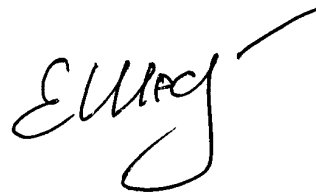


На правах рукописи



Шестериков Евгений Викторович

**МЕТОДЫ И ОБОРУДОВАНИЕ
ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГИБРИДНЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИ СОВМЕСТИМЫХ ПОКРЫТИЙ
НА ИМПЛАНТАТАХ ДЛЯ ХИРУРГИИ**

Специальность 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Специальность 05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата технических наук

Томск – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Национальном исследовательском Томском политехническом университете».

Научный руководитель: **Твердохлебов Сергей Иванович**
кандидат физико-математических наук.

Официальные оппоненты: **Агафонников Виктор Филиппович**
доктор технических наук, профессор кафедры конструирования узлов и деталей радиоэлектронных систем ФГБОУ ВПО «Томского государственного университета систем управления и радиоэлектроники».

Козик Владимир Васильевич
доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии химического факультета ФГБОУ ВПО «Национального исследовательского Томского государственного университета».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук.

Защита состоится 28 декабря 2012 в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.09 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: Россия, 634028, г.Томск, ул. Савиных, 7, ауд. 215 (зал заседаний).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГБОУ ВПО НИ ТПУ, по адресу: 634034, г. Томск, ул. Белинского, 55.

Автореферат разослан «__» ноября 2012 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

Д 212.269.09, к.т.н., доцент

Б.Б. Винокуров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Для лечения костных травм в современной медицине используются имплантаты, изготовленные на основе разрешенных для этих целей материалов (к ним относятся, например, титан, сплавы титана, специальные легированные стали и их сплавы), способных выдерживать значительные механические нагрузки, прикладываемые к костному сегменту в процессе жизнедеятельности организма. Однако при длительном пребывании в организме они корродируют, продукты коррозии в виде ионов металлов диффундируют в прилегающие биоструктуры, вызывая металлоз и воспаление с последующим отторжением имплантата. На успешную остеоинтеграцию имплантата оказывают влияние факторы, связанные со свойствами его поверхности: химический состав, морфология, поверхностная энергия и т.п. Проблема защиты от коррозии и повышения биологической совместимости хирургических имплантатов является актуальной и решается, в основном, в двух направлениях: создание новых конструкционных биоматериалов и модифицирование поверхности традиционных материалов. Разработка новых медицинских материалов требует значительных финансовых и временных затрат, поэтому модифицирование поверхности уже используемых материалов является более решаемой задачей, так как дополнительные исследования необходимо проводить только для определения физико-химических, механических, трибологических и медико-биологических свойств модифицированной поверхности.

В настоящее время многими научными коллективами ведутся разработки перспективных методов модификации поверхности металлических имплантатов с целью предотвращения выхода легирующих компонентов и одновременного увеличения их остеоинтеграции. Эффективным способом формирования на различных металлах и сплавах биоинертных оксидных покрытий, снижающих выход легирующих компонентов, является термическое оксидирование в реактивных газовых средах. Наиболее эффективный способ формирования биоактивного покрытия состоит в нанесении на поверхность имплантатов кальций-фосфатных (КФ) покрытий с помощью различных технологий: плазменное напыление, золь-гель, электрохимическое, электрофорезное, биомиметическое осаждение, микродуговое оксидирование, лазерное нанесение, ионно-лучевое распыление, высокочастотное магнетронное распыление, и др.

При выборе метода модификации поверхности имплантата необходимо учитывать область его применения. Для хирургии требуются имплантаты с тонкими КФ покрытиями, которые не разрушаются в ходе выполнения медицинской технологии и улучшают прочность сцепления имплантата с костной тканью за счет остеоинтеграционных свойств. Перспективным методом формирования беспористых, высокоадгезивных, остеоинтеграционных КФ покрытий является высокочастотное (ВЧ) магнетронное напыление. На данный момент ни одна из применяемых в промышленности технологий не позволяет получать покрытия на имплантатах, удовлетворяющие современным

медико-техническим требованиям (МТТ), в частности, сочетающих в себе биологическую активность, необходимые механические и трибологические характеристики, достаточную коррозионную и износостойкость, высокую адгезионную прочность. Однако при определённом комбинировании существующих технологий, доработке технологических операций и оборудования, например, путем создания гибридного метода формирования биосовместимых покрытий на имплантатах для хирургии, сочетающего в себе термический оксидный слой и высокочастотное магнетронное КФ покрытие, становится возможным удовлетворение МТТ.

Цель работы – разработка методов и оборудования для формирования гибридных биологически совместимых покрытий на имплантатах для хирургии.

Для достижения данной цели в работе были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработать технологию оксидирования поверхности металлических имплантатов с целью улучшения их коррозионной стойкости.
2. Разработать технологию нанесения КФ покрытий, близких по своей структуре к стехиометрическому гидроксипатиту, методом ВЧ магнетронного напыления.
3. Разработать метод формирования гибридных биосовместимых покрытий.
4. Разработать медико-технические требования к гибридным биосовместимым покрытиям на имплантатах.
5. Исследовать влияние режимов формирования гибридных покрытий на их физико-химические, механические и трибологические свойства.
6. Разработать и изготовить опытные имплантаты для хирургии с гибридным покрытием.
7. Провести медико-биологические испытания имплантатов с гибридным покрытием.
8. Спроектировать и изготовить технологическое оборудование для формирования гибридных покрытий на имплантатах в едином технологическом цикле.

Научная новизна работы:

1. Разработаны способы получения на имплантатах для хирургии бездефектных КФ покрытий заданного химического состава с остеointеграционными свойствами методом ВЧ магнетронного напыления. Получены 2 патента на изобретение.
2. Разработан способ получения на имплантатах для хирургии гибридного биологически совместимого покрытия, состоящего из оксидного и КФ слоев. Подана заявка № 2012000175 на евразийский патент.
3. Разработан имплантат для остеосинтеза из биодеградируемого материала, армированного тонкой пластиной из титана с нанесенным на ее поверхность гибридным покрытием, состоящим из оксидного и КФ слоев. Получен патент на полезную модель.

Практическая значимость.

1. Разработаны и запатентованы новые высокоэффективные технологические процессы формирования на металлических имплантатах для хирургии оксидных и КФ покрытий, удовлетворяющих медико-техническим требованиям. Предложенные научно-технические решения имеют важное прикладное значение и создают предпосылки для развития современных промышленных технологий производства имплантатов.

2. Разработан проект технических условий «Набор пластин из титана с тонкими кальций-фосфатными покрытиями для краниофациальной хирургии» (ТУ 943800.001-10) и изготовлены опытные образцы медицинских изделий.

3. Разработана и изготовлена технологическая установка для формирования гибридных биологически совместимых покрытий на имплантатах для хирургии.

4. Основные результаты работы внедряются в лечебную практику ортопедических и травматолого-ортопедических отделений ряда медицинских учреждений: ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» (г. Курган), НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск), НИИ Микрохирургии (г. Томск), ГБОУ ВПО СибГМУ (г. Томск), МУЗ городская клиническая больница №2 (г. Кемерово), ООО «ПТО «Медтехника» (г. Казань), СамГМУ и малых предприятиях при университете (г. Самара).

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод формирования на металлических имплантатах для хирургии гибридных биологически совместимых покрытий, состоящих из оксидного подслоя, созданного газотермическим оксидированием металла в среде кислорода при давлении 2800-3300 Па, температуре 600 °С, времени 30 минут, и последующего кальций-фосфатного слоя толщиной 1,6 мкм, нанесенного высокочастотным магнетронным распылением мишени из гидроксиапатита на частоте 13,56 МГц в смеси газов аргона и кислорода с их соотношением 1:1 при давлении 0,3 Па, удельной мощности 20 Вт/см², которые удовлетворяют разработанным медико-техническим требованиям.

2. Имплантаты с гибридными покрытиями для хирургии с улучшенными функциональными характеристиками.

3. Оборудование для реализации комбинированной технологии нанесения гибридных покрытий на поверхность имплантатов для хирургии в едином технологическом цикле, позволяющее формировать газотермический оксидный подслоя и последующий равномерный кальций-фосфатный слой за счет протяженного ВЧ магнетрона с высоким коэффициентом использования материала мишени и карусели с планетарно-осевым механизмом вращения изделий.

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается комплексом используемых современных и высокоточных методов исследования, достаточным объемом полученных экспериментальных результатов, глубиной их проработки и сопоставлением с имеющимися литературными данными. Полученные патенты и акты внедрения позволяют говорить о высокой достоверности результатов диссертационной работы.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: 5th European Symposium on Biomedical Engineering (Патрас, Греция, 2006); XXXVI международной конференции по физике взаимодействия заряженных частиц с кристаллами (Москва, 2006); IV международной конференции студентов и молодых учёных (Томск, 2007); XIII Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Томск, 2007); 10th International Symposium on Biomaterials. Fundamentals and Clinical Applications (Essen, Germany, 2008); 11th International Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamentals and Clinical Applications (Essen, Germany, 2009); Всероссийском совещании РАН: Биоматериалы в медицине (Москва, 2009); Научно-практической конференции: Современные керамические материалы и их применение (Новосибирск, 2010); 1st Annual Symposium of Drug Delivery Systems (Shenzhen, China, 2011); III Международной специализированной конференции и выставке Современные керамические материалы. Свойства. Технологии. Применение (Новосибирск, 2011); XIV Международной научно-практической конференции "Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике (Санкт-Петербург, 2012); XVIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные техника и технологии» СТТ - 2012 (г. Томск, 2012).

Публикации. Результаты диссертационной работы изложены в 32 научных работах, из которых 16 в реферируемых журналах, 12 в материалах конференций, в монографии, 3-х патентах РФ.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 189 страниц, включая 34 рисунков, 17 таблиц, 6 приложений и списка литературы из 319 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость, представлена структура диссертации.

В первой главе проанализированы литературные данные, посвященные исследованию биологических процессов в системе «имплантат – организм», кратко рассмотрены медицинские аспекты, подтверждающие необходимость модификации поверхности металлических имплантатов с целью повышения их биосовместимости, коррозионной и износостойкости. Приведён литературный обзор известных способов модификации поверхности металлических имплантатов. Поставлена цель работы и обоснован выбор метода модификации поверхности металлических имплантатов.

Во второй главе приведены используемые материалы, подробно представлены технологии формирования на поверхности металлических

имплантатов гибридных покрытий на основе оксидного и КФ слоя, описаны методики экспериментальных исследований.

В процессе разработки метода нанесения гибридных биологически совместимых покрытий на металлические имплантаты для исследования физико-химических, механических, трибологических и медико-биологических свойств использовали пластины высокоомного кремния ($D60 \times 0,38$ мм, ориентация 100, 14 класс шероховатости поверхности), металлические образцы (размер $10 \times 10 \times 1$ мм; $30 \times 30 \times 1$ мм, $D10 \times 2$ мм, $D1 \times 3$ мм) из нержавеющей стали 12X18H10T, технически чистого титана BT1-0 и никелида титана TiNi. В качестве модельных медицинских изделий использовали минивинты и минипластины из титана BT1-0, стоматологические зубные имплантаты из никелида титана TiNi, спицы из стали 12X18H10T. На рис. 1 представлена схема технологического маршрута формирования гибридных покрытий на металлических имплантатах.



Рис. 1. Схема технологического маршрута формирования гибридных покрытий

Оксидное покрытие на поверхности металлов формировали на промышленной установке «ОКБ-8092». Толщины оксидных пленок, сформированных при давлении кислорода 2700-3200 Па и температуре 600 ± 10 °C в течение 30 минут (измеряли на установке «CALOTEST») на образцах из 12X18H10T, BT1-0 и TiNi, составляли 0,15, 0,35 и 0,5 мкм, соответственно. При оксидировании в данном режиме на всех типах металлических имплантатов получали сплошное оксидное покрытие без дефектов и трещин.

КФ покрытия, напыляли на промышленной установке «Катод-1М». Скорость роста КФ покрытий составляла соответственно для режима напыления в атмосфере: $\text{Ar} \approx 0,37$ мкм/час; $\text{Ar} + \text{O}_2 \approx 0,3$ мкм/час; $\text{O}_2 \approx 0,26$ мкм/час. Процесс напыления КФ покрытий проводили без вращения образцов. Расстояние между мишенью и образцами составляло 50 мм, что позволило получать однородные по толщине КФ покрытия независимо от места их расположения над магнетроном. В результате предварительных исследований было установлено, что КФ покрытия толщиной более 1,6 мкм растрескиваются в результате механических воздействий, а покрытия толщиной менее 1 мкм не позволяют полностью покрыть боковые стенки отверстий и прорезей в имплантатах. Исходя из этого, формировали КФ покрытия толщиной не более 1,6 мкм.

Внешний вид покрытий оценивали методами электронной микроскопии (автоэмиссионный растровый электронный микроскоп «RAITH 150-TWO»). Исследования морфологии и потенциала поверхности образцов проводили с использованием атомно-силового микроскопа (АСМ) «Solver-HV». Измерение краевого угла смачиваемости образцов и расчет свободной энергии поверхности осуществляли на установке «Easy Drop». Элементный, химический и фазовый состав КФ ВЧ магнетронных покрытий определяли методами энергодисперсионного спектрального анализа (сканирующий электронный микроскоп JSM-7500F со встроенной приставкой для ЭДС анализа «Quanta 200 ESEM FEG» с энергией электронного пучка 20 кэВ), ИК-спектроскопии (ИК-Фурье спектрометр «Инфралюм ФТ-801»), рентгеновской дифракционной спектроскопии (дифрактометр «ДРОН 3М»). Механические характеристики пленок определяли с помощью нанотвердомера «NanoTest 600» и скрэтч-тестера «Micro Scratch Tester». Износостойкость КФ покрытий оценивали методом трибологических испытаний на установке УМТ-1 по схеме «палец-диск» в условиях сухого трения. Растворение КФ покрытий на образцах имплантатов и определение скорости выхода токсичного никеля из материала основы проводили в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-5-2009 и ГОСТ Р ИСО 10993-15-2009 в 0,9% стерильном растворе хлорида натрия в течение 5 недель при температуре 37 ± 1 °С. Концентрацию ионизированного кальция и неорганического фосфора определяли по результатам биохимического анализа (анализатор «Hitachi 911»), концентрацию ионов никеля - методом инверсионной вольтамперометрии. Цитотоксичность образцов исследовали согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 10993-5-2009 в условиях их часового культивирования при температуре 37 °С в среде RPMI-1640 (объем 2 мл), содержащей костный мозг мышей СВА/CaLac. Токсикологические исследования, испытания местнораздражающего действия и гемолитической активности гибридных покрытий проводили в аккредитованной Минздравом лаборатории ФГУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены». Исследования местного действия после имплантации имплантатов с гибридным покрытием проводили по ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 в отделении морфологии Самарского государственного медицинского университета.

В третьей главе представлены результаты исследований физико-химических, механических и трибологических свойств покрытий.

Электронно-микроскопические исследования скола КФ покрытий, сформированных на кремнии в различных режимах (рис. 2 (1 ряд)), демонстрируют, что в пленках по всей глубине отсутствуют поры и морфологические дефекты (трещины, сколы), отражающие субструктурные изменения. Покрытия равномерные, сплошные, без трещин, пузырей и сколов.

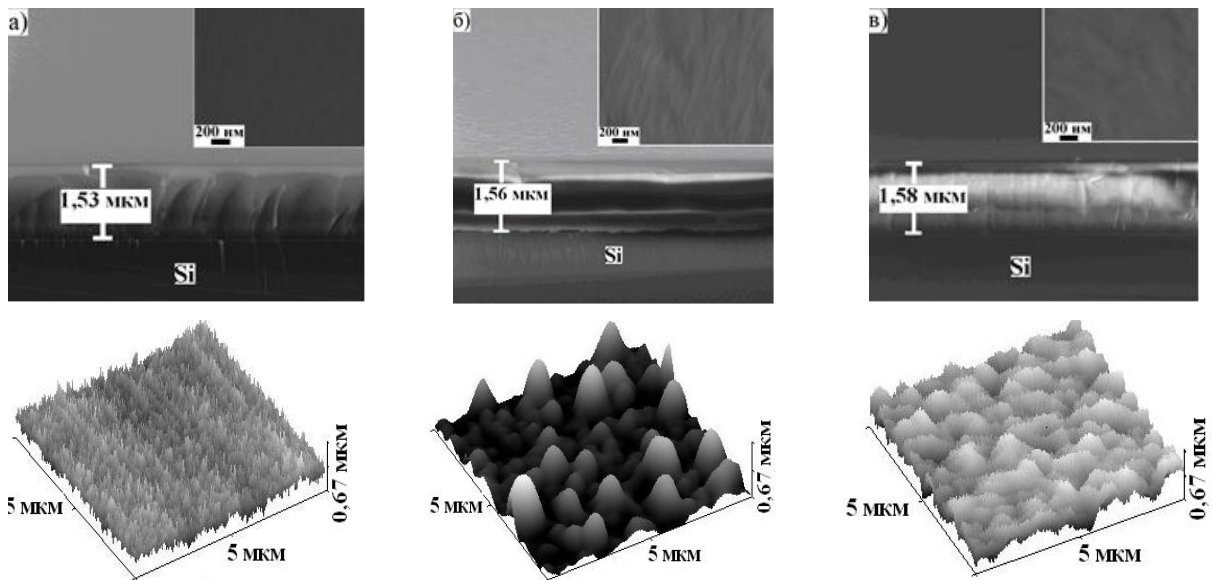


Рис. 2. Изображение скола и текстуры поверхности (1 ряд), морфология (2 ряд) КФ покрытий толщиной 1,6_{±0,1} мкм, сформированных на Si в атмосфере: Ar (а); Ar+O₂ (б); O₂ (в)

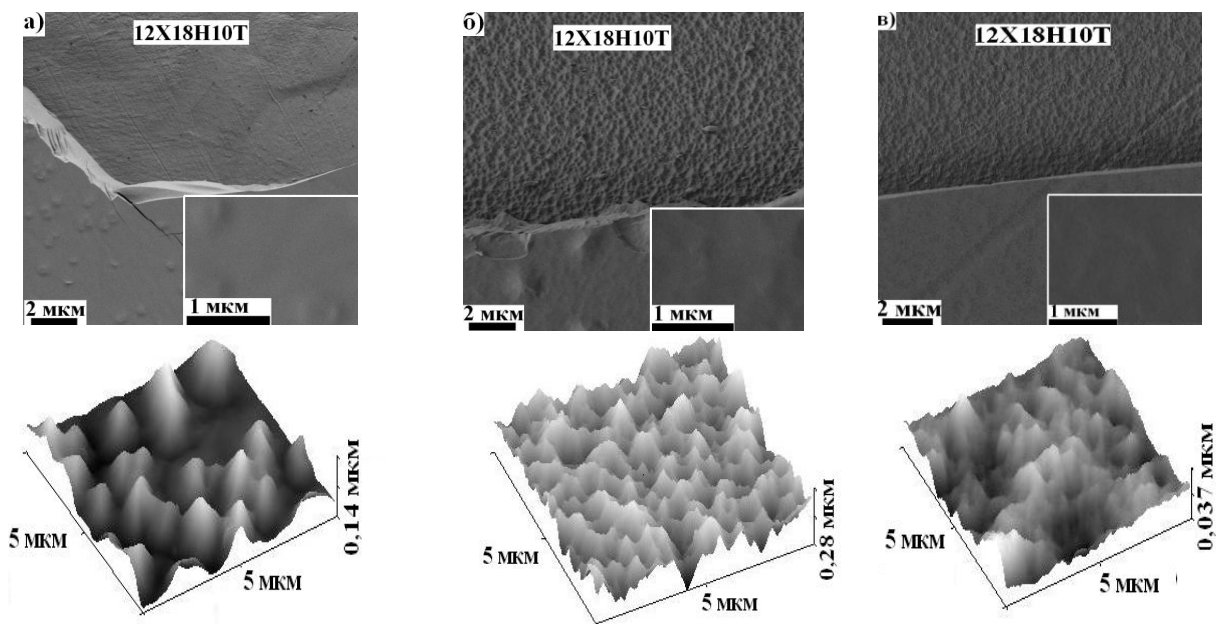


Рис. 3. Внешний вид скола и текстуры поверхности (1 ряд), морфология (2 ряд) КФ покрытий толщиной 1,6_{±0,1} мкм, сформированных на оксидированной стали 12X18H10T в атмосфере Ar (а), Ar+O₂ (б), O₂ (в)

КФ покрытия увеличивают микрошероховатость поверхности кремниевой подложки, максимальная шероховатость характерна для КФ пленок, сформированных в режиме $\text{Ag}+\text{O}_2$ (рис. 2 (2 ряд), табл. 1).

Формирование термического оксидного слоя толщиной 0,15 мкм на поверхности нержавеющей стали не меняет исходную шероховатость стальных подложек. КФ покрытия на стали 12Х18Н10Т с оксидным слоем повторяют морфологию исходной подложки, изменяя её микрошероховатость (рис. 3, табл. 1). Проведенные исследования показали, что морфология КФ покрытий, сформированных методом ВЧ магнетронного распыления, зависит от состава рабочего газа. Так, при напылении КФ покрытия в атмосфере смеси газов $\text{Ag}+\text{O}_2$ микрошероховатость исходной подложки существенно увеличивается в связи с высокой интенсивностью процесса зародышеобразования на ней КФ под воздействием реактивной и инертной среды.

Таблица 1 - Шероховатость образцов

Образец	R_a , мкм	R_z , мкм
Подложка кремния	0,0002	0,0034
Сталь 12Х18Н10Т	0,023	0,0521
Сталь 12Х18Н10Т с оксидным слоем (толщина окисла 0,15 мкм)	0,026	0,0581
КФ покрытие (толщина 1,6-0,1 мкм), сформированное в Ag		
Подложка кремния с КФ покрытием	0,0013	0,0148
12Х18Н10Т без оксидного слоя с КФ покрытием	0,009	0,048
12Х18Н10Т с оксидным слоем и КФ покрытием	0,015	0,053
КФ покрытие (толщина 1,6-0,1 мкм), сформированное в $\text{Ag}+\text{O}_2$		
Подложка кремния с КФ покрытием	0,019	0,101
12Х18Н10Т без оксидного слоя с КФ покрытием	0,045	0,194
12Х18Н10Т с оксидным слоем и КФ покрытием	0,052	0,516
КФ покрытие (толщина 1,6-0,1 мкм), сформированное в O_2		
Подложка кремния с КФ покрытием	0,010	0,119
12Х18Н10Т без оксидного слоя с КФ покрытием	0,023	0,052
12Х18Н10Т с оксидным слоем и КФ покрытием	0,030	0,059

Показано, что КФ покрытия, сформированные в смеси газов $\text{Ag}+\text{O}_2$ на оксидированной нержавеющей стали 12Х18Н10Т, имеют наименьший угол смачивания водой 39 ± 3 градуса и наибольшее значение свободной энергии поверхности 74 ± 3 мДж/м², что в 2 раза превышает исходную энергию для поверхности нержавеющей стали с оксидным слоем. Последнее связано с увеличением количества полярных групп, электрических зарядов и свободных радикалов, возникающих на поверхности при ВЧ напылении КФ покрытия в атмосфере двух рабочих газов, за счет образования большого количества разорванных химических связей.

Продемонстрировано, что требуемый уровень электрического потенциала поверхности металлических материалов, необходимый для биологических тканей организма, можно задавать оксидированием металлических

имплантатов и различными режимами высокочастотного магнетронного напыления (табл. 2). После оксидирования и напыления КФ покрытия в атмосфере O_2 и $Ar+O_2$ поверхность образцов из нержавеющей стали приобретала отрицательный заряд, что будет способствовать притягиванию к имплантантам ионов Ca^{2+} , необходимых для образования костного матрикса.

Таблица 2 - Величина поверхностного потенциала

Образец (нержавеющая сталь)	Значения поверхностного потенциал, В		
	Мин.	Макс.	Сред.
12X18H10T	0,02	0,13	0,04
12X18H10T с оксидным слоем (0,15 мкм)	-0,3	-0,13	-0,24
КФ покрытие (толщина 1,6_{-0,1} мкм), сформированное в Ar			
12X18H10T без оксидного слоя с КФ покрытием	0,46	0,67	0,51
12X18H10T с оксидным слоем и КФ покрытием	0,11	0,56	0,46
КФ покрытие (толщина 1,6_{-0,1} мкм), сформированное в Ar+O₂			
12X18H10T без оксидного слоя с КФ покрытием	-0,57	-0,08	-0,33
12X18H10T с оксидным слоем и КФ покрытием	-0,29	-0,01	-0,11
КФ покрытие (толщина 1,6_{-0,1} мкм), сформированное в O₂			
12X18H10T без оксидного слоя с КФ покрытием	-0,51	-0,17	-0,48
12X18H10T с оксидным слоем и КФ покрытием	-0,39	-0,04	-0,36

По результатам исследований элементного, химического и фазового состава КФ покрытий, сформированных ВЧ магнетронным напылением в различных газовых атмосферах, при прочих неизменных параметрах, сделаны выводы о их фазовом и химическом составах, близких к следующим соединениям: в атмосфере Ar – аморфного фосфата кальция (АФК) $Ca_x(PO_4)_yH_2O$ ($Ca/P \approx 2,78 \pm 0,72$); в атмосфере смеси газов ($Ar+O_2$) – гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ($Ca/P \approx 1,72 \pm 0,09$); в атмосфере O_2 – нестехиометрического гидроксиапатита $Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$ ($0 < x < 1$) ($Ca/P \approx 1,48 \pm 0,05$). Соответственно, для формирования методом ВЧ магнетронного напыления КФ пленок, близких по химическому, фазовому составу и аспектному соотношению Ca/P , характерному гидроксиапатиту, необходимо использовать в качестве рабочего газа смесь аргона с кислородом.

По результатам исследования механических характеристик (табл. 3) сделано следующее заключение: КФ ВЧ магнетронные покрытия толщиной 1,6_{-0,1} мкм, сформированные в одном режиме на различных металлических подложках, имеют одинаковую твердость и модуль Юнга в пределах погрешности измерений; КФ покрытия, сформированные ВЧ магнетронным напылением в атмосфере Ar, имеют твердость и модуль Юнга выше (в среднем на 20 ÷ 25%), чем покрытия, сформированные в O_2 и в смеси $Ar+O_2$. Низкий модуль упругости полученных КФ покрытий благоприятен с точки зрения уменьшения напряжений между покрытием и имплантатом, а также хорош с точки зрения переноса имплантатом функциональных нагрузок. Комбинация высокой твердости и упругого восстановления характеризует КФ покрытия, как твердый и в тоже время эластичный материал, что будет являться благоприятным фактором для имплантатов, работающих под нагрузкой.

Таблица 3 - Нанотвердость, модуль упругости, и упругое восстановление образцов при нагрузке на индентор $1 \div 5$ мН

Образец	Нанотвердость H , ГПа	Модуль упругости E , ГПа	Упругое восстановление R , % (1 мН)
Титан BT1-0	$2,4 \pm 0,2$	122 ± 11	16
BT1-0 с оксидным слоем 0,35 мкм	$4,8 \pm 0,7$	122 ± 9	21
Нержавеющая сталь 12X18H10T	$3,2 \pm 0,2$	203 ± 11	27
12X18H10T с оксидом 0,15 мкм.	$4,9 \pm 0,6$	157 ± 16	16
КФ покрытие (толщина $1,6_{-0,1}$ мкм), сформированное в Ar			
BT1-0 без оксида с КФ покрытием	$11,2 \pm 1,0$	136 ± 8	48
BT1-0 с оксидом и КФ покрытием	$11,9 \pm 1,5$	151 ± 10	46
12X18H10T без оксида с КФ покрытием	$11,5 \pm 0,6$	147 ± 9	47
12X18H10T с оксидом и КФ покрытием	$11,9 \pm 0,6$	132 ± 8	44
КФ покрытие (толщина $1,6_{-0,1}$ мкм), сформированное в Ar+O₂			
BT1-0 без оксида с КФ покрытием	$8,7 \pm 1,6$	108 ± 14	43
BT1-0 с оксидом и КФ покрытием	$9,0 \pm 0,6$	127 ± 12	47
12X18H10T без оксида с КФ покрытием	$8,9 \pm 1,0$	119 ± 10	47
12X18H10T с оксидом и КФ покрытием	$9,0 \pm 1,3$	109 ± 8	44
КФ покрытие (толщина $1,6_{-0,1}$ мкм), сформированное в O₂			
BT1-0 без оксида с КФ покрытием	$8,4 \pm 1,1$	102 ± 9	52
BT1-0 с оксидом и КФ покрытием	$9 \pm 0,9$	106 ± 11	41
12X18H10T без оксида с КФ покрытием	$8,7 \pm 0,8$	118 ± 9	49
12X18H10T с оксидом и КФ покрытием	$8,8 \pm 0,7$	110 ± 16	43

По результатам склерометрии отмечено, что предварительное оксидирование стали 12X18H10T значительно увеличивает прочность сцепления КФ покрытий с поверхностью подложки для всех режимов напыления. Полученные высокие значения адгезии КФ покрытий на оксидированной стали являются следствием образования прочных химических связей между КФ покрытием и оксидом, возникающих в процессе напыления под воздействием температуры более 300°C . Наибольшей адгезионной прочностью обладают КФ покрытия, сформированные в смеси газов $\text{Ar} + \text{O}_2$ на поверхности оксидированной нержавеющей стали, для которых характерные признаки отслоения наступали при нагрузке 3,5 Н. В то же время, критическая нагрузка, соответствующая началу отслоения КФ покрытий от неоксидированной стали, составляет 2,4 Н. При этом для КФ покрытий, сформированных в атмосфере Ar на оксидированной нержавеющей стали, разрушение покрытия наступало при 1,04 Н, на стали без оксидного слоя – при 0,77 Н; в атмосфере O₂: на оксидированной стали – 2,4 Н, на стали без оксидного слоя – 1,14 Н.

Продemonстрировано, что на трибологические свойства КФ покрытий существенное влияние оказывает материал подложки и режим формирования покрытий. Минимальный износ, определенный по ширине дорожки трения, имели КФ покрытия, сформированные в атмосфере Ar и в атмосфере смеси газов $\text{Ar} + \text{O}_2$ на нержавеющей стали с оксидным слоем, на которых не

возникало износа на стадии приработки в течение первых 15 минут, а износ после 40 минут испытаний составлял менее 600 мкм.

По результатам трибологических испытаний показано, что КФ покрытия толщиной $1,6_{-0,1}$ мкм, сформированные на металлических материалах, обладают высокой трещиностойкостью независимо от режима их нанесения.

В четвёртой главе представлены результаты исследований медико-биологических свойств имплантатов с гибридным покрытием. По результатам физико-химических, механических и трибологических исследований установлено, что в наибольшей степени медико-техническим требованиям удовлетворяют гибридные покрытия, состоящие из оксидного подслоя, сформированного методом газотермического оксидирования в среде кислорода при давлении 2800-3300 Па, температуре 600°C , времени 30 минут, и кальций-фосфатного слоя толщиной 1,6 мкм, сформированного ВЧ магнетронным напылением на частоте 13,56 МГц в смеси газов аргона и кислорода с соотношением 1:1 при давлении 0,3 Па, удельной мощности на гидроксиапатитовой мишени 20 Вт/см^2 . Поэтому медико-биологические исследования проводили на образцах с гибридными покрытиями, сформированными в этом режиме.

Установлено, что наличие оксидного слоя не влияет на скорость растворения КФ покрытий, сформированных на образцах 12Х18Н10Т размером $10 \times 10 \times 1$ мм в изотоническом растворе 0,9 % NaCl (рис. 4), т.е. КФ покрытия служат депо кальция и фосфора, способствуя процессам остеointеграции.

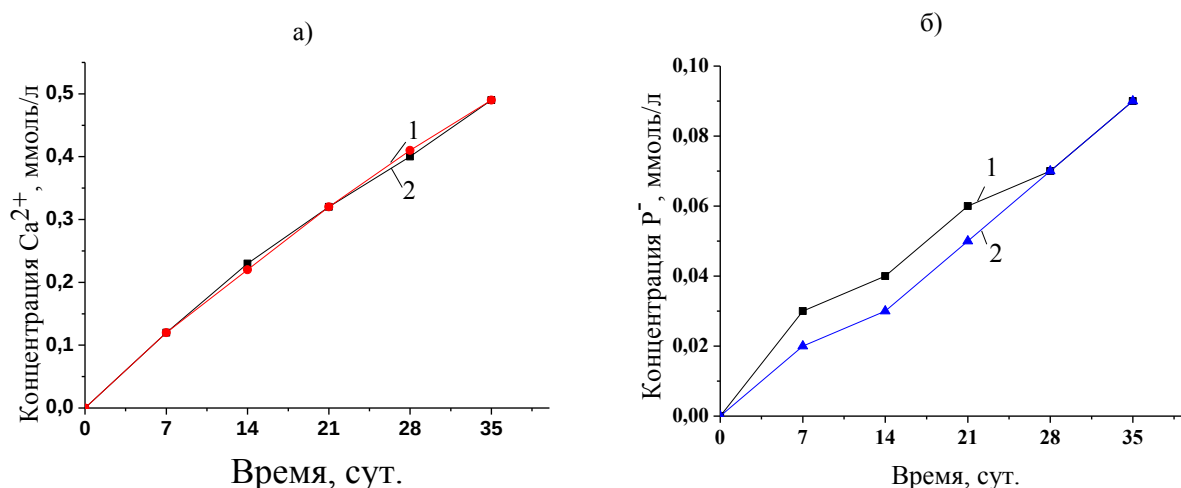


Рис. 4. Изменение концентрации ионов Са (а) и Р (б) в изотоническом растворе при растворении КФ покрытий толщиной $1,6_{-0,1}$ мкм, сформированных на 12Х18Н10Т без оксидного слоя (1) и с оксидным слоем толщиной 0,15 мкм (2)

Показано (рис. 5), что оксидные и КФ покрытия обладают защитными свойствами и способны снижать скорость коррозии имплантатов в биологической среде организма. Наилучшую защиту от коррозии обеспечивает гибридное покрытие, состоящее из оксидного подслоя и КФ покрытия. После 35 дней выдержки образцов оксидированной нержавеющей стали с КФ

покрытием в изотоническом растворе происходило образование КФ конгломератов, при этом целостность покрытий сохранялась (рис 6).

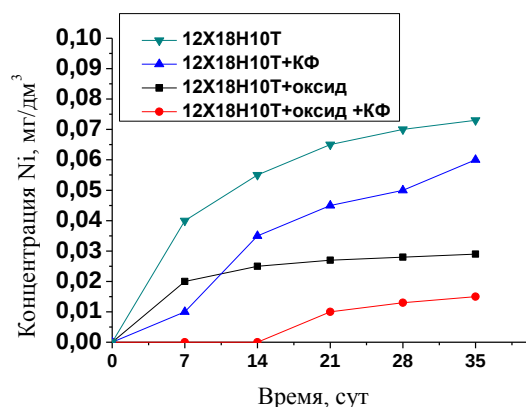


Рис. 5. Изменение концентрации ионов никеля в 0,9 % NaCl при растворении образцов 12X18H10T с различной модификацией поверхности

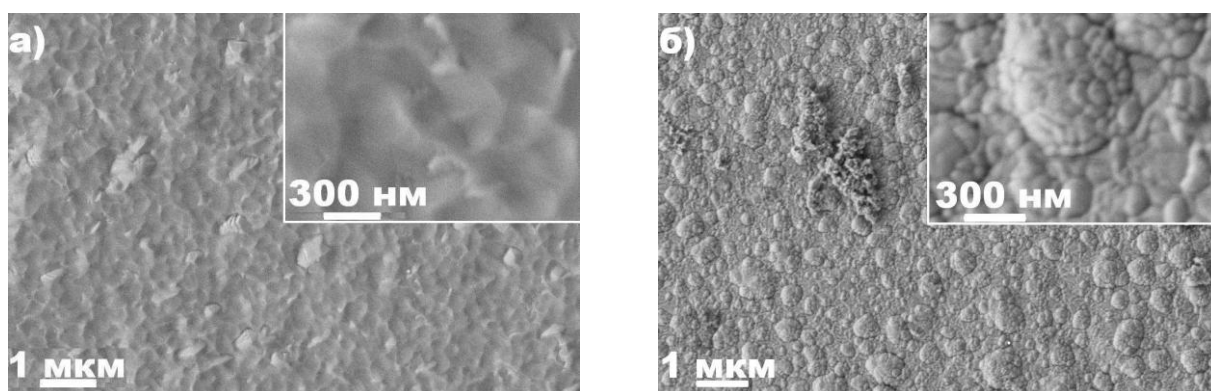


Рис. 6. Внешний вид КФ покрытий на оксидированной стали до (а) и после растворения в течение 35 дней в растворе 0,9% NaCl при 37 °C (б)

Результаты токсикологических исследований, испытаний местного раздражающего действия и гемолитической активности металлических пластин (титан BT1-0, никелид титана TiNi, сталь 12X18H10T) с гибридными покрытиями показали, что образцы не токсичны, апирогенны и отвечают требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, имплантируемым в биоткани.

Результаты гистологических исследований образцов из нержавеющей стали размером D1×3 мм с гибридным покрытием через 1 месяц после их имплантации в лопатку крыс свидетельствуют о происходящих процессах фиброинтеграции имплантата. Как видно из рис. 7, а, регенерат, заполняющий дефект кости, представлен рыхлой неоформленной соединительной тканью с большим количеством клеточных элементов, богат полнокровными кровеносными сосудами. Гистологическая картина через 2 месяца (рис. 7, б) свидетельствует о процессах активной перестройки костной ткани в зоне имплантации тестируемого материала. Клетки, характеризующие воспалительные процессы или некроз ткани, такие как полиморфоядерные нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, макрофаги и многоядерные клетки, не выявлены, что свидетельствует о нормальном процессе остеоинтеграции имплантата с костью.



Рис. 7. Участок лопаточной кости крысы в месте установки имплантата через 1 (а) и 2 месяца после имплантации, $\times 100$ крат

Наблюдения за пациентом, которому были установлены стоматологические зубные имплантаты на основе никелида титана с гибридным покрытием, показали, что они находятся внутрикостно в динамическом состоянии в течение 6 лет без осложнений. Медикаментозного лечения не потребовалось.

В пятой главе на основе разработанного метода формирования на металлических имплантатах для хирургии гибридных биологически совместимых покрытий и результатах проведенных экспериментальных исследований гибридных покрытий были выработаны предложения по их применению для хирургических имплантатов. Были разработаны модернизированные медицинские изделия – набор имплантационных пластин для краниофациальной хирургии с гибридными покрытиями, состоящий из пластин ровных, L-, T-, Y-, X –образных, и проект технических условий ТУ 943800.001-10 на эти изделия. Общий вид и фотография изготовленных пластин ровных с гибридным покрытием приведены на рис. 8.

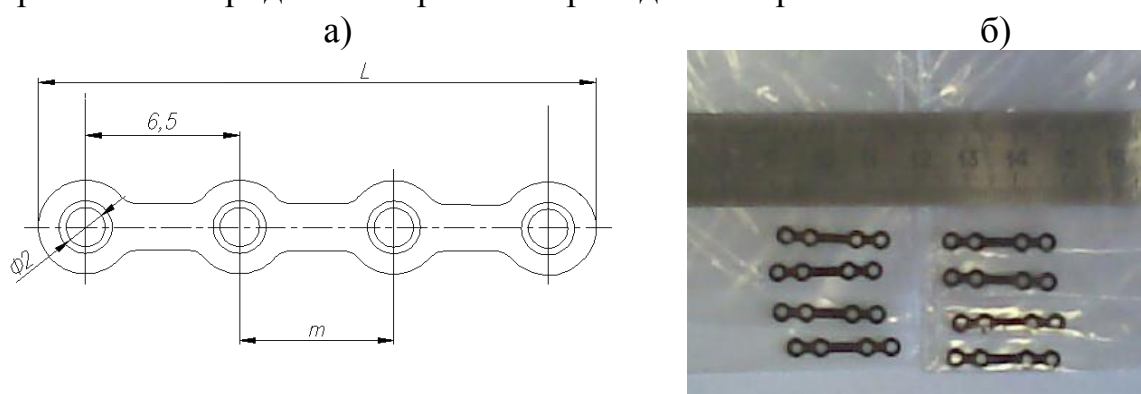


Рис. 8. Общий вид (а) и фотография изготовленных пластин ровных для краниофациальной хирургии с гибридным покрытием (б)

Разработано новое медицинское изделие – имплантат для остеосинтеза из армированного биodeградируемого материала, защищенное патентом на полезную модель № 92322. Имплантат предназначен для хирургического

лечения переломов и дефектов костной ткани, его общий вид, поперечный разрез и фотография опытных образцов приведены на рис. 9. Имплантат обеспечивает как прочную фиксацию отломков, так и эффективное решение задач восполнения дефектов костей, и представляет собой пластину толщиной около 2,5 мм, выполненную на основе армированной тонкой (0,5 мм) перфорированной пластины из титана с нанесенным на ее поверхность биологически совместимым гибридным покрытием на основе оксидного и КФ слоев. Сверху имплантат покрыт слоем биodeградируемого материала. При такой конструкции имплантата демпфируются механические нагрузки на кость и полимерные винты, используемые для крепления имплантата, за счет упругих свойств полимера. Кальций-фосфатное покрытие стимулирует рост костной ткани. Оксидный слой предохраняет зону имплантации от выхода ионов титана. Имплантат моделируется под различные формы поверхности в зависимости от формы кости. При разложении биополимера, даже если скорость процесса окажется выше скорости образования костной ткани, имплантат продолжает надежно фиксировать кость за счет титановой пластинки. После полного разложения биополимера титановая пластинка с гибридным покрытием должна вращаться в кость. Поскольку её размеры и масса относительно малы, то она существенно не влияет на функционирование костей и не ограничивает дееспособность человека, как это происходит с массивными металлическими имплантатами.

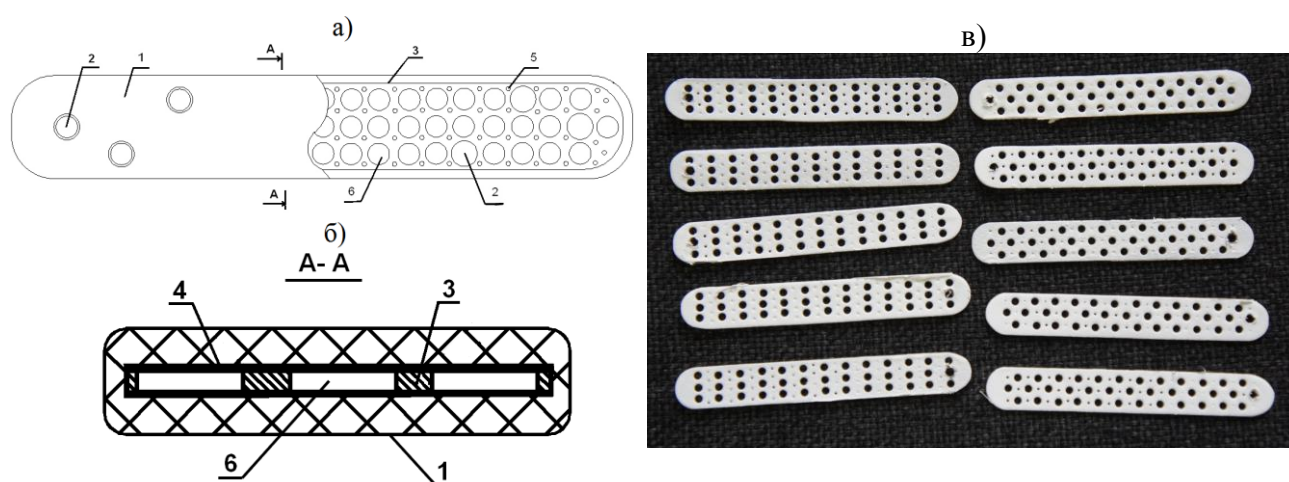


Рис. 9. Общий вид (а), поперечный разрез (б), фотография (в) биodeградируемого имплантата на основе перфорированной пластины из титана (3) с нанесенным на ее поверхность защитным биосовместимым оксид-кальций-фосфатным слоем (4) и биополимерным покрытием (1), диаметр отверстий (5) 0,25 – 0,35 мм, диаметр отверстий (6) 2,5 – 3 мм, диаметр фиксирующих отверстий (2) 3 мм

Шестая глава посвящена проектированию и изготовлению технологического оборудования для реализации комбинированной технологии нанесения гибридных покрытий на поверхность имплантатов в едином технологическом цикле, позволяющее формировать газотермический оксидный

подслой в атмосфере кислорода с помощью галогеновых нагревателей и последующий равномерный ВЧ магнетронный кальций-фосфатный слой на поверхности имплантатов для хирургии. Были спроектированы и изготовлены следующие узлы: вакуумная система, блок управления, протяженный ВЧ магнетрон с высоким коэффициентом использования материала катода, карусель с планетарно-осевым механизмом вращения изделий относительно магнетрона. В качестве системы ионной очистки изделий перед формированием оксидного и КФ слоев использовали короткоимпульсное высокочастотное плазменно-иммерсионное устройство, изготовленное в лаборатории №22 ФТИ ТПУ. Технические характеристики установки представлены в табл. 4, внешний вид изображен на рис. 10.

Таблица 4 Характеристики установки формирования гибридных покрытий

Параметр	Значение
Максимальная мощность установки, не более	15 кВт
Расход оборотной воды (давление 0,15÷0,25 мПа), не менее	600 л/мин
Расход сжатого воздуха (давление 0,4÷0,6 мПа), не более	5 м ³ /час
Производительность установки за один цикл напыления: - спицы размером L350×D1,5 мм, не менее - имплантаты для краниофациальной хирургии, не менее	100 шт 1000 шт
Предельный вакуум в рабочей камере, не менее	10 ⁻⁵ Па
Максимальная температура нагрева имплантатов	650 С ⁰
Нестабильность температуры по площади имплантатов	±10%
Максимальная мощность ВЧ генератора	3,5 кВт
Частота ВЧ генератора	13,56 МГц
Максимальная скорость вращения карусели	30 об/мин
Максимальный ток ионной очистки	1 А
Напряжение ионной очистки	0÷4000 В
Частота генерации блока ионной очистки	100÷440 кГц
Количество ВЧ магнетронов	1 шт
Размер ГАП мишени	330×120×6 мм
Расстояние от магнетрона до имплантатов	50 мм
Максимальная скорость напыления КФ покрытия в стационаре	3мкм/час
Максимальная скорость напыления при вращении карусели	0,1мкм/час
Разброс толщины КФ покрытия по длине эффективной зоны распыления (300 мм), %, не более	10
Размеры рабочей камеры	D700×L550 мм
Габаритные размеры, ширина×глубина×высота	2×1×2,3 м

Расчет магнитной системы ВЧ магнетрона проведен методом конечных элементов с помощью программного пакета «ELCUT». Установлено, что наиболее оптимальной является конструкция магнитной системы с одним центральным рядом магнитов из сплава SmCo сечением 20×30 мм² (рис. 11). Внешние ряды магнитов в магнитной системе отсутствуют, их функцию

выполняют боковые полюсные наконечники, изготавливаемые из магнитно-мягкого материала. Поворотным частям магнитной системы, примыкающим к ее линейной части, придана U-образная форма для того, чтобы увеличить радиус поворота распыляемой канавки и снизить нежелательные потери электронов, приводящие к снижению стабильности горения разряда.

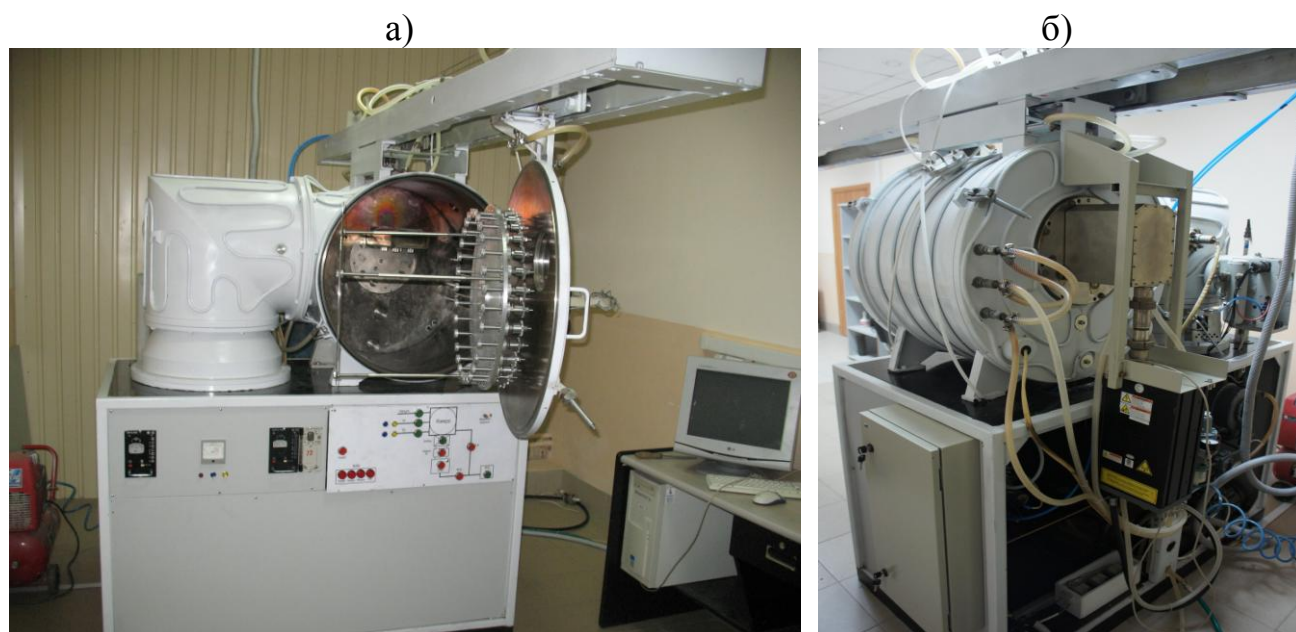


Рис. 10. Установка для формирования гибридных покрытий: вид спереди (а), вид сзади (б)

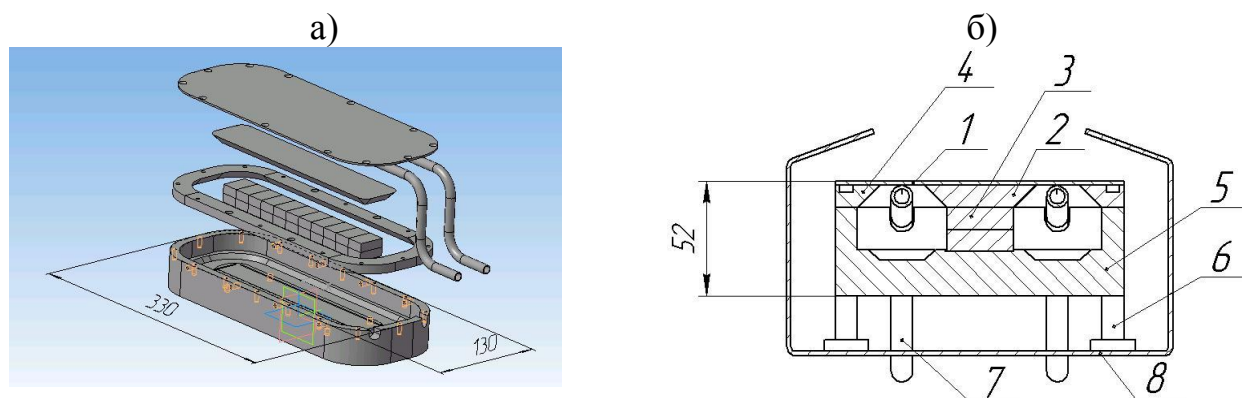


Рис. 11. Основные детали конструкции планарного магнетрона (а) и поперечный разрез магнетрона (б): 1 – медный теплоотвод; 2 - центральный полюсный наконечник; 3 - магниты самарий-кобальтовые S24F размером $20 \times 30 \times 10$ мм; 4 - боковой полюсный наконечник; 5 - основание магнитопровода; 6 – керамический изолятор; 7- медная трубка охлаждения; 8 – экран

По результатам расчета индукции магнитного поля (рис. 12, а) были сделаны выводы, что в выбранной конструкции область максимальной эрозии смещаться к оси магнетрона по мере распыления мишени (рис. 12, б), за счет этого достигается увеличение коэффициента использования материала катода.

Установлено, что толщина гидроксиапатитовой мишени не должна превышать 15 мм, т.к. магнитной индукции 0,09 Тл не достаточно для устойчивого горения ВЧ разряда.

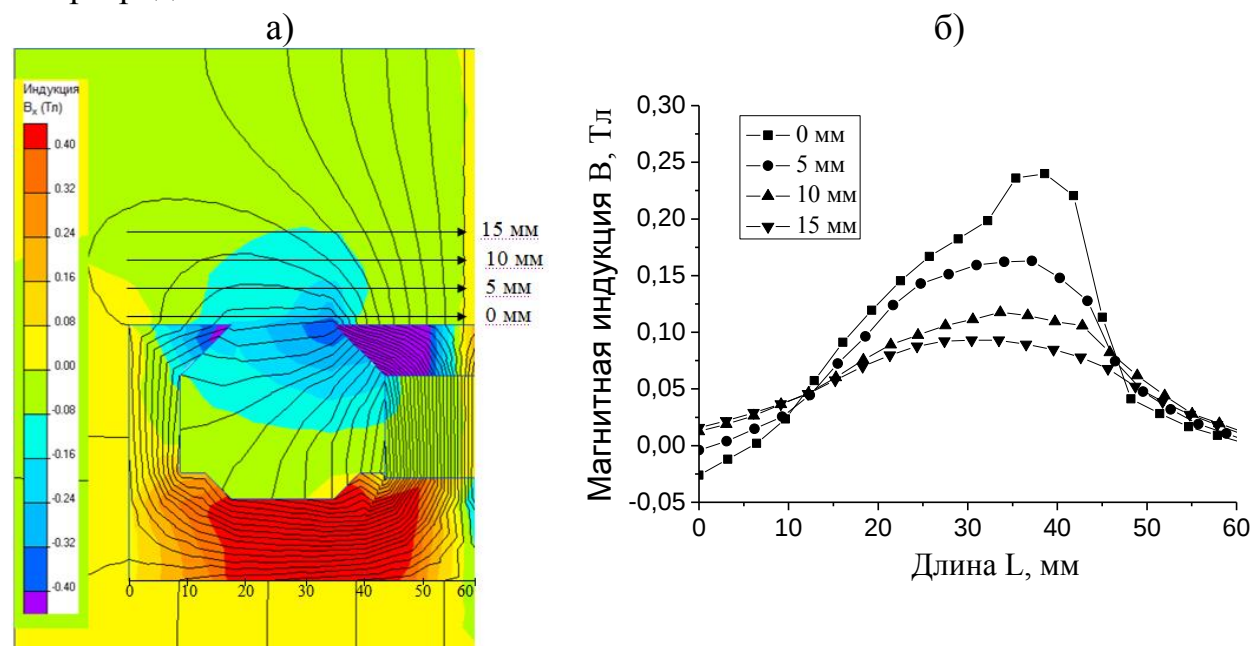


Рис. 12. Картина магнитного поля МРС (а), распределение тангенциальной B_t компоненты магнитного поля от края магнетрона к центру на разных расстояниях от магнитной системы (0, 5, 10 и 15 мм) (б)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложена и разработана технология высокочастотного магнетронного напыления кальций-фосфатных покрытий близких к гидроксиапатиту по структуре, химическому, фазовому составу. Покрытия формируются высокочастотным магнетронным распылением мишени из гидроксиапатита на частоте 13,56 МГц в рабочих средах аргона, кислорода и их смесей.

2. Предложена и разработана технология газотермического оксидирования металлов в атмосфере кислорода. Оксидный слой, сформированный в атмосфере кислорода при давлении 2800 – 3300 Па, температуре 500 – 600 °С, времени 30 – 60 минут, снижает коррозию металлических имплантатов.

3. На основе разработанных технологий газотермического оксидирования металлов и высокочастотного магнетронного напыления кальций-фосфатных покрытий разработан метод формирования на металлических имплантатах для хирургии гибридных покрытий, состоящих из оксидного подслоя и биосовместимого кальций-фосфатного покрытия. Оксидный подслой позволяет увеличить адгезию и износостойкость кальций-фосфатного покрытия.

4. Разработаны в соответствии с ГОСТ Р ИСО 14602-99 и ГОСТ 15.013-86 медико-технические требования к гибридным биосовместимым покрытиям на имплантатах. Экспериментально исследованы физико-химические, механические, медико-биологические свойства гибридных покрытий при

различных режимах их формирования. На основе полученных результатов определены оптимальные режимы формирования гибридных покрытий, удовлетворяющие разработанным медико-техническим требованиям: оксидный подслоя формируется в атмосфере кислорода при давлении 2700÷3300 Па, температуре в камере 600±10 градусов и времени оксидирования 30 минут; последующий кальций-фосфатный слой толщиной 1,6 мкм наносится высокочастотным магнетронным распылением мишени из гидроксиапатита на частоте 13,56 МГц в смеси газов аргона и кислорода с их соотношением 1:1 при давлении 0,3 Па, удельной мощности 20 Вт/см². Ограниченные клинические испытания имплантатов с гибридным биосовместимым покрытием показали положительный результат: они обладают высокой биосовместимостью с тканями организма, способствуют процессам остеоинтеграции, не вызывают активных местных токсических реакций.

5. С учетом определенных оптимальных режимов формирования и разработанного проекта технических условий «Набор пластин из титана с тонкими кальций-фосфатными покрытиями для краниофациальной хирургии» изготовлены опытные образцы модернизированных медицинских изделий с улучшенными функциональными характеристиками. Разработаны и изготовлены опытные образцы нового медицинского изделия – имплантат для остеосинтеза из армированного биodeградируемого материала, в котором применено гибридное покрытие, формируемое предложенным методом.

6. На основе разработанного метода и определенных оптимальных режимов формирования покрытий на хирургических имплантатах, опыта изготовления имплантатов с покрытиями создано оборудование для реализации комбинированной технологии нанесения гибридных покрытий на поверхность имплантатов в едином технологическом цикле, позволяющее формировать газотермический оксидный подслоя в процессе нагрева изделий в атмосфере кислорода и последующий равномерный кальций-фосфатный слой за счет протяженного ВЧ магнетрона с высоким коэффициентом использования материала мишени и карусели с планетарно-осевым механизмом вращения изделий.

Публикации по теме диссертации:

1. Пичугин В.Ф., Твердохлебов С.И., Сурменев Р.А., **Шестериков Е.В.**, Ещенко Е.В., Хлусов И.А., Сохорева В.В. Биосовместимые кальций-фосфатные тонкие покрытия, сформированные магнетронным напылением //Известия вузов. Физика, 2006. - т.49 - № 8 (Приложение). - с. 387-389.

2. Пичугин В.Ф., Твердохлебов С.И., Сурменев Р.А., **Шестериков Е.В.**, Рябцева М.А., Козельская А.А., Шулепов И.А. Морфология поверхности и свойства кальций-фосфатных тонких пленок, сформированных в плазме ВЧ магнетронного разряда //Известия вузов. Физика, 2006. - т.49 - № 10 (Приложение). - с. 320-323.

3. Pichugin V.F., Surmenev R.A., Riabtseva M.A., **Shesterikov E.V.**, Tverdohlebov S.I., Khlusov I.A., Prymak O., Eppl M. Calcium-Phosphate Coating

deposited by rf-Magnetron sputtering: Structure and Properties //Biomaterialen, 2006. - т. - № 7. - с. 199.

4. Пичугин В. Ф., Никитенков Н.Н., Шулепов И.А., Киселева Е.С., Сурменев Р.А., **Шестериков Е.В.**, Твердохлебов С.И. Получение кальций-фосфатных биосовместимых покрытий методом магнетронного распыления и их свойства //Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования, 2006. - т. - № 7. - с. 72-77.

5. Пичугин В.Ф., Ещенко Е.В., Сурменев Р.А., Рябцева М.А., **Шестериков Е.В.**, Твердохлебов С.И., Сохорева В.В., Хлусов И.А. Применение высокочастотного магнетронного распыления для формирования на поверхности титана тонких кальций-фосфатных биосовместимых покрытий //Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования, 2007. - т. - № 11. - с. 67-71.

6. Пичугин В.Ф., Твердохлебов С.И., Сурменев Р.А., **Шестериков Е.В.**, Рябцева М.А., Хлусов И.А., Сохорева В.В., Шулепов И.А. Биосовместимые кальций-фосфатные покрытия, сформированные ВЧ магнетронным напылением //Известия вузов. Физика, 2007. - № 9 (Приложение) - с. 318-322.

7. Pichugin V. F., Eshenko E. V., Surmenev R. A., **Shesterikov E. V.**, Tverdokhlebov S. I., Ryabtseva M. A., Sokhoreva V.V., Khlusov I. A. Application of High-Frequency Magnetron Sputtering to Deposit Thin Calcium-Phosphate Biocompatible Coatings on a Titanium Surface //Journal of Surface Investigation. X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques, 2007. - т.1 - № 6. - с. 679–682.

8. Pichugin V.F., Surmenev R.A., **Shesterikov E.V.**, Ryabtseva M.A., Eshenko E.V., Tverdokhlebov S.I., Prymak O., Epple M. The preparation of calciumphosphate coatings on titanium and nickel–titanium by rf-magnetron-sputtered deposition: Composition, structure and micromechanical properties //Surface and Coatings Technology, 2008. - т.202 - с. 3913–3920.

9. Pichugin V.F., Eshenko E.V., Surmenev R.A., **Shesterikov E.V.**, Tverdokhlebov S.I., Ryabtseva M.A., Sokhoreva V.V., Khlusov I.A. Application of High-Frequency Magnetron Sputtering to Deposit Thin Calcium-Phosphate Biocompatible Coatings on a Titanium Surface //Journal of Surface Investigation. X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques, 2007. - т.1 - № 6. - с. 679-682.

10. Surmenev R.A., Ryabtseva M.A., **Shesterikov E.V.**, Pichugin V.F., Peitsch T., Epple M. The release of nickel from nickel-titanium (NiTi) is strongly reduced by a sub-micrometer thin layer of calcium phosphate deposited by rf-magnetron sputtering //Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2010. - т.21 - № 4. - с. 1233-1239.

11. Агаджанян В.В., Твердохлебов С.И., Больбасов Е.Н., Игнатов В.П., **Шестериков Е.В.** Остеоиндуктивные покрытия на основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравм // Политравма. - 2011 - №. 3 - С. 5-13.

12. Твердохлебов С.И., **Шестериков Е.В.**, Болотина И.О. Оценка функциональных свойств тонких кальций-фосфатных покрытий на медицинских имплантатах // Дефектоскопия. - 2011 - №. 11 - С. 34-47.

13. Кименов В.А., Твердохлебов С.И., Больбасов Е.Н., **Шестериков Е.В.**, Новиков В.А., Волокитина Т.Л. Применение методов атомно-силовой микроскопии для контроля параметров поверхности покрытий медицинских имплантатов // Дефектоскопия. - 2011 - №. 11 - С. 69-82.

14. V. A. Klimenov, S. I. Tverdokhlebov, E. N. Bolbasov, **E. V. Shesterikov**, V. A. Novikov, and T. L. Volokitina, Application of Atomic-Force Microscopy Methods for Testing the Surface Parameters of Coatings of Medical Implants // Russian Journal of Nondestructive Testing. – 2011. – Vol. 47. – No. 11. – pp. 771–782.

15. S. I. Tverdokhlebov, **E. V. Shesterikov**, I. O. Bolotina. Estimation the Functional Properties of Thin Calcium-Phosphate Coatings on Medical Implants // Russian Journal of Nondestructive Testing. – 2011. – Vol. 47. – No. 11. – pp. 743–746.

16. S.I. Tverdokhlebov, E.N. Bolbasov, **E.V. Shesterikov**, A.I. Malchikhina, V.A. Novikov, Y.G. Anissimov. Research of the surface properties of the thermoplastic copolymer of vinylidene fluoride and tetrafluoroethylene modified with radio-frequency magnetron sputtering for medical application. Applied Surface Science – 2012, № 263, С. 187–194.

17. Tverdokhlebov S.I., Bolbasov E.N., **Shesterikov E.V.** Scaffold Materials Based on Fluorocarbon Composites Modified with RF Magnetron Sputtering // Osteogenesis. - Rijeka: InTech, 2012.

Патенты:

1. Патент на изобретение № 2006100785 от 10.01.2006. Пичугин В.Ф., Сурменев Р.А., Твердохлебов С.И., Хлусов И.А., **Шестериков Е.В.** «Способ получения кальций-фосфатного покрытия на имплантате».

2. Патент на изобретение № 2400423 от 27.09.2010. Сурменев Р.А., Сурменева М.А., Пичугин В.Ф., Твердохлебов С.И., **Шестериков Е.В.**, Эппле М. «Способ получения кальций-фосфатного покрытия на образце».

3. Патент на полезную модель №: 92322 от 30.10.2009. Хлусов И.А. Твердохлебов С. И. Просолов А.Б. Митриченко Д. В., Огнев А. В., **Шестериков Е. В.**, Шишацкая Е. И.: «Имплантат для остеосинтеза из армированного биodeградируемого материала».

Тираж 150. Заказ 1237.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
г. Томск, 50, пр. Ленина, 40.
Тел. 533018.