

## TENDINTE NOI IN DEZVOLTAREA ALIAJELOR BIOCOMPATIBILE PE BAZA DE TITAN- STUDIU BIBLIOGRAFIC

### NEW TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF TITAN-BASED BIOCOMPATIBLE ALLOYS

IUGA Ana-Cristina

Facultatea de Inginerie Industrială și Robotica, Specializarea: TCM, Anul de studii: III,  
e-mail: iugaanacristina@gmail.com

Conducător științific: Prof. dr. ing. **Alexandra BANU**

*ABSTRACT: Metallic biomaterials are used in various applications in the most important medical fields, such as orthopedics, dentistry and cardiovascular surgery. The main metallic biomaterials used in the human body are stainless steels, cobalt-based alloys (Co) and titanium-based alloys (Ti). Titanium and its alloys are of greater interest in medical applications because they have the necessary characteristics for implant materials, namely, good mechanical properties (modulus of elasticity lower than stainless steel alloys or CoCr alloys, fatigue strength, high strength to corrosion), high biocompatibility. The aim of this essay is to describe and compare the main characteristics (mechanical properties, corrosion resistance and biocompatibility) for the latest research on non-toxic titanium alloy biomaterials used in various medical applications.*

*KEY WORDS: titanium alloys, biomaterials, mechanical properties, corrosion resistance*

#### 1. Introducere

Materialele pentru aplicații medicale trebuie să aibă, într-o primă aproximație, două proprietăți globale fundamentale (fiecare dintre acestea fiind definite prin indicatori specifici), să garanteze siguranța pacienților și să aibă proprietăți mecanice corespunzătoare solicitărilor la care este supus organul reconstruit. Prima caracteristică, exprimată global prin biocompatibilitate, este determinată de compoziția chimică a materialului în timp ce proprietățile mecanice sunt determinate în special de istoria termomecanică a materialului și de tehnologia de prelucrare. Între aceste două caracteristici majore se găsește o a treia, care le influențează pe fiecare dintre ele, și anume comportarea la coroziune în biofluide. Astfel, dacă materialul se corodează trimite în organism ioni metalici toxici și în același timp implantul se degradează fizic, pierzându-și proprietățile mecanice.

Biocompatibilitatea unui material se definește prin toxicitatea acestuia, prin eventualele efecte cancerigene și sensibilitatea materialului la eliberarea de ioni în biofluide. Toate aceste posibile efecte adverse trebuie să fie cuantificate, adică trebuie să fie definite valorile de risc pentru a asigura succesul oricărei intervenții chirurgicale reconstructive. Dintre aliajele metalice cel mai frecvent utilizate în aplicații medicale *in vitro* sau *in vivo* sunt aliajele de titan, aliajele cobalt crom și oțelurile inoxidabile înalt aliate. Numeroasele studii de biocompatibilitate efectuate *in vitro*, dar și analizele clinice desfășurate de-a lungul timpului [1-3] au evidențiat faptul că atât oțelurile inoxidabile cât și aliajele CoCr sunt predispuse la coroziune, eliberând ioni metalici în corp, ioni care pot cauza reacții adverse. Ca urmare, eforturile cercetătorilor sunt focalizate în ultimii ani pe promovarea unor aliaje pe bază de titan, astfel formulate încât să combine proprietățile mecanice optime, de regulă apropiate de ale țesutului biologic pe care îl înlocuiesc, cu non toxicitate ridicată.

Domeniile medicale care utilizează din ce în ce mai mult materiale metalice pentru diferite aplicații sunt, chirurgia ortopedică, cardiologia și ortodonția, fiecare tip de aplicație impunând cerințe specifice aliajului utilizat.

Conform studiilor efectuate [4], implanturile dentare au fost clasificate, în funcție de procesele biochimice care au loc la interfața implant țesut viu, în: implanturi oseointegrate, mini-implanturi pentru ancorare ortodontică și implanturi pentru reconstrucția sau înlocuirea osului zigomatic [5]. Fiecare tip de implant are nevoie de proprietăți mecanice diferite fiind supuse unor solicitări diferite, dar în toate cazurile non toxicitatea și cantitatea de ioni dizolvați trebuie să fie minime. Implanturile dentare din titan au devenit tipul de implant cel mai acceptat și utilizat cu succes, datorită capacității sale excepționale de oseointegrare.

În chirurgia cardiovasculară, aliajele pe baza de titan sunt utilizate în mod obișnuit sub forma de stenturi metalice (NiTi), proteze cu valve cardiace și inimi artificiale. Cel mai des utilizat material este nitinolul (50at% Ti+50at% Ni), sub forma de stenturi autoexpandabile, un aliaj cu memoria formei care își păstrează forma, dimensiunile și configurația.

Domeniul în care titanul este utilizat pe scară largă este chirurgia ortopedică. Exemple de aplicații ortopedice includ articulațiile artificiale ale șoldului, articulații artificiale ale genunchiului, plăci osoase, șuruburi pentru fixarea fracturilor, bare, tije, sarme, coaste extensibile, înlocuire de degete de la mâini și picioare, proteze maxilo-faciale [6-8]. În momentul de față aliajele de titan cele mai utilizate sunt titanul pur CP-Ti și aliajele Ti-6Al-4V sau Ti-6Al-7Nb în cazul în care sunt necesare implanturi ca plăci osoase, șuruburi sau fire. Deși aliajele de titan prezintă proprietăți excelente în comparație cu alte materiale de implant precum aliajele pe bază de cobalt sau oțelurile inoxidabile, există și dezavantaje. În ultimii ani este intens discutată prezența elementelor tipice de aliere în aliajele de titan, adică vanadiu și aluminiu din cauza efectelor negative potențiale asupra sănătății. Chiar dacă nu sunt încă studii clinice relevante care au investigat absorbția aluminiului din implanturi, în special pentru cele utilizate mai mult timp, lumea medicală atrage atenția asupra faptului că prezența aluminiului în astfel de implanturi și transferul de aluminiu în corpul uman poate fi o problemă posibilă [9-10].

Este de asemenea bine cunoscut faptul că vanadiul, ionii și oxizii săi sunt citotoxici [11]. Chiar dacă cantitatea totală de vanadiu în Ti-6Al-4V este de doar 4%, după anumite tratamente termomecanice efectuate în scopul realizării unei structuri cu proprietăți mecanice apropiate de cele ale țesutului osos (faza  $\beta$ ) conținutul de vanadiu, element de aliere beta stabilizator, poate crește local până la concentrații mai mari de 10%. În consecință, stratul de oxid format deasupra fazei  $\beta$  (îmbogățit cu vanadiu) este eterogen, compus din oxizi de titan, de tip rutil ( $\text{TiO}_2$ ) și oxizi de vanadiu,  $\text{V}_2\text{O}_5$ . Analizele efectuate pe implanturile Ti-6Al-4V au demonstrat că  $\text{V}_2\text{O}_5$  a fost extras dintr-un strat pasiv eterogen care s-a depus în țesutul înconjurător [12] provocând reacții alergice și inflamatorii, care pot duce la respingerea implantului.

## 2. Stadiul actual al cercetărilor în domeniul promovării aliajelor de titan fără Al și V

Din datele prezentate în literatura de specialitate [13] pentru stabilirea unor compozitii de aliaje de titan cercetătorii au analizat influența elementelor de aliere asupra citotoxicității, a proprietăților de comportare la coroziune în medii biologice și a proprietăților mecanice.

Elementele de aliere din aliajele de titan contribuie la o gamă largă de proprietăți microstructurale și mecanice. Astfel, elementele de aliere sunt împărțite în trei categorii: stabilizatoare ale fazei  $\alpha$ : C, N, O, Al; stabilizatoare ale fazei  $\beta$ : V, Nb, Mo, Ta, Fe, Mn, Cr, Co, W, Ni, Cu, Si, H<sub>2</sub> și elemente neutre: Zr, Sn, Hf, Ge, Th.

Conform studiilor recente, începând cu anul 1990, aliajele din titan au fost studiate și îmbunătățite cu diverse elemente de aliere. Autorii au corelat valorile caracteristicilor mecanice cu rezultate difracției cu raze X și au subliniat faptul că un modul de elasticitate redus, apropiat ca valoare de cel al țesutului osos necesar unui implant, au numai aliajele de titan monofazice de tip  $\beta$ .

În momentul de față sunt cunoscute o multitudine de aliaje de titan pentru diferite aplicații: Ti-Al, Ti-Al-Sn, Ti-Al-Zr, Ti-Al-Sn-Cu, Ti-Cu-Zr (faza  $\alpha$ ), Ti-Al-Mn, Ti-Al-V, Ti-Al-Mo, Ti-Al-Mo-V, Ti-AlMo-Cr (faza  $\alpha+\beta$ ), Ti-Mo, Ti-Nb, Ti-Ta, Ti-Zr, Ti-ZrNb, Ti-Sn-Nb, Ti-Nb-Ta-Zr (faza $\beta$ ), Ti-Mo-Si, Ti-MoZr-Ta, Ti-Al-Zr, Ti-Al-Sn-Cu, Ti-Cu-Zr (faza $\alpha$ ), Ti-AlMn, Ti-Al-V,

Ti-Al-Mo, Ti-Al-Mo-V, Ti-Mo, Ti-Nb, Ti-Ti, TiZr, Ti-Zr-Nb, Ti-Sn-Nb , Ti-Mo-Si ( faza  $\beta$ ), Ti-Mo-Zr-Ta (faza  $\beta$ ). Pentru aplicații medicale se selectează compoziții chimice care să asigure o structură monofazică  $\beta$ , să fie non toxice, să fie stabile din punct de vedere al coroziunii, să fie prelucrabile în condiții economice.

## 2.1. Analiza toxicității elementelor de aliere

În funcție de reacția țesutului în contact cu implantul, Heimke și colaboratorii [14] au clasificat materialele pentru implanturile ortopedice în trei categorii: material biotolerant, prezintă osteogeneza îndepărtată (formarea țesutului osos are loc cu contact indirect cu materialul), material bioinert, prezintă osteogeneza de contact (formarea osului cu contact direct cu materialul) și material bioactiv, arătând osteogeneza lipită (formarea osului cu legătură chimică sau biologică cu materialul). Biocompatibilitatea acestor aliaje este influențată de elementele de aliere. În Tabelul 1 sunt prezentate principalele elemente de aliere ale titanului și influența acestora asupra biocompatibilității.

**Tabel 1. Analiza critică a aspectelor biologice ale principalelor elemente de aliere a titanului [15-16]**

Element chimic	Aspecte biologice
Molibden	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Corpul uman conține aproximativ 0.07 molibden</li> <li>➤ Este un element esențial pentru numărul important de enzime a metabolismului celular</li> <li>➤ Este mai puțin toxic față de alte metale (Co, Cr și Ni)</li> </ul>
Tantal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Are o excelentă rezistență la coroziune într-un număr mare de acizi; rezistența la coroziune a tantalului este aproximativ la fel cu cea a sticlei</li> <li>➤ Este un element non-toxic și cel mai biocompatibil în corp din toate metalele utilizate pentru dispozitivele implantabile</li> </ul>
Zirconiu	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Este regăsit în corp în medie 1 mg</li> <li>➤ Zirconiu are o biocompatibilitate ridicată în corp dintre toate metalele și compușii zirconului au o toxicitate scăzută</li> </ul>
Aluminiul	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prezintă o toxicitate acută în cantități foarte mari</li> <li>➤ Multe studii arată că expunerea excesivă la aluminiu poate crește riscul cancerului mamar și alte afecțiuni neurologice ca boala Alzheimer</li> </ul>
Niobiu	Un studiu recent arată ca cercetătorii au găsit ca ionii de niobiu sunt cei mai toxici, împreună cu cobaltul, capabil să inducă deteriorarea AND-ului și poate cauza moartea celulelor imune. Acest element trebuie tratat cu grijă, în special când este utilizat cu alte elemente de aliere

În urma acestor tipuri de analize o direcție de dezvoltare a aliajelor de titan pentru aplicații medicale este reprezentată de grupa TiZrMo.

În lucrarea sa "J. of Alloys and Compounds" [14] Diego Correa a arătat faptul că nivelurile de citotoxicitate ale aliajelor Ti-15Zr-xMo, se situează într-un interval tolerabil, așa cum este prezentat și în Figura 1.

Din în figura 1 rezultă faptul că molibdenul nu este toxic, nivelul citotoxicității se menține relativ constant prin creșterea concentrației de molibden de la 2,5% până la 20%. Mai mult, adaosul de molibden în aliajul Ti cu 15% Zr scade ușor citotoxicitatea acestuia. Un aspect deosebit de important al implanturilor pe bază de titan constă în stabilitatea lor dimensională datorată pasivării suprafeței prin formarea unui film de oxid de titan, iar consolidarea acestui film prin oxidare electrochimică îmbunătățește comportarea acestora. Prin oxidare electrochimică, în anumite condiții precis controlate pe suprafața probelor de titan și aliaje de titan, pot fi crescute straturi de nanotuburi de oxid de titan.

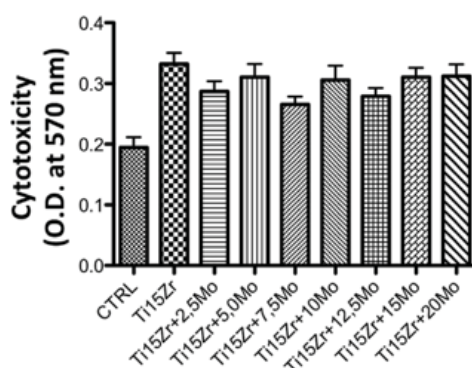


Fig. 1. Rezultatul testului citotoxic pentru aliajele Ti-15Zr-Mo

Conform standardului ASTM F756-00 un indice hemolytic (sau procentul de hemoliza calculat ca raportul dintre plasma fără hemoglobină și concentrația totală de hemoglobină plasmatică) sub 2 evidențiază că materialul este non-hemolitic, adică nu provoacă distrugerea celulelor roșii din sânge. Rezultatele obținute conform ASTM F756-00 la testul de hemoliza au arătat valoarea indicelui hemolitic de 0.30 (0.08) a aliajului Ti13Nb13Zr înainte de oxidarea electrochimică și 0.00 după creșterea anodică de nanotuburi cu un singur perete (SWNT) pe suprafața aliajului. Acest lucru demonstrează că modificarea suprafeței elimină complet procesul de hemoliză și asigură o hemocompatibilitate excelentă a aliajului poros Ti13Nb13Zr cu SWNT. Grupul de aliaje Ti-Mo au o rezistență la coroziune superioară datorită unui film de dioxid de titan subțire, compact și extrem de stabil care se formează în câteva secunde după contactul cu mediul.

## 2.2. Proprietățile mecanice ale aliajelor de titan $\beta$ fără Al și V obținute prin fabricare aditivă

Tendențele actuale în domeniul fabricării implanturilor medicale le constituie fabricarea aditivă, monitorizarea proprietăților mecanice fiind cea mai eficientă metodă pentru stabilirea parametrilor de fabricare și în special temperatura și timpul de topire. Astfel, pentru aliajul Ti-12Mo, Xu V și colaboratorii urmărind evoluția densității, durității și tracțiunii în funcție de temperatura de sinterizare au obținut rezultate care au condus la stabilirea condițiilor de fabricare. Așa cum se observă în fig 2 duritatea, rezistența la tracțiune și elongația cresc odată cu creșterea temperaturii înainte de a ajunge la 1400°C și ulterior scad ușor. Modulul de elasticitate crește similar cu creșterea temperaturii de sinterizare, dar este stabilizat la aproximativ  $73.2 \pm 5.1$  GPa când este sinterizat la, sau peste, 1400°C. Temperatura optimă de sinterizare este 1400°C, ceea ce a dus la proprietăți la tracțiune bune.

De asemenea, alte studii au arătat că aliajele pe baza de Ti-Mo cu diferite elemente de aliere prezintă proprietăți mecanice superioare, precum rezistența la tracțiune ridicată și un modul de elasticitate mult mai scăzut, apropiat de cel al osului uman, comparativ cu alte biomateriale. Valorile modulului de elasticitate longitudinal al aliajelor Ti-Mo în comparație cu cele clasice sunt prezentate în Figura 3.

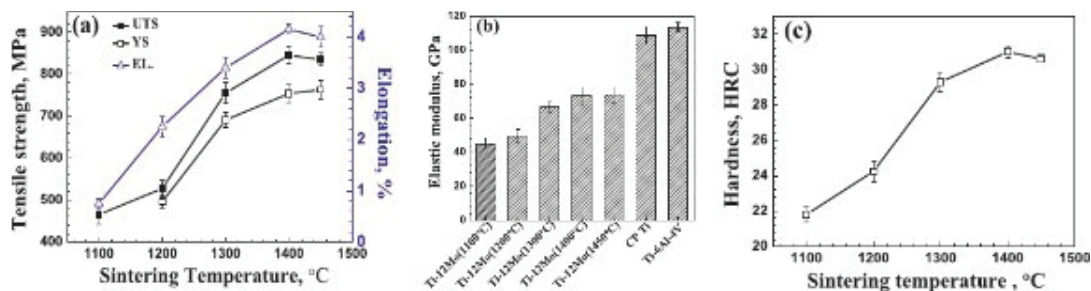


Fig. 2. Proprietățile mecanice ale epruvetelor din aliaj Ti-12Mo fabricate cu MIM la diferite temperaturi de sinterizare (timp de menținere 2 ore) (a) proprietățile la tracțiune; (b) modulul de elasticitate; (c) duritate [16]

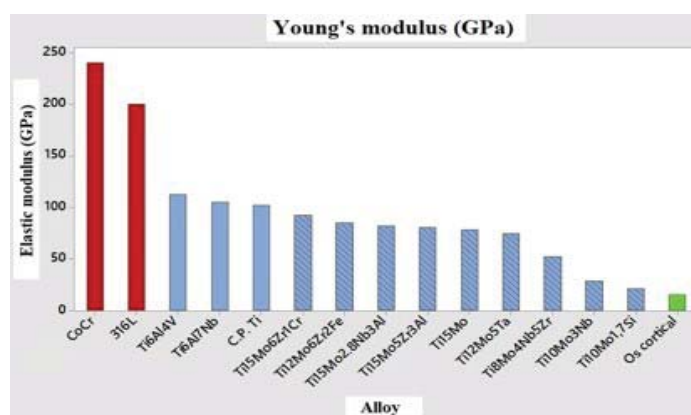


Fig. 3. Valorile modulului de elasticitate pentru diferite aliaje din titan [19]

Aliajele de tip  $\beta$  au valori mult mai mici ale modulului de elasticitate longitudinal în comparație cu aliajele  $\alpha$  sau  $\alpha+\beta$ , motiv pentru care cercetarea și dezvoltarea lor reprezintă o prioritate pentru cercetatori. D.R.N Correa a studiat proprietățile mecanice (densitatea, duritatea și modulul lui Young) al aliajului Ti-15Zr-Mo și a găsit, în cazul acestui aliaj, o compatibilitate mecanică excelentă pentru utilizarea sa în implantologia biomedicală. În cazul implanturilor de osteosinteză, cerințele referitoare la proprietățile mecanice sunt mai puțin stricte în comparație cu implanturile permanente, deoarece plăcile osoase, șuruburile și firele trebuie să poarte sarcini numai până când oasele sunt recuperate complet. În cazul implanturilor pe termen lung, devine foarte importantă rezistența la oboseală și așa cum se observă în tabelul 2, titanul pur are cea mai scăzută rezistență la oboseală, motiv pentru care pentru implanturi permanente se utilizează aliajele de titan.

**Tabel 2. Comparație a rezistenței la oboseală a diferitelor aliaje de titan, după același număr de cicluri încărcare-descărcare**

Tip implant	Rezistența la oboseală [MPa]
Titan pur (CP-titan)	430
Ti-6Al-4V	500
Ti-6Al-7Nb	500-600
Ti-5Al-2.5Fe	580
Ti-13Nb-13Zr	500
Ti-12Mo-6Zr-2Fe	520

Se precizează faptul că aliajul Ti-12Mo-6Zr-2Fe fără Al și V poate fi o soluție bună pentru înlocuirea aliajului Ti-6Al-4V utilizat pe scară mare în momentul de față.

### 3. Concluzie

Lucrarea își propune explorarea proprietățile de bază ale aliajelor de titan fără elemente cu toxicitate demonstrată. Începând cu anii 1960, cercetările permanente asupra aliajelor de titan au continuat să modifice compoziția acestora și caracteristicile suprafeței pentru a dezvolta un material care să aibă cea mai bună combinație de proprietăți mecanice și chimice. Totuși CP-Ti și Ti-6Al-4V (ELI) sunt încă cele mai utilizate materiale, chiar dacă au anumite dezavantaje. Au fost dezvoltate implanturile de titan  $\beta$  cu scopul de a scădea modulul Young și de a îmbunătăți rezistența la oboseală chiar dacă nu este încă suficient de aproape de modulul Young al osului. De precizat că materiale cu o valoare foarte mică a modulului Young ( $\sim 55$  GPa), au o rezistență scăzută la uzură. Elementele de aliere precum aluminiu și vanadiu, utilizate pe scară largă în diferite implanturi de titan sunt considerate potențial periculoase. Drept urmare, se depun eforturi pentru producerea de implanturi care prezintă o biocompatibilitate mai bună. De asemenea, se utilizează diferite tratamente de suprafață pentru îmbunătățirea proprietăților, precum rezistența la uzură și la coroziune și lipirea oaselor în cazul implanturilor de titan. Diferite tehnici avansate

de prelucrare urmate de acoperiri și modificări adecvate de suprafață, de exemplu ceșterea nanotuburilor de oxid de titan, sunt utilizate pentru a atinge proprietățile necesare ale implanturilor de titan.

#### 4. Bibliografie

- [1]. Alexandra Banu, Octavian Radovici, Maria Marcu, The Alloying Influence On Corrosion Behaviour Of Chromium Surgical Alloys, *Revue Roumaine De Chimie*, 2008, 53(10), 947–953
- [2]. Markhoff, J., Krogull, M., Schulze, C., Rotsch, C., Hunger, S., Bader, R., Fibroblasts And Macrophages, *Mat.*, 10, No. 52, 2017, P.17.
- [3]. C. Siemers, F. Brunke, K. Saksl, J. Kiese, M. Kohnke, F. Haase, M. Schlemminger, P. Eschenbacher, D. Wolter, H. Sibum, In: Development Of Advanced Titanium Alloys For Aerospace, Medical And Automotive Applications, Proceedings Of The Xxviii International Mineral Processing Congress, Qu\_Ebec City, Canada, September 11–September 15 2016, (Paper No 603), Canadian Institute For Mining, Metallurgy And Petroleum, 2016.
- [4]. Alexandra Banu, O. Radovici, Maria Marcu, Electrochemical Behavior Of Corroding Ni-Cr Dental Alloy In Artificial Saliva, *Roumanian Biotechnological Letters* Vol. 9, No.2, 2004, Pp 1603-1608
- [5]. Luciana Laura Dincă, Alexandra Banu, Aurelian Vișan, Additive Manufacturing In Maxillofacial Reconstruction, *Matec Web Of Conferences* 137, 02001 (2017) Doi: 10.1051/Mateconf/201713702001
- [6]. Scholz, M.S., Blanchfield, J.P., Bloom, L.D., Coburn, B.H., Elkington, M., Fuller, J.D., Gilbert, M.E., Muflahi, S.A., Pernice, M.F., Rae, S.I., Trevarthen, J.A., White, S.C., Weaver, P.M., Bond, I.P, 71, 2011, P. 1791–1803.
- [7]. Bombac, D.M., Brojan, M., Fajfar, P., Kosel, F., Turk, R., *Materials And Geoenvironment*, 54, No.4, 2007, P. 471.
- [8]. Geetha, M., Singh, A.K., Asokamani, R., Gogia, A.K., *Mater. Sci.*, 54, 2009, P. 397.
- [9]. Niinomi, M., Narushima, T., Nakai, M., *Adv. In Met. Biomaterials*; Springer, 2015.
- [10]. Markhoff, J., Krogull, M., Schulze, C., Rotsch, C., Hunger, S., Bader, R., Fibroblasts And Macrophages, *Mat.*, 10, No. 52, 2017, P. 17.
- [11]. Heimke, G., Stock, D. *Orthopedic Ceramic Implants*, 4, 1984, P.19.
- [12]. Gepreel, M.A.H, Niinomi, M., *J. Of The Mec. Behavior Of Bio. Mat.* 20, 2003, P. 407.
- [13]. Minciuna, M.G., Vizureanu, P., Geanta, V., Voiculescu, I., Sandu, A.V., Achitei, D.C., Vitalariu, A.M., *Rev. Chim. (Bucharest)*, 66, 2015, P. 891.
- [14]. Correa, D.R.N., Kuroda, P.A.B., Lourenco, M.L., Fernandes, C.J.C., Buzalaf, M.A.R., Zambuzzi, W.F., Grandini, C.R., *J. Of Alloys And Compounds* 749, 2018, P. 163.
- [15]. Astm 756, *Standard Practice For Assessment Of Hemolytic Properties Of Materials*, Ed. 2017
- [16]. Xu, W., Lu, X., Wang, L.N., Shi, Z.M., Lv, S.M., Qian, M., Qu, X.H., *J. Of The Mec. Behavior Of Bio. Mat.*, 88, 2018, P. 534.