань зразків з різним вмістом легувальних елементів

Номер зразка	Вміст Zr, %	Вміст Nd, %	Вміст Zn, %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %
1	0,4	2,2	0,1	230	2,6
2	1,5	2,2	0,1	236	5,4
3	0,4	3,4	0,1	298	2,7
4	1,5	3,4	0,1	258	3,9
5	0,4	2,2	0,7	232	2,8
6	1,5	2,2	0,7	237	5,5
7	0,4	3,4	0,7	300	2,9
8	1,5	3,4	0,7	260	4,1
9	0,95	2,8	0,4	242	3,3
10	0,95	2,8	0,4	232	3,1
11	0,95	2,8	0,4	236	2,9

цирконію та цинку в магнії, евтектики сферичної форми та окремих інтерметалідів (рис. 1 а). Додаткове легування сплаву неодимом призводило до збільшення розміру евтектики (рис. 1 б, в), а ефект подрібнення зерна посилювався зі збільшенням вмісту цирконію (рис. 1, г, д).

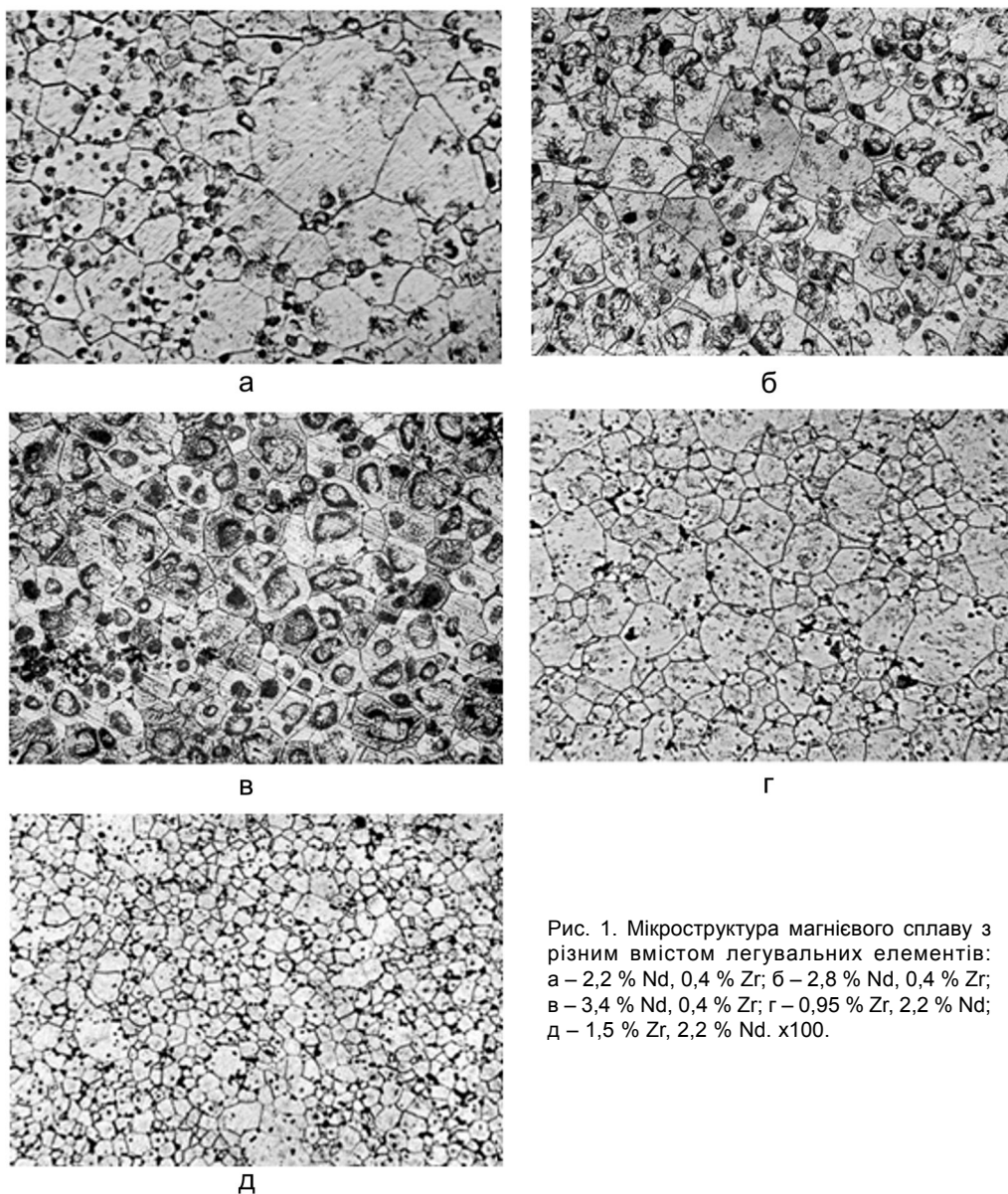


Рис. 1. Мікроструктура магнієвого сплаву з різним вмістом легувальних елементів: а – 2,2 % Nd, 0,4 % Zr; б – 2,8 % Nd, 0,4 % Zr; в – 3,4 % Nd, 0,4 % Zr; г – 0,95 % Zr, 2,2 % Nd; д – 1,5 % Zr, 2,2 % Nd. x100.

Мікрорентгеноспектральний аналіз, проведений на електронному мікроскопі «JSM-6360LA», показав, що евтектика збагачена, в основному, цирконієм і неодимом (4 % Nd, 1,88 % Zr, 0,56 % Zn). Твердий розчин містить меншу кількість цих елементів і підвищену кількість цинку (2,02 % Nd, 0,12 % Zr, 0,88 % Zn) (рис. 2).

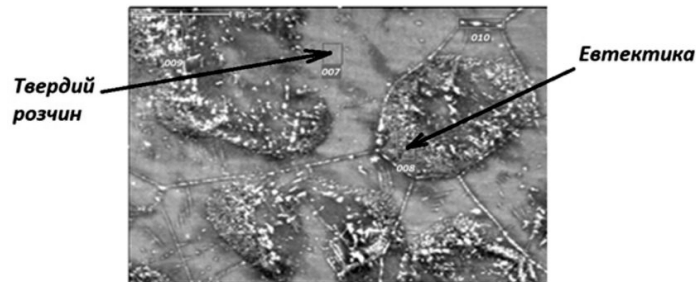


Рис. 2. Складові структури магнієвого сплаву з 0,4% Zr; 2,2% Nd; 0,1% Zn. x450.

Математична обробка результатів випробувань механічних властивостей сплавів дозволила отримати рівняння регресії щодо впливу хімічних елементів на границю міцності (1) та відносне подовження (2) сплаву:

$$\sigma_B = 73,32 + 81,14 \cdot \text{Zr} (\%) + 70,18 \cdot \text{Nd} (\%) - 34,5 \cdot \text{Zr} (\%) \cdot \text{Nd} (\%) \text{ МПа}; \quad (1)$$

$$\delta = 1,92 + 3,12 \cdot \text{Zr} (\%) - 0,65 \cdot \text{Zr} (\%) \cdot \text{Nd} (\%) \%. \quad (2)$$

Аналіз отриманих рівнянь регресії показав, що легування сплаву неодимом позитивно впливало на його границю міцності. Легування цирконієм, в свою чергу, підвищує відносне видовження сплаву. При цьому, цинк мав мінімальний вплив на весь комплекс властивостей сплаву.

Для визначення оптимального співвідношення легувальних елементів та отримання найбільшого комплексу механічних властивостей, проводили оптимізацію за допомогою функції бажаності Деррінгера [10], що розраховується програмою автоматично. Чим вище бажаність – тим ближче функція відгуку до ідеального значення. Результати оптимізації у вигляді тривимірної та двовимірної площин показано на рис. 3.

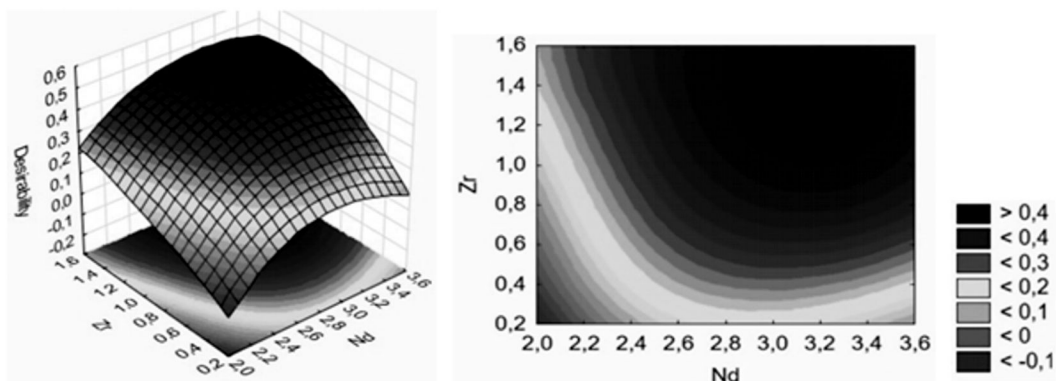


Рис. 3. Результати оптимізації хімічного складу магнієвого сплаву.

## Нові технологічні процеси і матеріали

За результатами розрахунку, оптимальний критерій бажаності становив 0,48, що відповідає наступним значенням вмісту легувальних елементів: Zr - 1,2...1,3 %, Nd - 3,1...3,2 %. Очікувані середні значення механічних властивостей:  $\sigma_B = 298$  МПа;  $\delta = 5,8$  %.

Дослідження розробленого сплаву після довготривалої витримки зразків в гелофузині показало, що він має значно вищі показники механічних властивостей порівняно зі сплавом МЛ10 (табл. 4) і може бути рекомендований для медичних випробувань.

Таблиця 4

Механічні властивості сплавів після тривалої витримки в гелофузині

Сплав	Термін витримки							
	Вихідний		1 місяць		2 місяці		3 місяці	
	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %
МЛ10	235	3	172	2,4	141	2,1	110	1,2
Розроблений сплав	290	5,4	246	4,6	220	4,0	188	3,2

Доклінічні дослідження впливу імплантатів зі сплаву на основі магнію і продуктів їх біологічної деградації на живий організм дослідних тварин (щурів) показали, що продукти біокорозії сплаву не мали токсичного впливу на тканини організму і не посилювали клітинну деструкцію.

Біодеградація імплантатів з нового магнієвого сплаву супроводжувалась відсутністю порушення фізіологічних проявів. Реєстрація симптомів інтоксикації з вивченням біологічної безпеки продуктів біодеградації імплантатів показала відсутність несприятливого впливу на загальний фізичний стан тварин та змін поведінки, а також високу рухову і дослідницьку їх активність.

Дослідження впливу біодеградації магнієвого сплаву на процес регенеративного остеогенезу при переломі проводили на кролях. Моделювали переломи верхньої третини обох стегнових кісток (рис. 4). В основній групі проводили інтрамедулярний остеосинтез фіксаторами з магнієвого сплаву. У контрольній групі тварин остеосинтез виконали стрижнями з неіржавіючої сталі 12Х18Н10Т. Тварин виводили з експерименту через 2 тижні, а також через 1, 4 та 6 місяців з моменту операції. Після виведення тварин з експерименту, стегнову кістку розпилювали через зону перелому разом з імплантатом. Для забору біологічного матеріалу проводили зріз по зоні репарації (рис. 5).



Рис. 4. Рентгенограма кроля після остеосинтезу імплантатами з біорозчинного магнієвого сплаву.

Встановлено, що консолідація переломів стегнової кістки у тварин при застосуванні імплантатів зі сплаву магнію практично не відрізнялась від процесів фізіологічної репарації, що спостерігалися у контрольних тварин. Консолідація перелому відбулась в однакові терміни і без будь-яких патологічних змін. Імплантати зі сплаву на основі магнію не подавляли процеси васкуляризації і ангіогенезу в експерименті на відміну від фіксаторів, виготовлених з нержавіючої сталі. Також не порушувалася проліферативна активність клітин, що беруть участь у формуванні кісткової тканини. В результаті морфологічного дослідження встановлено, що використання для остеосинтезу переломів фіксаторів з розробленого сплаву не порушувало процесу репаративної регенерації кісткової тканини.

Експерименти на тваринах показали, що розроблений сплав має хорошу біосумісність, не токсичний, забезпечує надійне зрощення кісток при консолідації переломів і рекомендований для подальших клінічних досліджень.

З використанням матриці планування експерименту та проведеної оптимізації розроблено новий біорозчинний магнієвий сплав системи Mg-Zr-Nd, з наступним вмістом легувальних елементів: 1,2...1,3 % Zr, 3,1...3,2 % Nd, який має високий комплекс механічних властивостей ( $\sigma_B \geq 290$  МПа;  $\delta \geq 5,4$  %); новий сплав забезпечує повну консолідацію перелому, з наступним біорозчиненням.

Продукти біокорозії сплаву не мають токсичного впливу на організм тварин; швидкість біорозчинення дослідних імплантатів дорівнює швидкості зрощення кісток тварин, не порушуючи процеси репаративної регенерації кісткової тканини.

### Література

1. Hayes J.S., Richards R.G. The use of titanium and stainless steel in fracture fixation // Expert Rev. Med. Devices. – 2010. – Vol. 6. – P. 843-853. <https://doi.org/10.1586/erd.10.53>.
2. Музыченко П.Ф. Проблемы биоматериаловедения в травматологии и ортопедии // Травма. – 2012. – № 1. – С. 94-98.
3. Staiger M.P., Pietak A.M., Huadmai J., Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review // Biomaterials. – 2006. – Vol. 27. – P. 1728-1734. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.10.003>.
4. ГОСТ 2856-79. Сплавы магниевые литейные. Марки. – М.: Издательство стандартов. – 1981.
5. Шаломеев В. А., Цивірко Е. І., Айкін М. Д. Магнієві сплави з підвищеним рівнем властивостей для імплантатів в медицині // Металознавство та обробка металів. – 2016. – № 2. – С. 3-10.
6. Патент № 120062 Україна. МПК С22С 23/00. Ливарний магнієвий сплав для імплантатів / Айкін М.Д., Шаломеев В.А., Цивірко Е.І. та інші. – № u201703125; заявл. 03.04.2017; опубл. 25.10.2017. – Бюл № 20/2017, 4 с.



Рис. 5. Стегнова кістка кроля та видалений імплантат з магнієвого сплаву після 3 місяців експерименту порівняно з вихідним імплантатом.

7. Патент № 120063 Україна. МПК C22C 23/00. Ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу / Айкін М.Д., Шаломеев В.А., Цивірко Е.І. та інші. – № u201703125; заявл. 03.04.2017; опубл. 25.10.2017. Бюл № 20/2017, 4 с.
8. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. – М.: Наука. – 1976. – 279 с.
9. ГОСТ 1497-84. Металлы. Методы испытаний на растяжение. – М.: Издательство стандартов. – 1984.
10. Raissi S., Farsani R-Eslami. Statistical Process Optimization Through Multi-Response Surface Methodology // International Journal of Mathematical and Computational Sciences. – 2009. – Vol. 3, No. 3. – P. 197- 201.

### References

1. Hayes J.S., Richards R.G. *Expert Rev. Med. Devices.*, 2010, Vol. 6, pp. 843-853 [in English]. <https://doi.org/10.1586/erd.10.53>.
2. Muzychenko P.F., *Trauma*, 2012, No. 1, pp. 94-98 [in Russian].
3. Staiger M.P., Pietak A.M., Huadmai J., Dias G., *Biomaterials*, 2006, Vol. 27, pp. 1728-1734 [in English]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.10.003>.
4. GOST 2856-79 *Splavy magniyeve litejnye. Marki* (Foundry magnesium alloys. Stamps). Izdatelstvo standartov, Moscow, 1981, 20 p. [in Russian].
5. Shalomeev V.A., Tsivirko E.I., Aikin M.D., *Metaloznavstvo ta obrobka metaliv*, 2016, No. 2, pp. 3-10 [in Ukraine].
6. Patent No. 120062 Ukraine. МПК C22C 23/00. *Lyvarnyy mahniyevyy spлав dlya implantativ* [Cast magnesium alloy for implants], M.D. Aikin, V.A. Shalomeev, E.I. Tsivirko, No. u201703125; zayavl. 03.04.2017; opubl. 25.10.2017, Bul. No. 20/2017, 4 p. [in Ukraine].
7. Patent No. 120063 Ukraine. МПК C22C 23/00. *Lyvarnyy spлав na osnovi mahniyu dlya osteosyntezy* [Cast magnesium based alloy for osteosynthesis], M.D. Aikin, V.A. Shalomeev, E.I. Tsivirko, et al., No. u201703125; zayavl. 03.04.2017; opubl. 25.10.2017, Bul. No. 20/2017, 4 p. [in Ukraine].
8. Adler Y.P., Markova E.V., Granovsky Y.V. *Planirovaniye eksperimenta pri poiske optimal'nykh usloviy* (Planning an experiment to find optimal conditions), Moscow, Nauka, 1976, 279 p. [in Russian].
9. GOST 1497-84 *Metally. Metody ispytaniy na rastyazheniye* (Metals Tensile Test Methods), Izdatelstvo standartov, Moscow, 1984, 18 p. [in Russian].
10. Raissi S., Farsani R-Eslami., *International Journal of Mathematical and Computational Sciences*, 2009, Vol. 3, No. 3, pp. 197- 201. [in Russian].

Одержано 15.12.19

Н. Д. Айкин, В. А. Шаломеев, Э. И. Цивирко

### Биорастворимый литейный сплав на основе магния медицинского назначения

#### Резюме

При хирургических операциях, связанных с переломами костной ткани, для фиксации конечностей используют имплантаты, которые изготавливаются из нержавеющей сталей, сплавов кобальта или титана. Такие имплантаты затрудняют стабилизацию костной ткани, привносят риски местного воспаления, поскольку являются инородными телами в живом  
**Науково-технічний журнал “Металознавство та обробка металів” 4’2019 45**



организме и обуславливают необходимость их хирургического удаления для устранения негативных последствий их присутствия. Перспективными могут быть биорастворимые и биосовместимые с живым организмом имплантаты из магниевых сплавов, которые смогли бы обеспечить нужный комплекс их механических свойств. Исходя из этого исследовано влияние дополнительного легирования биорастворимого сплава МЛ10 цирконием, неодимом и цинком для повышения его механических свойств и регенерации костной ткани. С использованием матрицы планирования эксперимента и программного пакета для статистического анализа «Statistica» разработан биорастворимый литейный сплав для имплантов на основе магния с содержанием 1,2-1,3% циркония, 3,1-3,2% неодима, который обеспечивает необходимый уровень механических свойств ( $\sigma_B \geq 290$  МПа,  $\delta \geq 5,4\%$ ). Доклиническими испытаниями имплантатов из разработанного сплава установлено отсутствие токсического воздействия его на живой организм лабораторных животных, показано положительный процесс регенерации при этом костной ткани.

**Ключевые слова:** сплав магния, дополнительное легирование, оптимизация химического состава, механические свойства, биорастворимость.

M. D. Aikin, V. A. Shalomeev, E. I. Tsivirko

### Biosoluble magnesium-based alloy for medical purposes

#### Summary

Implants made of stainless steel, cobalt or titanium alloys are used to fix the limbs during surgical operations associated with bone fractures. Such implants make it difficult to stabilize bone tissue, introduce risks of local inflammation, as they are foreign bodies in a living organism and necessitate their surgical removal to eliminate the negative effects of their presence. Biosoluble and biocompatible with a living organism implants made of magnesium alloys, which could provide the desired complex of their mechanical properties, can be promising. Therefore, the influence of additional alloying of the biosoluble alloy ML10 with zirconium, neodymium and zinc was studied to increase its mechanical properties and bone tissue regeneration. Using the experimental planning matrix and the statistical analysis software package “Statistica”, a biosoluble casting alloy for magnesium-based implants with a content of 1.2-1.3% zirconium, 3.1-3.2% neodymium was developed, which provides the necessary level of mechanical properties ( $\sigma_B \geq 290$  МПа,  $\delta \geq 5,4\%$ ). Preclinical tests of implants from the developed alloy revealed the absence of toxic effects on the living organism of laboratory animals, and the positive process of regeneration of bone tissue was shown.

**Keywords:** chemical composition; alloying elements; tensile strength; optimization; relative extension; experiment planning; magnesium; biosolubility.