

Prof. Leszek A. Dobrzański M Dr hc, Honorowy Profesor Politechniki Lwowskiej

Centrum Projektowo-Badawczo-Produkcyjnego Inżynierii Medycznej i Stomatologicznej

ul. Jana III Sobieskiego 12/1
44-100 Gliwice, Polska

5. Koncepcja biologiczno-inżynierskich materiałów do aplikacji medycznych i stomatologicznych^{1,2}

Spis treści

5.1. Znaczenie badań materiałów stosowanych na urządzenia wszczepialne w medycynie i stomatologii i własne koncepcje badawcze	60
5.2. Wieloaspektowa analiza bibliograficzna synergii metod nauk technicznych oraz biologicznych i medycznych w odniesieniu do materiałów i technologii stosowanych na urządzenia wszczepialne	63
5.3. Wyniki badań własnych struktury i własności mikroporowatych szkieletów z tytanu i ze stopu Ti6AlV4 selektywnie spiekanych laserowo.....	71
5.4. Wyniki badań własnych struktury i własności mikroporowatych szkieletów pokrywanych biokompatybilnymi warstwami powierzchniowymi	91
5.5. Perspektywy rozwoju oryginalnej grupy nowatorskich materiałów biologiczno-inżynierskich do zastosowań medycznych i stomatologicznych	105
5.6. Spis literatury	110

¹ Wykład okolicznościowy przygotowany w związku z uzyskaniem Tytułu i Godności Honorowego Profesora Politechniki Lwowskiej we Lwowie na Ukrainie.

² Wykład monograficzny opracowano w związku z realizacją w Centrum Projektowo-Badawczo-Produkcyjnego Inżynierii Medycznej i Stomatologicznej ASKLEPIOS w Gliwicach Projektu POIR.01.01.01-00-0485/16-00 pt. „IMSKA-MAT Innowacyjne implanto-skafoldy stomatologiczne i szczegółowo-twarzowe wytwarzane z wykorzystaniem innowacyjnej technologii addytywnej wspomaganą komputerowym projektowaniem materiałowym ADD-MAT” dofinansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w Warszawie.

5.1. Znaczenie badań materiałów stosowanych na urządzenia wszczepialne w medycynie i stomatologii i własne koncepcje badawcze

W ostatnich latach sporym własnym zainteresowaniem Autora cieszy się problematyka materiałów stosowanych w medycynie i stomatologii, w tym materiałów mikroszkieletowych i litych wytwarzanych z użyciem technologii przyrostowych [1]. U podstaw zainteresowania tą tematyką stoją następujące przesłanki:

- dynamiczne zwiększenie ubytków pooperacyjnych oraz pozapalnych narządów i tkanek wśród bardzo licznej grupy ludności,
- szerokie zapobieganie biologicznej i społecznej degradacji pacjentów,
- starzenie się populacji, co równocześnie powoduje zwiększenie liczby pacjentów, którzy wymagają częstszych interwencji chirurgicznych,
- znaczna liczba wypadków związanych z wykonywaniem pracy zawodowej,
- zwiększenie liczby wypadków sportowych,
- zwiększenie liczby wypadków komunikacyjnych, zwłaszcza wypadków drogowych.

Z podanych powodów oraz ze względu na różnego rodzaju schorzenia i choroby, w tym głównie choroby nowotworowe, a także zapalenia, w celu ratowania życia, konieczne jest usuwanie różnych organów i ich części, co dotyczy m.in. układu stomatognatycznego, kostnego, ale również wielu organów wewnętrznych. Konieczna jest wymiana lub uzupełnienie narządów lub tkanek, w celu zapobiegania biologicznej i społecznej degradacji pacjentów i przywracania im ich funkcji życiowych, normalnych lub akceptowalnie zbliżonych do normalnych i należy to do istotnych i kosztownych problemów współczesnej medycyny. W celu wymiany lub uzupełnienia narządów lub tkanek, w tym kości usuniętych w wyniku zabiegów operacyjnych w następstwie różnych schorzeń i wypadków, bardzo często stosowane są implanty, będące wszczepialnymi urządzeniami usuwającymi różne dysfunkcje ludzkiego organizmu. Odbudowa odcinkowych ubytków kostnych, jak i uzupełnienia tkanek miękkich, w których kikuty m.in. kostne lub narządowe nie mają ze sobą kontaktu należą do wyzwań medycyny regeneracyjnej. Rozwój medycyny regeneracyjnej, jako stosunkowo nowego działu medycyny, którego celem jest leczenie za pomocą zastępowania komórek starych i chorych przez komórki młode, w tym metodami inżynierii tkankowej oraz terapii komórkami lub regeneracji organizmu za pomocą terapii genowej, stwarza liczne nowe wyzwania m.in. w zwalczaniu symptomów i skutków chorób, a nawet ich przyczyn. Z kolei inżynieria tkankowa

jest interdyscyplinarną dziedziną, która stosuje zasady inżynierii i nauk przyrodniczych w kierunku rozwoju substytutów biologicznych, przywracania, utrzymania lub poprawy funkcji tkanek lub całych narządów i polega na zrozumieniu zasad wzrostu tkanek i zastosowania tego do produkcji funkcjonalnej tkanki zastępczej do użytku klinicznego. Inżynieria tkankowa, jako dyscyplina nauk technicznych wykorzystująca wiedzę medyczną oraz metody inżynierii materiałowej, zajmuje się konstruowaniem i wytwarzaniem skafoldów, podtrzymujących rozwijające się tkanki, manipulacjami komórkami somatycznymi i macierzystymi, wpływaniem na warunki wzrostu tkanek oraz ich strukturę oraz utrzymaniem sprzyjających temu wzrostowi warunków fizykochemicznych otoczenia, w celu wytwarzania funkcjonalnych zamienników uszkodzonych tkanek lub całych narządów. Jasno z tego wynika, że dokonania współczesnej implantologii zależne są nie tylko od wiedzy i doświadczenia lekarzy, lecz również obejmują zaawansowane zagadnienia inżynierskie, i to zarówno w zakresie projektowania inżynierskiego, jak i inżynierii materiałowej, nanotechnologii i technologii procesów materiałowych. Najbardziej awangardowe trendy dotyczą oferowania spersonalizowanych wyrobów medycznych wytwarzanych według indywidualnych cech anatomicznych pacjenta, w tym implantów i implanto-skafoldów według oryginalnej autorskiej koncepcji, w celu rekonstrukcji kości, m.in. nóg i rąk i w rejonie twarzoczaszki, układu zębowego, jak również skóry i innych tkanek miękkich, a także przelyku i naczyń krwionośnych.

Jak we wszystkich innych przypadkach w inżynierii materiałowej i nauce o materiałach, w celu zaspokojenia funkcji użytkowych produktów konieczne jest zaprojektowanie i zastosowanie materiałów inżynierskich, które poddane odpowiednim procesom technologicznym kształtowania postaci geometrycznej, a szczególnie struktury, zapewnią odpowiednie własności fizykochemiczne materiału. Naprzeciw tym oczekiwaniom wychodzi koncepcja opracowania, wytworzenia, zbadania i opisanie nowo opracowanych biomimetycznych spiekanych laserowo materiałów inżynierskich, które znajdują zastosowanie w leczeniu skutków opisanych uprzednio schorzeń. Możliwe i celowe jest wytworzenie wielowarstwowych kompozytowych materiałów biologiczno-inżynierskich o klinicznej gotowości, po części sztucznych, z wykorzystaniem selektywnego spiekania laserowego dla wytworzenia mikroporowatych sztywnych szkieletów z tytanu oraz/lub magnezu i ich stopów, a po części biologicznych złożonych z żywych komórek spełniających odpowiednio przygotowane mikropory w wymienionych materiałach mikroporowatych m.in. w wyniku obróbki powierzchniowej w celu wytworzenia bioaktywnych pokryć wewnątrz mikroporów

metodami nanoszenia warstw atomowych i zanurzeniową zol-żel. Aspekty poznawcze dotyczą rozpoznania zjawisk i mechanizmów związanych z wytwarzaniem tak rozumianego aktywnego biologicznie mikroporowatego materiału kompozytowego biologiczno-inżynierskiego oraz zjawisk i mechanizmów powierzchniowych zachodzących pomiędzy poszczególnymi warstwami tego unikatowego materiału oraz ich wpływu na procesy wytwarzania i to zarówno w części inżynierskiej, na której są hodowane komórki, jak i biologicznej oraz na zachowania poszczególnych warstw i stref połączenia między nimi w czasie wytwarzania materiału, oraz przygotowania i trwania terapii, jak również na strukturę i własności mechaniczne i użytkowe tych materiałów. Podjęcie problemu naukowego zasadzającego się na synergicznym wykorzystaniu dotychczasowych osiągnięć inżynierii materiałowej i inżynierii wytwarzania, w zakresie projektowania i wytwarzania protez, implantów i implanto-skafoldów z różnych porowatych wysokowytrzymałych materiałów inżynierskich, chirurgii i medycyny regeneracyjnej w zakresie protezowania/implantowania w leczeniu chorób cywilizacyjnych dotyczących sporą część społeczeństwa i ich skutków, oraz inżynierii tkankowej w zakresie doboru materiałów i technologii wytwarzania implanto-skafoldów i skafoldów oraz kompozytów biologiczno-inżynierskich, umożliwiających wrastanie żywych komórek oraz zbadaniu, poznaniu i opisie ich struktury i własności nowo opracowanych materiałów. Spośród dwóch możliwych rozwiązań, wymaganych w warunkach terapeutycznych, ze względu na charakter pracy, a zwłaszcza obciążenia mechaniczne po wszczepieniu w organizm ludzki, czyli sztywnych i elastycznych, omówione będą kompozyty sztywne. Rozważono warianty koncepcji strukturalnych badanych hybrydowych aktywnych biologicznie mikroporowatych sztywnych materiałów biologiczno-inżynierskich, które mogą stanowić część mikroporowatą oryginalnych implanto-skafoldów, wykorzystana zostanie oryginalna technologia hybrydowa, złożona z selektywnego spiekania laserowego SLS mikroporowatego szkieletu oraz obróbki powierzchniowej np. metodą nanoszenia warstw atomowych ALD i zanurzeniową zol-żel wnętrza porów w celu naniesienia powłok sprzyjających wrastaniu i proliferacji żywych komórek. Ogólne kryteria doboru materiałów na skafoldy i implanto-skafoldy dotyczą rodzaju materiału i jego struktury, zdolności do osteokondukcji, wytrzymałości mechanicznej, łatwości wytwarzania oraz manipulowania w zastosowaniu klinicznym. Wszczepy wytworzone w ten sposób na stałe pozostają w organizmie i nie wymagają reoperacji, natomiast w strefie połączenia z kikutami kostnymi zawierają strefę porowatą obrobioną powierzchniowo wewnątrz porów, umożliwiającą przerastanie żywymi komórkami. Wszczep traci choć po części swój sztuczny charakter. To bez wątpienia świadczy

o oryginalności i pionierskim podejściu. Wymienione materiały, nad którymi Autor stale prowadzi intensywne badania, należą do grupy najbardziej awangardowych, jak do tej pory stosunkowo mało poznanych, lecz niezwykle obiecujących, materiałów biologiczno-inżynierskich. Dalekosiężnym celem podjętego działania jest opracowanie nowej pionierskiej generacji materiałów biologiczno-inżynierskich. W niniejszym opracowaniu zaprezentowano wyniki dotychczasowych studiów i badań własnych, pochodzące z wcześniej opublikowanych oryginalnych prac własnych wykonanych przez Autora z Zespołem Współwykonawców [1-7].

5.2. Wieloaspektowa analiza bibliograficzna synergii metod nauk technicznych oraz biologicznych i medycznych w odniesieniu do materiałów i technologii stosowanych na urządzenia wszczepialne

Wobec braku doniesień literaturowych dotyczących łącznej analizy problematyki, poza własnymi pracami w dalszej części opisu przeanalizowano odrębnie zagadnienia dotyczące aktywnych biologicznie struktur komórkowych i podłoża o osnowie z kompozytowych materiałów inżynierskich w zastosowaniu na skafoldy i nowo opracowane implanto-skafoldy. Rozwój medycyny regeneracyjnej, której technicznych aspektów dotyczy omawiana problematyka, po raz pierwszy wzmiankowanej w 1992 roku [8], jako stosunkowo nowego działu medycyny, którego celem jest leczenie za pomocą zastępowania komórek starych i chorych przez komórki młode, w tym metodami inżynierii tkankowej oraz terapii komórkami lub regeneracji organizmu za pomocą terapii genowej, stwarza liczne nowe wyzwania m.in. w zwalczaniu symptomów i skutków chorób, a nawet ich przyczyn [9-12]. Z kolei inżynieria tkankowa jest interdyscyplinarną dziedziną, która stosuje zasady inżynierii i nauk przyrodniczych w kierunku rozwoju substytutów biologicznych, przywracania, utrzymania lub poprawy funkcji tkanek lub całych narządów [13,14] i polega na zrozumieniu zasad wzrostu tkanek i zastosowania tego do produkcji funkcjonalnej tkanki zastępczej do użytku klinicznego [15]. Inżynieria tkankowa, wprowadzona w 1985 roku [16], jako dyscyplina nauk technicznych wykorzystuje wiedzę medyczną oraz metody inżynierii materiałowej, w celu rozwoju materiałów biologicznych mogących przywrócić, utrzymać bądź usprawnić funkcje poszczególnych uszkodzonych tkanek lub narządów [13] oraz wytwarzania ich funkcjonalnych zamienników [17,18]. Inżynieria tkankowa stanowi techniczne wspomaganie medycyny regeneracyjnej, umożliwiając wykorzystanie osiągnięć nauk przyrodniczych oraz

nowoczesnych technologii. Aktualne sposoby wymiany narządów i tkanek, głównie wykorzystują autografy, alloprzeszczepy lub urządzenia metalowe lub wykonane z innych materiałów inżynierskich [19]. Wszczepialne urządzenia biomedyczne obejmują liczne rozwiązania dotyczące usuwania różnych dysfunkcji ludzkiego organizmu i są obecnie łącznie uważane za medyczne implanty bioniczne, gdzie jako bionikę rozumie się wytwarzanie i badanie systemów biologicznych, w celu opracowania i wdrożenia sztucznych systemów inżynierskich, które mogą odtwarzać utracone funkcje systemów biologicznych [20]. Stosowanie terapii opartych na żywych komórkach w medycynie, jest stosunkowo nową koncepcją, gdyż pierwszego udanego przeszczepu allogenicznego ludzkich krwiotwórczych komórek macierzystych dokonano dopiero w 1968 roku [21], później komórki zastosowano do innych zastosowań terapeutycznych [22,23] i intensywnie rozwinięto w latach dziewięćdziesiątych XX wieku [24], m.in. na implanty skóry i tkanki chrzęstnej. Do strategii terapeutycznych należy bezpośrednie przeszczepienie pożądanego typu komórek, pobranych metodą biopsji lub pochodzących z hodowli komórek macierzystych, zarówno w systemie autologicznym jak i allogenicznym. Przegląd aktualnej sytuacji wskazuje na różnorodność obecnie dostępnych metod terapeutycznych opartych na komórkach, będących w fazie badań klinicznych [25], a globalny rynek terapii opartych na komórkach obejmuje przychody ponad miliarda dolarów USD rocznie [26]. W terapiach opartych na komórkach muszą być uwzględniane rygorystyczne wymagania dotyczące bezpieczeństwa, w związku ze stosowaniem surowców pochodzenia zwierzęcego zagrażających przeniesieniem do biorcy patogenu lub powikłań immunologicznych [27] oraz z koniecznością oczyszczenia poprodukcyjnego [28]. Z wyjątkiem mezenchymalnych komórek macierzystych MSCs, wytwarzania większości istotnych terapeutycznie typów komórek nie opanowano jeszcze w zadowalającej technologicznie skali, choć wyniki uzyskane dotychczas są obiecujące. Postęp w tym zakresie notowany od 2004 roku, wymaga rozwoju i optymalizacji zautomatyzowanych procesów, o zwiększonej wydajności i z kontrolowaną jakością i opracowanymi standardami referencyjnymi [29-32]. W przeciwieństwie do czystych terapii, w których komórki macierzyste są wstrzykiwane bezpośrednio do krążenia obwodowego lub lokowane w konkretnych tkankach, w licznych przypadkach klinicznych konieczne jest wykorzystanie nośników komórek macierzystych do ich transportu, a zwłaszcza skafoldów do trójwymiarowego pogrupowania ich w określonym miejscu organizmu, a badania takie są ustawicznie rozwijane [33-42]. Należy zauważyć, że pojęcie skafoldów jest dosyć pojemne, bo

może dotyczyć zmodyfikowanej macierzy zewnątrzkomórkowej, ale także sztywnych mikroporowatych materiałów w które mogą wrastać osteoblasty, a także mikroporowatych mat z nanowłókien polimerowych, w które wrastają żywe komórki i mogą być stosowane jak swoiste plastry, do leczenia np. oparzeń lub rekonstrukcji dużych płatów skóry [43]. W ostatnich publikacjach [1-3] zwrócono także uwagę na celowość i potrzebę rozwoju tych metod terapeutycznych w odniesieniu do układu stomatognatycznego. Wymagana jest mikroskopowa, porowata struktura skafoldów, umożliwiająca dyfuzję substancji odżywczych i produktów przemian materii przez nie. Skafoldy muszą wykazywać odpowiednie własności mechaniczne, umożliwiać przyleganie komórek i ułatwiać ich rozwój w celu ukształtowania trójwymiarowej struktury tkankowej, w warunkach symulujących naturalne mikrośrodowisko [41,44], zapewniać mechaniczne utrzymanie żywych komórek w trójwymiarowej strukturze oraz właściwe środowisko dla ich rozwoju. Do zadań skafoldów, w tym także kostnych, należy bowiem umożliwienie zarówno przylegania, jak i migracji komórek oraz zapewnienie niezbędnych warunków ich wzrostu poprzez wzrastanie nowych naczyń krwionośnych [45-48].

We własnych pracach są opracowywane nowe wszczepialne urządzenia nazwane implanto-skafoldami, w których jedną z zasadniczych części są skafoldy, a drugą nierozłącznie z nią połączony lity rdzeń i oba te aspekty mają zasadnicze znaczenie dla powodzenia przedsięwzięcia. Od niedawna porowate metale są stosowane w operacjach ortopedycznych, aby zastąpić uszkodzone kości, a porowate skafoldy są geometrycznie podobne do naturalnych twardych tkanek, które składają się ze szkieletu przenikniętego przez wzajemnie połączone pory [49], a zatem metale lite są nieodpowiednie, ponieważ są z natury nieprzepuszczalne i uniemożliwiają żywym komórkom adhezję i proliferację. Materiały porowate, głównie metale, są wszczepiane w celu naprawy uszkodzonych kości o krytycznym rozmiarze i w większości przypadków służą jako urządzenia nośne [50]. Ważne jest, aby implant posiadał własności podobne do kości przyjmującej i tkanki otaczającej [51]. Porowata struktura zapewnia odpowiednią przestrzeń do transportu składników odżywczych i do wzrostu żywych komórek [52,53]. Moduł sprężystości kości znacznie mniejszy niż w przypadku metali nieszlachetnych jest uważany za jeden z najistotniejszych problemów w konstrukcji implantów, ponieważ w wyniku tego ekranowanie naprężeń często prowadziło do uszkodzeń implantów. Metale porowate mogą powielać własności kości, jeśli ich struktury zostaną zaprojektowane cyfrowo i będą wytwarzane przy użyciu zaawansowanych technologii produkcyjnych [53]. Kość, pomimo swej anizotropowości [54], jest zastępowana przez porowate materiały inżynierskie o

przybliżonej sztywności, czyniąc je skutecznymi do przenoszenia obciążenia i złagodzenia efektu ekranowania naprężeń oraz do regeneracji tkanki kostnej w uszkodzonym miejscu [50]. Wymagane są zatem: (1) biokompatybilność; (2) odpowiednia powierzchnia do adhezji, proliferacji i różnicowania komórek; (3) bardzo porowata struktura o sieci porów otwartych dla wrastania komórek oraz przenoszenia składników odżywczych i odpadów metabolicznych; (4) własności mechaniczne dostosowane do wymagań otaczających tkanek w celu zmniejszenia lub wyeliminowania nadmiernych naprężeń i spełniające anatomiczne wymagania w celu uniknięcia uszkodzenia mechanicznego [55-59]. Kluczowe cechy do projektowania porowatych implantów metalowych obejmują staranny dobór porowatości, wielkości porów i wzajemnych połączeń między porami, mające na celu osiągnięcie zadowalających wyników klinicznych. Te cechy konstrukcyjne mają głęboki wpływ na własności mechaniczne i biologiczne działanie skafoldów (88). Regeneracja kości w implantach porowatych *in vivo* obejmuje rekrutację i penetrację komórek z otaczającej tkanki kostnej i unaczynienie [60]. Wyższa porowatość może ułatwić te procesy i umożliwić wrastanie kości [61,62]. Wpływ wielkości porów na wrastanie komórek, np. kości jest jednak ciągle kontrowersyjny [50,63]. Rozmiary porów sztucznie wytworzonych skafoldów powinny być dostosowane do określonego typu komórki. Powinny być małe, gdyż zapewniają wówczas więcej miejsca na wrastanie komórek, np. tkanki kostnej [50], lecz nie na tyle małe, by nie doszło do zasklepienia porów w skafoldzie [41]. Powinny być jednak na tyle duże, aby zapobiegać skrzepom krwi [64], umożliwiać migrację komórek i zapewniać warunki do wypełniania porów skafoldu przez rekonstruowane komórki, gwarantując neowaskularyzację [65]. Z tego względu górna sugerowana granica wynosi 400 μm (108), gdyż dalsze jej zwiększanie nie ma już korzystnego wpływu. Stwierdzono jednak, że w przypadku porów o rozmiarach 600-900 μm wrastanie komórek kości jest większe, niż w przypadku porów o rozmiarach 300 μm [50]. Przepuszczalność porowatej struktury skafoldu zapewnia transport komórek, składników odżywczych i czynników wzrostu w wyniku przepływu krwi, a gradient ciśnienia krwi jest zależny od rozmiarów porów i wywiera również wpływ na waskularyzację i przyspiesza proces osteointegracji [50], chociaż wymaga to dalszych badań. Uważa się, że optymalny rozmiar porów dla wrastania komórek, a zwłaszcza zmineralizowanego wrastania kości wynosi 100-400 μm [50]. Pomimo, że kształt i wielkość porów można regulować zmieniając warunki nawet tradycyjnych procesów wytwórczych np. odlewania lub metalurgii proszków, jednakże można uzyskać wówczas jedynie losowo zorganizowaną porowatą strukturę i to na ogół nie

otwartą w pełni lub wcale [66]. W celu wytwarzania porowatych skafoldów, a także innych implantów medycznych, w tym stomatologicznych, najczęściej stosowane są technologie addytywne w połączeniu z uprzednim komputerowym wspomaganie projektowania/wytwarzania CAD/CAM, jako wysoce konkurencyjne w stosunku do tradycyjnych metod wytwarzania, takich jak odlewanie lub skrawanie [67-72]. Spośród najczęściej stosowanych technologii przyrostowych, do wytwarzania skafoldów, w implantologii i protetyce stomatologicznej zastosowanie znalazły topienie wiązką elektronów (EBM) [70,73-77], a także druk trójwymiarowy do wytwarzania modeli pośrednich, chociaż największe możliwości daje selektywne spiekanie/stapianie laserowe (SLS/SLM) i jego odmiany technologiczne [68,70,78-87].

Dobór odpowiedniego materiału do badań, w połączeniu z optymalizacją warunków technologicznych wytwarzania porowatych skafoldów oraz implanto-skafoldów, wymaga również szczegółowych studiów literaturowych. Regeneracja w stanie naturalnym wymusza usuwanie sztucznych skafoldów [89-91], w tym porowatych, zarówno polimerowych [48,92], pomimo wątpliwości ze stopów Mg-Ca [93], jak i z materiałów kompozytowych [94-96], a także alternatywnie oddzielenie zbytecznych fragmentów produktów opartych na komórkach po zakończeniu terapii wykonanej z ich użyciem [1-3,43]. Skafoldy trzeciej generacji [97,98] mogą być podawane z lekami [99-100] oraz czynnikami wzrostu i transkrypcyjnymi [92,101,102]. Na skafoldy nie biodegradowalne opracowano bardzo wiele materiałów inżynierskich. Materiały metalowe stanowią jedną z najliczniejszych grup materiałów inżynierskich stosowanych do tego celu i należą do nich m.in. tytan, tantal, niob i ich stopy, a w stomatologii także stopy na osnowie kobaltu oraz stopy metali szlachetnych, do których m.in. zastosowano technologie SLS/SLM [103,104], niezależnie od stali odpornych na korozję często dotychczas stosowanych. Do produkcji złożonych struktur porowatych i komórkowych ze stali austenitycznych odpornych na korozję z powodzeniem wykorzystano technologię SLS/SLM [66]. Jednym z głównych składników stali austenitycznych odpornych na korozję możliwych do zastosowania do celów medycznych jest nikiel, obecnie uznawany za jeden z najbardziej powszechnych alergenów [105], na które uczulonych jest 17% dorosłych [106] i 8% dzieci [107], łącznie w Unii Europejskiej ok. 50-60 milionów ludzi. Oprócz wielu schorzeń [108,109] pierwiastek ten jest przyczyną odrzucania implantów zarówno ortopedycznych [110], jak i stomatologicznych [111] i z tego powodu wydano Dyrektywę 94/27/WE [112] zakazującą stosowania niklu i materiałów z jego udziałem, obowiązującą w Polsce od 2004

roku w odniesieniu do celów protetycznych i implantologicznych [113,114]. Stopy na osnowie Co: Co-Cr-Mo, Co-Cr-W oraz Co-Cr-W-Mo odlewnicze, do obróbki plastycznej lub wytwarzane metodami metalurgii proszków, do których z powodzeniem zastosowano technologię selektywnego spiekania/przetapiwania laserowego SLS/SLM [103,104,115-122], można traktować jako podstawowe klasyczne materiały na stomatologiczne uzupełnienia protetyczne [123-129], pomimo ich znacznej gęstości, co uznawane jest coraz częściej za przeciwwskazanie ich aplikacji do tych celów. Rośnie zatem zainteresowanie metalami lekkimi i ich stopami. Ti i jego stopy należą do materiałów inżynierskich, które w szczególności nadają się do wykorzystania w technologiach przyrostowych, np. do selektywnego spiekania laserowego [1-3,43,130-7145]. Na skafoldy nie biodegradowalne może być stosowany Ti porowaty [146], w tym po obróbce powierzchni porów [147], stosowane głównie ze względu na relatywnie wysoką wytrzymałość na ściskanie oraz trwałość zmęczeniową [48,148]. Udowodniono, że struktury porowatego Ti6Al4V także są skuteczne we wspomaganie wzrostu komórek i wzrostu tkanki kostnej [149-153]. Ti i jego stopy z Al, Nb i Ta oraz stopy Ti z Al, V i Nb, dobrze tolerowane przez organizm ludzki są materiałami metalowymi coraz częściej obecnie stosowanymi na protezy stawów i różnorodne implanty, w tym druty śródszpikowe oraz na uzupełnienia protetyczne i implanty stomatologiczne [154-164]. W zastosowaniu na korony stomatologiczne wykazują jednak znaczącą wadę, polegającą na reakcjach porcelany z tlenkiem tytanu, powodującym zasinienie i pociemnienie barwy, co ze względów estetycznych praktycznie eliminuje takie uzupełnienie protetyczne, lecz nie wyklucza w zastosowaniu na część korzeniową implantu [165]. Materiały na osnowie Ti nie powodują odczynów alergicznych i są odporne na korozję, wykazują dużą wytrzymałość i twardość, a także przewodnictwo cieplne kilkakrotnie mniejsze niż tradycyjne materiały protetyczne [166]. Wprowadzenie pierwiastków stopowych może polepszyć biogodność, zwłaszcza tymbokompatybilność Ti [167]. W niektórych publikacjach [168-176] pojawiły się natomiast zdawkowe informacje o toksycznym oddziaływaniu V jako pierwiastka stopowego w stopie Ti6Al4V, ponieważ stwierdzono, że V mógłby być uznany za czynnik potencjalnie toksyczny [177,178], co ma jednak miejsce jedynie w przypadku znacznego stężenia V w organizmie, wobec rozwoju jego niepożądanego odpowiedzi immunologicznej, gdy uwalniane jony V migrują z powierzchni materiału do tkanki miękkiej, wiążąc się z białkiem [179,180]. Niektóre badania na komórkach sugerują, że Ti6Al4V wykazuje dużą cytotoksyczność [149,153,181], a także istnieją doniesienia, że V może powodować sterylne ropnie, a Al może powodować

bliznowacenie, podczas gdy Ti, Zr, Nb i Ta wykazują dobrą biokompatybilność [182]. W niektórych publikacjach pojawił się pogląd, że ryzyko związane z niekorzystnym oddziaływaniem stopów Ti, można ograniczyć przez zastąpienie V, jak np. w stopie Ti6Al4V, przez Nb, np. w stopie Ti6Al7Nb, który miałby wykazywać lepsze własności, np. odporność na korozję i biodostępność [176,183-188]. Przez bezpośrednie porównanie w takich samych warunkach wykazano jednak, że różnice pomiędzy Nb a V w stopach Ti nie są zbyt znaczące [176], a nawet że stop Ti6Al4V wykazuje lepsze własności niż stop Ti6Al7Nb [176,189-191], jak trombokompatybilność, większe antybakteryjne działanie i odporność na kolonizację bakterii Gram-dodatnich, chociaż gorszą w przypadku kolonizacji bakterii Gram-ujemnych [176]. Stosowane są jednak z powodzeniem inne stopy o większym stężeniu Nb, np. Ti24Nb4Zr8Sn, w tym wytwarzane metodą selektywnego topienia laserowego SLM, o module sprężystości lepiej dopasowanym do kości, niż stop Ti6Al4V, co zapobiega resorpcji kości, i nie powoduje rozluźnienia implantu w trakcie jego używania [192]. Choć porowaty Ti6Al4V był szeroko badany, potencjalne uwalnianie toksycznych jonów prowadziło do poszukiwania stopów alternatywnych Ti, w tym m.in. Ti24Nb4Zr8Sn, Ti7.5Mo i Ti40Nb, o porównywalnych własnościach mechanicznych z ich odpowiednikami wytwarzanymi tradycyjnie [192-195]. Na skafoldy nie biodegradowalne może także być stosowany Mg i jego stopy [196]. Z wyjątkiem kilku badań, zastosowanie Mg jako biomateriału nie zyskało popularności aż do końca lat dziewięćdziesiątych XX wieku, ponieważ ten czysty metal nie może zapewnić odpowiednich własności mechanicznych ani odporności na korozję w zastosowaniach ortopedycznych [197,198]. Od tego czasu rośnie jednak wykładniczo [199], dzięki istotnym usprawnieniom w produkcji Mg [199] oraz opracowywanym różnym technikom, w tym zastosowaniem stopów Mg, obróbki powierzchni podłoża lub technologiom pokrywania [200-202]. Ogólnie rzecz biorąc, stopy te zawierają Al lub pierwiastki ziem rzadkich (REE) [203-205], chociaż są doniesienia o badaniach nad dodatkami nietoksycznych pierwiastków, takich jak Ca, Mn, Zn i Zr, a nawet Li, Cd, Sn, Sr, Si, Ag i Bi [199]. Al jest powszechnym dodatkiem do stopów Mg, ponieważ ogólnie przyjmuje się, że poprawia zarówno wytrzymałość, jak i odporność na korozję stopów Mg [197], chociaż Al jest wskazywane w wielu stanach patologicznych u człowieka [206-209]. Dodatki pierwiastków ziem rzadkich (REE) są wykorzystywane do zwiększenia wytrzymałości, plastyczności, odporności na ścieranie stopów Mg i ich odporności na korozję [204] w środowiskach o wysokiej zawartości chlorków w związku z powstawaniem warstwy pasywacyjnej bogatej w tlen [210,211]. Nie jest jednak znany wpływ

tych pierwiastków na układy fizjologiczne (260), chociaż stwierdzono, że mają one zarówno własności antyrakotwórcze, jak i antykoagulacyjne [212], a zastosowane jako stenty naczyniowe bez skutków ubocznych [213], jak również oprócz La i Ce nie wpływają na cytotoksyczność i wywierają pozytywny wpływ na żywotność komórkową [214], pomimo że stwierdzono również wręcz odwrotnie, że co najmniej niektóre REE są wysoce toksyczne. [214,215]. Wartość wykonanych badań w tym zakresie może być ograniczona, gdyby okazało się, że te pierwiastki te są zbyt toksyczne w zastosowaniu na biomateriały [198] i wymaga to dalszych systematycznych badań. Magnez syntetyzowany przez selektywne topienie laserowe SLM ściśle dostosowany jest do ludzkiej kości. Technologia ta została wykorzystana do produkcji złożonych struktur porowatych / komórkowych ze stopów magnezu [(192,217-220), chociaż wyniki tych badań na ogół nie są dostępne w otwartej literaturze [88]. Stop Mg2Mn selektywnie topiony laserowo SLM jest predysponowany do zastosowania na implanty kostne [88]. Zastosowanie Mn jako składnika stopów Mg polega na poprawie odporności na korozję, może zwiększyć plastyczność stopów Mg [204,221]. Zn polepsza wytrzymałość stopów Mg [221,222] i ich odporność korozyjną [223], jednakże stwierdzono jego wpływ na zwiększenie cytotoksyczności [224,225]. Magnez i jego stopy mają duży potencjał do zastosowań ortopedycznych, ponieważ okazały się być w pełni bioresorbowane, mają własności mechaniczne dopasowane do kości i nie powodują odpowiedzi zapalnej, są osteoprzewodzące, sprzyjają wzrostowi kości i odgrywają pozytywną rolę w przyłączeniu komórek [226]. Zastosowanie biomateriałów z Mg znacznie zwiększa zagrożenie hipermagnezemią i prawdopodobieństwo wystąpienia nadmiaru składowanego i krążącego Mg [199]. Analiza korozji i monitorowanie stężenia Mg w surowicy muszą być ważnym aspektem oceny biomateriałów opartych na Mg [199]. Ze względu na wpływ różnych czynników, takich jak pH, stężenie i rodzaje jonów, adsorpcja białek na implantach ortopedycznych, biochemiczna aktywność otaczających tkanek w obecności płynów ustrojowych [227,228] konieczne są dalsze badania dotyczące zastosowań biomedycznych Mg, co stanowi obecnie przedmiot zainteresowania Autora i wykonywanych przez niego badań.

Celem badań Autora jest opracowanie sztywnych hybrydowych i wielowarstwowych materiałów kompozytowych biologiczno-inżynierskich, złożonych nie tylko z aktywnych biologicznie struktur komórkowych, lecz również z podłoża o osnowie z materiałów inżynierskich, o optymalnie dobranym rodzaju, składzie chemicznym oraz strukturze nanometrycznej, spełniających funkcję nośnika, a w istocie skafoldu dla struktur

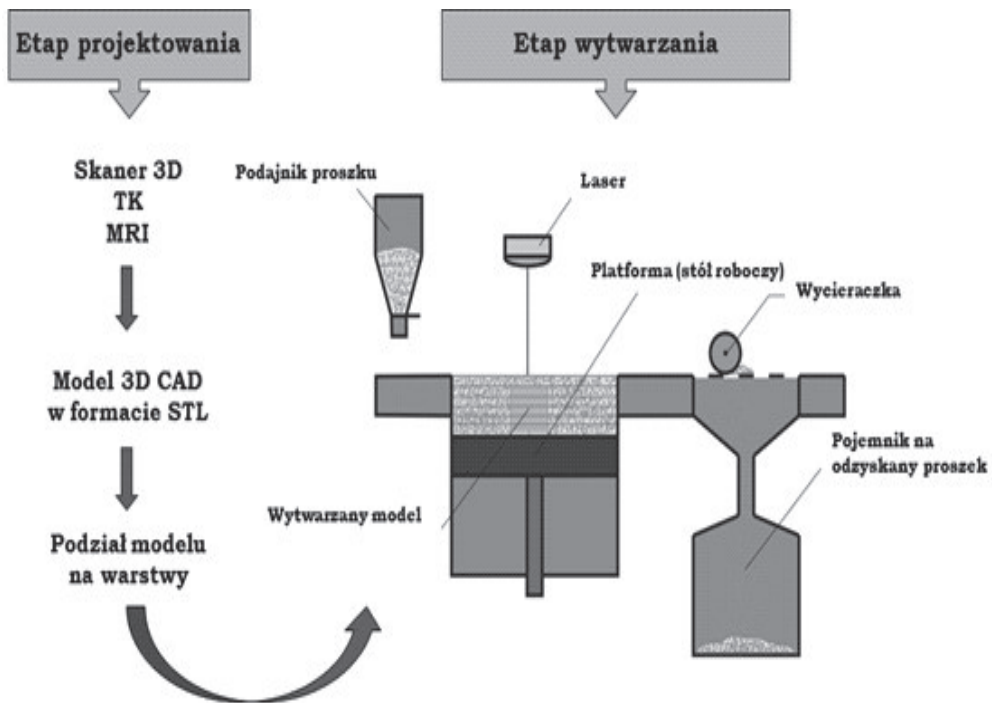
biologicznych, od którego wymaga się odpowiedniego zestawu własności mechanicznych i sztywności, umożliwiających aplikację w warunkach terapeutycznych, jak również własności fizyczno-chemicznych, umożliwiających pełną kontrolę zachowania się całego materiału kompozytowego biologiczno-inżynierskiego po osiągnięciu celów terapeutycznych zdefiniowanych poprzez przesłanki medyczne, konieczne jest szczegółowe rozpatrzenie aspektów materiałowych i technologicznych. Pionierskie autorskie rozwiązania wynikające z synergii metod inżynierii tkankowej oraz inżynierii materiałowej, wymagają wykorzystania na podłoże porowatych i wysokowytrzymałych niedegradowalnych materiałów kompozytowych o osnowie z tytanu oraz magnezu i ich stopów, a bardzo korzystne jest zastosowanie technologii wytwarzania przyrostowego metodą selektywnego spiekania laserowego SLS. SSelektywne spiekanie laserowe SLS, przypominające trójwymiarowe drukowanie, jest techniką powszechnie stosowaną do wytwarzania przyrostowego z materiałów metalowych i ceramicznych [4,165,229-232] i została użyta także do przygotowania skafoldów, [233] z polimerów i kompozytów biodegradowalnych [234-238]. We wcześniejszych pracach własnych przedstawiono bardzo obszernie stan wiedzy w zakresie materiałów i technologii wytwarzania skafoldów oraz opis koncepcji synergicznego wykorzystania do tego celu dotychczasowych osiągnięć chirurgii i medycyny regeneracyjnej w zakresie protezowania/implantowania w leczeniu chorób cywilizacyjnych i ich skutków, inżynierii wytwarzania i inżynierii materiałowej w zakresie projektowania i wytwarzania protez/implantów z różnych materiałów inżynierskich oraz inżynierii tkankowej w zakresie doboru materiałów i technologii wytwarzania skafoldów [239-246]. Możliwe jest wykorzystanie różnych wysokospecjalizowanych technologii, wobec wyników dotychczasowych prac własnych w tym zakresie [134-138,165,247-259]. Liczące się badania w zakresie doboru materiałów na skafoldy tkankowe są wykonywane również w innych ośrodkach naukowych w Polsce [260-(267)].

5.3. Wyniki badań własnych struktury i własności mikroporowatych szkieletów z tytanu i ze stopu Ti6AlV4 selektywnie spiekanych laserowo

Zaprezentowane badania [1-7] dotyczą opracowania nowej generacji oryginalnych hybrydowych mikroporowatych wysokowytrzymałych materiałów inżynierskich, zapewniających rozwój oryginalnych hybrydowych konstrukcji nowej generacji

spersonalizowanych implanto-skafoldów oraz skafoldów tkankowych. Najistotniejsze jest opracowanie oryginalnej hybrydowej technologii wytwarzania nowej generacji spersonalizowanych implanto-skafoldów i skafoldów tkankowych z wykorzystaniem szkieletowych materiałów mikroporowatych wytworzonych z tytanu lub ze stopu Ti6AlV4 metodą selektywnego spiekania laserowego. Wykazują one porowatość i związane z nią własności mechaniczne zależne od warunków wytwarzania, w tym głównie od mocy lasera i średnicy plamki lasera oraz od odległości pomiędzy plamkami lasera i odległości pomiędzy ścieżkami przetopień lasera.

Selektywne spiekanie laserowe, które przedstawiono ideowo na rysunku 1 można podzielić na dwa etapy: projektowania i wytwarzania danego elementu.



Rysunek 1. Schemat ideowy technologii selektywnego spiekania laserowego

W etapie I następuje zaprojektowanie danego elementu. Dzięki dostępnemu oprogramowaniu wzrastają możliwości wytwarzania coraz to bardziej skomplikowanych kształtów o określonej strukturze wewnętrznej jak i zewnętrznej. Takie specjalistyczne trójwymiarowe

oprogramowanie pozwala na niemalże całkowitą kontrolę rozmiaru, cech geometrycznych, a także powtarzalności zaprojektowanych cech geometrycznych. Takie oprogramowanie umożliwia również pełną kontrolę warunków procesu wytwarzania poprzez sterowanie nimi w odpowiednim zakresie ich stosowalności. Do zaprojektowania modeli wytwarzanych materiałów mikroporowatych wykorzystano właściwe narzędzia komputerowego wspomaganie projektowania CAD (Computer Aided Design) 3D MARCARM ENGINEERING AutoFab (Software for Manufacturing Applications), zintegrowane z systemem AM 125 firmy RENISHAW z włóknowym laserem YFL o materiale czynnym domieszkowanym iterbem i maksymalnej mocy 200W zastosowanym do wytwarzania mikroporowatych szkieletów z tytanu i ze stopu Ti6AlV4, selektywnie spiekanych laserowo. Model w formacie STL za pomocą oprogramowania AutoFab dostosowywany jest do potrzeb procesu wytwarzania techniką selektywnego spiekania laserowego SLS. Po nadaniu modelowi odpowiedniego rozmiaru i struktury, zostaje on podzielony na warstwy o założonej grubości. Format STL umożliwia przedstawienie powierzchni elementu za pomocą siatki trójkątów, gdzie im mniejsze są trójkąty tym dokładniejsze jest odwzorowanie powierzchni, kolejno następuje podział elementu na warstwy o określonej grubości. Czas wygenerowania warstw zależy w dużej mierze od wielkości modelu oraz od skomplikowania jego struktury, przy czym im więcej jest elementów budujących strukturę produktu, tym dłuższy jest czas wirtualnego dzielenia obiektu na warstwy z użyciem oprogramowania AutoFab. Liczba warstw w modelu wirtualnym odpowiada rzeczywistości zaprojektowanej liczbie warstw proszku, w trakcie rzeczywistego wykonywania danego elementu, które ulegną spiekaniu dla uzyskania gotowego elementu. Oprogramowanie AutoFab pozwala ustalić również optymalne warunki wytwarzania, w tym grubość warstwy, moc lasera, średnicę wiązki lasera, szybkość skanowania, odległość pomiędzy kolejnymi ścieżkami przetopień, a zaprojektowany model w oprogramowaniu AutoFab jest dostosowany do tych warunków technologicznych, rzeczywistości możliwych do osiągnięcia. Po zaprojektowaniu modelu, z uwzględnieniem wszystkich ustalonych warunków wytwarzania, następuje transfer zaprojektowanego modelu do oprogramowania maszyny oraz etap kolejny, w którym następuje wytwarzanie w rzeczywistości elementu uprzednio zaprojektowanego wirtualnie, warstwa po warstwie do momentu uzyskania finalnego produktu.

System AM 125 wyposażony jest w komorę próżniową z unikatowym systemem opróżniania, poprzez odpompowywanie wszelkich gazów z komory roboczej i następne wprowa-

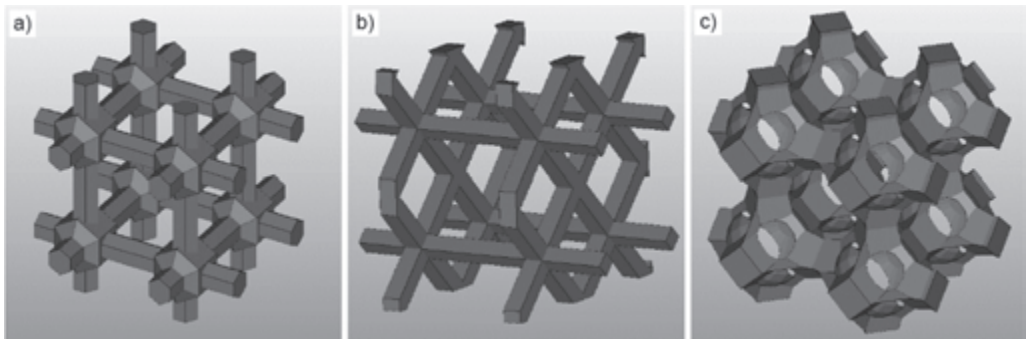
dzanie gazu obojętnego, np. argonu lub azotu. Dzięki takiej sekwencji działań uzyskiwane jest środowisko robocze, w praktyce wolne od tlenu, umożliwiające spiekanie tak reaktywnych materiałów jak tytan i jego stopy. Poziom zużytego gazu obojętnego jest zminimalizowany dzięki wykorzystaniu w pełni uszczelnionej, spawanej komory roboczej. Urządzenie AM 125 posiada pojemnik na proszek z automatycznymi zaworami dostarczającymi dodatkową porcję proszku podczas całego procesu, a jego nadmiar po rozprowadzeniu kolejnej warstwy w komorze roboczej odprowadzany jest do specjalnego pojemnika (rys. 1), który w łatwy i szybki sposób może być zdemonstrowany i umieszczony na stacji odsiewania lub selekcji proszku, dzięki czemu istnieje możliwość ponownego wykorzystania proszku w kolejnym procesie. Czas potrzebny na wykonanie zaprojektowanego modelu zależy od wielkości, złożoności jego struktury, a także liczby elementów, które wykonywane są podczas tego samego procesu. Dokładność wytwarzania zaprojektowanych elementów zależy od zastosowanej mocy lasera: dla małej mocy wynosi $\pm 20 \mu\text{m}$ w płaszczyźnie XY, a dla dużej mocy $\pm 100 \mu\text{m}$ w płaszczyźnie XY przy grubości warstwy wynoszącej od 20 do 50 μm .

W tablicy 1 przedstawiono charakterystykę pracy urządzenia AM 125.

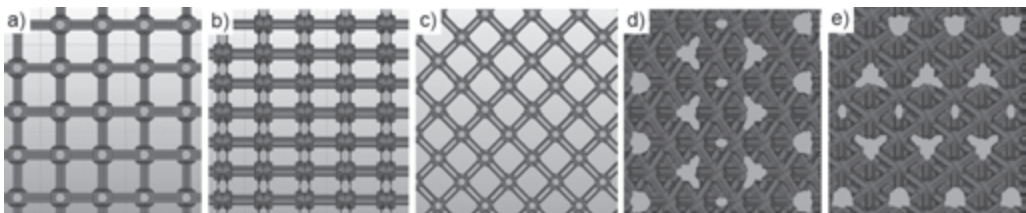
Tablica 1. Charakterystyka pracy urządzenia AM 125

Charakterystyka pracy AM 125	Zakres pracy urządzenia
przeźródło robocze	125x125x125 mm
moc lasera	200 W z możliwością regulacji mocy 10-100%
długość fali	1070 nm (± 10 nm)
częstotliwość modulacji	60 Hz
średnica płamki lasera	35-200 μm
środowisko pracy	atmosfera gazu ochronnego: argon
regulacja grubości warstwy proszku	20-50 μm
możliwość podgrzania stołu roboczego	do 200°C
regulacja poziomu tlenu	od 10 ppm
szybkość skanowania	do 2000 mm/s
odległość pomiędzy ścieżkami przetopień	do 200 μm
czas ekspozycji proszku na działanie lasera	do 400 μs
szybkość wytwarzania	zależna od rodzaju proszku od 2-10 cm^3
charakterystyka proszku	do 45 μm , proszki sferyczne i zatamizowane

Przy projektowaniu mikroporowatych szkieletów z tytanu i ze stopu Ti6AlV4 spośród zbioru bazowych komórek jednostkowych dostępnych w oprogramowaniu AutoFab, do wytwarzania porowatych elementów z tytanu i ze stopu Ti6AlV4 metodą selektywnego spiekania laserowego wybrano bazową komórkę jednostkową hexagon cross (rys. 2). Jej główną zaletą jest specjalne wzmocnienie na węźle łączącym poszczególne włókna szkieletu komórek jednostkowych. Bazowe komórki jednostkowe przez powielenie zostały wykorzystane do zamodelowania mikroporowatych szkieletów o przestrzennej symetrycznej sieci, zbudowanej z węzłów oraz pojedynczych włókien sieci łączących poszczególne węzły szkieletu.



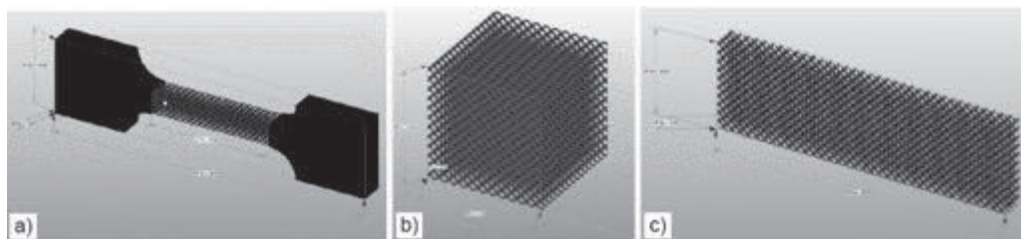
Rysunek 2. Przykłady bazowych komórek jednostkowych o różnej strukturze przestrzennej a) hexagon cross b) diagonal cross c) spherical



Rysunek 3. Obrazy struktury modeli komputerowych przedstawiający ułożenie komórek jednostkowych w przestrzeni układu współrzędnych: a) komórki jednostkowe ułożone pod kątem 0° względem początku układu współrzędnych, b) komórki jednostkowe ułożone pod kątem 45° względem osi x układu współrzędnych, c) komórki jednostkowe ułożone pod kątem 45° względem osi y układu współrzędnych, d) komórki jednostkowe ułożone pod kątem 45° względem osi x oraz 45° względem osi y układu współrzędnych, e) komórki jednostkowe ułożone pod kątem 45° względem osi y oraz 45° względem osi x układu współrzędnych

W wyniku powielenia oraz dobrania odpowiednich wartości charakteryzujących sieć przestrzenną, takich jak wysokość, głębokość i szerokość, zdefiniowano struktury mikroporo-

watych szkieletów o odpowiednio zróżnicowanych średnich rozmiarach porów ~ 450 , ~ 350 i ~ 250 μm , przy odpowiednich rozmiarach komórki jednostkowej 700, 600 i 500 μm . Mikroszkielety tytanowe o różnym rozmiarze porów również wykonano przy różnej przestrzennej orientacji komórek jednostkowych względem osi układu współrzędnych (rys. 3). Ostatecznie wybrano do badań zaprezentowanych w niniejszym artykule wariant komórek jednostkowych ułożonych pod kątem 45° względem osi y układu współrzędnych (rys.3). Przy ustalonych warunkach wytwarzania oraz ustalonych cechach geometrycznych wraz z założoną różną przestrzenną orientacją komórek jednostkowych względem osi układu współrzędnych zaprojektowano próbki do badań wytrzymałości na rozciąganie, zginanie i ściskanie (rys. 4).



Rysunek 4. Przykłady modeli komputerowych próbek do badań wytrzymałości na: a) rozciąganie, b) ściskanie i c) zginanie wykonanych przy ułożeniu komórek jednostkowych pod kątem 45° względem osi y układu współrzędnych

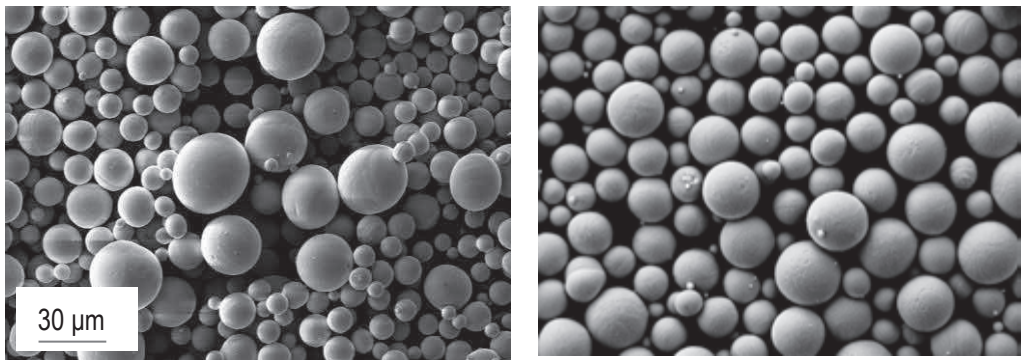
Technologia selektywnego spiekania laserowego, w istocie należy do nowoczesnych technologii metalurgii proszków, gdzie proces konstytuowania elementu rozpoczyna się od rozprowadzenia warstwy proszku na stole o regulowanym względem osi Z położeniu. Do selektywnego spiekania laserowego zastosowano odpowiednio dwa rodzaje proszków o kształcie sferycznym (rys. 5):

- proszek tytanowy o czystości Grade 4 i wielkości ziarna do 45 μm , obniżonym stężeniu tlenu do 0,14% ze względu na konieczność zapewnienia bezpieczeństwa procesu, podczas gdy w proszkach tytanowych średnie stężenie tlenu wynosi ok. 0,5%,
- proszek stopu Ti6Al4V o średnicy ziarn od 15 do 45 μm na zastosowania medyczne, w którym stężenie tlenu również ograniczono do 0,15% ze względu na konieczność zapewnienia bezpieczeństwa procesu.

Skład chemiczny zastosowanych proszków potwierdzony przez badania spektralne metodą EDS przedstawiono w tabelicy 2.

Tablica 2. Skład chemiczny proszków wykorzystanych do selektywnego spiekania laserowego

Proszek	Stężenie masowe pierwiastków, %									
	Al	V	C	Fe	O	N	H	inne razem	inne każdy	Ti
Ti	–	–	0,01	0,03	0,14	0,01	0,004	<0,4	<0,01	reszta
Ti6Al4V	6,35	4,0	0,01	0,2	0,15	0,02	0,003	≤0,4	≤0,1	



Rysunek 5. Proszek a) Ti, b) stopu Ti6Al4V (SEM)

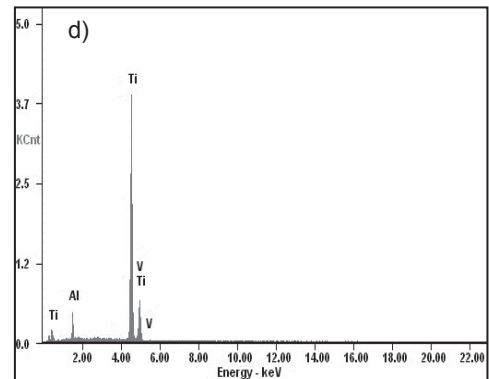
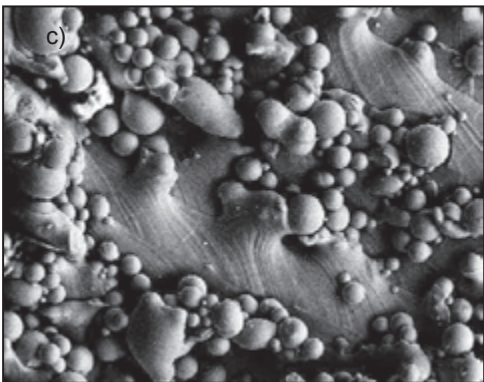
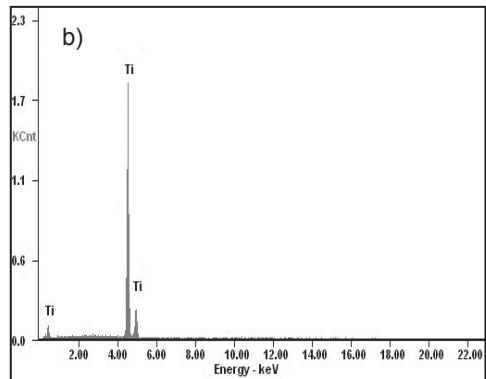
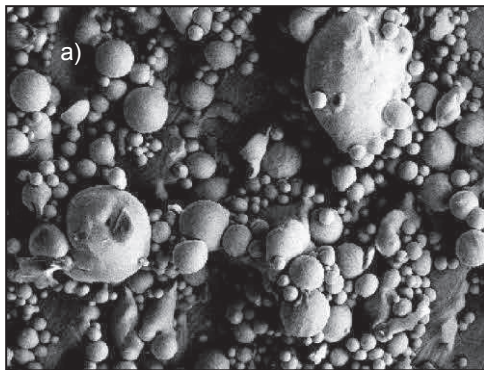
Zastosowany proszek ma obniżone stężenie tlenu odpowiednio do 0,14 i 0,15%. Podczas spiekania stężenie tlenu w komorze roboczej jest odpowiednio obniżane poniżej 100 ppm. Warstwa proszku spełnia rolę podłoża dla powstającego przedmiotu. Wiązka laserowa prowadzona jest po powierzchni proszku zgodnie z wprowadzonymi wcześniej i odpowiednio skonfigurowanymi informacjami dotyczącymi kolejnych warstw poprzecznego przekroju przestrzennego obrazu przedmiotu. Następnie stół z proszkiem obniża się o zadaną przez użytkownika wysokość, odpowiadającą grubości warstwy, rozprowadzana jest kolejna cienka warstwa proszku, gdzie ma miejsce ponowne spiekanie/stapianie ziarn, które następuje przez powierzchniowe nadtopienie ziarn nowego proszku metalowego z już istniejącym fragmentem konstytuowanego elementu. Kolejne warstwy przekroju poprzecznego spiekają/stapiają się ze sobą. Cykl powtarzany jest, aż do momentu zakończenia konstytuowania założonego elementu. Przebieg selektywnego spiekania laserowego jest uzależniony od rodzaju materiału, charakterystyki pracy lasera i środowiska, a jakość wytworzonych elementów zależy od mocy lasera, średnicy plamki lasera, odległości pomiędzy plamkami lasera, odległości pomiędzy kolejnymi ścieżkami lasera, a także grubości warstwy proszku. Po ukonstytuowaniu całego

elementu następuje obniżenie temperatury, a wytworzony element usuwany jest ze złoża proszku i poddawany jest obróbce wykończającej i obciążeniu podpór technologicznych.

Doboru warunków wytwarzania mikroporowatych szkieletów z tytanu i ze stopu Ti6AlV4, dotyczący m.in. ustalenia właściwych wartości wielkości takich jak moc lasera i średnica plamki lasera dokonano przy mocy lasera 75-200 W ze stopniowaniem co 25 W oraz 65 i 60 W oraz przy różnych wartościach średnicy plamki lasera 30-150 μm , ze stopniowaniem co 40 μm oraz 170 i 200 μm , wykonując mikroszkielety porowate z tytanu i ze stopu Ti6AlV4 wytworzone z bazowych komórek jednostkowych o rozmiarach boku 0.5-1.0 mm ze stopniowaniem co 0.1 mm, w wyniku czego zapewniono pory o rozmiarze ~250, ~350 i ~450 μm wytworzone przy ustalonych wartościach mocy lasera i średnicy plamki lasera, a także stosując odległość pomiędzy plamkami lasera i odległość pomiędzy ścieżkami przetopień lasera większą od średnicy plamki lasera, określanej jako ścieżka lasera I, oraz stosując odległość pomiędzy plamkami lasera i odległość pomiędzy ścieżkami przetopień lasera równą lub mniejszą od średnicy plamki lasera, określanej jako ścieżka lasera II (rys. 6).

Rysunek 6. Charakterystyka pracy wiązki lasera ze średnicą plamki: a) mniejszą od odległości pomiędzy plamkami lasera, b) większą od odległości pomiędzy plamkami lasera

Szkieletowe materiały mikroporowate wytworzone metodą selektywnego spiekania laserowego wykazują porowatość uzależnioną od warunków wytwarzania, w tym głównie od mocy lasera i średnicy plamki lasera oraz od odległości pomiędzy plamkami lasera i odległości pomiędzy ścieżkami przetopień lasera. Przy zastosowaniu mocy lasera 110 W możliwe jest uzyskanie tytanu litego o gęstości 4.51 g/cm^3 odpowiadającej gęstości litego tytanu podawanej w literaturze oraz stopu Ti6AlV4 litego o gęstości 4.57 g/cm^3 (rys. 7).



Rysunek 7. Struktura powierzchni próbek litych wytworzonych metodą selektywnego spiekania laserowego z użyciem plamki lasera 50 μm przy mocy lasera 110 W a,b) tytanu, c,d) stopu Ti6Al4V (SEM): b,d) wyniki badań składu chemicznego EDS

Najmniejsza porowatość 61-67% odpowiada elementom selektywnie spiekany laserowo o największej masie oraz o średnim rozmiarze porów $\sim 250 \mu\text{m}$, natomiast największa porowatość 75-80% odpowiada elementom o najmniejszej masie oraz o średnim rozmiarze porów $\sim 450 \mu\text{m}$. W przypadku średniego rozmiaru porów $\sim 350 \mu\text{m}$ uzyskano porowatość 70-75%. Średnie zmniejszenie rozmiarów porów o 100 μm powoduje zmniejszenie porowatości od 5-9%. Przestrzenna orientacja bazowych komórek jednostkowych względem układu współrzędnych nieznacznie $\pm 1\%$ wpływa na różnice w porowatości i w masie wytworzonych elementów, z wyjątkiem ułożenia przestrzennego komórek jednostkowych 45° yx, w porównaniu do innych wariantów orientacji przestrzennej następuje zwiększenie masy elementów do 20% oraz 6% różnica w wielkości porowatości.

Jak wykazuje rentgenowska analiza strukturalna szkieletowe materiały mikroporowate wytwarzane metodą selektywnego spiekania laserowego z proszku tytanu, złożone są

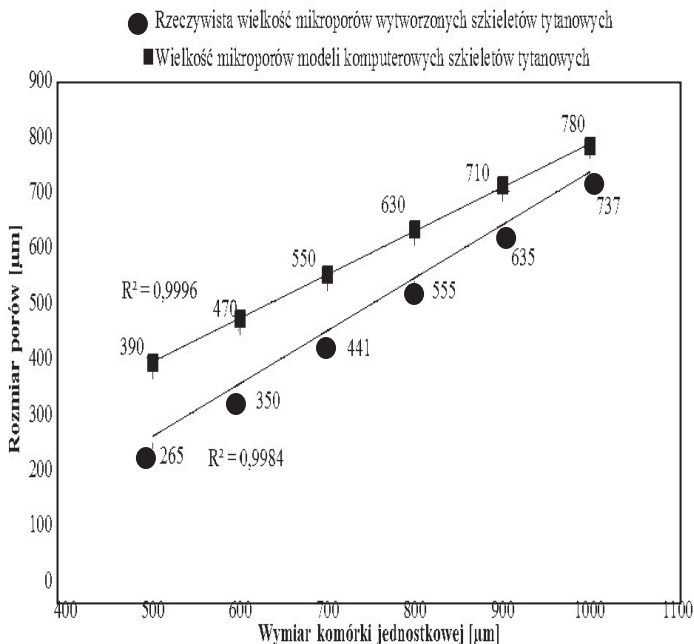
wyłącznie z roztworu tytanu α , a podczas spiekania nie dochodzi do żadnych niepożądanych reakcji. Analogiczne wyniki badań uzyskano wykonując analizę jakościową i ilościową EDS tytanu porowatego (rys. 8), gdzie w składzie badanych próbek dla zaznaczonych obszarów stwierdzono wyłącznie obecność tytanu.

Rysunek 8. Dyfraktogram rentgenowski tytanu porowatego wytworzonego z mocą lasera 60 W

Bazę doświadczalną do porównań struktury szkieletowych materiałów mikroporowatych z tytanu oraz ze stopu Ti6AlV4, wytwarzanych metodą selektywnego spiekania laserowego stanowią materiały wytworzone przy wykorzystaniu różnej mocy lasera 200, 175, 150, 125, 100, 75, 65, 60 W oraz przy zróżnicowanej średnicy plamki lasera 30, 70, 110, 150, 170 i 200 μm . Dobór tych podstawowych warunków wytwarzania ma zasadniczy wpływ na jakość powierzchni materiału mikroporowatego.

Do zasadniczych zagadnień technologicznych należy doświadczalne ustalenie korelacji między rozmiarami mikroporów obliczonych na podstawie programu komputerowego AutoFab oraz rzeczywistych rozmiarów tych porów, które są możliwe do zapewnienia w wyniku selektywnego spiekania laserowego wykonanego na podstawie tak zaprojektowanych modeli obliczeniowych oraz dobranych eksperymentalnie warunków wytwarzania mikroporowatych szkieletów, w tym mocy i średnicy plamki lasera.

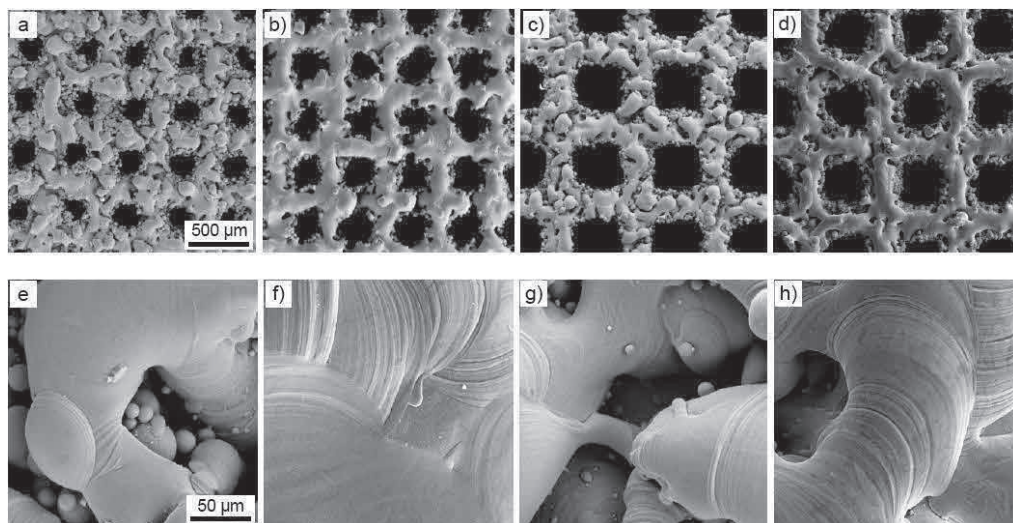
Rozmiary porów w rzeczywistości wytworzonych szkieletach mikroporowatych z tytanu, a także ze stopu Ti6AlV4, w dużej mierze zależą od grubości pojedynczych włókien siatki szkieletów tytanowych (rys. 9).



Rysunek 9. Wykres zależności rozmiaru porów zaprojektowanych z wykorzystaniem oprogramowania AutoFab i mikroszkieletów z tytanu oraz ze stopu Ti6AlV4 wytworzonych metodą selektywnego spiekania laserowego od wymiaru bazowej komórki jednostkowej

Różnica w grubości pojedynczych włókien siatki mikroszkieletów tytanowych wytwarzanych z komórek jednostkowych o różnych rozmiarach 0,5-1 mm wynosi około 30 µm (rys. 9), co odpowiada średniej wielkości ziarna proszku stosowanego do spiekania. Ze zwiększeniem rozmiaru bazowej komórki jednostkowej w przedziale 0,5-1 mm zmienia się natomiast rozmiar wytwarzanych porów oraz ich liczba. Poprzez wykorzystanie komórki jednostkowej o większych rozmiarach uzyskuje się pory o większych rozmiarach i zmniejszającej się ich liczbie i odwrotnie. Ze zwiększeniem liczby porów o mniejszych rozmiarach jednostkowych zwiększa się masa wytworzonego szkieletu, co z kolei wpływa na własności wytrzymałościowe mikroszkieletów selektywnie spiekanych laserowo. Zbyt duża średnica plamki lasera 170 i 200 µm uniemożliwia wytworzenie jakiegokolwiek szkieletu, ze względu na grubość włókna, która w przypadku komórki elementarnej o rozmiarach 1x1x1 mm wynosi 220 µm. Z kolei ze względu na zbyt małą średnicę plamki lasera 30 i 70 µm, pory w wytworzonym szkielecie praktycznie nie występują, i pomimo tego, że wytworzony w takich warunkach materiał trudno uznać za lity, pory w nim są niemal niewidoczne. Moc lasera 200 W umożliwia wytworzenie szkieletu mikroporowatego w przypadku średnicy plamki lasera

110 i 150 μm , a rozmiary porów wówczas wynoszą odpowiednio 301.70 i 416.43 μm . Stwierdzono, że w trakcie selektywnego spiekania laserowego mikroszkieletów tytanu złożonych z komórek jednostkowych o wymiarach 1x1x1 mm właściwa średnica plamki lasera wynosi 150 μm . Z kolei przy tejże średnicy plamki lasera zmniejszanie mocy lasera w zakresie 200-60 W powoduje zwiększenie rozmiarów porów, by przy mocy 60 W osiągnąć ~ 740 μm , czyli wartość najbardziej zbliżoną do wartości obliczeniowej, która wynosi ~ 780 μm .



Rysunek 10. Struktura mikroporowatych szkieletów tytanowych o średniej wielkości porów a,b,e,f) ~ 250 μm c,d,g,h) 450 μm wytworzonych metodą selektywnego spiekania laserowego przy użyciu ścieżki lasera: a,c,e,g) I, b,d,g,h) II: rysunki a-d) powiększenie 100x, e- h) powiększenie 1000x (SEM)

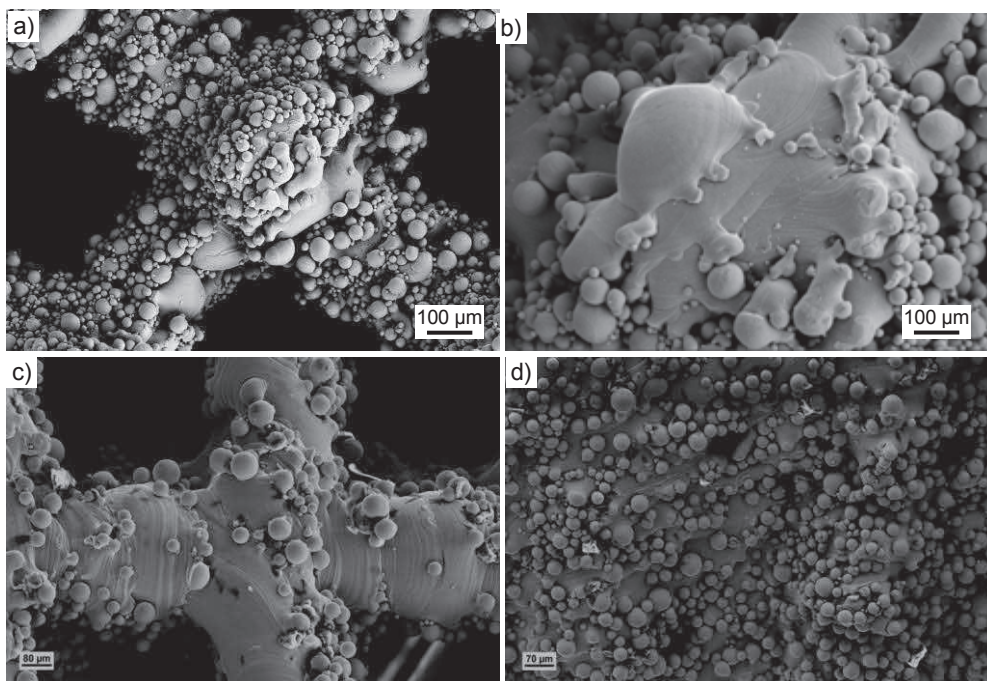
Do ważnych czynników technologicznych należy stosunek średnicy plamki lasera do odległości pomiędzy poszczególnymi plamkami lasera, definiowany jako I lub II ścieżka lasera oraz i odległość pomiędzy ścieżkami lasera. Niezależnie od rozmiarów porów ~ 450 , ~ 350 oraz ~ 250 μm , przy zastosowaniu I ścieżki lasera średnica jego plamki jest mniejsza od odległości pomiędzy plamkami lasera i odległości pomiędzy ścieżkami lasera (rys. 10), natomiast w przypadku gdy średnica plamki lasera jest większa od odległości pomiędzy plamkami lasera i odległości pomiędzy jego ścieżkami lasera, określonymi jako II (rys. 10). W tym przypadku struktura mikroporowatego tytanu jest jednolita i spójna z wyraźnie zaznaczoną drogą oddziaływania lasera na proszek i granicą pomiędzy ścieżkami lasera, sporadycznie występują

przestrzenie puste, a liczba porów zamkniętych jest znacznie mniejsza niż przy ustawieniach I ścieżki lasera.

Rysunek 11. Topografia powierzchni mikroporowatych szkieletów tytanowych o wymiarze porów $\sim 250 \mu\text{m}$ i ułożeniu komórki jednostkowej: a) 0° względem początku układu współrzędnych, b) 45° względem osi x, c) 45° względem osi y, d) 45° względem osi x i 45° względem osi y, e) 45° względem osi y i 45° względem osi x (SEM)

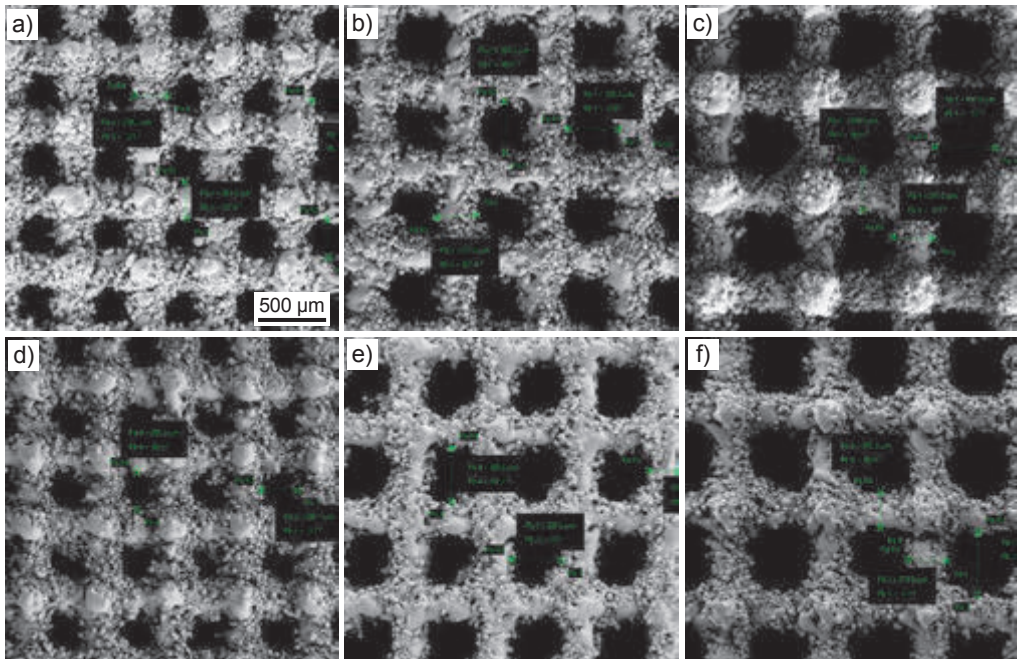
Zarówno porowatość, jak i inne cechy strukturalne mikroszkieletów tytanowych oraz ze stopu Ti6Al4V wytworzonych metodą selektywnego spiekania laserowego w dużej mierze zależą od przestrzennego ułożenia względem osi układu współrzędnych bazowej komórki jednostkowej, wytypowanej jako najkorzystniejsza (rys. 11). Istotne znaczenie przy opracowywaniu technologii wytwarzania mikroszkieletów tytanowych oraz ze stopu Ti6Al4V ma również sposób ułożenia wytwarzanej próbki względem płaszczyzny platformy roboczej w urządzeniu produkcyjnym. W przypadku wytwarzania elementów o kolejnych spiekanych warstwach proszku ułożonych równolegle względem platformy roboczej, gdy wiązka lasera działa prostopadle do wytwarzanego elementu, w miejscach łączenia poszczególnych warstw

proszku może dochodzić do braku połączenia pomiędzy ziarnami proszku kolejnej naniesionej z poprzednią warstwą spiekaną, co znacznie osłabia połączenia poszczególnych warstw w wytwarzanym elemencie porowatym. Znaczna poprawa sytuacji występuje przy wytwarzaniu elementu poprzez równoległe ułożenie poszczególnych warstw proszku względem platformy roboczej, przy ułożeniu wytwarzanego elementu pod kątem 45° względem platformy roboczej. Taki kąt usytuowania na platformie roboczej w komorze roboczej urządzenia produkcyjnego pozwala także na równomierne rozłożenie energii lasera oddziałującej na proszek oraz na zmniejszenie liczby podpór – głównie w środkowej części objętości wytwarzanego elementu, przytwierdzających go do powierzchni platformy. Ograniczenie liczby podpór ma duże znaczenie gdyż w procesie ich usuwania może nastąpić uszkodzenie porowatej struktury wytwarzanego elementu. Ten ważny aspekt technologiczny ma znaczenie ze względu na własności mechaniczne.



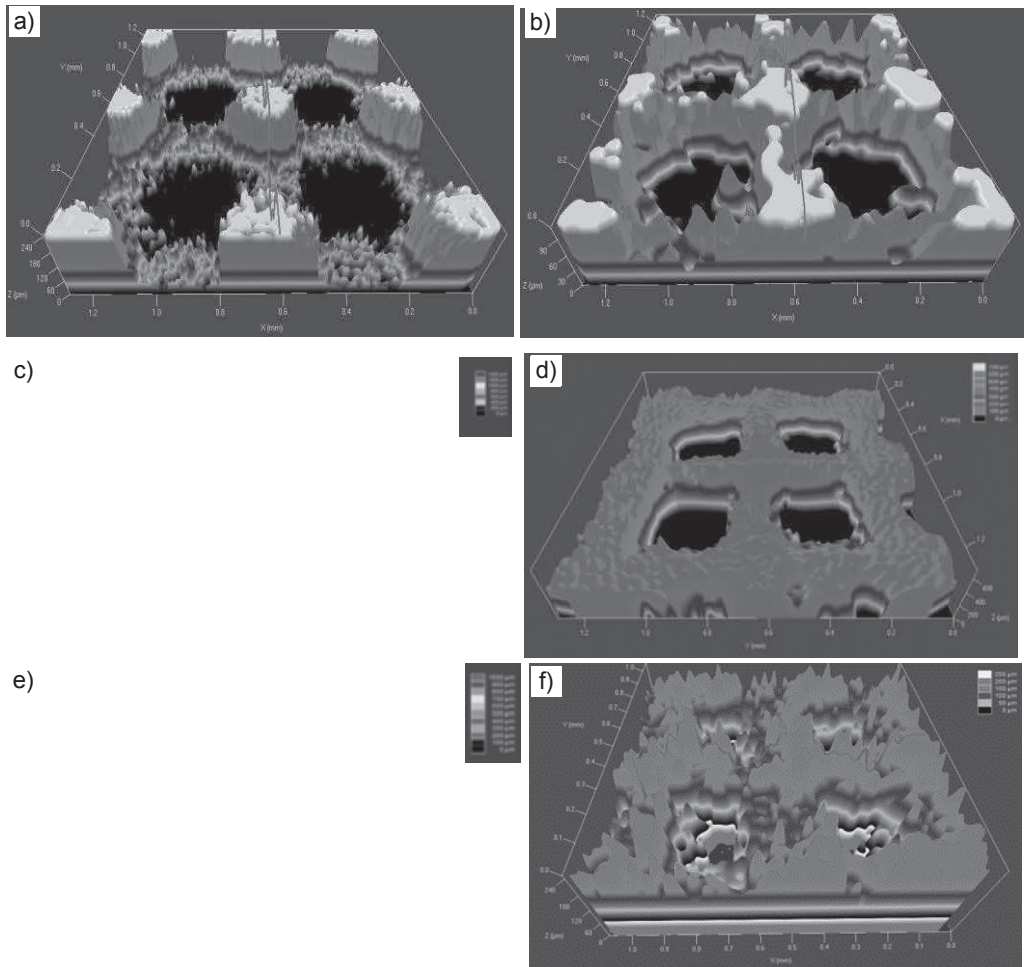
Rysunek 12. Topografia powierzchni porowatych mikroszkieletów selektywnie spiekanych laserowo a,b) o wymiarze porów $\sim 450 \mu\text{m}$ i ułożeniu komórki jednostkowej:
a) 45° względem osi x z tytanu, b) 45° względem osi x i 45° względem osi y z tytanu;
b,c) ze stopu Ti6Al4V

Na powierzchni porowatych mikroszkieletów z tytanu oraz ze stopu Ti6Al4V oprócz tytanu lub odpowiednio stopu Ti6Al4V spiekanego występują również ziarna proszku luźno związanego ze szkieletem (rys. 12), które nie zostały w pełni stopione z mikroszkieletem tytanowym, a także efekty lokalnych nadtopień, na co wskazuje topografia powierzchni porowatych szkieletów tytanowych przy różnym ułożeniu komórek jednostkowych. W celu usunięcia tych niekorzystnych efektów powierzchniowych, zarówno porowaty tytan, jak i stop Ti6Al4V, po selektywnym spiekaniu laserowym poddano wstępnemu oczyszczaniu w roztworze izopropanolu przy zastosowaniu myjki ultradźwiękowej. Po pozbyciu się nadmiaru proszku z porów tytanowego szkieletu, poddano go trawieniu w roztworze wody królewskiej o stosunku objętościowym 3:1 HCl : HNO₃, przez 1 godzinę przy wykorzystaniu myjki ultradźwiękowej, w celu wytrawienia nieusuniętych we wstępnym oczyszczaniu nadtopień powierzchniowych i drobnych cząstek proszku niezwiązanych trwale z uprzednio ukonstytuowanym mikroszkieletem tytanowym (rys. 13). Alternatywnie można zastosować także do trawienia 14% wodny roztwór kwasu fluorowodorowego.



Rysunek 13. Topografia powierzchni porowatych szkieletów tytanowych o wymiarze porów a,d) ~250 µm, b,e) ~350 µm, c,f) ~450 µm; a-c) po oczyszczaniu ultradźwiękowym, d-f) po trawieniu w roztworze wody królewskiej (SEM)

W przypadku zastosowania do selektywnego spiekania laserowego proszku ze stopu TiAl6V4 bardziej skuteczne okazało się trawienie w wodnym roztworze kwasu fluorowodorowego, o czym świadczą nie tylko wyniki badań metalograficznych, lecz także pomiary chropowatości i ubytku masy, które nastąpiły w wyniku tego procesu (rys. 14).



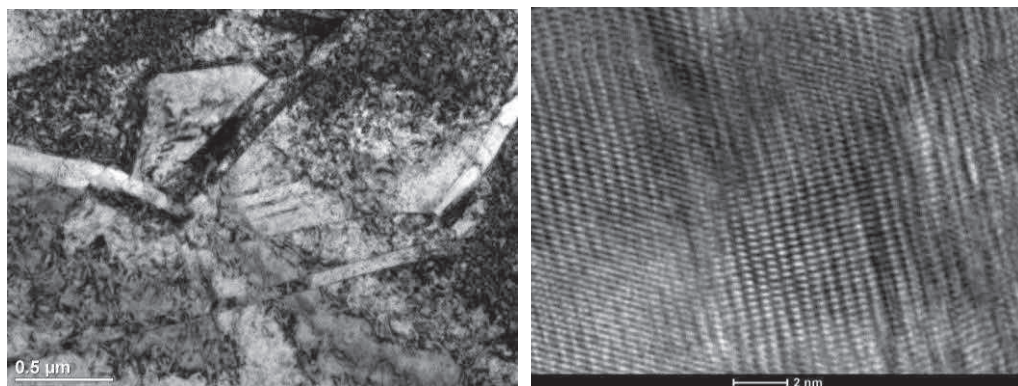
Rysunek 14. Topografia powierzchni porowatych szkieletów a,b) z tytanu o wymiarze porów $\sim 350 \mu\text{m}$; a) po oczyszczeniu ultradźwiękowym, b) po trawieniu w roztworze wody królewskiej; c-f) ze stopu TiAl6V4 z pomiarem wskaźnika chropowatości R_a wzdłuż zaznaczonych linii: c) bez trawienia, d-f) po trawieniu w: c) HF + H_2O przez 8 min, d) HF + H_2O przez 10 min, e) HCl + H_2SO_4 w 100°C przez 6 min, f) wodzie królewskiej 3:1 HCl:HNO₃

Chropowatość szkieletów przed trawieniem jest znacznie większa niż po trawieniu. (tabl. 3).

Tablica 3. Wyniki badań chropowatości i ubytku masy mikroszkieletów tytanowych selektywnie spiekanych laserowo w wyniku trawienia w różnych odczynnikach

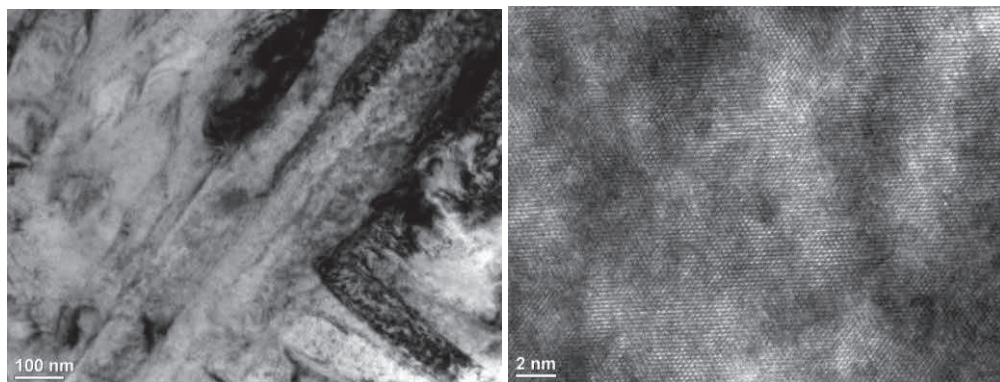
Odczynnik trawiący	Czas trawienia, min	Chropowatość R_a , μm	Ubytek masy, %
Nietrawiony	–	80,45	–
HF + H ₂ O	6	31,47	5
HF + H ₂ O	8	21,85	5,2
HF + H ₂ O	10	31,19	5,6
HCl + H ₂ SO ₄ + 100°C	6	39,42	30,9
Woda królewska 3:1 HCl:HNO ₃	60	33,55	2,1

Wykonano badania strukturalne selektywnie laserowo spiekanego tytanu w transmisyjnym mikroskopie elektronowym TITAN 80-300 firmy FEI. Obserwacje mikroskopowe poprzedziło sporządzenie próbek do badań w postaci cienkich folii z wykorzystaniem skaningowego mikroskopu jonowego FIB umożliwiającego wycięcie zogniskowaną wiązką jonów materiału o bardzo małych wymiarach. Na rysunku 15 przedstawiono strukturę mikroszkieletu selektywnie spiekanego laserowo wykonanego z czystego tytanu. Tytan wykazuje strukturę krystaliczną, stąd przy odpowiednio wysokiej rozdzielczości mikroskopu możliwa jest obserwacja rzędów równoległych ułożonych do siebie atomów (rys. 15b).



Rysunek 15. Krystaliczna mikroszkieletu selektywnie spiekanego laserowo wykonanego z czystego tytanu; obraz TEM

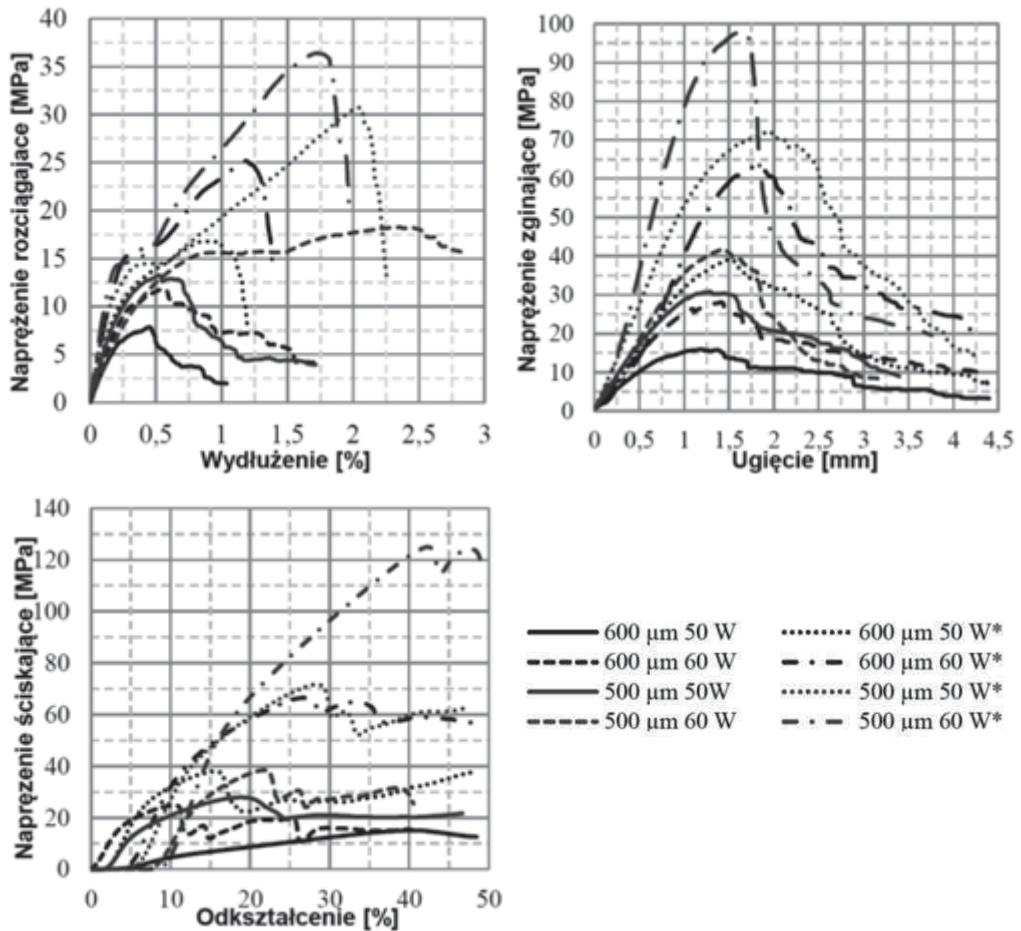
Stop Ti6Al4V dedykowany zastosowaniom medycznym, wykazuje strukturę krystaliczną roztworu tytanu α , przedstawioną na rys.16.



Rysunek 16. Krystaliczna struktura stopu tytanu $Ti6Al4V$; a) obraz TEM; b) obraz HRTEM, BF

W celu zbadania wpływu warunków technologicznych selektywnego spiekania laserowego oraz przestrzennej orientacji bazowych komórek jednostkowych względem osi układu współrzędnych jak również orientacji wytwarzanego elementu względem platformy roboczej urządzenia produkcyjnego opracowano program badań własności mechanicznych. W związku z porowatą strukturą analizowanych materiałów, nie objętych systemem norm EN, a także ze względu na koszty i czas wytwarzania próbek do badania własności mechanicznych oraz ograniczone rozmiary komory roboczej i wydajność urządzenia produkcyjnego, niemożliwe jest wykorzystanie standardowych znormalizowanych warunków badań mechanicznych. Opracowano zatem zindywidualizowany własny sposób wykonywania tych badań na uniwersalnej maszynie wytrzymałościowej Zwick 020, w warunkach z zasady odpowiadających statycznym próbom rozciągania, trójpunktowego zginania i ściskania oraz dostosowane do tego zminiaturyzowane próbki do badań (rys. 4).

Niezależnie od rozmiarów porów $\sim 450 \mu\text{m}$, $\sim 350 \mu\text{m}$ i $\sim 250 \mu\text{m}$ największe wartości naprężenia rozciągającego 8-19 MPa wykazują mikroporowate szkielety selektywnie spiekane laserowo o przestrzennej orientacji bazowych komórek jednostkowych 45° y (rys.17). Im mniejsze są pory mikroporowatych szkieletów selektywnie spiekanych laserowo tym większe jest naprężenie rozciągające w porównaniu do próbek o większym rozmiarze porów. Najmniejsze jest naprężenie rozciągające w przypadku orientacji 45° yx. Największe wartości naprężenia rozciągającego 9-19 MPa wykazuje mikroporowaty tytan selektywnie spiekany laserowo o średnich rozmiarach porów $\sim 250 \mu\text{m}$, co odpowiada porowatości 61-67% (rys.17).



Rysunek 17. Wykresy wytrzymałości mikroporowatych szkieletów z tytanu selektywnie spiekanych laserowo o rozmiarze komórek jednostkowych 500 i 600 μm przy ułożeniu 45° względem osi y wytworzonych przy zastosowaniu różnej mocy lasera 50 i 60 W oraz różnym przebiegu ścieżki lasera: I i II* a) na rozciąganie, b) na ściskanie, c) na zginanie

Przy zmianie warunków wytwarzania ze ścieżki lasera I na ścieżkę lasera II podczas wytwarzania mikroporowatych szkieletów tytanowych przy zachowaniu pozostałych cech geometrycznych mikroszkieletów wytrzymałość na rozciąganie zwiększa się o 94-122% i równocześnie wywiera wpływ na zmniejszenie porowatości o około 10-15%. Zmniejszenie mocy lasera o 10 W z 60 do 50W wpływa na zwiększenie porowatości o 5-10% oraz na zmniejszenie wytrzymałości na rozciąganie o 10-20%.

Największe wartości naprężenia ściskającego 14-51 MPa uzyskano również w przypadku mikroszkieletów tytanowych o średnim rozmiarze porów ~250 μm i porowatości 61-67%.

Natomiast w zależności od ułożenia komórek jednostkowych względem osi układu współrzędnych dla porów o wszystkich rozmiarach $\sim 250 \mu\text{m}$, $\sim 350 \mu\text{m}$ i $\sim 450 \mu\text{m}$ najwyższe wartości naprężenia ściskającego 6-51 MPa występują w przypadku ułożenia komórek jednostkowych 0° , natomiast ułożenie komórek jednostkowych 45° y, dla których występują największe wartości wytrzymałości na rozciąganie, zapewnia drugie co do wielkości wartości naprężenia ściskającego. Wartości naprężenia ściskającego, analogicznie jak w przypadku wytrzymałości na rozciąganie, zależą od orientacji przestrzennej komórek jednostkowych oraz od rozmiarów porów wytworzonych mikroszkieletów porowatych. Im mniejsze są rozmiary porów, tym naprężenie ściskające jest większe w porównaniu do próbek o większym rozmiarze porów (rys. 17). Analogicznie, jak w przypadkach badania wytrzymałości na rozciąganie, następuje zwiększenie wytrzymałości na ściskanie (rys.10) i równoczesne zmniejszeniu porowatości o około 10-15% w przypadku zastąpienia przebiegu I ścieżki lasera ścieżką II.. Zmniejszenie mocy lasera z 60 do 50 W o 10 W wpływa również na zmniejszenie wytrzymałości na ściskanie (rys. 17).

Największe naprężenie zginające 15-47 MPa wykazują selektywnie spiekane laserowo mikroszkielety tytanowe o średnim rozmiarze porów $\sim 250 \mu\text{m}$ i odpowiadającej temu porowatości 61-67% (rys. 17). Orientacja przestrzenna komórek jednostkowych 45° y we wszystkich przypadkach rozmiarów porów $\sim 450 \mu\text{m}$, $\sim 350 \mu\text{m}$ i $\sim 250 \mu\text{m}$ zapewnia największą wytrzymałość na zginanie 17-47 MPa. Naprężenie zginające jest także większe w przypadku mniejszych rozmiarów porów w porównaniu do szkieletów o większym rozmiarze porów, natomiast najlepsze własności wytrzymałościowe wykazują szkielety o orientacji przestrzennej 45° y, gdy najmniejsza jest wytrzymałość na zginanie przy orientacji przestrzennej 45° yx. W przypadkach, w których uzyskano najwyższe wartości wytrzymałości na zginanie przy zastosowaniu I ścieżki lasera oraz rozmiarów porów ~ 250 i $\sim 350 \mu\text{m}$ oraz przestrzennej orientacji komórek jednostkowych 45° y, tytanowe mikroszkielety porowate wytworzono również przy ustawieniu II ścieżki lasera. Taka zmiana warunków wytwarzania mikroporowatego tytanu przy pozostałych takich samych warunkach wpływa na zwiększenie wytrzymałości na zginanie o 124-133% (rys. 17), przy równoczesnym zmniejszeniu porowatości o około 10-15%. Zmniejszenie mocy lasera z 60 do 50 W o 10 W wpływa na zmniejszenie wytrzymałości na zginanie o 10-20%, czemu towarzyszy zwiększenie porowatości z 56.29 do 61.14%.

W tablicy 4 zestawiono natomiast wyniki statycznych prób rozciągania, zginania i ściskania próbek Ti oraz stopu Ti6Al4V selektywnie spiekanych laserowo porowatych o wielkości porów w zakresie 200-250 μm . Mikroporowate szkielety ze stopu Ti6Al4V selektywnie spiekane laserowo wykazują zdecydowanie większe własności mechaniczne niż czysty tytan i z tego względu stop ten jest bardziej predystynowany do zastosowań medycznych, niż czysty tytan.

Tablica 4. Porównanie wytrzymałości na rozciąganie R_m , na zginanie R_g i na ściskanie R_c , próbek Ti oraz stopu Ti6Al4V selektywnie spiekanych laserowo porowatych o wielkości porów w zakresie 200-250 μm

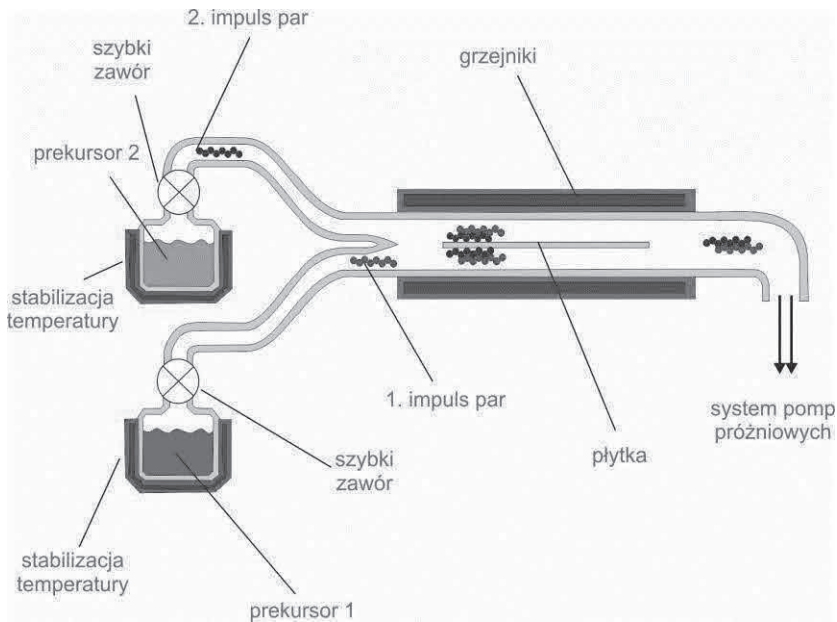
Stop	R_m , MPa	R_g , MPa	R_c , MPa
Ti	36,40	97,90	177,27
	38,63	93,82	165,05
	35,57	96,13	179,86
	37,76	94,64	176,34
	35,89	95,79	180,10
Ti6Al4V	47,15	131,24	322,35
	44,99	135,20	305,23
	48,34	132,66	298,83
	50,82	135,96	333,79
	47,59	134,29	310,08

5.4. Wyniki badań własnych struktury i własności mikroporowatych szkieletów pokrywanych biokompatybilnymi warstwami powierzchniowymi

Podjęto oryginalne prace własne dotyczące rozwiązań konstrukcyjnych oraz technologii wytwarzania nowej generacji autorskich, oryginalnych, hybrydowych mikroporowatych wysokowytrzymałych materiałów inżyniersko-biologicznych o mikroporowatych sztywnych szkieletach z tytanu i jego stopów wytworzonych z wykorzystaniem selektywnego spiekania laserowego, których pory są wypełnione żywymi komórkami. Zapewni to naturalne wrośnięcie żywej tkanki co najmniej w strefy połączenia elementów protetycznych/implantów z kikutami kostnymi lub narządowymi i wyeliminuje potrzebę aplikowania pacjentom elementów mecha-

nicznych, pozycjonujących i mocujących implanty. Tak skonstruowane i wytworzone implanty w strefie połączenia z kikutami kostnymi zawierają strefę porowatą obrobioną powierzchniowo wewnątrz porów, umożliwiającą przerastanie żywymi komórkami i na stałe pozostają w organizmie i nie wymagają reoperacji. Do najważniejszych czynników decydujących o hodowli lub wzroście komórek na powierzchni materiałów inżynierskich należy specyfika materiału. Nie są znane wszystkie czynniki decydujące o wpływie podłoża z materiałów inżynierskich na przyłączanie się, dzielenie i wzrost żywych komórek, pomimo że wykonano liczne badania w tym zakresie. Zwykle zdolność komórek do różnicowania się zwiększa się ze względu na zwiększenie sztywności materiału, chociaż bywają odstępstwa od tej reguły. Na zachowanie komórek wpływa też tekstura i gładkość powierzchni. Do metod technologicznych poprawy gładkości powierzchni materiałów stosowanych w medycynie można zaliczyć dodawanie substancji aktywnych powierzchniowo, litografię, pokrywanie warstwą cząsteczek samoorganizujących się. Adhezja komórek jest trudniejsza na powierzchniach mniej rozwiniętych o większej gładkości, przy czym podział osteoblastów następuje znacznie szybciej na powierzchniach o mniejszej gładkości, w przeciwieństwie do fibroblastów, które najszybciej proliferują na powierzchniach bardziej gładkich. Topografia powierzchni materiału wpływa na zdolność komórek do adhezji, przy czym wykazują one zdolność przystosowywania się do specyfiki powierzchni materiału. Badania nad ustaleniem sposobu reagowania komórek na rodzaj podłoża zmierzają do opracowania warunków pozaustrojowego przygotowania konkretnego typu komórek lub całych tkanek. Dokonane studia literaturowe wskazują, że adhezja i wzrost żywych komórek zależą od rodzaju i charakterystyki podłoża. Z tego względu zamiar wytworzenia materiałów biologiczno-inżynierskich oraz implantoskafoldów, wymaga poszukiwania najkorzystniejszych warunków proliferacji żywych komórek wewnątrz porów mikroporowatego szkieletu wytworzonego z tytanu i jego stopów. Wymaga to poprawy tych warunków. Okazuje się, że są one znacznie korzystniejsze na podłożu z materiałów w pełni kompatybilnych, do których należą tlenki TiO_2 , Al_2O_3 oraz hydroksyapatyt $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Stąd te właśnie materiały postanowiono wykorzystać jako pokrycia wewnętrznych powierzchni porów mikroporowatego szkieletu wytworzonego metodą selektywnego spiekania laserowego SLS. Wybrano odpowiednio dwie technologie nanoszenia cienkich pokryć na wewnętrzne powierzchnie porów, tzn. technologię osadzania warstw atomowych ALD oraz technologię osadzania powłok zol-żel z fazy ciekłej metodą zanurzeniową.

Powłoki nanoszone technologią osadzania warstw atomowych ALD mają równomierną grubość na wszystkich ściankach i otworach osadzanego podłoża nawet o bardzo skomplikowanych kształtach. W swej istocie metoda ALD jest odmianą metody CVD, wyróżniającą się cyklicznym wykorzystaniem prekursorów dostarczanych naprzemiennie w postaci tzw. pulsów, pomiędzy którymi następuje płukanie komory gazem obojętnym (rys. 18). Oznacza to, że w danym czasie w komorze roboczej znajduje się tylko jeden prekursor, który jest źródłem powstawania co najmniej jednego ze składników osadzanego materiału. Takie rozwiązanie umożliwia stosowanie prekursorów o silnej reaktywności.



Rysunek 18. Schemat dozowania prekursorów podczas procesu osadzania pojedynczych warstw atomowych

Ultracienkie warstwy o grubości kilku nanometrów nakładane są kolejno w kilku cyklach, w sposób ściśle kontrolowany w skali nanometrycznej, po jednej warstwie atomowej w każdym cyklu. Prekursory gazowe, ciekłe lub stałe, podobne jak w metodach CVD lub MOCVD, wytwarzają silne wiązania chemiczne, po kolejnym wprowadzeniu ich w stan gazowy w ogrzewanej komorze reakcyjnej z umieszczonymi w niej podłożami. Temperatura procesów ALD wynosi 25-500°C i musi być wystarczająco wysoka, aby umożliwić reakcję między prekursorami, ale wystarczająco niska, aby uniknąć ich rozkładu. Gazy uwalniane są

bardzo powoli, sekwencyjnie i impulsowo, tak że na podłożu jest nanoszona powłoka złożona z monowarstw atomowych. Każdy cykl powoduje wzrost grubości warstwy o ściśle określoną wartość 0,01-0,3 nm, a liczba cykli zależy od oczekiwanej grubości warstwy. Właściwy dobór warunków procesu zapewnia stabilny wzrost kolejnych warstw, jednakowy w każdym cyklu osadzania. W porównaniu do innych technologii nanoszenia warstw wierzchnich i powłok metoda ALD posiada zalety polegające na zapewnieniu kontroli grubości nanoszonej warstwy zależnej jedynie od liczby zrealizowanych cykli, a nie od jednorodności strumienia prekursorów, jak ma to miejsce w przypadku metod CVD i PVD, oraz na możliwości stosowania prekursorów o wysokiej reaktywności z uwagi na fakt, że kontakt reagentów następuje dopiero przy substracie. Zastosowanie metody ALD umożliwia osiągnięcie tak zdefiniowanych efektów końcowych, co uzasadnia wybór tej właśnie metody do pokrywania mikroporowatej powierzchni skafoldów do zastosowań medycznych i stomatologicznych.

Z czystego tytanu oraz ze stopu Ti6Al4V wytworzono mikroszkielety porowate pokrywane w następnej kolejności warstwami TiO_2 oraz Al_2O_3 w procesie osadzania pojedynczych warstw atomowych. Nanoszenie monowarstw metodą ALD jest poprzedzone starannym przygotowaniem podłoża obejmującym odfłuszczenie w wodzie z detergentem, oczyszczenie kolejno w metanolu i etanolu z użyciem płuczki ultradźwiękowej oraz suszenie w suszarce laboratoryjnej w celu odparowania alkoholu. W roli materiału referencyjnego, umożliwiające porównanie topografii powierzchni i grubości warstw otrzymanych metodą ALD na powierzchni mikroszkieletów selektywnie spiekanych laserowo, sprawdza się szkiełko mikroskopowe BK7 i polerowany krzem monokrystaliczny. Najistotniejszym warunkiem technologicznym osadzania pojedynczych warstw atomowych metoda ALD jest temperatura. W procesie nanoszenia monowarstw atomowych istotną rolę odgrywa dobór stosownych prekursorów, które wraz z przypisanymi im reagentami zestawiono w tablicy 5.

Tablica 5. Stosowane w metodzie ALD prekursory materiałów wraz ze stosownymi reagentami

Lp.	Materiał	Prekursor	Reagent
1	TiO_2	TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{OMe})_4$	H_2O
2	Al_2O_3	AlCl_3 , AlMe_3	H_2O , O_3

Monowarstwy odpowiednio TiO_2 i Al_2O_3 osadzono metodą ALD wykorzystując w tym celu system R-200 firmy Picosun. Na podstawie wstępnych badań własnych dobrano

eksperymentalnie istotne warunki technologiczne osadzania pojedynczych warstw atomowych TiO_2 i Al_2O_3 obejmujące szybkość przepływu gazu nośnego, czas wprowadzania prekursora, czas wprowadzania reagenta i czas płukania komory po dozowaniu prekursora i reagenta (tabl. 6).

Tablica 6. *Stale warunki technologiczne osadzania pojedynczych warstw atomowych dobrane na podstawie badań wstępnych*

TiO ₂	Prekursor TiCl ₄	Prędkość przepływu gazu nośnego N ₂ , SCCM ³	150
		Czas wprowadzania prekursora, s	0,1
		Czas płukania komory, s	4,0
	Reagent H ₂ O	Prędkość przepływu gazu nośnego N ₂ , SCCM	200
		Czas wprowadzania reagenta, s	0,1
		Czas płukania komory, s	4,0
Al ₂ O ₃	Prekursor AlCl ₃	Prędkość przepływu gazu nośnego N ₂ , SCCM	150
		Czas wprowadzania prekursora, s	0,2
		Czas płukania komory, s	5,0
	Reagent H ₂ O	Prędkość przepływu gazu nośnego N ₂ , SCCM	200
		Czas wprowadzania reagenta, s	0,2
		Czas płukania komory, s	5,0

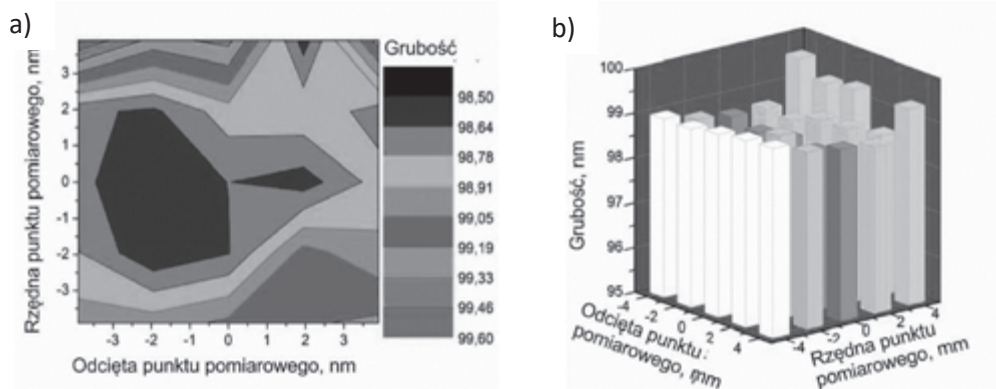
Zmienne warunki technologiczne to temperatura osadzania zawierająca się w przedziale 200-400°C oraz liczba wykonanych cykli wahająca się od 500 do 1500 (w przypadku TiO_2 i Al_2O_3) lub ponadto 2000 (w przypadku Al_2O_3) (tabl. 7).

Tablica 7. *Zmienne warunki technologiczne osadzania pojedynczych warstw atomowych*

Osadzany materiał	Temperatura osadzania, °C	Liczba cykli
TiO ₂	200	500, 1000, 1500, 2000 (dla Al ₂ O ₃)
	300	
	400	
Al ₂ O ₃	200	
	300	
	400	

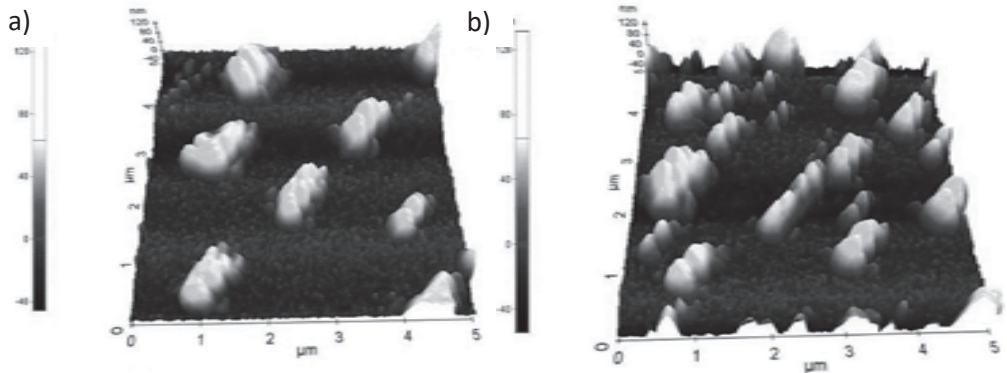
³ SCCM (j. ang.: standard cubic centimetres per minute) = 0,0016 Pa·m³/s; amerykańska jednostka miary stosowana w urządzeniu.

Metoda ALD umożliwia naniesienie wybranej powłoki bardzo równomiernie na całej powierzchni obrabianego elementu, również jeśli ten element ma porowatą strukturę. Interesującym zjawiskiem obserwowanym okiem nieuzbrojonym oraz w mikroskopie świetlnym stereoskopowym Discovery V12 Zeiss, umożliwiającym oglądanie barwnych obrazów powiększonych, jest zmiana barwy próbki w zależności od liczby zrealizowanych cykli ALD, a tym samym od grubości naniesionej warstwy TiO_2 . Element niepokryty o barwie srebrzysto-metalicznej, poddany obróbce powierzchniowej metodą ALD staje się kolejno: brązowo-żółty (500 cykli), granatowy (1000 cykli) i błękitny ze srebrzystym odcieniem (1500 cykli). Pomiarów grubości warstw z użyciem elipsometru spektroskopowego dla każdej próbki wykonano w 25 miejscach oraz wykonano obliczenia statystyczne, co pozwoliło na wykonanie serii trójwymiarowych histogramów i dwuwymiarowych map rozkładu grubości osadzonych warstw atomowych. W analizowanych przypadkach dotyczących realizacji 500, 1000 i 1500 cykli, średnia grubość warstw naniesionych metodą ALD wynosi odpowiednio 55,95; 98,90 oraz 148,73 nm. Różnica w grubości osadzonych warstw TiO_2 na badanym obszarze nie przekracza 2 nm. Najlepsze wyniki uzyskano dla warstwy osadzonej podczas 1000 cykli. W tym przypadku różnica grubości osadzonej warstwy nie przekracza 1,1 nm na całej powierzchni elementu poddanego obróbce powierzchniowej (rys. 19).



Rysunek 19. a) Mapa rozkładu grubości i b) grubość warstwy TiO_2 osadzonej metodą ALD podczas 1000 cykli

Topografię powierzchni mikroszkieleców porowatych pokrytych warstwami naniesionymi metodą ALD badano z użyciem mikroskopu sił atomowych AFM XE-100 Park System w dwóch i trzech wymiarach. Na powierzchni znajdują się nierówności, których liczba wzrasta wprost proporcjonalnie do liczby naniesionych warstw (rys. 20).



Rysunek 20. Obraz AFM topografii powierzchni warstwy TiO_2 osadzonej po a) 500, b) 1500 cyklach

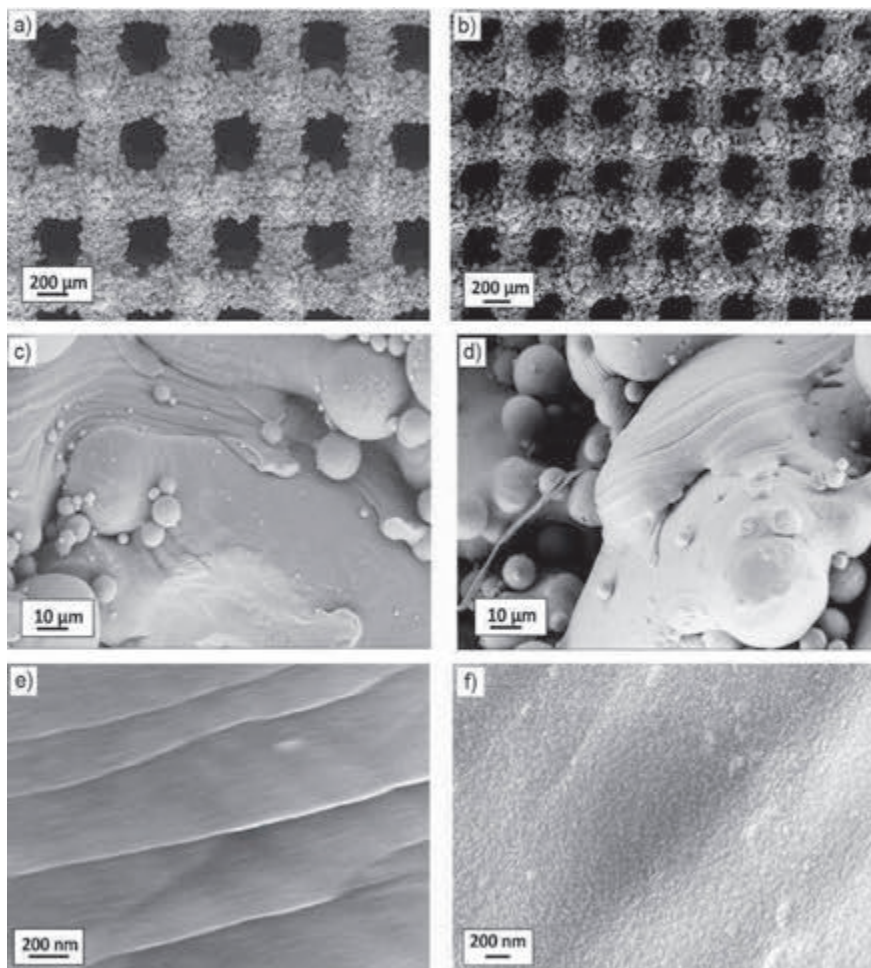
Oprogramowanie XEI, będące na wyposażeniu mikroskopu AFM umożliwia dokonanie pomiarów chropowatości materiału z uwzględnieniem najmniejszej i największej nierówności z dokładnością określoną poprzez wartość odchylenia standardowego (tabl. 8).

Tablica 8. Wyniki pomiarów chropowatości reprezentatywnych warstw TiO_2

Material z warstwą ALD osadzoną	Wymiary badanej powierzchni, μm	Minimalna nierówność, nm	Maksymalna nierówność, nm	Średnie odchylenie kwadratowe R_q
podczas 500 cykli	5x5	13,851	47,791	2,997
podczas 1000 cykli	5x5	45,592	130, 279	32,319
podczas 1500 cykli	5x5	54,455	131,529	33,253

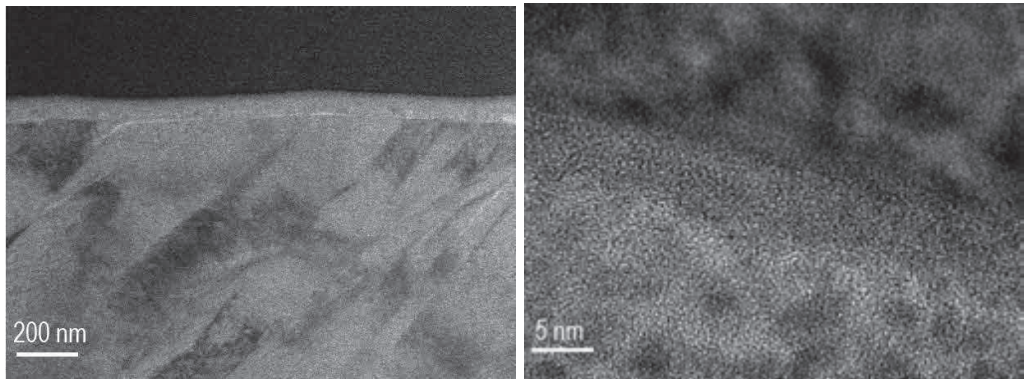
Szczegółowe badania morfologii powierzchni wytworzonych warstw TiO_2 wykonano stosując skaningowy mikroskop elektronowy Supra 35 firmy Zeiss z użyciem napięcia przyspieszającego o wartości 10-20 kV (rys. 21). Powierzchnia mikroszkieletu selektywnie spiekane laserowo bezpośrednio po wytworzeniu jest gładka z wyraźnymi podłużnymi pręgami rozmieszczonymi co kilkadziesiąt/kilkaset nanometrów (rys. 21e), odpowiadającymi kierunkowi działania lasera. Naniesiona warstwa atomowa TiO_2 jest widoczna, w powiększeniu ok. 150kx, jako „baranek”, czyli zbiór licznych sąsiadujących ze sobą owalnych granulek, z których tylko nieliczne wyróżniają się większą średnicą (rys. 21f). Naniesiona na powierzchnię mikroszkieletu z czystego tytanu warstwa TiO_2 ma strukturę amorficzną, w przeciwieństwie do wyraźnie widocznej na obrazach TEM krystalicznej struktury tytanu (rys.

22). W zależności od liczby cykli grubość warstwy TiO_2 naniesionej metodą ALD waha się od kilkudziesięciu do stu kilkudziesięciu nanometrów.

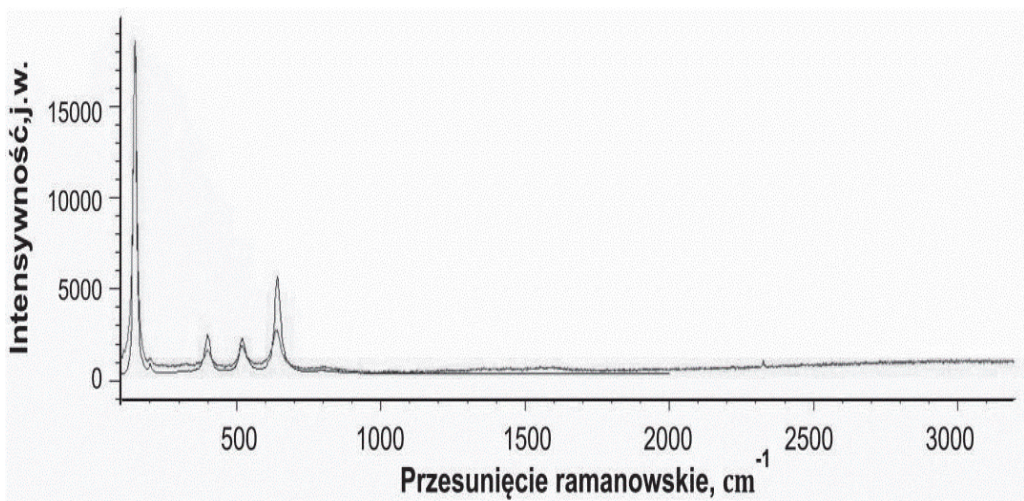


Rysunek 21. Obrazy SEM powierzchni skafoldu: a),c),e) niepoddanej obróbce powierzchniowej; b),d),f) z warstwą TiO_2 naniesioną podczas 1500 cykli

W celu pozyskania dokładnych informacji o strukturze osadzonych warstw wykonano badania z wykorzystaniem urządzenia inVia Reflex firmy Renishaw, będącego zautomatyzowanym systemem ramanowskim. Widmo ramanowskie pochodzące do materiału pokrytego cienką warstwą dwutlenku tytanu zaprezentowano na rys. 23. Stosując specjalistyczne oprogramowanie WiRETM 3.1 stwierdzono, że naniesioną metodą ALD warstwą jest anataz, będący polimorficzną odmianą dwutlenku tytanu.

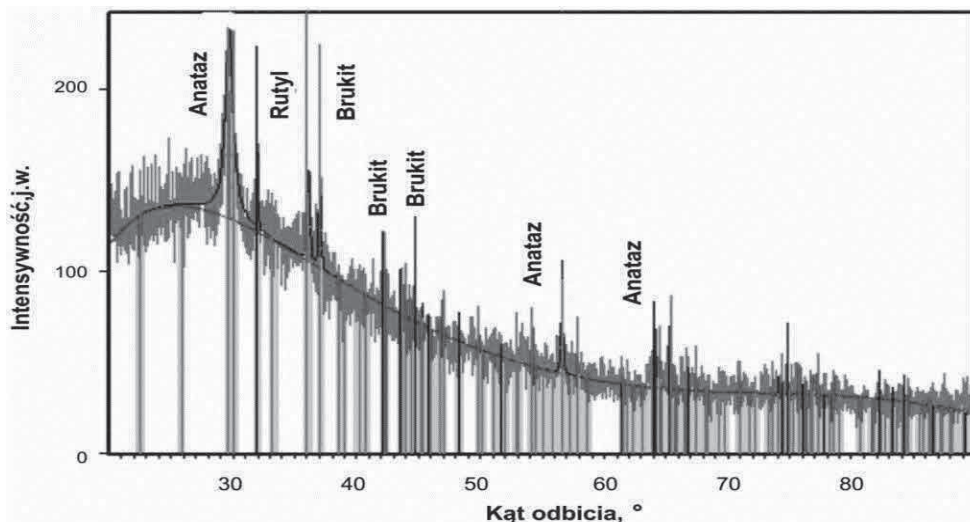


Rysunek 22. Amorficzna warstwa TiO_2 naniesiona na czysty tytan o strukturze krystalicznej podczas procesu technologicznego trwającego 1500 cykli



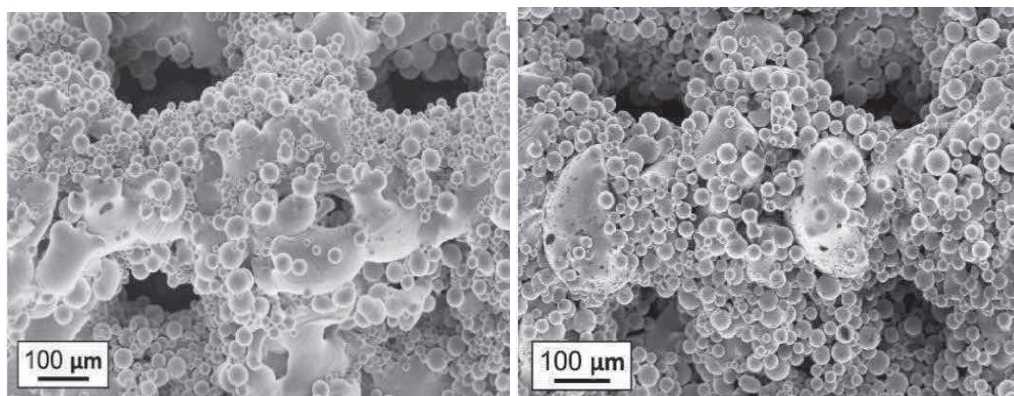
Rysunek 23. Widmo ramanowskie mikroszkieletu porowatego ze stopu $Ti6Al4V$ pokrytego w procesie ALD warstwą TiO_2

Badania strukturalne wykonano metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego (j. ang.: X-ray Diffraction –XRD) (rys. 24) z użyciem dyfraktometru rentgenowskiego X’Pert Pro firmy Panalytical (Cu $K\alpha$ promieniowanie, $\lambda = 1,54050 \cdot 10^{-10}$ m) stosując filtrowane promieniowanie lampy miedzianej przy napięciu 45 kV i prądzie żarzenia 35 mA), a osadzone warstwy TiO_2 zbadano metodą stałego kąta padania ze względu na jej niewielką grubość nieprzekraczającą 150 nm, wygaszając tym samym piki pochodzące od podłoża. W toku badań zidentyfikowano refleksy pochodzące od trzech odmian polimorficznych dwutlenku tytanu: anatazu, rutylu oraz brukitu.

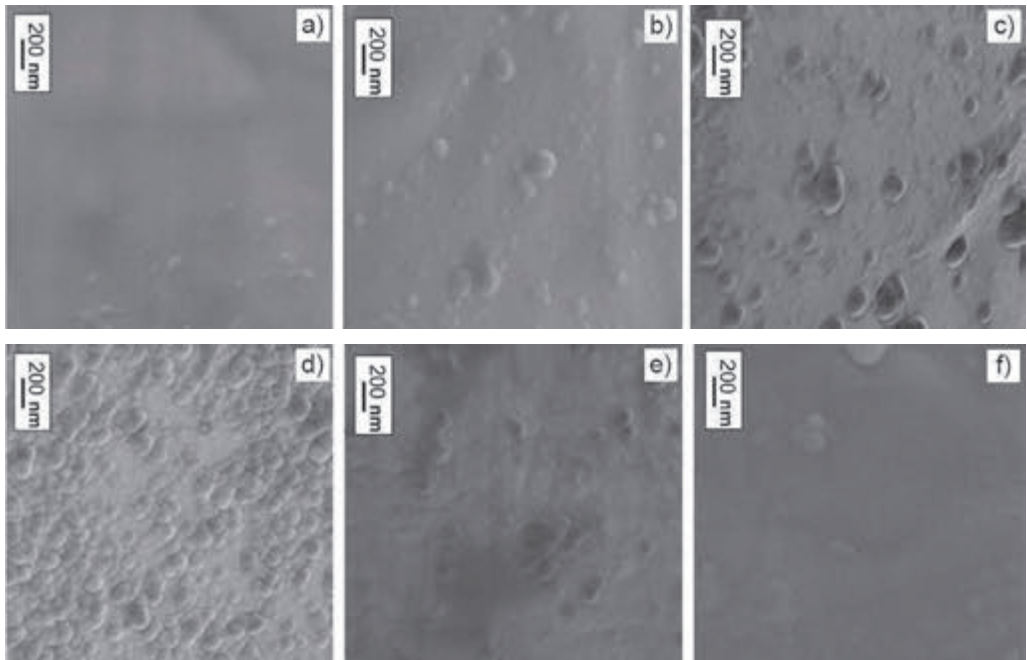


Rysunek 24. Dyfraktogram rentgenowski warstwy TiO_2 naniesionej poprzez osadzanie pojedynczych warstw atomowych wykonany metodą stałego kąta padania (SKP)

Analogiczne wyniki badań uzyskano w przypadku pokryć Al_2O_3 nanoszonych w procesie osadzania pojedynczych warstw atomowych ALD na podłożu z porowatych mikroszkieleτών z Ti oraz stopu Ti6Al4V selektywnie spiekanych laserowo. Analogicznie, jak w przypadku pokryć TiO_2 wraz ze zmianą grubości osadzanej warstwy Al_2O_3 zmienia się barwa powierzchni. W przypadku naniesienia warstwy Al_2O_3 podczas 500 cykli ma barwę ciemnobrązową, te mikroszkieleты na które naniesiono warstwy Al_2O_3 podczas 1000 cykli są granatowe, a te na których osadzono warstwy Al_2O_3 trakcie 1500 cykli są ciemnoniebieskie.



Rysunek 25. Topografia powierzchni skafoldów wytworzonych ze stopu a) Ti b) Ti6Al4V i pokrytych warstwą Al_2O_3 podczas 1500 cykli; SEM



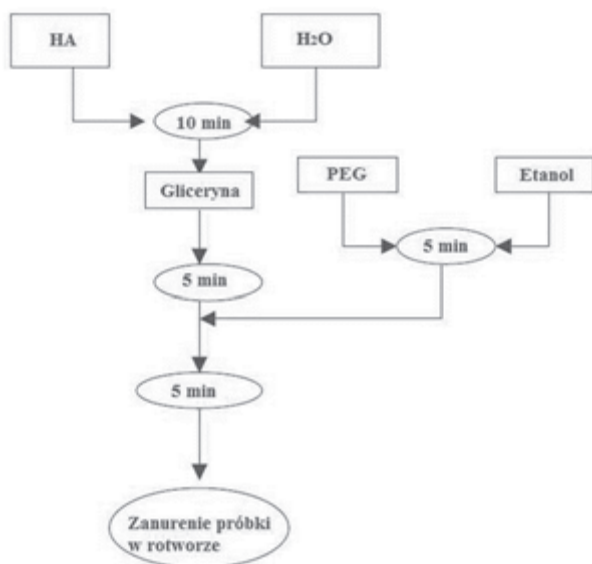
Rysunek 26. Wysokorozdzielcza topografia powierzchni skafoldów wytworzonych z: a)-c) czystego tytanu; d)-f) ze stopu Ti6Al4V i pokrytych warstwą Al_2O_3 podczas: a),d) 500; b),e) 1000; c),f) 1500 cykli; SEM

Szczegółowe badania morfologii powierzchni wytworzonych warstw wykonano przy użyciu skaningowego mikroskopu elektronowego Supra 35 firmy Zeiss przy napięciu przyspieszającym równym 2-10 kV (rys. 25), a badania wykonane z największym powiększeniem pozwalają dostrzec wyraźną różnicę pomiędzy powierzchnią skafoldu niepoddanego obróbce powierzchniowej, a powierzchnią skafoldu z naniesioną warstwą tlenku aluminium, która jest pokryta wypukłościami o wielkości od ok.10 nm w przypadku zastosowania 500 cykli, do ok.200 nm, gdy warstwy nanoszono w trakcie 1500 cykli (rys. 26). Na obrazach TEM wyraźnie różni się strukturę amorficzną naniesionych warstw w odróżnieniu od krystalicznego podłoża Ti oraz stopu Ti6Al4V będącego podłożem. Wykonano także uzupełniające badania rentgenowskie, w wyniku których nie wykryto fazy krystalicznej tlenku aluminium dla warstw ALD, co wskazuje na ich postać amorficzną.

Cienkie warstwy hydroksyapatytu osadzono metodą zol-żel techniką zanurzeniową (z ang. dip coating). Osadzanie powłok zol-żel z fazy ciekłej rozpoczyna się od ciekłego roztworu odpowiednich związków zwanych prekursorami i prowadzi do formowania materiałów szkłopodobnych. Wyjściowy materiał przetwarzany jest w formę zolu w

środoowisku wodnym lub rozcieńczonego roztworu wodnego kwasu. Usuwanie cieczy z zoli przeprowadza go w żel (przejście zol-żel służy do kontroli kształtu i rozmiarów cząsteczek). Kalcynacja (tj. ogrzewanie związku chemicznego poniżej jego temperatury topnienia) żelu daje odpowiedni tlenek. W ostatnich 20 latach nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania zastosowaniem techniki zol-żel zarówno ze strony przemysłu, jak i laboratoriów badawczych na całym świecie i nadal stanowi nowoczesny kierunek rozwoju inżynierii materiałowej i inżynierii powierzchni]. Technologia zol-żel daje możliwość syntezy materiałów nieorganicznych (szklistych i ceramicznych) oraz nieorganiczno-organicznych (hybrydowych) polimerów i nanokompozytów, które mogą być otrzymywane w postaci materiałów objętościowych, monolitów, nanocząstek lub formowane jako włókna lub powłoki. Proces zol-żel wytwarzania powłok jest wieloetapowy, składa się z hydrolizy prekursora (otrzymanie zolu), żelowania (kondensacja), suszenia i densyfikacji. Zolami są układy koloidalne z ciekłą fazą rozpraszającą i stałymi cząstkami koloidalnymi (o wymiarach 0,1-1 μm). Żel jest natomiast układem przynajmniej dwuskładnikowym, w którym każdy ze składników tworzy w całej objętości oddzielną ciągłą fazę. Pierwszym etapem jest sporządzenie roztworów koloidalnych (zoli) w wyniku hydrolizy i kondensacji zastosowanych prekursorów, często ciekłych. Prekursorami mogą być różnorodne związki chemiczne nieorganiczne lub organiczne. Coraz częściej jako prekursory tlenków metali i niemetalu stosuje się ich alkoksylany. Dalsza kondensacja prowadzi do polimeryzacji, czyli tworzenia dużych przestrzennych cząsteczek, w których atomy metalu lub niemetalu podstawowego połączone są między sobą mostkami tlenowymi. Najczęściej stosowanymi prekursorami do otrzymywania szkła, ceramiki monolitycznej i powłok są alkoksylany metali przejściowych. Roztworem koloidalnym jest układ dwuskładnikowy złożony z fazy rozpraszającej (rozpuszczalnika) i rozproszonej (cząstki koloidalne o wielkości nanometrycznej), który w zależności od stopnia rozproszenia (dyspersji) cząstek może być monodispersyjnym, jeżeli cząstki fazy rozproszonej mają jednakową wielkość, lub polidispersyjnym gdy cząstki różnią się wielkościami cząstek koloidalnych. W drugim etapie roztwór koloidalny w wyniku koagulacji przechodzi z zolu w żel. Koagulacja cząstek fazy rozproszonej oraz adsorpcja na powierzchni cząsteczek lub jonów z fazy rozpraszającej, zapewniają odpowiednią trwałość żelu, a solwatacja lub hydratacja prowadzi do otaczania cząstek koloidu cząsteczkami odpowiednio rozpuszczalnika lub wody. W koloidach liofobowych następuje słaba solwatacja cząstek fazy rozproszonej, a koloidy liofilowe są silnie solwatowane. Podczas żelowania w układzie przynajmniej dwu-

składnikowym, każdy ze składników tworzy w całej objętości oddzielną ciągłą fazę. Jeden ze składników, zwany czynnikiem żelującym, buduje sztywną, rozgałęzioną, porowatą sieć, zdolną do unieruchomienia drugiego ze składników, zwykle cieczy. Żel powstaje, gdy w układzie koloidalnym znajduje się tak dużo cząstek koloidalnych, że stykają się one lub łączą się ze sobą w wielu punktach, tworząc strukturę sieci przestrzennej, która obejmuje całą objętość substancji, uniemożliwiając swobodne przemieszczanie się cząsteczek fazy rozpraszającej (cieczy lub gazu). Reakcjami chemicznymi zachodzącymi podczas procesu zol-żel są hydroliza, kondensacja i polikondensacja. Przejście pomiędzy stanem zolu i kompletnego żelu przebiega w sposób ciągły, w wyniku postępujących równoległe procesów: hydrolizy i kondensacji, co związane jest z płynną zmianą własności reologicznych tworzącej się powłoki, a zwłaszcza jej lepkości. Jest to korzystne z punktu widzenia przyczepności powłoki i jej dopasowania się do kształtu powlekanego przedmiotu. Proces hydrolizy może być prowadzony w środowisku wodnym lub w rozpuszczalniku organicznym, gdzie hydroliza jest kontrolowana przez dodatek wody. Hydrolizie ulegają sole słabych kwasów i mocnych zasad dając odczyn alkaliczny, sole mocnych kwasów i słabych zasad dając odczyn kwaśny oraz sole słabych kwasów i słabych zasad dając odczyn obojętny, słabo kwaśny lub słabo zasadowy.

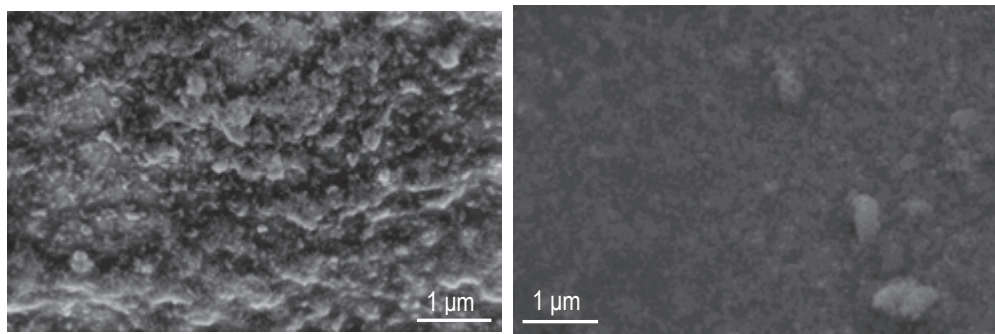


Rysunek 27. Schemat przygotowania roztworu hydroksyapatytu

Roztwór przygotowano przy użyciu nanoproszku hydroksyapatytu (HA), glikolu polietylenowego (PEG), gliceryny i alkoholu etylowego (rys. 27). Cienkie warstwy

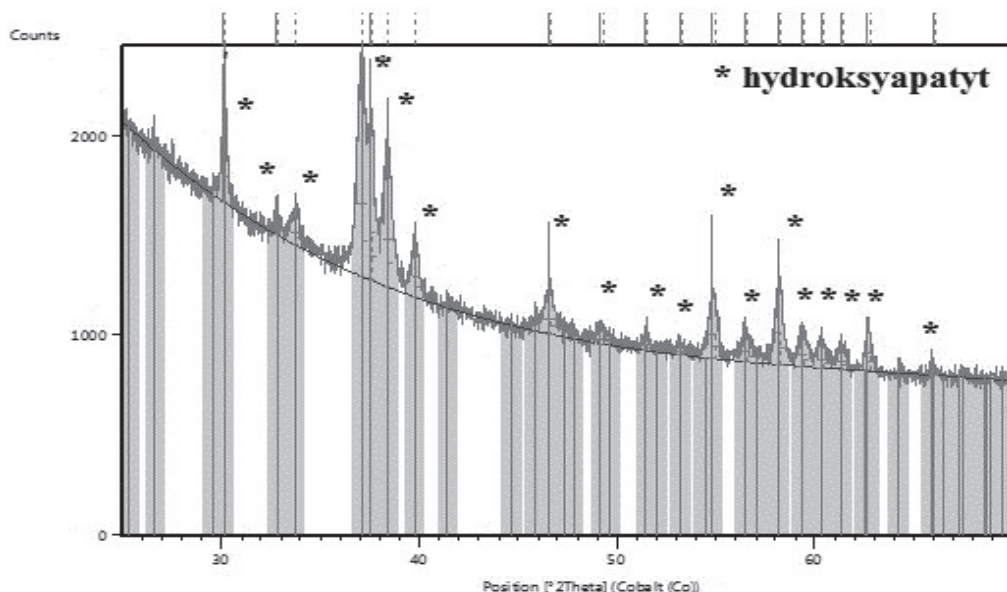
hydroksyapatytu wykonano przy użyciu urządzenia PTL-MMB01 do osadzania powłok techniką zanurzeniową wyposażone w uchwyty do mocowania próbek o maksymalnej długości 80 mm. Pokrywane podłoża zanurzane są podczas osadzania z maksymalną prędkością 200 mm/s. Maksymalna temperatura wygrzewania wynosi 200°C. Grubość powłok naniesionych metodą zol-żel z fazy ciekłej powłok wynosi zazwyczaj kilkaset nanometrów. Metoda zol-żel umożliwia równomierne pokrycie jedynie powierzchni o niskiej chropowatości, a jakość otrzymanej warstwy w dużej mierze zależy od sposobu przygotowania podłoża. Stąd pokrywane podłoża najczęściej jest odtłuszczane, a następnie płukane przy pomocy płuczki ultradźwiękowej w odpowiednich związkach (np. aceton i metanol) oraz suszone przy użyciu wirówki laboratoryjnej.

Szczegółowe badania morfologii powierzchni wytworzonych warstw wykonano przy użyciu skaningowego mikroskopu elektronowego Supra 35 firmy Zeiss. Przedstawiono obrazy SEM cienkich warstw, na których widoczne są cząstki hydroksyapatytu (rys. 28) o kształcie owalnym, jednakże obserwuje się znaczny udział cząstek o wydłużonym kształcie o zaokrąglonych, a czasami zaostzonych krawędziach. Wielkość cząstek hydroksyapatytu można oszacować na 20-80 nm..



Rysunek 28. Obraz SEM skafoldu wykonanego a) z Ti b) ze stopu Ti6Al4V z warstwą zol-żel hydroksyapatytu osadzoną po 10 zanurzeniach

W przypadku warstw zol-żel osadzonych na podłożu z porowatych mikroszkieleatów z Ti oraz stopu Ti6Al4V selektywnie spiekanych laserowo zarejestrowano widmo z refleksami charakterystycznymi dla wapnia, fosforu i tlenu pochodzącymi od powłoki, a będącymi głównymi składnikami hydroksyapatytu oraz odpowiednio refleks dla tytanu pochodzący od podłoża lub tytanu, aluminium i wanadu w przypadku podłoża ze stopu Ti6Al4V. Badania strukturalne warstw zol-żel wykonano przy użyciu rentgenografii strukturalnej (rys. 29).



Rysunek 29. Dyfraktogram rentgenowski warstwy hydroksyapatytu wykonanej metodą zol-żel

5.5. Perspektywy rozwoju oryginalnej grupy nowatorskich materiałów biologiczno-inżynierskich do zastosowań medycznych i stomatologicznych

Rozwój implantów medycznych w dużym stopniu zależy od postępów w zakresie inżynierii biomateriałów. Biomateriały cechują się wymaganą biotolerancją czyli zgodnością biologiczną i harmonią interakcji z żywą materią. Biomateriały o wymaganej biotolerancji po wprowadzeniu do organizmu nie mogą wywoływać ostrych lub chronicznych reakcji albo stanu zapalnego otaczających tkanek. Wśród biomateriałów stosowanych do wytwarzania implantów medycznych i stomatologicznych można wyróżnić biomateriały metaliczne i ceramiczne. Materiały metaliczne, pomimo swoich wad takich, jak niewystarczająca w niektórych obszarach zastosowań odporność korozyjna oraz biotolerancja, charakteryzują się bardzo korzystnym zespołem własności mechanicznych. Za szczególnie istotne należy uznać wysoką odporność na korozję zmęczeniową, odporność na kruche pękanie oraz wytrzymałość na rozciąganie i zginanie. Porowate biomateriały metaliczne są atrakcyjnym materiałem implantacyjnym ze względu na większe od tradycyjnych stopów dopasowanie modułu sprężystości do kości oraz na możliwość przerastania porów tkanką kostną i zapewnienia

właściwego mocowania implantu w kości. Ze względu na niską gęstość, korzystny stosunek wytrzymałości do granicy plastyczności, dobrą odporność korozyjną oraz najlepszą w porównaniu z innymi biomateriałami metalicznymi biogodność do grupy szeroko stosowanych w medycynie materiałów metalicznych należą tytan i jego stopy. Tytan i jego stopy jako biomateriał znajdują od wielu lat zastosowanie w produkcji implantów dla chirurgii kostnej, szczękowo-twarzowej i protetyce stomatologicznej. Uznawany jest za materiał o bardzo dobrej odporności korozyjnej i dobrej biotolerancji. Zastosowanie czystego tytanu na implanty stomatologiczne, czy elementy endoprotez pracujących w kontakcie z żywym organizmem pozwala na wyeliminowanie ryzyka związanego ze szkodliwym wpływem pierwiastków, występujących jako dodatki stopowe w materiałach metalicznych.

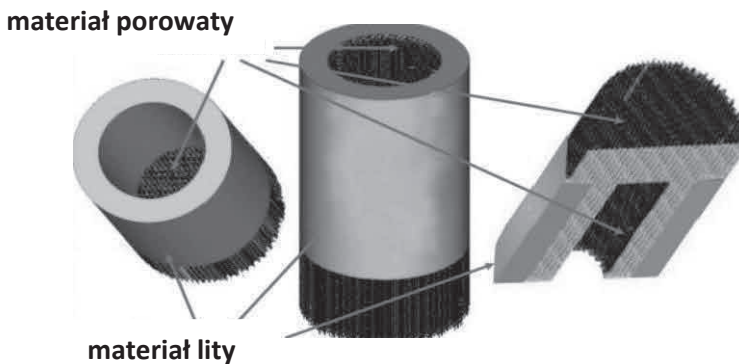
Aktualnie istnieje duże zapotrzebowanie społeczne na zindywidualizowane implanty medyczne i stomatologiczne, które istotnie polepszyłyby jakość życia pacjentów po urazach mechanicznych, chorobach nowotworowych i genetycznych oraz z ubytkami uzębienia. Stosowane obecnie rozwiązania często nie spełniają oczekiwań użytkowników, ponieważ są nietrwałe, niewygodne i nieestetyczne. W związku z tym przełomowym rozwiązaniem wydaje się być porowaty implanto-skafołd o wymiarach i kształcie idealnie dopasowanym do ubytku tkanek pacjenta wykonany z biogodnego materiału (Ti lub Ti6AlV4), pokrytego dodatkowo nanometryczną warstwą osteokonduktywnego tlenku tytanu, tlenku aluminium lub hydroksyapatytu. Nowoczesne oprogramowanie komputerowe typu CAMD pozwala na przekształcenie danych pozyskanych na etapie klinicznym w trójwymiarowy lity model ubytku tkanek pacjenta. Model ten jest następnie przekształcany na model porowaty poprzez multiplikację komórki jednostkowej, której wymiary i kształt mogą być zaprojektowane zgodnie z indywidualnymi preferencjami pacjenta. Pory występujące w strukturze materiału mają średnicę do 500 μ m i powinny być otwarte, bowiem skafołd w docelowych warunkach użytkowania ma przerastać żywą tkanką pacjenta.

W niniejszym artykule przedstawiono wyniki licznych serii komplementarnych badań technologicznych, strukturalnych i wytrzymałościowych, m.in. z użyciem mikroskopu stereoskopowego, skaningowego i wysokorozdzielczego transmisyjnego mikroskopów elektronowych i mikroskopu konfokalnego oraz spektroskopów rozproszonego promieniowania EDS i Ramana RS oraz dyfraktometru rentgenowskiego, udowadniając hipotezę naukowo-badawczą, która stanowi, że dzięki autorskiemu połączeniu nowoczesnych metod komputerowo wspomaganego projektowania materiałów i selektywnego spiekania

laserowego SLS proszków z tytanu i stopu Ti6AlV4 z awangardowymi metodami nanoszenia pojedynczych warstw atomowych ALD TiO₂ i Al₂O₃ albo warstw hydroksyapatytu metodą zol-żel, możliwe jest wytworzenie biomimetycznych, lekkich, porowatych, chropowatych i biokompatybilnych materiałów o unikatowych własnościach mechanicznych i funkcjonalnych, które znajdują zastosowanie na skafoldy i implanto-skafoldy w medycynie i stomatologii regeneracyjnej. Efektem końcowym tych działań jest poznanie sposobów, możliwości, warunków brzegowych i barier transformacji trójwymiarowych wirtualnych modeli utworzonych w formacie STL w wytworzone metodą selektywnego spiekania laserowego skafoldy w postaci tytanowych lub ze stopu Ti6AlV4 mikroporowatych szkieletów, a opcjonalnie implanto-skafoldy złożone z litego rdzenia i mikroporowatej silnie rozwiniętej warstwy powierzchniowej, hybrydowo połączonych w jednolitą całość, złożonej z bazowych komórek jednostkowych o kształcie i wymiarach zdefiniowanych przez projektanta. Wyniki wykonanych badań dają możliwości dalszego rozwoju i badań, włącznie z badaniami biologicznymi, dotyczącymi zagnieżdżenia i proliferacji żywych komórek w mikroporach wytworzonych mikroszkieletów porowatych, których wyniki są bardzo obiecujące, lecz wymagają kontynuacji. Zastosowanie lokalnie dedykowanej obróbki powierzchniowej, w tym głównie wewnątrz porów tytanowych lub ze stopu Ti6AlV4 mikroporowatych szkieletów skafoldów, a opcjonalnie także tytanowych lub ze stopu Ti6AlV4 mikroporowatych szkieletów w częściach porowatych nowo opracowanych oryginalnych implanto-skafoldów, hybrydowo połączonych w jednolitą całość z częściami litymi, ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia biokompatybilności i bioaktywności stosowanych materiałów, synergii efektów klinicznych uzyskiwanych przez klasyczne protezowanie i implantację oraz naturalnego zagnieżdżenia się i proliferacji żywych komórek w mikroporowatej strefie połączenia ze skafoldami lub implanto-skafoldami wytworzonymi z materiałów inżynierskich.

Własne koncepcje badawcze zasadzające się na synergicznym wykorzystaniu dotychczasowych osiągnięć inżynierii materiałowej i inżynierii wytwarzania, w zakresie projektowania i wytwarzania protez/implantów z różnych porowatych wysokowytrzymałych materiałów inżynierskich, chirurgii i medycyny regeneracyjnej implantologii oraz stomatologii regeneracyjnej w zakresie protezowania/implantowania w leczeniu chorób cywilizacyjnych dotykających ustawicznie sporą część społeczeństwa i ich skutków, oraz inżynierii tkankowej w zakresie doboru materiałów i technologii wytwarzania skafoldów, umożliwiających wrastanie żywej tkanki, doprowadziły do opracowania nowych materiałów specjalnych mikro-

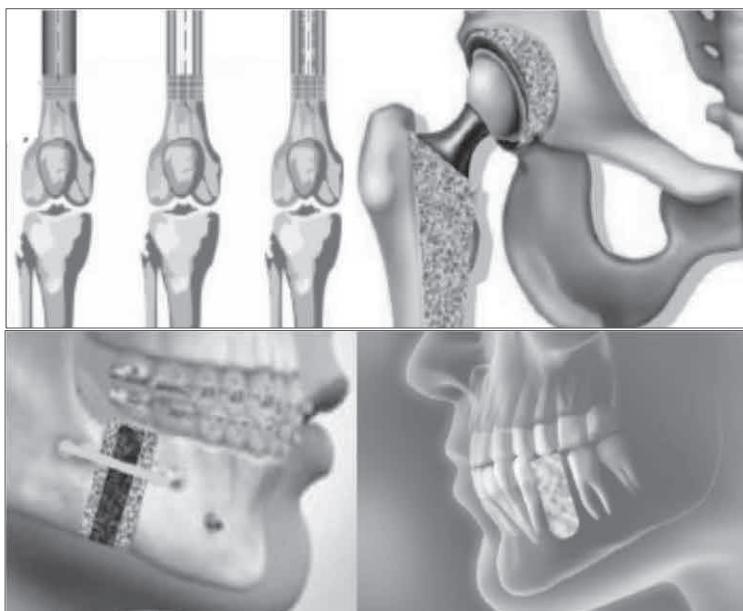
i nanokompozytowych, wykorzystywanych na całkowicie oryginalne funkcjonalne zamienniki uszkodzonych tkanek, zwłaszcza ubytków kostnych, w przypadku których ze wskazań medycznych niemożliwe jest całkowite odstępianie od klasycznego protezowania/implantowania, natomiast ze wszech miar pożądane jest doprowadzenie do naturalnego wrośnięcia żywej tkanki we wszczepione elementy w okolicy wszcepu. We wszystkich zaawansowanych klasycznych technikach protezowania/implantowania stosowanych obecnie w praktyce klinicznej następuje pozycjonowanie i mocowanie implantów z wykorzystaniem urządzeń i rozwiązań mechanicznych. U podstaw tych dokonań stoją założenia konstrukcyjne oraz metodologia projektowania konstrukcyjnego, materiałowego i technologicznego oryginalnej koncepcji kilku typów urządzeń medycznych, które służyć mają w medycynie regeneracyjnej i implantologii. Opracowano całkowicie nowatorskie i chronione patentami impalnto-skafoldy jako urządzenia stosowane do wszczepiania w celu zastąpienia usuniętych chirurgicznie fragmentów kostnych w wyniku choroby, najczęściej schorzeń nowotworowych lub stanów zapalnych. Implanto-skafold zbudowany jest ze strefy litej, typowej dla dotychczas stosowanych implantów oraz porowatej hybrydowej strefy pełniącej funkcję skafoldów, o wielkości mikroporów najczęściej w zakresie 100-600 μm i zróżnicowanym kształcie (rys. 30).



Rysunek 30. Schemat autorskiej koncepcji implanto-skafoldów

Opracowana autorska oryginalna hybrydowa konstrukcja nowej generacji spersonalizowanych implanto-kafoldów tkanek, a zwłaszcza kości, jest złożona ze strefy litej, typowej dla dotychczas stosowanych implantów oraz porowatej hybrydowej strefy lokowanej w kontakcie z kikutami kostnymi, wyłożonej wewnątrz porów materiałami bioaktywnymi, umożliwiającymi strefowe przerastanie żywą tkanką po dokonaniu implantacji.

Możliwa jest integracja implanto-skafoldu z implantami stawowymi, a także pokrywanie cienką warstwą o grubości do 500 μm materiałem bioaktywnym powierzchni mikroporów tworzących strefę porowatą zgodnie z opracowaną autorską oryginalną hybrydową technologią wytwarzania nowej generacji spersonalizowanych implanto-skafoldów tkanek, a zwłaszcza kości z zastosowaniem lokalnie dedykowanej mikroobróbki powierzchniowej materiałami bioaktywnymi wewnątrz mikroporów, w strefie połączenia (interfejsu) elementów protetycznych/implantów z kikutami kostnymi lub narządowymi. Strefa porowata w implanto-skafoldzie zapewnia właściwą osteosyntezę implantów kostnych z kikutami kostnymi lub odpowiednio w przypadku konstrukcji zintegrowanej z implantami stawowymi z elementami kostnymi pozostałymi po usunięciu stawów, umożliwiając strefowe przerastanie porowatej części żywą tkanką kostną po dokonaniu implantacji, tworząc trwałe i mocne połączenie implantu z żywą tkanką (rys. 31).



Rysunek 31. Przykłady aplikacji implanto-skafoldów

5.6. Spis literatury ⁴

1. DOBRZAŃSKI L.A. & Dobrzańska-Danikiewicz A.D.(eds.)(2017) Microporous and solid metallic materials for medical and dental application, International OCSCO World Press, Gliwice, Op Acc Libr VII(1),1-580 (in Polish);
2. DOBRZAŃSKI L.A. (ed.)(2017) Powder Metallurgy – Fundamentals and Case Studies, InTech, Rijeka, 1-392;
3. DOBRZAŃSKI L.A. (ed.) (2017) Biomaterials for Regenerative Medicine, InTech, Rijeka, prepared for print;
4. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2017) DOI10.1007/978-981-10-4819-7_26) "in Muruganant, M., Ali, Chirazi, Raj, Baldev (Eds.); Springer Proceedings FiMPART 2015". Springer, New Delhi
5. DOBRZAŃSKI L.A. (2014) Arch Mat Sc Eng 69, 53-80;
6. DOBRZAŃSKI L.A.(2015)Arch Mat Sc Eng, 76/2,53-114;
7. DOBRZAŃSKI L.A. (2017) Project application ONCO-ATIS;
8. KAISER L.R. (1992) Top Health Care Financ 18, 32-45;
9. ATALA A. (2007) Principles of regenerative medicine, Elsevier Academic Press;
10. COGLE C.R. et al. (2003) Mayo Clinic Proc 78, 993-1003;
11. METALLO C.M. et al. (2008) J Cell Mol Med 12, 709-729;
12. PLACZEK M.R. et al. (2009) J R Soc Interface 6, 209-232;
13. LANGER R. & Vacanti J.P. (1993) Science 260, 920-926;
14. VIOLA J. et al. (2003) The Emergence of Tissue Engineering as a Research Field, The National Science Foundation, USA;
15. MACARTHUR B.D. & Oreffo R.O. (2005) Nature 433 19;
16. FUNG Y.C. (2001) UCSD #865023;
17. LANZA R.P., Langer R. & Vacanti J., eds. (2000) Principles of Tissue Engineering. San Diego, Academic Press;
18. ATALA A. & Lanza R.P., eds. (2002) Methods of Tissue Engineering. San Diego, Academic Press;
19. YANG F. et al.: (2005) Biomater 26, 5991-5998,
20. ARSIWALA A. et al. (2014) J Control Rel 189, 25-45;

⁴ Spis literatury opracowano w sposób uproszczony w celu zminimalizowania objętości całego opracowania

21. TAVASSOLI M. & Crosby W.H. (1968) *Science* 161, 54-56;
22. CAPLAN A.I. (1991) *J Orthop Res* 9, 641-650;
23. PITTENGER M.F. et al. (1999) *Science* 284, 143-147;
24. CULME-SEYMOUR E.J. et al. (2012) *Regen Med* 7, 455-462;
25. TROUNSON A. et al. (2011) *BMC Med* 9, 52;
26. MASON C. et al. (2012) *Cell Stem Cell* 11, 735-739;
27. MOLL G. et al. (2014) *PLoS ONE* 9, e85040;
28. RAYMENT E.A. & Williams D.J. (2010) *Stem Cells* 28, 996-1004;
29. THOMAS R.J. et al.: (2007) *Cytotechnology* 55, 31-39;
30. THOMAS R.J. et al.: (2009) *Biotechnol Bioeng* 102, 1636-1644;
31. THOMAS R.J. et al.: (2009a) *Biotechnol Lett* 31, 1167-1172;
32. LIU Y. et al. (2010) *J Tissue Eng Regen Med* 4, 45-54;
33. PEPPAS N.A. & Langer R. (1994) *Science* 263, 1715-1720;
34. HUBBELL J.A.: (1995) *Biotechnol (N Y)* 13, 565-576;
35. HUBBELL J.A.: (1999) *Current Opinion Biotechnol* 10, 123-129;
36. HEALY K.E. et al. (1999) *Annals New York Acad Sc* 875, 24-35;
37. LANGER R. & Tirrell D.A. (2004) *Nature* 428, 487-492;
38. LÜTOLF M.P. & Hubbell J.A. (2005) *Nat Biotechnol* 23, 47-55;
39. ELISSEEFF J. et al. (2006) *Stem Cells Develop* 15, 295-303;
40. HWANG N.S. et al. (2006) *Stem Cells* 24, 284-291;
41. YANG F. et al.: (2008) in: Laurencin & Nair (2008);
42. BETTINGER C.J. et al. (2008) in: Laurencin & Nair (2008);
43. DOBRZAŃSKI L.A. (ed.)(2015) *Polymer nanofibers produced by electrospinning applied in regenerative medicine*, International OCSCO World Press, Gliwice, *Op Acc Libr V*, 3, 1-168;
44. NOGA M. et al.: (2013) *E-MRS Fall Meeting*, Warsaw;
45. ROUWKEMA J. et al. (2008) *Trends Biotechnol* 26, 434-441;
46. BRAMFELDT H. et al. (2010) *Curr Med Chem* 17, 3944-3967;
47. JAIN R.K. et al. (2005) *Nature Biotechnol* 23, 821-823;
48. BOSE S. et al. (2012) *Trends Biotechnol* 30, 546-554;
49. GRISS P. & Heimke G. (1976) in D. Williams (Ed.), *Biocompatibility of Implant Materials*, Sector Publishing, London, 52-68;

50. TANIGUCHI N. et al.(2016) Mater. Sci. Eng. C 59,690-701;
51. ROBERTSON D.M. et al.(1976) J. Biomed. Mater. Res.10,335-344;
52. ZARDIACKAS L.D. et al.(2001) J Biom Mat Res,58,180–187;
53. WANG X. et al. (2016) Biomat 83,127-141;
54. BERNARD S. et al.(2013) J Mech Behav Biom Mat 18,12-19;
55. HOLLISTER S.J.(2009)Adv Mat 21,3330-3342;
56. LANGER R.S. & Vacanti J.P.(1999) Sci Am 280,86-89;
57. LANGER R. & Vacanti J.P.(1993) Science 260,920-926;
58. CIMA L.G. et al.(1991) J Biom Eng, 113,143-151;
59. LANGER R. et al. (1990) Biomat 11, 738-745;
60. KARAGEORGIOU V. & Kaplan D.(2005) Biomat 26,5474-5491;
61. STORY B.J. et al. (1998) Int J Oral Maxillofac Impl 13, 749-757;
62. LEWANDROWSKI K.U. et al.(2000) J Biomat. Sc Polym Ed,11,879-889;
63. BAI F. (2010) Tissue Eng Part A ,16,3791-3803;
64. KARP J.M. et al. (2004) J Biomed Mat Res A 71, 162-171;
65. STREET J. et al. (2000) Clinic Orthop Rel Res 378, 224-237;
66. YAN C. et al.(2014) Mat Des 55, 533–541;
67. LU L. et al.(2000),Mat Res Bul,35/9,1555-1561;
68. KUMAR S.(2003)Mod Char, 55/10,43- 47;
69. MELLOR S. et al.(2014) Int J Prod Ec,149,194-201;
70. GUO N. & Leu M.C.(2013) Front Mech Eng,8/3,215-243;
71. MELECHOW R. et al.(2004) Tytan i jego stopy, Wyd Pol Częst, Częstochowa, 2004;
72. KEVORKIJAN V.M. (1999) Comp Sc Tech,59,683-686;
73. CORMIER B. et al.(2004) Rap Prot J,10/1,35-41;
74. RÄNNAR L.E. et al.(2007)Rap Prot J,13/3,128-135;
75. MURR L.E. et al.(2010)Mat Sc and Eng A,527/7-8,1861-1868;
76. HAN G.W.et al.(1997)Mat Sc Eng A, 225/1-2,204-207;
77. MURR L.E. et al.(2010)Ac Mat, 58/5,1887-1894;
78. XUE W. et al.(2007)Ac Biom,3,1007-1018;
79. OSAKADA K. & Shiomi M.(2006)Int J MachTools Man,46,1188-1193;
80. KRUTH MERCELIS J.P.et al.(2005)Rap Prot J 11/1,26-36;
81. BERTOL L.S. et al.(2010)Mat Des,31,3982-3988;

82. PATTANAYAK D.K. et al.(2011) *Ac Biom*, 7,1398-1406;
83. ABE F. et al.(2001) *J Mat Proc Tech*,111/1-3,210-213;
84. DARŁAK P. & Dudek P.(2004), *Odl: Nauka i praktyka* 1,3-17;
85. KRUTH J.P. et al. (2004)*J Mat Proc Tech* 149/1-3,616-622;
86. LETHAUS B. et al.(2012)*J Cr-Max-Fac Sur*,40/1,43-46;
87. LIAO Y.S. et al.(2006) *Int J Adv Man Tech*, 27/7-8,703-707;
88. MANAKARI V. et al.(2017),*Metals*,7,2-35;
89. LEONG K.F. et al. (2003) *Biomater* 24, 2363-2378;
90. NAIR L.S. & Laurencin C.T. (2006) *Adv Bioch Eng Biot* 102, 47-90;
91. VELEMA J. & Kaplan D. (2006) *Adv Bioch Eng, Biot* 102, 187-238;
92. LICHTÉ P. et al. (2011) *Injury* 42, 569-573;
93. NOWOSIELSKI R. et al. (2013) *J Achiev Mat Manuf Eng* 61, 367-374;
94. XUE W. et al. (2009) *J Biomed Mat Res B* 91,831-838;
95. LASCHKE M.W. et al. (2010) *Acta Biomater* 6, 2020-2027;
96. BANERJEE S.S. et al. (2010) *Acta Biomater* 6, 4167-4174;
97. PAPANIMITROPOULOS A. et al. (2007) *Biotechnol Bioeng* 98, 271-281;
98. NAITO H. et al. (2011) *Tissue Eng A* 17, 2321-2329;
99. BOSE S. & Tarafder S. (2012) *Acta Biomater* 8, 1401-1421;
100. VERRON E. et al. (2010) *Drug Disc Today* 15, 547-552;
101. KIMELMAN-BLEICH N. et al. (2010) *Mol Ther* 19, 53-59;
102. KEENEY M. et al. (2010) *Biomater* 31, 2893-2902;
103. TARA M.A. et al.(2011)*In J Prosth*,24,46-48;
104. QUANTE K. et al.(2008)*Dent Mat*,24,1311-1315;
105. ŚPIEWAK R. & Piętowska J.(2006)*Alerg Im*,3/34,5862;
106. UTER W. et al.(2005)*The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 first results of the European Surveillance System on Contact Allergies, Contact Dermatitis* 53,136145;
107. ŚPIEWAK R.(2002)*Allerg*,25,374381;
108. OBTUŁOWICZ K. et al. (2001) *Przegl Lek*,58/5, 2427;
109. ANTOSZCZYK G. & Obtulowicz K.(2005)*Post Derm Alerg*,22,2936;
110. ŚPIEWAK R. & Brewczyński P.Z.(1993) *Pol Tyg Lek*, 48/28-30,651652;
111. RAHILLY G. & Price N.(2003)*J Orth*,30,171174;

112. EU PARLIAMENT & Council (1994) Directive 94/27/EC of 30 June 1994 amending for the 12th time Directive 76/769/EEC... Of J L 188, 22.07.1994, 12;
113. ROZPORZĄDZENIE Ministra gospodarki i pracy z dnia 5 lipca 2004 r. Dz U(2006), 127, poz. 887;
114. USTAWA z dnia 9 stycznia 2009 r. Dz U(2009) nr 20, poz. 106;
115. KOUTSOUKIS T. et al.(2015) J Prosth,24,303–312 C;
116. OYAGUE R.C. et al.(2012) J Dent,40,123-130;
117. UCAR Y. et al.(2009) J Prosthet Dent,102,253-259;
118. CASTILLO-DE-OYAGUE R. et al.(2012) Med Oral Patol Oral Cir Bucal,17,610-617;
119. CASTILLO-OYAGUE R. et al.(2013) J Dent,41,90-96;
120. OYAGUE R.C. et al.(2012) Odontol,100,249-253;
121. ORTORP A. et al.(2011) Dent Mat,27,356-363;
122. KIM K.B. et al.(2013) J Adv Prosth,5,179-186;
123. MARCINIAK J.(2002) Biomateriały, Wyd Pol Śl, Gliwice;
124. GÓRNY Z.(2008) Odlewnicze stopy kobaltu, Inst Odł, Kraków;
125. KLIMEK L. & Zimmer D.(2015) Now Tech Dent,6,26-30;
126. SUROWSKA B. et al.(2011) Post Nauki I Tech,11,81-88;
127. LUCCHETTI M.C. et al.(2015) J Prosth Dent,114/4,602-608;
128. KACPRZYK B. et al.(2013) Arch Found Eng,13/3,47-50;
129. SOKOŁOWSKI J. et al.(2014) J Stom,67/1,28;
130. LIU Y. et al.(2016) Ac Mat,113,56–67;
131. CHALLIS V.J. et al.(2014) Mat Des,63,783–788;
132. LIU Y. et al.(2015) Mat Sc. Eng A,642,268–278;
133. ATTAR H. et al.(2015) Mat Sc. Eng A,625,350–356;
134. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2015) Pat Appl P 414423 19.10.2015;
135. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2015) Pat Appl P 414424 19.10.2015;
136. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2015) Pat Appl P 414723 9.11.2015;
137. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2015) Pat Appl P 411689 23.03.2015;197.
138. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2014) Pat Appl P 410452 08.12.2014;
139. DOBRZAŃSKI L.A. et al.(2016) Gold Med Int Exh Tech In Pat Inv INVENT ARENA, Trinec,16-18.06.2016;

140. DOBRZAŃSKI L.A. et al.(2016) Gold Med In Int Prop Net For (IIPNF) Lead In Award In Int Pr Inv Inn Tech Exp IPITEX Bangkok 2-6.02.2016;
141. DOBRZAŃSKI L.A. et al.(2015)Gold Med 9th In War Inv Show IWIS Warsaw,12-14.10.2015;
142. DOBRZAŃSKI L.A. et al.(2015) Semi Grand Prize Gl Inv Inn Exh Innova Cities Lat-Am, ICLA, Foz do Iguaçu,10-12.12.2015;
143. GEHRMANN R. et al.(2005)Mat Sc Eng A,395,338–349;
144. KULEKCI M.K.(2008)Int J Adv Man Tech,39,851-865;
145. BETTLES C.J.(2008)J Mat Eng Perf,17,297–301;
146. BALLA V.K. et al. (2010) Ac Biom,6, 3349-3359;
147. DAS K. et al. (2008) Scr Mat,59, 822-825;
148. YUN Y. et al. (2009) Mat Today 12, 22-32;
149. CHAI Y.C.et al.(2012)Biomat,33,4044-4058;
150. MARKWARDT J. et al.(2014)J Biomed Mat Res A,102,1422-1430;
151. PATTANAYAK D.K.et al.(2011)Ac Biom,7,1398-1406;
152. VAN BAEL S. et al.(2012)Ac Biom,8,2824-2834;
153. BANDYOPADHYAY A.et al.(2010)Ac Biom,6,1640-1648;
154. KLIMAS J. et al.(2016)Arch Mat Sc Eng,78/1,10-16;
155. KIRMANIDOU Y. et al.(2016)BioMed Res In,art.no.2908570;
156. ELIAS C. et al.(2008)JOM,60/3,46-49;
157. PARCHALSKAKOWALIK M. & Klimek L.(2013)Inż Mat,34/5,526-529;
158. DOBRZAŃSKA-DANIKIEWICZ A.D. et al.(2015)Arch Mat Sc Eng,76/2,150-156;
159. BURNAT B. et al.(2014)Arch Found Eng,14/3,11-16;
160. MAJKOWSKA B. et al.(2015)Arch Met Mat,60/2,755-758;
161. DOBRZAŃSKI L.A. et al(2015)J Ach Mat Man Eng,71/2,53-59;
162. DOBRZAŃSKI L.A. et al.(2015)Arch Mat Sc Eng,75/1,5-11;
163. KLIMAS J. et al.(2016)Arch Mat Sc Eng,77/2,65-71;
164. JEDYNAK B. & Mierzwińska-Nastalska E. (2013)Dent For,41/1,75-78;
165. DOBRZAŃSKI L.B.(2017)PhD in progress, AGH,Kraków;
166. EMSLEY J.(2001) Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements, Oxford University Press, Oxford;
167. HONG J. et al.(1999)Thromb Haem,82/1,58-64;

168. ZIĘTY A. & Lachowicz M.(2014)Akt Prob Biom,8,187-192;
169. OKAZAKI Y. et al.(1966)Mat Sc Eng A, 213,138-147;
170. SEMLITSCH M.F.et al.(1992)Biomat,13/11,781-788;
171. MICHALIK R. et al.(1998)Inż Mat,19/2,53-56;
172. OLIVEIRA V. et al.(1998)Braz J Chem Eng,15/4;
173. AL-MOBARAK N.A.et al.(2011)In J El-chem Sc,6,2031-2042;
174. DĄBROWSKI R. et al.(2016)Ac Bio-Optt Inf Med Inż Biom,22/3,130-137;
175. BOEHLERT C.J.et al.(2008)Mat Sc Eng C,28/3,323-330;
176. WALKOWIAK-PRZYBYŁO W.et al.(2012)J Biom Mat Res Part A,100/3,768-775;
177. VENKATARMAN B.V. & Sudha S.(2005)As J Exp Sc,19/2,127-134;
178. NGWA H.A. et al.(2009)Tox Appl Pharm,240/2,273-285;
179. WILLIAMS D.F.(2008) Biomate,29/20,2941-2953;
180. STEINEMANN S.G. (1996)Injury,27/Suppl 3,SC16-22;
181. BRAEM A. et al.(2014)Ac Biomate,10,986-995;
182. ABDEL-HADY GEPREEL M. & Niinomi M.(2013), J Mech Behav Biom Mat, 20, 407-415;
183. KHAN M.A. et al. (1999) Biomate, 20/7,631-637;
184. PASZENDA Z. et al.(2010)J Ach Mat Man Eng,38/1,24-32;
185. HONG J. et al.(1999)Thromb Haem,82/1,58-64;
186. CHLEBUS E. et al. (2011)Mat Char,62,488-495;
187. MARCU T. et al.(2012)Pow Met,55,309-314;
188. SZYMCZYK P. et al.(2013) Ac Bioeng Biomech,15,69-76;
189. OKRÓJ W. et al.(2005)Inż Biomate,8/43-44,13-16;
190. TANAKA Y. et al.(2009)J Art Org, 12/3,182-186;
191. HARRIS L.G.et al.(2007)J Mat Sc: Mat in Med,18/6,1151-1156;
192. ZHANG L.C.et al.(2011)Scr Ma,65,21-24;
193. HSU H.C.et al.(2013) Mat Des,47,21-26;
194. YAO Y.et al.(2014)J Al Comp,583,43-47;
195. ZHURAVLEVA K.et al.(2013)Mat,6,5700-5712;
196. WITTE F. et al. (2007) J Biomed Mat Res A 81(3), 757-765;
197. BRAR H.S. et al.(2009)Jom,61,31-34;
198. KIRKLAND N.(2012)Cor Eng Sc Tech,47,322-328;

199. WALKER J. et al.(2014)*J Biom Mat Res B: Appl Biom*,102B,6,1316-1331;
200. ALVAREZ-LOPEZ M. et al.(2010)*Ac Biomat*,6,1763–1771;
201. WONG H.M. et al.(2010) *Biomat*, 31, 2084–2096;
202. LIU C. et al.(2007)*Mat Sc Eng A*,456,350–357;
203. VOJTECH D.et al.(2011)*Ac Biomat*,7,3515–3522;
204. WITTE F.et al.(2008)*Curr Opin Sol St Mat Sc*,12,63–72;
205. WAN Y.Z.et al.(2008)*Mat Des*,29,2034–2037;
206. GU X. et al.(2009)*Biomat*,30,484–498;
207. FLATEN T.(1990)*Env Geochem Health*,12,152–167;
208. WILLS M. & Savory J. (2001)*Lancet*,2,29–34;
209. FLATEN T.(2001)*Brain Res Bull*,55,187–196;
210. PINTO R, et al.(2011) *Electrochim Ac*,56,1535–1545;
211. JOHNSON I. et al.(2011)*J Biomed Mat Res A*,477–485;
212. HALEY T. (1965)*J Pharm Sc*,54,663–670;
213. ZARTNER P. et al.(2005)*Cath Card Interv*,66,590–594;
214. DRYNDA A. et al.(2008)*J Biomed Mat Res A*,91,360– 369;
215. BRUCE D. et al.(1963)*Toxic Appl Pharmac*,5,750–759;
216. GUPTA, M. & Meenashisundaram G.K. (2015)*Insight into Designing Biocompatible Magnesium Alloys and Composites: Processing, Mechanical and Corrosion Characteristics*; Springer: New York,1-109;
217. C. NG et al.(2010) *Virt Phys Prot*,5,13–19;
218. SAVALANI M. et al.(2006) *J Eng. Man*,220,171–182;
219. NG C. et al.(2011)*Appl. Surf. Sc*,257,7447–7454;
220. PONADER S. et al.(2010)*J Biomed Mat Res A*,92,56–62;
221. ZHANG E. et al.(2009)*Mat Sc Eng C*,29,987–993;
222. XU L. et al.(2008)*J Mat Sc Mat Med*,19,1017–1025;
223. SONG G.L. & Atrens A.(1999)*Adv Eng Mat*,1,11–33;
224. KOH J. & Choi D.(1994) *Neurosc*,60,1049–1057;
225. WALKER J.et al.(1989)*Chem Biol Interact*,69,279–291;
226. ALVAREZ K. & Nakajima H.(2009)*Mat*,2,790–832;
227. XIN Y et al.(2011)*Ac Biomat*,7,1452–1459;
228. RETTIG R. & Virtanen S.(2008)*J Biomed Mat. Res. A*,85,167–175;

229. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2015) Arch Met Mat 60, 1065-1070;
230. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2015) Arch Met Mat 60, 2039-2045;
231. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2017) in: Powder Metallurgy, InTech, Rijeka;
232. KAROLUK M. et al. (2014) XI Konf. Nauk. im. Prof. D. Tejszerskiej, Ustroń, 53-54;
233. MAZZOLI A. (2013) Med Biol Eng Comput 51, 245-256;
234. WILLIAMS J.M. et al. (2005) Biomater 26, 4817-4827;
235. TAN K.H. et al. (2005) Biomed Mater Eng 15, 113-124;
236. SHUAI C. et al. (2011) Nanotechnol 22, 285703;
237. WIRIA F.E. et al. (2007) Acta Biomater 3, 1-12;
238. CHUA C.K. et al. (2004) J Mater Sci Mater Med 15, 1113-1121;
239. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2010) J Achiev Mat Manuf Eng 43, 782-789;
240. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2011) J Achiev Mat Manuf Eng 46, 18-24;
241. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2011) J Achiev Mat Manuf Eng 49, 550-565;
242. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2009-2011) Project ESOPHAGUS N507 422136;
243. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2009-2012) Project FORSURF UDA-POIG.01.01.01-00.23/08-00;
244. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2010-2013) Project CADENT N507 438539;
245. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2013-2016) Project NANOCOPOR UMO-2012/07/B/ST8/04070;
246. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2013-2016) Project BIOLASIN UMO-2013/08/M/ST8/00818;
247. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2013), J Achiev Mat Manuf Eng 60, 66-75;
248. DOBRZAŃSKI L.A.(2017) Metale i ich stopy,; Open Access Library VII(2), 1-982;
249. DOBRZAŃSKI L.A. et al. (2015) Pat Appl P 417552 13.06.2016;
250. DOBRZAŃSKI L.A. & Dobrzańska-Danikiewicz A.D. (2013) Kształtowanie struktury i własności powierzchni materiałów inżynierskich, Gliwice, Wyd. Pol. Śl.;
251. DOBRZAŃSKADANIKIEWICZ A.D.(2013) Open Access Library 8, 1-823;
252. NOWACKI J. et al. (2012) Open Access Library 11, 1-150;
253. NOWAK A.J. et al. (2013) Arch Mat Sc Eng 64, 198-204;
254. STEFAŃSKI T. et al. (2013) Arch Mat Sc Eng 64, 175-181;
255. CHLADEK G. et al.: (2013) Arch Mat Sc Eng 63, 75-86;
256. CHLADEK G. et al.: (2013a) Arch Mat Sc Eng 62, 5-14;

257. KRÓL M. et al. (2013) Arch Mat Sc Eng 60, 87-92;
258. REIMANN Ł. & Dobrzański L.A. (2013) Arch Mat Sc Eng 60, 5-12;
259. DOBRZAŃSKI L.A. & Reimann Ł. (2012) J Achiev Mat Manuf Eng 55(2), 469-476;
260. KOŁODZIEJCZYK M. et al. (2013) TERMIS, Istanbul, 100;
261. NOGA M. et al.: (2013a) TERMIS, Istanbul, 733;
262. WOJAK-CWIK I.M. et al. (2013) J Biomed Mat Res A 101, 3109-3122;
263. RUMIŃSKI S. et al.: (2013) E-MRS Fall Meeting, Warsaw;
264. RUMIŃSKI S. et al.: (2013) TERMIS, Istanbul, 287;
265. RZESZUTKO L. et al. (2014) Kardiol Pol, doi:10.5603/KP.a2014.0147;
266. STODOLAK-ZYCH E. et al. (2012) Acta Phys Pol A 121, 518-521;
267. BŁAŻEWICZ M.T. et al. (2009-2012) Project N N507 463537;

**DEPARTMENT OF APPLIED MATERIALS SCIENCE AND MATERIALS ENGINEERING
OF THE LVIV POLYTECHNIC NATIONAL UNIVERSITY IN LVIV, UKRAINE**

and

THE WORLD ACADEMY OF MATERIALS AND MANUFACTURING ENGINEERING,
would like to invite to

Autumnal Ukrainian-Polish Materials Engineering Days

AUPMED'17

International Scientific Symposium

**which will be organised in Lviv, Ukraine
28th-29th November 2017**

LANGUAGES

Ukrainian, Polish, English

PUBLICATION

AUPMED'17 Symposium delegates are invited to prepare papers which will be published after peer reviews worked out by experts invited by the Symposium Organisers and after the choice made by the Organisers in Worldwide Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering by the International OCSCO World Press, Gliwice – Campinas – Portland – Madrid – Daejeon – Brisbane – Cairo

ADDRESS OF THE SYMPOSIUM

Department of Applied Materials Science and Materials Engineering
of the Lviv Polytechnic National University in Lviv, Ukraine
Lviv, Ukraine, 5 Ustyianovych str., Building 10, Room 28a

E-mail: pmom.dept@lpnu.ua



ASKLEPIOS

ul. Jana III Sobieskiego 12/1
44-100 Gliwice

biuro@centrumasklepios.pl

tel. 570 470 000

Centrum Badawczo-Projektowo-Produkcyjne Inżynierii Medycznej i Stomatologicznej

Centrum Badawczo-Rozwojowe

Centrum Naukowe

Centrum Inżynierii Stomatologicznej



ISSN 2083-5191

ISBN 978-83-63553-48-7