

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт: Физико-технический
Кафедра Экспериментальной физики
Направление подготовки: Техническая физика

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОАКТИВНЫХ ПОКРЫТИЙ, СФОРМИРОВАННЫХ МЕТОДОМ ВЧ МАГНЕТРОННОГО РАСПЫЛЕНИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ МИШЕНЕЙ

УДК 621.793:615.461-089

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ41	Богомолова Н.Н.		

Руководитель

Должность	ФИО	Подпись	Дата
доцент каф. ЭФ ФТИ, к.ф.-м.н.	Твердохлебов С.И.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Подпись	Дата
Доцент каф. менеджмента, к. ф. н.	Черепанова Н.В.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Подпись	Дата
Ассистент каф. прикладной физики, к.ф.-м.н.	Гоголева Т.С.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ЭФ ФТИ	Кривобоков В.П.	д.ф.-м.н., профессор		

**Результаты обучения магистров
направления 16.04.01 «Техническая физика»
(профиль «Пучковые и плазменные технологии»)**

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
Р1	Демонстрировать и использовать теоретические и практические знания фундаментальных и прикладных наук, составляющих основу современной технической физики, вскрывать физическую сущность проблем, возникающих при проектировании и реализации радиационных и плазменных технологий.	Требования ФГОС (ПК-2, 4). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р2	Профессионально эксплуатировать современное научное и технологическое оборудование и приборы в процессе создания и реализации радиационных и плазменных технологий	Требования ФГОС (ПК-1). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р3	Заниматься научно-исследовательской деятельностью в различных отраслях технической физики, связанных с современными радиационными и пучково-плазменными технологиями, критически анализировать современные проблемы, ставить задачи и разрабатывать программу исследований, выбирать адекватные методы решения задач, интерпретировать, представлять и применять полученные результаты	Требования ФГОС (ПК-5, 6, 9). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р4	Самостоятельно выполнять физико-технические научные исследования для прогнозирования результатов воздействия различных радиационных и плазменных потоков на вещество, а также оптимизации параметров радиационных и пучково-плазменных технологий, с использованием современных физико-математических методов, стандартных и специально разработанных инструментальных и программных средств.	Требования ФГОС (ПК-7, 8). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р5	Разрабатывать и оптимизировать современные пучковые и плазменные технологии с учетом экономических и экологических требований, проводить наладку и испытания технологических установок и аналитического оборудования, решать прикладные инженерно-технические и технико-экономические задачи с помощью пакетов прикладных программ.	Требования ФГОС (ПК-10, 11, 12). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Р6	Участвовать в проектно-конструкторской деятельности, формулировать технические задания, составлять техническую документацию, разрабатывать и использовать средства автоматизации, анализировать варианты проектных, конструкторских и технологических решений, разрабатывать проекты и проектную документацию для создания оборудования, реализующего пучковые и плазменные технологии.	Требования ФГОС (ПК-13, 14). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
P7	Заниматься научно-педагогической деятельностью в области технической физики, участвовать в разработке программ учебных дисциплин, проводить учебные занятия, обеспечивать практическую и научно-исследовательскую работу обучающихся, применять и разрабатывать новые образовательные технологии	Требования ФГОС (ПК-18, 19, 20). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P8	Заниматься организационно-управленческой деятельностью, владеть приемами и методами работы с персоналом, находить оптимальные решения при реализации технологий и создании продукции, управлять программами освоения новой продукции и технологий.	Требования ФГОС (ПК-15, 16, 17). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P9	Осуществлять научно-инновационную деятельность, анализировать и систематизировать научно-техническую информацию, передовой отечественный и зарубежный опыт в области радиационных и пучково-плазменных технологий, внедрять и коммерциализировать новые наукоемкие технологии, готовить документы по защите интеллектуальной собственности, разрабатывать планы и программы организации инновационной деятельности, осуществлять технико-экономическое обоснование инновационных проектов.	Требования ФГОС (ПК-21, 22, 23, 24). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
Универсальные компетенции		
P10	Развивать свой интеллектуальный и общекультурный уровень, в течение всей жизни самостоятельно обучаться новым методам исследований, пополнять свои знания в области современной технической физики и смежных наук, расширять и углублять свое научное мировоззрение.	Требования ФГОС (ОК-1, 2, 6). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P11	Активно общаться в научной, производственной и социально-общественной сферах деятельности, свободно и грамотно пользоваться русским и иностранными языками как средством делового общения	Требования ФГОС (ОК-3). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI
P12	Участвовать в организации научно-исследовательских и научно-производственных работ, проявлять инициативу, брать на себя всю полноту ответственности, уметь находить творческие, нестандартные решения профессиональных и социальных задач.	Требования ФГОС (ОК-4, 5, ПК-3). Критерий 5 АИОР, согласованный с требованиями международных стандартов EUR-ACE и FEANI

Министерство образования и науки Российской Федерации
 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего профессионального образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Физико-технический институт
 Кафедра Экспериментальной физики
 Направление подготовки: Техническая физика

УТВЕРЖДАЮ:
 Зав. кафедрой

 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской работы

Студенту:

Группа	ФИО
ОДМ41	Богомоловой Наталье Николаевне

Тема работы:

Исследование биоактивных покрытий, сформированных методом ВЧ магнетронного распыления кальций-фосфатных мишеней	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:

--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	1. Высокочастотная магнетронная распылительная система на базе «Катод 1М». 2. Порошки фосфатов кальция: 1) синтетический гидроксиапатит (НАР) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Россия); 2) β-трикальцийфосфат (ТСР) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (Экос, Россия); 3) аморфный пирофосфат кальция (СРР) $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (Московский государственный университет им. Ломоносова, Химический факультет);
---------------------------------	---

	4) дикальцийфосфат двузамещенный водный (DCPD) $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (Реахим, Россия); 5) дикальцийфосфат двузамещенный безводный (DCPA) CaHPO_4 (Реахим, Россия); 3. Подложки в форме пластин из кремния, стекла, KBr, алюминия и титановые диски.
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	1. Аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки и техники в области биомедицинских материалов, требований к ним и методов их модифицирования. 2. Постановка цели и задач научного исследования. 3. Исследование морфологии поверхности, физико-химических и медико-биологических свойств кальций-фосфатных (КФ) покрытий, сформированных ВЧ-магнетронным распылением КФ мишеней разного химического состава. 4. Обсуждение результатов проведенных исследований. 5. Заключение по проделанной работе.
Перечень графического материала	1) требования к кальций-фосфатным (КФ) покрытиям; 2) ВЧ-магнетронное распыление КФ мишеней; 3) цели и задачи; 4) материалы и методы формирования КФ покрытий; 5) оборудование и технологические параметры осаждения КФ покрытий; 6) методы исследования поверхности КФ покрытий; 7) морфология и шероховатость поверхности; 8) смачиваемость; 9) эмиссионные спектры ВЧ-плазмы; 10) химический состав; 11) элементный состав; 12) адгезия и жизнеспособность клеток; 13) положение, выносимое на защиту; 14) заключение; 15) список научных публикаций.
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Доцент каф. Менеджмента, к.ф.м., Черепанова Н.В.
Социальная ответственность	Ассистент каф. прикладной физики, к.ф.-м.н., Гоголева Т.С.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
---	--

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент каф. ЭФ ФТИ	Твердохлебов С.И.	к.ф.-м.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ41	Богомолова Н.Н.		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
ОДМ41	Богомоловой Наталье Николаевне

Институт	Физико-технический	Кафедра	Экспериментальная физика
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Техническая физика

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих.</i> 2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов.</i> 3. <i>Система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования.</i>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	1. <i>Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.</i> 2. <i>Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i> 3. <i>Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой и экономической эффективности исследования.</i>
Перечень графического материала:	1. <i>Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок).</i> 2. <i>Контрольные события проекта.</i> 3. <i>Календарный план-график проведения НИОКР по теме.</i> 4. <i>Расчет материальных затрат для осуществления одного производственного цикла.</i> 5. <i>Расходы на основные материалы.</i> 6. <i>Расходы на заработную плату.</i> 7. <i>Группировка затрат по статьям.</i>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
---	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент каф. менеджмента	Черепанова Н.В.	к. ф. н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
ОДМ41	Богомолова Н.Н.		

Реферат

Выпускная квалификационная работа представлена на 145 листах машинописного текста, включает 21 иллюстраций, 19 таблиц, 126 источника литературы.

Ключевые слова: биосовместимость, высокочастотное магнетронное распыление (ВЧМР), ортофосфаты кальция, наношероховатость.

Объектом исследования являлись кальций-фосфатные (КФ) покрытия, сформированные методом ВЧ-магнетронного распыления кальций-фосфатных мишеней разного химического состава.

Целью настоящей работы является формирование биоактивных покрытий на поверхности металлических подложек методом ВЧ-магнетронного распыления кальций-фосфатных мишеней разного химического состава и изучение влияния химического состава распыляемой мишени на физико-химические и медико-биологические свойства покрытий.

Методом высокочастотного магнетронного распыления различных по химическому составу мишеней: гидроксиапатита (НАР), трикальцийфосфата (ТСР), аморфного пирофосфата кальция водного (СРР), дикальцийфосфата водного двузамещенного (DCPD) и дикальцийфосфата безводного (ДСРА) были сформированы кальций-фосфатные покрытия. Методом атомно-силовой микроскопии исследована морфология сформированных покрытий, проведены измерения шероховатости и среднего размера зерен покрытий. Установлено, что поверхность покрытий сформирована зернами, размер которых зависит от типа материала распыляемой мишени. Методом оптической эллипсометрии показано, что наибольшая толщина КФ покрытий наблюдаются при распылении ТСР, ДСРА и DCPD мишеней, наименьшая – НАР и СРР. Химический состав покрытий представлен основными элементами распыляемых мишеней: кальцием, фосфором, кислородом, при этом стехиометрическое отношение Са/Р в покрытиях ниже, чем в мишенях. *In vitro* исследования продемонстрировали, что все типы покрытий являются

биосовместимыми, нетоксичными, на них отмечается улучшенная адгезия и жизнеспособность мультипотентных стволовых клеток.

Содержание:

Введение.....	12
1. Биомедицинские материалы, требования к ним и методы их модифицирования	15
1.1. Классификация биологических реакций на имплантируемые материалы	15
1.2. Требования к имплантатам и их покрытиям	18
1.3. Биосовместимые имплантаты на основе титана и его сплавов	22
1.4. Биосовместимые материалы на основе ортофосфатов кальция	25
1.4.1. Ортофосфаты кальция, получаемые в водных растворах	27
1.4.2. Высокотемпературные ортофосфаты.....	31
1.5. Методы осаждения кальций-фосфатных покрытий	34
1.5.1. Плазменное напыление.....	34
1.5.2. Золь-гель метод	35
1.5.3. Электрохимическое осаждение	38
1.5.4. Микродуговое оксидирование	42
1.5.5. Осаждение ионным пучком.....	46
1.5.6. Импульсное лазерное осаждение	48
1.5.7. Метод взрывного испарения	50
1.5.8. Метод детонационно-газового напыления	53
1.5.9. Высокочастотное магнетронное распыление.....	55
2. Методика эксперимента	59
2.1. Подготовка образцов	59
2.2. Подготовка мишеней.....	59
2.3. Установка для осаждения кальций-фосфатных покрытий	60

2.4. Технологические параметры напыления кальций - фосфатных покрытий	62
2.5. Методы исследований покрытий	63
2.5.1. Атомно-силовая микроскопия	63
2.5.2. Эллипсометрия	68
2.5.3. Смачиваемость.....	68
2.5.4. ИК-Фурье спектроскопия	68
2.5.5. Рентгенофлуоресцентный анализ	69
2.5.6. Диагностика ВЧ-плазмы методом оптической спектроскопии.....	69
2.5.7. Адгезия и жизнеспособность клеток.....	71
3. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	74
3.1. Потенциальные потребители (рынок)	75
3.2. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	78
3.3. Контрольные события проекта.....	80
3.4. Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты	81
3.5. Численность работников и затраты на оплату труда.....	85
3.6. Выводы по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	88
Список научных публикаций	89

Введение

Сегодня большинство научных групп сходятся во мнении, что для хорошей остеоинтеграции имплантата с костной тканью ее поверхность должна иметь развитую пористую поверхность и определенный химический состав [1]. Развитая топография на микроуровне способствует прикреплению и пролиферации клеток костной ткани, а значительное количество кальция и фосфора стимулирует дифференцировку стволовых клеток в остеобласты, способствуя процессу остеоинтеграции имплантата с костной тканью, ее «врастанию» в имплантат, тем самым обеспечивая прочную и надежную фиксацию последнего [2–4]. Для придания поверхности металлического имплантата хороших остеоинтеграционных свойств используют кальций-фосфатные (КФ) покрытия, полученные методами микродугового оксидирования, лазерной абляции и др. [5–7].

Однако существует ряд имплантатов, где развитая поверхность не требуется, например, съемные пластины для накостного остеосинтеза. После лечения костного перелома (трещины) возникает проблема удаления из-за плотного сцепления костной ткани с поверхностью имплантата, тем самым усложняется процесс операции и увеличивается травматизация пациента.

При изготовлении эндопротеза поверхность основания ножки имплантата выполняют из высокопористых биоактивных материалов, а конец ножки, являющийся областью с высокой концентрацией напряжений, по возможности, оставляют гладкой с полированной поверхностью. Таким образом, ножка эндопротеза неподвижно закреплена в костно-мозговом канале бедренной кости и возможность микроперемещений имплантата сохранена, что предотвращает возникновение микротравм и сопутствующих воспалительных реакций [8].

Улучшение остеointеграционных свойств имплантатов, предназначенных для последующего удаления, направлено на развитие топографии поверхности на наноуровне [9, 10]. Развитая топография поверхности на наноуровне увеличивает абсорбцию белка, улучшает клеточную адгезию и жизнеспособность [11]. Среди методов улучшения топографии поверхности на наноуровне можно выделить метод высокочастотного магнетронного распыления (ВЧМР) КФ мишеней [12]. КФ покрытия, сформированные методом ВЧМР, обладают высокой адгезией к подложке [13], поэтому этот метод является перспективным способом формирования на гладких имплантатах покрытий с нанотопологией.

В настоящее время большинство научных публикаций о ВЧМР кальций-фосфатных покрытиях посвящено исследованию свойств покрытий, полученных распылением мишеней из гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) [14], трикальцийфосфата (ТКФ), кальция фосфорнокислого двузамещенного (ДСРА) [15], а также мишеней из фосфатов кальция различного химического состава [16].

Химический состав распыляемой мишени является ключевым фактором, определяющим структуру и свойства покрытия [17]. Поэтому оценка возможности использования метода ВЧМР, как способа развития нанотопографии поверхности костных имплантатов требует проведения исследований, направленных на изучение влияния химического состава распыляемой мишени на топографию, химический состав и биосовместимость полученных покрытий с момента его формирования.

Целью работы является формирование биоактивных покрытий на поверхности металлических подложек методом ВЧ-магнетронного распыления порошковых кальций-фосфатных мишеней разного химического состава и выявление закономерностей влияния химического состава распыляемой мишени на физико-химические и медико-биологические свойства покрытий.

Для достижения данной цели в работе были поставлены следующие задачи:

1. подобрать режимы распыления порошковых КФ мишеней разного химического состава методом ВЧ магнетронного напыления и изготовить опытные образцы КФ покрытий при выбранных режимах;
2. провести исследования физико-химических свойств, смачиваемости и морфологии поверхности КФ покрытий; провести медико-биологические исследования образцов;
3. выбрать оптимальную порошковую мишень для формирования наношероховатости по совокупности всех свойств.

Положение, выносимое на защиту: биоактивные кальций-фосфатные покрытия, полученные ВЧ-магнетронным распылением порошковых кальций-фосфатных мишеней разного химического состава, обладают развитой наношероховатостью, высокой биосовместимостью с тканями организма и улучшают жизнеспособность мезенхимальных стволовых клеток, являются нетоксичными.

Личный вклад автора заключается в обосновании проблемы, постановке и решении основных задач исследования, анализе и интерпретации экспериментальных результатов.

1. Биомедицинские материалы, требования к ним и методы их модифицирования

На сегодняшний день медицинское материаловедение направлено на разработку новых материалов для имплантатов в таких областях медицины как стоматология, ортопедия и травматология. К таким биоматериалам и изготовленным медицинским изделиям предъявляют высокие требования по биосовместимости, механическим и физико-химическим свойствам, срокам использования в человеческом организме и др. [18].

1.1. Классификация биологических реакций на имплантируемые материалы

Практически любой материал, имплантируемый в организм, вызывает реакцию, как любое инородное тело, и развитие разнообразных гомеостатических реакций: химических, механических, электромагнитных, пьезоэлектрических, биологических и др. С другой стороны, и вводимый материал подвергается воздействию и разнообразным трансформациям. Большинство реакций протекает на границе раздела имплантат–ткань. Основные факторы, влияющие на развитие реакций на границе раздела имплантат–ткань, представлены в таблице 1.1.

Есть четыре общих типа отклика на границе раздела имплантат–ткань, они приведены в таблице 1.2. Необходимо, чтобы любой имплантат избегал токсичного отклика, в последствии которого происходит гибель окружающих тканей или высвобождение химических соединений, которые вместе с телесными жидкостями способны мигрировать и повреждать организм [19].

Таким образом, все биоматериалы по воздействию на ткани организма делятся на 3 группы: бионесовместимые, биотолерантные и биосовместимые. К бионесовместимым относятся токсичные материалы, как правило, металлы, они отторгаются организмом и вызывают отмирание тканей.

Биотолерантные материалы вызывают в организме «терпимую» воспалительную реакцию в пределах нормы. Общая реакция окружающих тканей на имплантат – это формирование соединительной ткани (далее фиброзной капсулы) вокруг медицинского изделия [19, 20]. Это нормальная реакция организма, которая является защитным механизмом, возникающим в результате развития воспалительного процесса. С биологической точки зрения, фиброзная капсула образуется для изолирования чужеродного материала в организме, но не отторгается им. К таким материалам относятся сплавы металлов, разрешенные для медицинского применения, и полимеры. Все металлы, кроме благородных, и большинство полимерных материалов способствуют образованию выраженной фиброзной капсулы (более 50 мкм).

Биосовместимые материалы не вызывают негативных реакций в организме. Они делятся на биоинертные и биоактивные, способствующие восстановлению тканей в месте повреждения, например, керамика на основе фосфатов кальция. По механизму влияния тканей организма на имплантируемый материал можно разделить на биорезистивные – устойчивые к воздействию среды организма и биodeградируемые/биорезорбируемые в организме. Биоинертные имплантаты, изготовленные из оксидированного титана, тантала, алюминия или циркония, также способствуют образованию фиброзной капсулы вокруг него.

Другой тип пограничного отклика, указанного в таблице 1.2, наблюдается, когда костная ткань образует связь с имплантатом на границе раздела между имплантатом и тканью – «биоактивная» граница раздела. Прочная связь на границе раздела имплантат–костная ткань предотвращает микродвижения, а сам имплантат обычно имитирует структуру костной ткани, которая образуется при восстановлении исходной ткани [20]. Наиболее яркими представителями биоактивных материалов являются биостекла и материалы на основе гидроксиапатита (ГАП, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)

такие как плотная и пористая керамика, ГАП покрытия на металлических имплантатах, композиты ГАП–полимер [21].

Таблица 1.1 – Влияние различных факторов на развитие реакций на границе имплантат–ткань

Факторы, связанные с введением имплантата	Локальные, тканевые, органные, системные реакции со стороны организма
Структура, состав имплантата (металлы, стекло, керамика, полимеры и т.п.)	Тип ткани: костная, мышечная, кожа, эндотелий сосудов, нервная, сердечная, др.
Фазы в имплантате (твердая, жидкая, аморфная, кристаллическая)	Состояние ткани (покой, активация, воспаление, некроз, регенерация, др.)
Граница фаз	Возраст ткани (ткань новорожденного, ребенка, взрослого, старого человека)
Структура поверхности (нано-, микро-, макроуровни)	Циркуляция крови, лимфы, ликвора, межклеточной жидкости в ткани
Пористость поверхности (нано-, микро- и макропористость)	Циркуляция крови, тканевой жидкости на границе раздела имплантат–ткань
Электрохимические, физические, физиологические, патологические реакции	Движения на границе раздела имплантат–ткань (на нано-, микро- и макроуровнях). Механотрансдукция. Растворимость, окисляемость, коррозионная стойкость
Место введения имплантата	Губчатый, компактный, смешанный типы костной ткани
Механическая нагрузка со стороны имплантата; упругая, пластическая деформации; нано-, микро- и макродвижения вокруг имплантата	Механическое воздействие на костную ткань: статистическое растяжение, сжатие, изгиб, кручение; динамическая деформация; усталостные нагрузки при повторном переменном приложении

Таблица 1.2 – Результаты воздействия имплантата на ткань

Реакция на границе имплантат–ткань	Последствия
Токсическая	Дистрофические процессы, апоптоз, гибель клеток, разрушение ткани
Нейтральная и биоинертная	Ткань образует вокруг имплантата тонкую, неприлипающую фиброзную капсулу
Биоактивная (остеоиндукция, остеокондукция, остеоинтеграция)	Ткань образует связь с имплантатом на границе раздела
Растворение, биodeградация, реконструкция и трансформация имплантата	Ткань замещает имплантат

Четвертый тип реакций наблюдается при «растворении» (биodeградация) и замещении окружающими тканями, при этом скорость изменения биоактивной поверхности довольно быстрая. Материалы, способные к распаду в организме (по различным механизмам), используются для изготовления большой группы имплантатов, среди которых, в частности, можно отметить шовные материалы, детали для соединения костных отломов, и др.

1.2. Требования к имплантатам и их покрытиям

Взаимодействие имплантата с организмом реализуется в виде нелинейных динамических процессов, в которых большую роль играют информационные системы (фенотипическая работа остеобластов, остеокластов и остецитов, содержание ионов кальция в крови и др.). В слаженной работе этих систем имеются критические уровни (точки), в которых сам процесс остеоинтеграции и остеогенеза наиболее уязвим. Они находятся там, где процессы остеоинтеграции происходят наиболее активно.

Иными словами, чрезмерное напряжение и интенсивность активизируют многие метаболические и клеточные процессы, которые требуют повышенного потребления энергии. Любой дисбаланс в работе данного механизма приведет к развитию патологического процесса.

Поэтому при создании принципиально нового материала с заданными свойствами (биоинертность, биоактивность) нужно учитывать, на каком уровне биосистемы будет оказываться воздействие. Можно выделить следующие уровни биосистемы:

- наноуровень (атомы, молекулы, ионы кальция, магния, фосфора; аминокислоты, протеины, гликозаминогликаны; остеоподин, остеоонктин, тропоколлаген и др.);
- микроуровень – клетки (стволовые клетки, остеобласты, остеонциты, остеокласты, хондробласты, хондронциты, макрофаги, сосуоистые и нейральные клетки, адипонциты);
- макроуровень (система остеоннов, коллагеновая сеть, остеонидная и костная ткань и др.);
- системный уровень (ткань, орган, организм) [22].

Механизмы влияния биоматериалов, включая наноразмерные материалы, на биологические структуры складываются из 2-х основных частей (рис. 1.1): 1) прямое влияние через физические и механические свойства поверхности; 2) опосредованное действие через продукты их деградации.

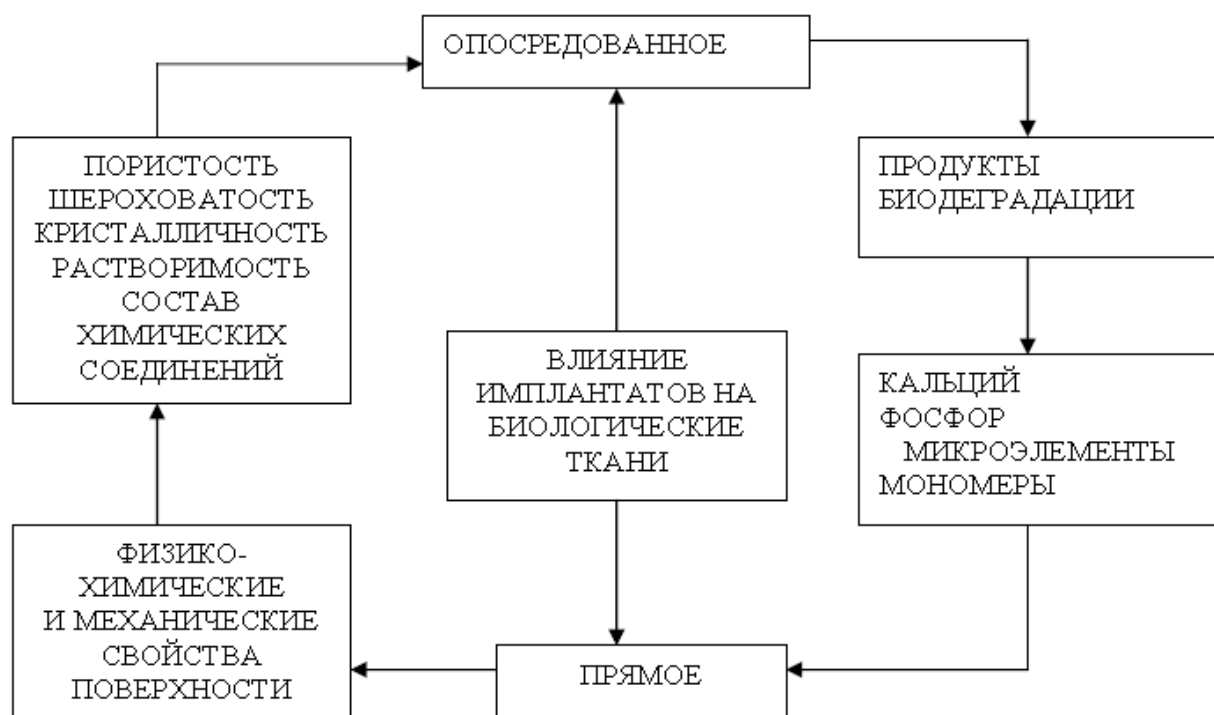


Рисунок 1.1 – Схема влияния биоматериалов на организм.

При попадании биоматериалов в организм неизбежно возникает взаимодействие биологической и искусственной систем. В связи с этим, искусственный материал должен отвечать некоторым требованиям: 1) с одной стороны, его свойства должны соответствовать биомеханическим и функциональным характеристикам замещаемого биологического объекта; 2) с другой стороны, он должен отвечать требованиям биосовместимости.

Биоматериалы, используемые в качестве имплантатов, должны удовлетворять следующим требованиям:

- 1) по химическим свойствам: отсутствие нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, отсутствие коррозии;
- 2) по механическим характеристикам: прочность, трещиностойкость, сопротивление замедленному разрушению (усталостному), износостойкость;
- 3) по биологическим свойствам: отсутствие иммунологической реакции отторжения, нетоксичность, неонкогенность;
- 4) комфортабельный для пациента;

5) простой в применении и удалении из организма;

6) легко воспроизводимый и стерилизуемый.

Выделяют следующие требования к биоматериалам, основанные на примере биокompозитных материалов, которые определяют их судьбу в биологической системе:

- химическая структура и состав;
- распределение повторяющихся субъединиц (мономеров) в полимере;
- наличие ионных групп;
- существование примесей и дефектов;
- конфигурация;
- молекулярный вес и низкомолекулярные компоненты;
- морфология поверхности (аморфность/кристалличность, микро-архитектоника, наличие зон деформаций и внутренних напряжений);
- условия изготовления;
- условия стерилизации;
- условия хранения;
- эффекты памяти формы;
- место введения;
- адсорбируемые и абсорбируемые компоненты (вода, липиды, ионы, антитела и т.д.);
- физико-химические факторы (ионная сила, pH);
- физические факторы (механическая прочность, эластичность, форма и размер пор, изменения коэффициента диффузии и т.д.);
- механизмы растворения (химический, ферментативный, клеточный);
- размер.

С точки зрения биомеханики, если имплантат препятствует правильному нагружению кости, возникает проблема, называемая экранирование напряжений. Более высокий модуль упругости имплантата приводит к тому, что он несет почти всю нагрузку в системе кость-имплантат. Модуль упругости кортикальной кости изменяется от 7 и 25 ГПа в зависимости от

возраста, расположения кости и направления измерения (кость анизотропна). Этот модуль в 10 – 50 раз больше, чем у окиси алюминия. В этом случае возникает вопрос о биомеханической неэффективности имплантата.

В то же время у губчатой кости модуль E в несколько сот раз меньше, чем у оксида алюминия. В последнем случае возникают клинические проблемы, потому что кость должна нагружаться для того, чтобы оставаться здоровой. Экранирование напряжений ослабляет кость в области, где приложенная нагрузка минимальна. Кость, которая нагружается слабо или нагружается на сжатие, испытывает биологические изменения, которые приводят к ее резорбции (рассасыванию) [23].

1.3. Биосовместимые имплантаты на основе титана и его сплавов

Основное требование к биоматериалам для изготовления медицинских изделий, которое сразу ограничивает возможность выбора, является его биосовместимость или биоинертность, что связано с коррозионной стойкостью.

Коррозия металлов в организме может привести к поломке элемента или невыполнению его функции и может также создать вредные продукты коррозии. Все металлы, за исключением благородных (например, золота (Au) и платины (Pt)), склонны к коррозии. Коррозия металлов происходит в результате электрохимического воздействия, когда электроны переходят от одного химического вида к другому. Корродирующий металл теряет электроны и становится ионом металла, т.е. окисляется (даже если кислород не участвует в процессе). Место, в котором происходит реакция окисления, называется анодом. Эти электроны потребляются в реакции восстановления, которая происходит на катоде.

Самыми пригодными для изготовления имплантатов являются биоматериалы чей химический состав соответствует биологическим тканям, в частности костной ткани. К таким материалам относят гидроксиапатит и

углеродсодержащие материалы, которые взаимодействуют с костными структурами и замещают их. Также к таким биоматериалам относят различные химические соединения металлов с неметаллами, например, такие как оксиды, карбиды, нитриды, и различные виды керамики [24]. Однако такие материалы имеют низкие механические свойства, и по этой причине имплантаты в основном изготавливают на основе металлов и сплавов.

Однако, металлы и сплавы наиболее подвержены коррозии. По степени биохимической совместимости (отсутствию воспалительных реакций тканей) и характеру взаимодействия продуктов коррозии с биологическими тканями все металлы могут быть разделены на три группы, соответственно:

- 1) «живые» или биосовместимые (инертные) – Ti и его сплавы, Zr, Nb, Ta, Pt, не оказывают значительного воздействия на окружающие биологические ткани;
- 2) «инкапсулируемые» или условно биосовместимые – Al, Fe, Mo, Ag, Au, нержавеющие стали и CoCr сплавы, от их воздействия организм защищается, образуя фиброзную «капсулу» из соединительной ткани;
- 3) «токсичные» или биологически несовместимые (токсичные) – Co, Ni, Cu, V, оказывают резко негативное влияние на организм, провоцируя воспалительные реакции.

Из указанных материалов наиболее высокими прочностными характеристиками обладают стали. Однако даже высоколегированные стали не удовлетворяют требованиям совместимости. Имплантаты, изготовленные из легированных сталей, в том числе коррозионностойких, при взаимодействии с биологическими жидкостями вызывают воспалительную реакцию тканей. В некоторых случаях они оказывают общее токсическое и аллергическое действие на организм [25].

Организм человека хорошо переносит конструкции из титанового сплава. Уже много лет такие сплавы применяются в медицине. Они устойчивы к коррозии в агрессивных средах человеческого тела. На их поверхности образуется оксидная плёнка, прочно связанная с основным

металлом, которая препятствует выходу ионов имплантата в организм. Ткани вокруг таких имплантатов не изменяются. Титановые сплавы очень прочные, способны выдерживать большую нагрузку. При стерилизации медицинских инструментов из таких сплавов спиртом, обжиганием, парами формалина и т.д. поверхности титановых сплавов не разрушаются. И самое важное – титановые сплавы не вызывают аллергии.

Среди ценных свойств титана и его сплавов можно отметить следующие: высокая биосовместимость, хорошая коррозионная стойкость, отсутствие магнитных свойств, низкая теплопроводность, более низкий, по сравнению со сталью, удельный вес. В настоящее время для производства имплантатов чаще всего используется технически чистый титан, а также титановые сплавы Ti-4Al-6V, Ti-5Al-2Sn и Ti-2,5Al-5Mo-5V и др.

Однако своими механическими характеристиками титановые сплавы заметно уступают сталям. При этом большинство из перечисленных выше сплавов содержат токсичные для живого организма легирующие химические элементы (Ni, Al, V и др.). В опытах выявлено, в частности, токсическое действие на культуру костных клеток одного из наиболее коррозионностойких титановых сплавов Ti-6Al-4V. Вместе с тем, сплавы, не содержащие указанных легирующих элементов, не оказывают неблагоприятных влияний на клетки костной ткани.

Не смотря на свойства титана образовывать оксидную пленку на поверхности, к сожалению, он значительно отличается по своим свойствам от любых тканей организма, включая и костную ткань. Одним из способов повышения биосовместимости титановых имплантатов является специальная обработка (модифицирование) поверхности имплантатов. Вначале поверхности имплантата придают пористость и шероховатость, затем на нее наносят покрытие, приближенное по свойствам к костной ткани человека [24, 25].

1.4. Биосовместимые материалы на основе ортофосфатов кальция

Ортофосфаты кальция или фосфаты кальция (ФК) являются биосовместимыми и биоактивными материалами, их химический состав подобен составу минеральных компонент костной и зубной тканей человека, обеспечивают высокую адгезию и пролиферацию остеобластов (клеток костной ткани). Несмотря на это, они обладают неудовлетворительными механическими свойствами, например, хрупкостью. Это является основным фактором, лимитирующим использование ортофосфатов кальция в качестве основы для медицинских изделий. Пористая керамика и подложки с размером пор более 100 мкм, которые необходимы для образования новых сосудов (васкуляризация) и колонизации остеобластов обладает еще более худшими механическими свойствами, поэтому ортофосфаты в биомедицине используются в основном как наполнители или покрытия на имплантатах.

Основные ортофосфаты кальция, их химические формулы, сокращения и основные свойства, приведены в таблице 1.3.

В зависимости от условий термодинамической стабильности все ФК принято подразделять на *низкотемпературные* и *высокотемпературные* [27]. Синтез низкотемпературных фосфатов кальция возможен в водных растворах при температуре меньше 100 °С. Напротив, высокотемпературные ФК получают только в результате твердофазного синтеза. Существуют комбинированные методы синтеза, основанные на превращении фосфатов кальция одной группы в ФК другой группы.

Таблица 1.3 – Основные ортофосфаты кальция, химические формулы, сокращения и основные свойства

Соотноше ние Ca/P	Химическая формула, название	Обозначение (рус./англ.)	Произведение растворимости		Интервал стабильности pH (25 °C)
			pПР (25 °C)	pПР (37 °C)	
0,5	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ монокальциевый фосфат	МКФ (МСРА)	1,14	–	—*
0,5	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ монокальциевый фосфат моногидрат	МКФМ (МСРМ)	1,14	–	0–2
1,0	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ дикальциевый фосфат дигидрат, минерал брушит	ДКФ (ДСРД)	6,59	6,63	2–6
1,0	CaHPO_4 дикальциевый фосфат, минерал монетит	ДКФ (ДСРА)	6,90	7,02	2–6**
1,5	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ β - трикальцийфосфат	β -ТКФ (β -ТСР)	28,9	29,5	—***
1,2–2,2	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ аморфный фосфат кальция	АФК (АСР)	25,7–32,7	–	~5–12
1,67	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ гидроксиапатит	ГАП (НА)	116,8	117,2	9,5–12
1,5–1,67	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ нестехеометрический	нГАП (СДНА)	– 85,1	– 85,1	6,5–9,5

* Устойчив при $t > 100$ °C; ** условия получения – концентрированные растворы солей, $t > 60$ °C; *** твердофазный синтез

1.4.1. Ортофосфаты кальция, получаемые в водных растворах

Все методики синтеза фосфатов кальция в растворах условно можно разделить на две большие группы: а) осаждение, б) гидролиз (в том числе и все так называемые гидротермальные методики).

Использование методов осаждения или гидролиза для получения порошковых биоматериалов основано на разной растворимости фосфатов кальция. К *низкотемпературным* ортофосфатам, т.е. синтезированным при невысоких температурах без дополнительной термической обработки, можно отнести моногидрат монокальцийфосфата $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; дигидрат дикальцийфосфата $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; безводный дигидрат дикальцийфосфата CaHPO_4 ; октокальцийфосфат $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; осажденный нестехиометрический гидроксипатит (нГАП) $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ и аморфный кальцийфосфат $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=3,0-4,5$) [28–33]. Главная особенность такой системы заключается в равновесности твёрдой фазы с более кислыми растворами. Таким образом, ФК способны частично растворяться с образованием основных солей и фосфорной кислоты [32].

Из рисунков 1.2 и 1.3 видно, что моногидрат монокальцийфосфат (МКМФ, англ. МСРМ) является наиболее кислым и водорастворимым фосфатом кальция. При температуре выше 100°C способен переходить в безводную форму – монокальцийфосфат (МКФ, англ. МСРА). Они обладают самым низким стехиометрическим соотношением $\text{Ca}/\text{P}=0,5$ и не считаются биосовместимыми из-за кислотной реакции [28].

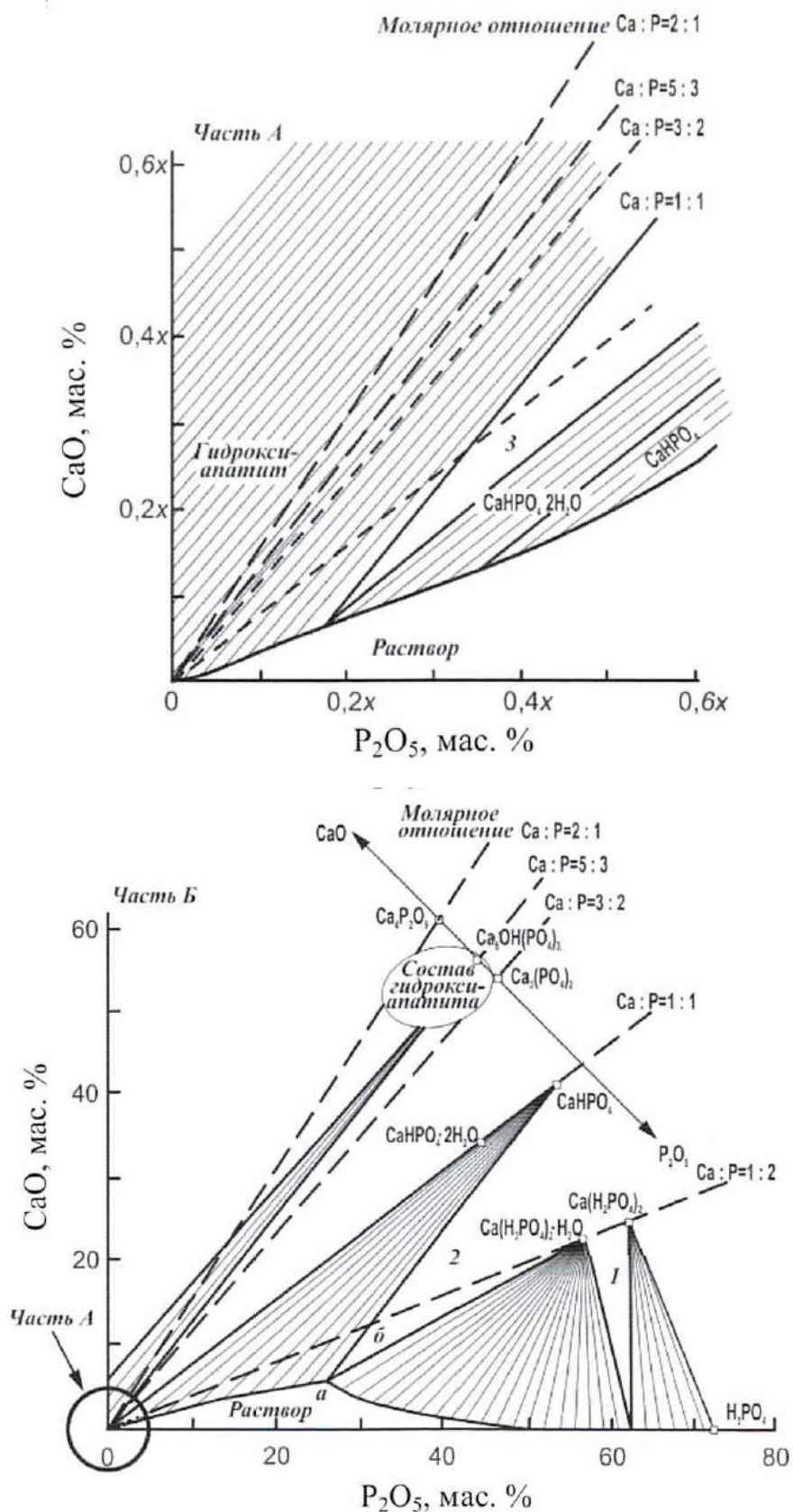


Рисунок 1.2 – Диаграмма состояния системы $\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{H}_2\text{O}$ при 25 °С: часть А – приближенные данные; часть Б – точные данные.

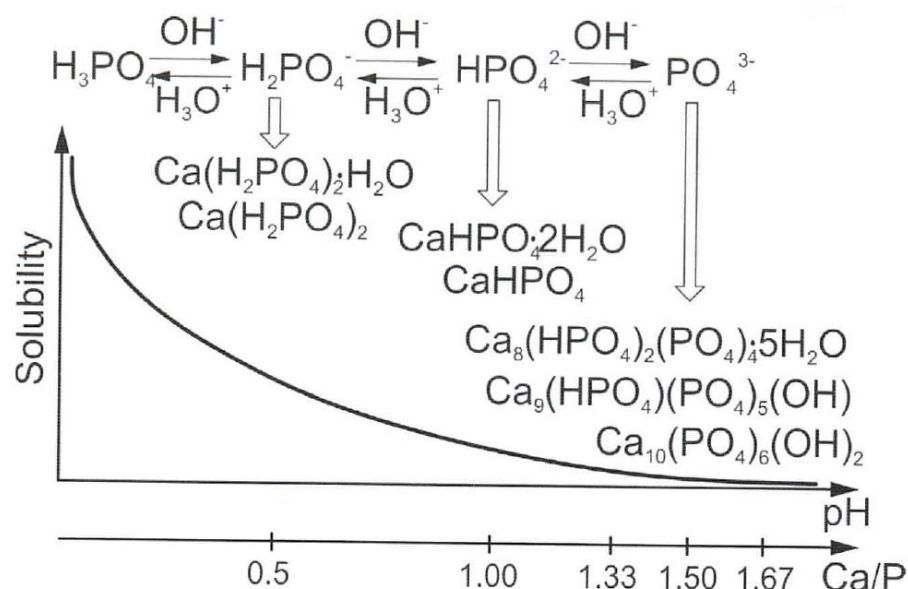
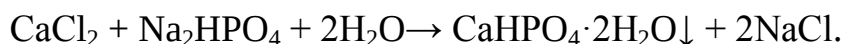


Рисунок 1.3 – Растворимость низкотемпературных ортофосфатов кальция.

Из числа биосовместимых низкотемпературных ФК наибольший интерес представляют дикальциевый фосфат дигидрат (ДКФД, англ. DCPD) $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (дикальцийфосфат водный двузамещенный). ДКФД наиболее растворим из биосовместимых ФК, ГАП – наименее растворим (см. табл. 1.3). При 60–100 °С ДКФД теряет воду и постепенно превращается в CaHPO_4 (ДКФ, англ. DCRA). ДКФД был обнаружен в области костной мозоли, в почечных камнях, зубном налете, холестериновых тромбах [34]. В лаборатории ДКФД может быть легко получен при смешивании растворов, содержащих ионы Ca^{2+} и HPO_4^{2-} при $\text{pH}=3\text{--}4,5$, например, по реакции [35]:



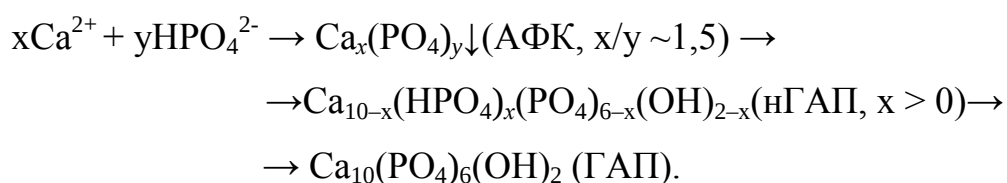
Дигидрат дикальцийфосфата и дикальцийфосфат обладает очень ограниченной областью растворимости, а осажденный нестехиометрический гидроксиапатит (нГАП, англ. CDHA) практически нерастворим в воде. ДКФД имеет соотношение $\text{Ca}/\text{P}=1,0$, а отношение Ca/P нГАП варьируется в пределах 1,5–1,67. Причиной переменного состава гидроксиапатита считают существование твёрдых растворов и скорость превращения метастабильного нерастворимого кальция в гидроксиапатите [31].

Их числа ортофосфатов кальция нГАП ($0 < x < 1$) считается наиболее близким химическим аналогом костного минерала [27]. Поэтому именно разработка методов синтеза гидроксиапатита до недавнего времени представляла наибольший интерес. При осаждении нГАП из щелочных водных растворов получают мелкокристаллические осадки с размером частиц менее 100 нм. Степень кристалличности гидроксиапатита и его стехиометрия $n(\text{Ca})/n(\text{P})$ увеличивается с повышением температуры синтеза и продолжительности остаривания осадка.

Гидротермальные методики (синтез в растворах при высоких температурах) позволяют получать достаточно совершенный кристаллический материал с соотношением $n(\text{Ca})/n(\text{P})$, близким к стехиометрическому 1,67 [67].

Таким образом, общая схема процессов, протекающих в водных растворах, содержащих ионы кальция и фосфата при $\text{pH} > 5$, и выглядит следующим образом:

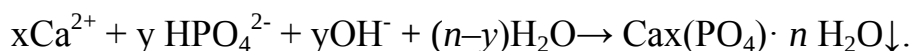
Осаждение:



ДКФД и нГАП наиболее близки к естественной костной ткани и могут найти практическое применение. Дикальциевые фосфаты очень быстро резорбируются (растворяются) *in vivo*, и растущая костная ткань не успевает заполнять образующиеся полости. Поэтому эти соединения не находят самостоятельного применения как заменители костной ткани, а используются как компоненты кальций-фосфатных цементных смесей или в качестве покрытий.

К числу биосовместимых помимо ДКФД и нГАП также относится и аморфный фосфат кальция. Аморфный фосфат кальция (АФК) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=3,0-4,5$) – фаза, предшествующая образованию

гидроксиапатита в водной среде в широкой области произведения начальных концентраций $[Ca] \cdot [P] = 25-5 \cdot 10^5 \text{ mM}^2$ [27]:



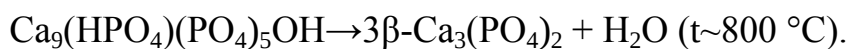
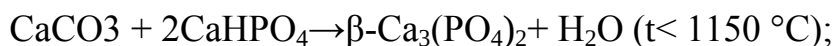
Состав АФК (АФК, англ. АСР, $\text{Ca/P} = 1,0$) зависит от условий осаждения: сообщается о получении аморфного фосфата кальция с $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 1,18$ (при $\text{pH} = 6,6$), $1,53$ (при $\text{pH} = 11,7$) и даже $2,5$ [34]. АФК также является биосовместимым высокорезорбируемым материалом. Долгое время ошибочно полагали, что именно АФК, а не нанокристаллический ГАП, является основной неорганической составляющей кости. Аморфный фосфат кальция нестабилен, имеет высокую скорость растворения и в водной среде переходит в кальций дефицитный нГАП.

1.4.2. Высокотемпературные ортофосфаты

К основным *высокотемпературным* ортофосфатам можно отнести следующее: монокальциевый фосфат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)$, α -трикальцийфосфат $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, β -трикальцийфосфат $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, стехиометрический гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

β -трикальцийфосфат (β -ТКФ, англ. β -ТСР, $\text{Ca/P} = 1,5$) является «истинным ортофосфатом кальция». β -ТКФ обладает биосовместимостью и находит применение для замены костной ткани как в чистой форме, так и в сочетании с ГАП. В то время как α -ТКФ не встречается в биологических кальций-фосфатах и находит применение лишь в костных цементах.

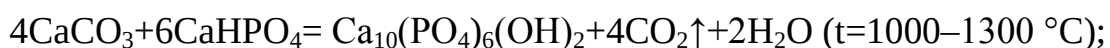
Однофазный трикальциевый фосфат легко может быть получен в ходе твердофазного синтеза, он не выпадает в осадок из водного раствора, а получается только при высокотемпературном отжиге выше 800°C [36, 37]:



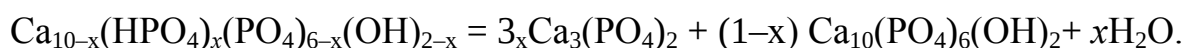
При температуре выше 1150 °С β-ТКФ переходит в высокотемпературную α-Са₃(РО₄)₂ модификацию, растворимость которой в воде существенно выше (см. табл. 1.3). В присутствие примеси магния температура перехода повышается вплоть до 1350 °С. α-Са₃(РО₄)₂ – наиболее часто используемый компонент кальций-фосфатных цементов, получение однофазного продукта α-формы при твердофазном синтезе затруднено из-за образования примеси β-модификации (до 15% масс, при медленном охлаждении продукта синтеза на воздухе). Растворение обоих ТКФ сопровождается гидролизом с образованием ГАП.

Гидроксиапатит (ГАП, англ. НАР, Са/Р=1,67) является самым стабильным и нерастворимым фосфатом кальция, относится к классу биологически активных материалов, имеет сходную структуру с костной тканью и активно применяется в качестве материала в травматологии и ортопедии [38]. В настоящее время известно большое количество способов получения ГАП.

Уникальность стехиометрического ГАП в сравнении со всеми перечисленными ранее ФК заключается в том, что он может быть получен как в водных растворах, так и твердофазным методом [27]:



Получение гидроксиапатита твердофазным методом зависит как от температуры синтеза и исходной стехиометрии, так и от парциального давления паров воды. В присутствии паров воды стехиометрический гидроксиапатит устойчив вплоть до температуры 1360 °С. Синтез нестехиометрического гидроксиапатита (нГАП) твердофазным методом не проводят, так как он легко разлагается по схеме:



Прием разложения нГАП широко используется для получения керамических композитов на основе β-Са₃(РО₄)₂ и ГАП (с соотношением 40%

масс./60% масс.) с контролируемой скоростью резорбции материала в организме за счет различия в растворимости составляющих компонентов [39].

Твердофазный синтез ГАП, требующий продолжительного отжига при высоких температурах, позволяет получать крупнокристаллический материал, содержащий агломераты диаметром до 30 мкм [36]. Плохая спекаемость ГАП, а также большой размер кристаллов – препятствие на пути получения прочной керамики [27, 34].

Крупнокристаллическую ГАП керамику, которая резорбируется крайне медленно – в течение десятков лет, часто классифицируют как биоинертную, то есть плохо соединяющуюся с костной тканью.

В отличие от ГАП все остальные ФК, получаемые в водных растворах, при нагревании на воздухе неустойчивы [36]. Фосфаты кальция, которые получают твердофазным методом синтеза, напротив, нестабильны в водной среде, они гидролизуются с образованием гидроксилапатита или дикальций фосфата, что часто используют в различных синтетических методиках.

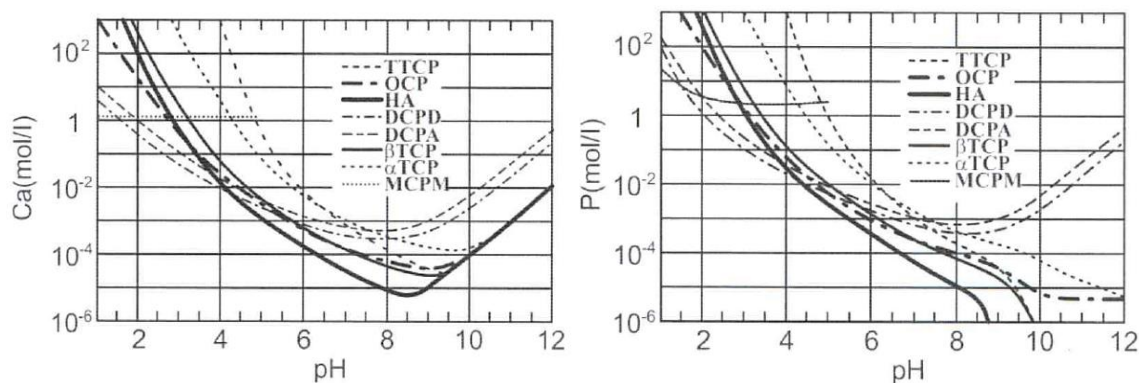


Рисунок 1.4 – Зависимости растворимости ортофосфатов от pH.

Растворимость фосфатов кальция в целом зависит от значений pH среды (см. рис. 1.4), и при нормальных физиологических условиях (pH=7) растворимость снижается в следующем порядке: МКФМ > α-ТКФ > ДКФД > ДКФ > ОКФ > β-ТКФ > ГАП.

Таким образом, несмотря на значительное количество ортофосфатов кальция, кристаллизующихся в системе $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$, широкое применение в медицине в качестве замены костной ткани находят лишь два из них: β -ТКФ и ГАП, как самые стабильные, имеющие низкую растворимость и высокое соотношение Ca/P .

1.5. Методы осаждения кальций-фосфатных покрытий

1.5.1. Плазменное напыление

Метод плазменного напыления является одним из широко используемых для формирования биопокрытий, в том числе из гидроксиапатита. Это метод, в котором между двумя электродами зажигается электрическая дуга постоянного тока, в то время как через эту дугу проходит поток газа. Под действием электрической дуги газ превращается в высокотемпературную ионизованную плазму с достаточно высокой скоростью движения (до 400 м/с). Температура плазмы быстро падает как функция расстояния. Температура внутри дуги достигает порядка 20000 К, в то время как на расстоянии 6 см от электродов температура колеблется в пределах 2000 ÷ 3000 К.

В процессе плазменного осаждения подача порошка гидроксиапатита в струю плазмы осуществляется с помощью специального устройства путем ионизации потока инертного газа электрической дугой, который нагревается в струе до плавления, ускоряется и переносится к покрываемой металлической подложке. В плазму можно подавать металлические, керамические или даже полимерные порошки, взвешенные в газе-носителе, которые направляют на поверхность в частично расплавленном или пластичном состоянии. Таким образом, сформированная пленка на поверхности подложки имеет химический состав исходного материала

мишени. При контакте с поверхностью подложки частицы деформируются, растекаются и кристаллизуются, образуя чаще всего агломераты.

При проведении процесса плазменного осаждения требуется применять соответствующие методы охлаждения поверхности материалов для исключения перегрева, так как расплавленные частицы керамического порошка имеют внешнюю температуру не менее 1000 °С. Вследствие очень высокой температуры плазмы, термодинамическая нестабильность кальций-фосфатной (КФ) керамики при таких температурах играет важную роль в окончательных свойствах нанесенного покрытия. В идеале, только тонкий внешний слой каждой частицы порошка должен переходить в расплавленное пластическое состояние, чтобы гарантировать формирование плотных с высокой адгезией покрытий. Выбирая оптимальное соотношение между размерами частиц, типом газа носителя, скоростью плазмы и процессом охлаждения поверхности, получают КФ покрытия с желаемой фазой и степенью кристалличности [40, 41]. До сих пор метод плазменного напыления был наиболее успешным методом нанесения КФ покрытий на имплантаты, вследствие его высокой скорости нанесения и способности покрывать большие площади [42–45].

1.5.2. Золь-гель метод

Смеси твердых частиц в жидкости подразделяют на истинные растворы, коллоидные растворы и взвеси.

Отличительная особенность истинных растворов заключается в размере частиц, которые могут быть менее 1 нм в диаметре. Таким образом, в истинных растворах частицы измельчены до молекулярного или атомного размера, данные частицы нельзя увидеть с помощью оптического микроскопа.

Частицы в грубодисперсных растворах (взвесах) имеют размер более 10 мкм, поэтому в них под действием силы тяжести частицы начинают осаждаться на дно.

Золь – это коллоидная система частиц от нанометрового до субмикронного размера в жидкости или газе. Золь подразделяют на лиозоль и аэрозоль. В первом случае, твердые частицы диффундируют внутри жидкости. Во втором, твердые или жидкие субмикронные кластеры двигаются вместе с газом. Метод золь-геля более связан с применением лиозоля – коллоидного раствора высокодисперсных частиц в жидкости. Размер частиц внутри коллоидного раствора (лиозоль) находится в диапазоне от 1 до 1000 нм и гравитационное взаимодействие частиц незначительно, больше преобладают силы Ван дер Ваальса и Кулона [46]. Таким образом, частицы в коллоидах, в том числе и лиозолях, осаждаются очень медленно, либо не осаждаются вовсе.

Методом золь-геля формируют на поверхности различных имплантатах покрытия, которые увеличивают коррозионную стойкость, уменьшают вероятность износа имплантата и повышают его биосовместимость. В качестве таких покрытий могут использоваться такие материалы как SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 и ZrO_2 , а также керамические покрытия с необходимым химическим составом.

Золь-гельный процесс относится к «мокрым» химическим методам, который подразделяют на несколько последовательных этапов: 1) гидролиз и поликонденсацию; 2) гелеобразование; 3) выдержку; 4) высушивание; 5) уплотнение и кристаллизацию [47].

Первый этап представляет собой образование золя с твердыми частицами гидроксидов. Второй этап подразумевает увеличение концентрации твердых мелкодисперсных частиц или замену растворителя, что приводит к последующему образованию гелей. Структурно гель представляет собой частицы растворителя, заключенные в гибкую решетку

гидроксидов. Последние два этапа необходимы для выпаривания оставшегося раствора из геля и окончательного формирования пленки на поверхности материалов, соответственно.

При осаждении тонких пленок методом золь-гель технологии существует возможность контроля химического состава поверхности материала на ранней стадии его формирования. Сформированные покрытия имеют однородное распределение частиц по всей поверхности и объему [48].

К явным недостаткам такого метода осаждения покрытий, ограничивающие широкое использование данного метода, можно отнести сложность в управлении химического состава золя, а также необходимость индивидуального подбора параметров создания коллоидных растворов в зависимости от вида и типа пленок [49].

В работе [50] методом золь-геля формировали покрытия из гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) на подложки из нержавеющей стали с шероховатостью порядка 3 мкм. После процесса осаждения образцы отжигали в атмосфере воздуха при температуре и времени, соответственно: 375 °C, 60 минут; 400 °C, 20 минут; 500 °C, 15 минут. Результаты сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) показали, что покрытия обладают определенной наноструктурой с размерами кристаллов порядка 60 нм при температуре отжига 400 °C и длительности 20 минут, а при температуре отжига 500 °C в течении 15 минут наблюдается увеличение размеров кристаллов до 120 нм. Результаты рентгеновской дифракции показали, что все полученные образцы до и после отжига являются аморфными.

В работе [51] были сформированы кальций-фосфатные покрытия на титановых подложках методами центрифугирования и вытягивания со скоростью вращения центрифуги 3000 об/мин и вытягивания 5 мм/с. Было выявлено, что композиция из титана – оксида титана – кальций-фосфатного

покрытия проявляет биоактивность, при этом данная величина превышает уровень биологической активности титан – оксидированная поверхность.

1.5.3. Электрохимическое осаждение

Метод электрохимического осаждения пленок известен уже давно. Оборудование для проведения данного процесса достаточно простое и представляет собой два электрода – анод и катод, погруженные в соответствующий электролит. Вес осаждаемого материала на катоде и параметры процесса соотносят в виде первого и второго законов электролиза, которые имеют следующий вид:

- вес осажденного материала пропорционален количеству электричества, прошедшему через раствор;
- вес материала, осажденного при прохождении через раствор одинакового количества электричества, пропорционален электрохимическому эквиваленту E .

Процессы, происходящие в результате электрохимической обработки сходны с ионно-плазменным напылением, поскольку как плазма, так и электролит представляют собой квазинейтральную смесь ионов, электронов и нейтральных атомов. И что наиболее важно, осаждение происходит также постепенно (послойно) как и напыление, что обеспечивает возможность получения тонких, равномерных покрытий.

Основа метода электрохимического формирования покрытий заключается в электролизе раствора, содержащего ионы необходимых примесей. Например, если требуется осадить медь, используется раствор медного купороса, а если золото или кальций-фосфатное покрытие – растворы соответствующих солей.

Из-за наличия положительных ионов металлов в растворе при осаждении покрытия в качестве катода используют подложку. На поверхности диэлектрических и низко проводящих подложках

предварительно формируют тонкий металлический слой, который выступает в качестве катода.

Чтобы осуществить электрохимическое анодирование, окисляемую пленку металла следует использовать как анод, а электролит должен содержать ионы кислорода. При ряде сходств электрохимическое осаждение имеет существенное преимущество, которое заключается в гораздо более высокой скорости процесса осаждения, которая легко регулируется изменением тока.

Для получения биоактивных кальций-фосфатных покрытий электрохимическое осаждение проводят в стандартной трехэлектродной ячейке с платиновым анодом и Ti или TiAl_6V_4 катодом, выполняющим роль подложки. Катодный потенциал составляет $0,3 \div 2$ В. Электролитом выступает обычно водный раствор $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ и $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ [52–54] или $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, CaCl_2 , H_2O_2 [55, 56] с отношением Ca/P в растворе равным 1,67 [57]. Первая стадия процесса сопровождается процессом диссоциации элементов электролита с образованием ионов PO_4^{3-} и Ca^{2+} . При этом происходит увеличение pH в прикатодной области до $5,5 \div 6$, что связано с образованием иона гидроксида на катоде. Что в свою очередь приводит к локальному перенасыщению электролита кальцием и фосфором, и образованию гидроксиапатита на катоде по реакции: $10\text{Ca}^{2+} + 6\text{PO}_4^{3-} + 2\text{OH}^- \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Сформированное КФ покрытие для уплотнения и увеличения адгезии к подложке проходит термообработку сначала в паре при 125°C в течение 4 ч, затем в вакууме при температуре 425°C в течение 6 ч. Скорость осаждения ГАП покрытий до 60 мкм/ч [58, 59].

В ряде литературных источников говорится о способности кальций-фосфатных покрытий, нанесенных на чистый титан или его сплавы, к самопассивации в результате приложения к ним разного рода нагрузок и к проявлению остеоиндуктивных (ОИ) и остеокондуктивных (ОК) свойств. В данной работе [60] установлено, что защитные пленки обладают

способностью к самовосстановлению при действии циклических нагрузок, что свидетельствует об их высокой биосовместимости. Авторы в качестве образцов использовали пластины титана BT1-0 и его сплавов BT5-1, BT6 и прутки BT16. Обработка образцов происходила в 10% H_3PO_4 с или без добавления суспензии КФ в импульсном режиме со следующими параметрами: частота 0,5–10 Гц, длительность импульсов 10–200 мс, рабочее напряжение 90–180 В, время обработки не превышало 8 секунд. Покрытия, полученные в результате обработки, исследовались на наличие в них фосфора и кальция, определялся привес (Δm , мг/см²) и толщина покрытия (S , мкм). Проведенные методы исследования показали, что оксидные кальций-фосфатные покрытия, нанесенные анодно-искровым (электрохимическим) методом, обладают способностью к «самозалечиванию» дефектов, образующихся при изгибных деформациях до 0,8 %, посредством процесса самопассивации. Кальций-фосфатные материалы, нанесенные электрохимическим методом, целесообразно использовать как подложку для нанесения чисто кальций-фосфатных покрытий с развитой структурой поверхности и калиброванным размером пор для целенаправленного влияния на минеральный состав кости и ее регенерации. Кальций-фосфатные материалы, нанесенные анодно-искровым методом, проявляют остеопроводящие свойства и хорошо сцеплены с окружающей тканью.

В настоящей работе [61] были исследованы процессы электрохимического осаждения кальций-фосфатных покрытий на поверхности металла в концентрированных и сильно разбавленных растворах нитрата кальция и дигидрофосфата аммония. Выбор концентрированного электролита состава $0,62 \div 0,70 \text{ M Ca(NO}_3)_2 / 0,41 \div 0,42 \text{ M NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4 / 0,1 \text{ M KNO}_3$ (рН 3,1–3,7) обусловлен рядом предшествующих экспериментов, в которых осаждалось наиболее однородное и равномерное покрытие. В ходе проведения рентгенофазового анализа установлено, что основными компонентами покрытий, осажденных на титане из концентрированного

электролита при плотностях тока 10–20 мА/см² и времени 5–10 мин, являются брушит (50–70 %) и трикальцийфосфат (ТКФ) (25 %) с небольшой долей ГА (5 %). При увеличении плотности тока до 50–80 мА/см² и времени осаждения до 15–20 мин в покрытии уменьшается доля брушита (до 30–45 %) и возрастают концентрации ТКФ (40–50 %) и ГА (15–20 %). При электрохимическом осаждении кальций-фосфатных покрытий на стали наблюдается аналогичная тенденция – с увеличением плотности тока и продолжительности осаждения доля кислых фосфатов кальция в покрытии уменьшается, а основных – возрастает [62]. Наличие в составе кальций-фосфатных покрытий значительной доли брушита, вероятно, обусловлено быстрым образованием зародышей с относительно низкими значениями рН электролита (3,3–3,7), что способствует смещению равновесия в сторону образования кислых фосфатов кальция. Таким образом, для смещения равновесия в сторону образования ТКФ и ГА необходимо использовать разбавленные электролиты и высокие плотности тока, способствующие росту концентрации OH^- ионов в прикатодной области. Для повышения содержания основных фосфатов кальция в покрытии был опробован разбавленный электролит состава $0,62 \div 0,70 \text{ мМ Ca(NO}_3)_2 / 0,41 \div 0,42 \text{ мМ NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4 / 0,1 \text{ М KNO}_3$. В данном электролите осаждение покрытия проводили в ячейке с трехэлектродной схемой подключения при потенциале – 1,7 В (относительно электрода сравнения Ag/AgCl) и температуре раствора 85 °С в течение 2 ч. В процессе осаждения наблюдалось двухкратное падение катодного тока, что может говорить о частичном блокировании поверхности электрода растущим диэлектрическим слоем. Поскольку в очень разбавленных электролитах скорость осаждения значительно ниже, чем в концентрированных, для получения покрытий приемлемой толщины длительность процесса осаждения приходится значительно увеличивать.

1.5.4. Микродуговое оксидирование

Метод микродугового оксидирования (МДО) в водных растворах, известный также как анодно-искровое осаждение, микроплазменное оксидирование или плазменно-электролитическое оксидирование, в последние десятилетия получил широкое распространение как метод нанесения биоактивных кальций-фосфатных покрытий, прежде всего, на титан. Это электрохимический процесс модифицирования поверхности вентильных металлов и их сплавов (например, сплавы Al, Mg, Ti и др.) в электролитной плазме. МДО берет свое начало от анодирования (протекает в среде электролита и под действием электрического тока), однако, имеется и ряд существенных отличий данных процессов:

- при проведении МДО оба электрода погружены в электролит, а разрядные плазменные каналы проводимости образуются не между электродами, а в тонком приэлектродном слое между поверхностью обрабатываемого металла и так называемым электролитным катодом на локальных, хаотически перемещающихся микроучастках;
- плазма при МДО не паровоздушная, а электролитная;
- разряд при МДО не является нормальным тлеющим, высокочастотным, искровым или дуговым, а имеет более сложный характер;
- МДО чаще проводится на переменном токе и в щелочных электролитах при высоких напряжениях – до 1000 В.

В связи с этим, характеристики МДО-процесса и МДО-покрытий значительно отличаются от анодирования [63].

Состав электролита, также как и материал подложки, время и режим обработки, является определяющими факторами процесса МДО, существенно влияющим на свойства, состав, и структуру получаемых покрытий. Условно электролиты для МДО можно разбить на две группы:

- электролиты, не содержащие элементов, образующих нерастворимые оксиды (например, растворы серной кислоты или щелочи);
- электролиты, содержащие элементы, образующие нерастворимые оксиды (например, алюминатные и силикатно-щелочные растворы, содержащие катионы и/или анионы), которые входят в состав покрытия и дают дополнительный прирост размеров детали после образования оксидного слоя.

Для кальций-фосфатных покрытий, формируемых методом микродугового оксидирования, характерен многофазовый состав, в котором могут присутствовать как ГАП, так и трикальцийфосфат (ТКФ), а также и некоторые другие соединения (оксид кальция, а также CaTiO_3). Их наличие определяется составом электролита и режимами формирования покрытий [63–67]. В представленных работах формирование КФ покрытий происходит в водном растворе электролита на основе ортофосфорной кислоты, гидроксиапатита и карбоната кальция (пример состава электролита: 20 мас. %: H_3PO_4 – 6 мас. % $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ – 9 мас. % CaCO_3 при подаче электрических импульсов особой формы. Управляя амплитудой, длительностью, фронтами и срезами, фазовым соотношением, позиционным комбинированием и частотой импульсов можно получать различную генерацию плазменных разрядов.

Также известно, что технологические параметры процесса МДО, в частности напряжение, влияют на ряд важных свойств получаемых покрытий, таких как: морфология (пористость), топография (шероховатость), химический состав, смачиваемость (гидрофильность/гидрофобность) и т. д. Однако, определяющими факторами, влияющими на остеоинтеграцию костной ткани в имплантат, являются шероховатость и смачиваемость поверхности. В работе [68] были получены кальций-фосфатные покрытия с различной шероховатостью при изменении напряжения процесса МДО, а также исследовано влияние напряжения МДО и шероховатости на

смачиваемость покрытий. Осуществилось модифицирование материалов, используемых в медицинской практике, а именно технически чистого титана VT1-0. Микродуговое кальций-фосфатное покрытие наносилось на поверхность образцов в электролите на основе водного раствора ортофосфорной кислоты, гидроксиапатита и карбоната кальция с добавлением биологического гидроксиапатита [68, 69]. Для модифицирования были выбраны следующие технологические параметры нанесения покрытий: длительность импульса - 100 мкс, частота следования импульсов – 50 Гц, время нанесения – 5–10 минут, напряжение было выбрано в пределах от 150 до 400 В. В ходе работы было установлено, что с повышением напряжения МДО от 150 до 400 В шероховатость СаР покрытия увеличивается прямо пропорционально от 1 до 8 мкм. В дальнейших исследованиях было установлено, что кальций-фосфатные покрытия, полученные методом МДО, имеют высокую степень гидрофильности, что связано с их развитым рельефом и говорит об их биосовместимости и способности к остеоинтеграции костной ткани. В качестве компонентов электролита для формирования МДО покрытий на титане были выбраны кальцийсодержащие соли с Са/Р, близким к отношению в костной ткани человека (1,67).

В данной работе [70] нанесение кальций-фосфатных покрытий производилось при следующих технологических параметрах: величина импульсного напряжения процесса – 200, 250 и 300 В, время обработки – 5 и 10 мин, длительность импульса – 100 мкс, частота следования импульсов – 50 Гц, время обработки – 5 и 10 мин. Приготовление суспензии электролита производилось из смеси порошка фосфата кальция (60 г/л) с карбонатом кальция (75 г/л) (дисперсная фаза) и 20 %-ного раствора ортофосфорной кислоты (дисперсионная среда). Порошок фосфата кальция для приготовления электролита получен методом осаждения из модельного раствора, соответствующего по неорганическому составу, рН

($\text{pH}=7,40\pm 0,05$) и ионной силе (0,296) синовиальной жидкости человека [71]. Частицы кальций-фосфатного представляют собой рыхлые образования, составленные из хаотично расположенных шарообразных фрагментов, со средним диаметром от 10 нм до 10 мкм. При значении импульсного напряжения 300 В и времени обработки 10 мин поверхность полученных покрытий более пористая, неоднородная и представлена наиболее крупными образованиями. Соотношение Ca/P , рассчитанное согласно данным рентгенофлуоресцентного анализа, в данном покрытии составляет 1,22, что достаточно близко к соотношению минеральной составляющей костной ткани, в которой это значение составляет 1,31–1,41 [72]. Присутствие в составе покрытия трехзамещенного фосфата кальция и октакальция фосфата, имеющих лучшую растворимость, чем гидроксилапатит, повышает свойства остеоиндуктивности и биологической активности поверхностного слоя, поскольку низкая растворимость гидроксилапатита служит причиной того, что клетки костной ткани медленно усваивают входящий в его состав кальций и фосфор, в следствие чего кость медленно врастает в имплантат [73, 74]. Таким образом, применение метода МДО для нанесения кальций-фосфатных покрытий, синтезированных из аналогов синовиальной жидкости человека, позволяет получить покрытие, близкое к минеральной компоненте костной ткани по следующим параметрам: соотношению Ca/P , составу метастабильных фаз-предшественников гидроксилапатита (октакальция фосфата и аморфного фосфата кальция), принимающих участие в процессах костной минерализации и адаптации трансплантатов в живом организме. Изменение напряжения МДО и времени нанесения позволяет получить покрытия на поверхности титана разной толщины и различной шероховатости.

1.5.5. Осаждение ионным пучком

Среди известных применений газоразрядных источников ионов перспективными выглядят процессы физического распыления в высоком вакууме твердых мишеней ускоренными пучками ионов. Такие процессы играют значительную роль в ряду приоритетных электронных, ионных и плазменных технологий, являясь при этом одним из развивающихся направлений использования газоразрядных источников ионов.

Осаждение ионным пучком – это комплекс способов обработки материалов энергетическими потоками ионов, в результате воздействия которых изменяется форма, физико-химические, механические, электрические и магнитные свойства обрабатываемых изделий.

Данная технология нашла довольно широкое применение для получения кальций-фосфатных покрытий. Как и говорилось ранее, суть метода заключается в бомбардировке мишени, в данном случае кальций-фосфатной, ионами аргона, ускоренными ионной пушкой в вакуумной камере. При этом из мишени выбиваются частицы, которые осаждаются на подложках [75–78].

В данной работе [79] получены биопокрытия распылением мишени из гидроксиапатита на подложках из Ti и стали. Проведенные методы исследования покрытий, а именно Оже и ИК спектроскопии, хорошо согласуются между собой и свидетельствуют о том, что полученные покрытия являются именно кальций-фосфатными. Проведенные медико-биологические исследования показывают, что покрытия не являются токсичными. Профиль поверхности покрытия во многом определяется классом шероховатости подложки и может быть достаточным для развития клеточной среды. Метод мощного ионного пучка позволяет легко контролировать толщину покрытий числом импульсов. Однако существует

ряд задач, связанных с увеличением скорости роста покрытий, для чего необходимо увеличить плотность тока пучка ускорителя.

В работе [80] ионно-лучевая технология использована для повышения стабильности биофункциональных свойств гидроксиапатита. Метод модифицирования основан на бомбардировке потоком высокоэнергетических ионов в камере с высоким вакуумом [81] поверхности, на которую предварительно нанесено биокерамическое покрытие с помощью плазменного метода. В результате этой бомбардировки ионы выбивают атомы и электроны из основной цепи покрытия ГА, а также возбуждают фононные энергетические уровни. Как следствие, бомбардированная область керамики становится насыщенной разного рода структурными дефектами, а именно: несвязанными ионами и электронами, а также свободными радикалами. Эти процессы образуют поверхность с высокой концентрацией структурных дефектов в тонком поверхностном слое керамики, порядка 50–150 нм. Данные активные частицы и группы вызывают цепочку свободно-радикальных реакций, которые формируют новые стабильные структуры. При взаимодействии модифицированной керамики с воздухом, активное участие в свободно-радикальных реакциях принимает кислород. В результате поверхностный слой керамики с искусственно созданными дефектами становится сильно карбонизированным и окисленным, имея высокую концентрацию межмолекулярных сшивок и высокой химической активностью. Важно отметить, что этот слой имеет высокую адгезию к керамике. В ходе дальнейших исследований было установлено, что модификация структуры поверхностного слоя ГА вызывает изменения в морфологии покрытий, а именно: вызывает появление не свойственное этому покрытию ранее химической активности, а также заметно увеличивает шероховатость. Присутствие свободных радикалов, неопределённых углеродных и кислородсодержащих групп дает возможность о

предположительном увеличении биоактивных характеристик гидроксиапатитовых покрытий.

1.5.6. Импульсное лазерное осаждение

Основа метода импульсного лазерного осаждения заключается в формировании покрытия из газовой фазы, образованной в процессе лазерной абляции. Процесс лазерного аблирования поверхности связан с применением энергии лазерного излучения, которая затрачивается на нагрев поверхности мишени и последующего ее испарения.

При взаимодействии высокоинтенсивного лазерного излучения с поверхностью твердого материала, образуется плазменно-паровой поток вещества мишени, названный эрозионным факелом, который, при взаимодействии с подложкой, осаждает на ее поверхности частицы мишени.

Процесс осаждения с помощью лазерного излучения заключается в испарении вещества мишени, из которой, в зависимости от мощности лазерного пучка, эмитируются либо ионы и атомы, либо молекулярные кластеры (см. рис. 1.5). Ускоренные частицы мишени, образуя эрозионный факел, летят в сторону подложки и осаждаются на ее поверхности.

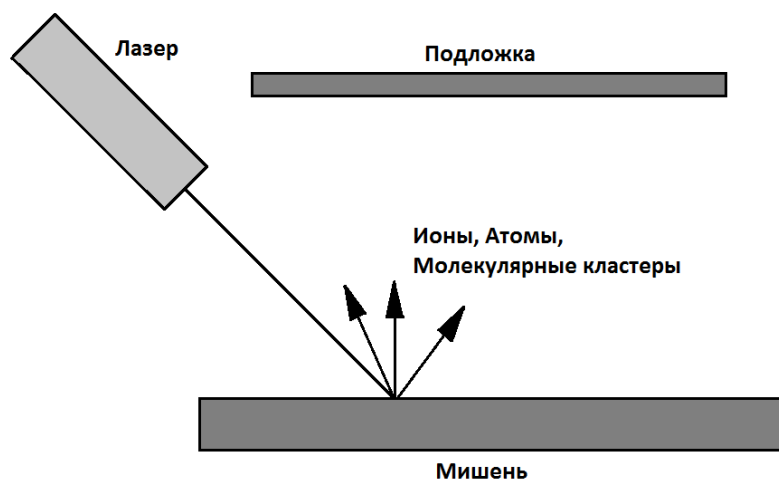


Рисунок 1.5 – Метод лазерной абляции для получения тонких пленок.

Метод лазерной абляции имеет широкий спектр областей применения. Варьируя мощность, длину волны и время импульса лазерного пучка, изменяя состав рабочего газа, температуру подложки, расстояния до объектов, можно изменять физический состав пленок, ее толщину и ряд других параметров покрытий. Поэтому при нахождении оптимальных режимов аблирования, можно получать покрытия, необходимые для определенной области применения. С помощью данного метода напыления, получают металлические проводники, полупроводники, диэлектрики на основе оксидной или другой керамики, высокотемпературные сверхпроводники и алмазные пленки.

Метод импульсного лазерного осаждения обладает высокой скоростью осаждения (более 10^{15} атом/см²·с), высокой энергией частиц внутри эрозионного факела, который позволяет получать пленки при низких (вплоть до комнатной) температурах подложек [82]. Благодаря быстрому нагреву и охлаждению мишени (до 10^{10} К/с) возможно формирование метастабильных фаз в покрытии.

Однако, вследствие точечного использования мишени, когда лазерный пучок концентрируется только в одной ограниченной области, ухудшается однородность пленок из-за образования кратера и последующего изменения угла разлета, поэтому существует необходимость в создании объёмных конструкций для движения подложек. Также, данный метод осаждения характеризуется низким коэффициентом использования материала мишени (менее 1–2 %), и как следствие, имеет небольшую площадь осаждения (~ 10 см²).

Основной недостаток метода заключается в сложности нахождения удовлетворительных параметров испарения в образовании капельной фракции внутри эрозионного факела [83]. Так как данные капли материала осаждаются на поверхность подложки, то данный процесс оказывает отрицательное влияние на структуру и свойства получаемых покрытий.

Также капельные фракции ухудшают равномерность покрытия, так как они имеют микронные и субмикронные размеры в диаметре. Для образования равномерных покрытий без включений требуется подбор определенной температуры нагрева материала мишени импульсным лазерным пучком, и нахождение температурной границы образования расплава или пара.

1.5.7. Метод взрывного испарения

Сущность взрывного испарения состоит в том, что порошкообразный испаряемый материал сложного состава из вибробункерного устройства непрерывно подается на испаритель, предварительно нагретый до температуры, превышающей температуру испарения наиболее тугоплавкого компонента. В результате происходит мгновенное («взрывообразное») испарение порции материала.

Температура резистивного испарителя должна быть выбрана тщательным образом, так как при слишком высокой температуре испарителя частицы материала могут отражаться от испарителя, не успевая расплавиться, а при пониженной – собираются в испарителе, не расплавляясь и не испаряясь.

Конструктивно устройства для взрывного испарения выполняются таким образом, чтобы подача частиц материала осуществлялась со скоростью, равной скорости его испарения. Тогда при установившемся состоянии в пространстве над испарителем одновременно будут присутствовать в парообразной фазе все компоненты материала сложного состава в таком же соотношении, в каком они содержатся в исходном материале, и на поверхности конденсации может быть получена пленка заданного состава. При этом должна быть обеспечена равномерная подача порошка.

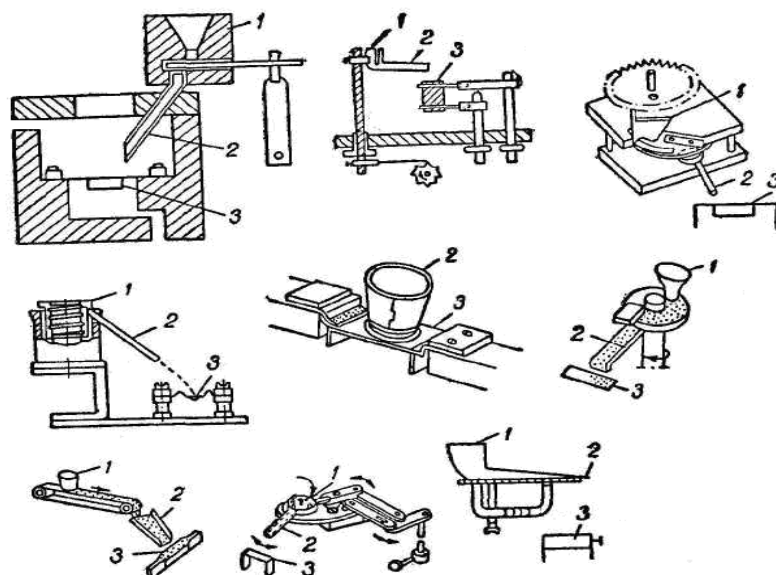


Рисунок 1.6 – Конструкции испарителей дискретного действия для взрывного испарения: 1 – бункер; 2 – лоток подачи материала; 3 – спаритель.

Близость испаряемого материала в питателе к высокотемпературной зоне испарителя обуславливает особые требования к конструкции устройства, которая должна предохранять порошкообразный материал от спекания.

Конструкции устройств вакуумных установок для проведения взрывного испарения обычно состоят из двух основных функциональных частей бункера и подающего устройства [84]. Конструкции устройств дозирующих питателей дискретного действия изображены на рисунке 1.6.

В бункере помещают хорошо перемешанные частицы сложного вещества или отдельных компонентов, находящиеся в требуемом соотношении. Устройство подачи обеспечивает равномерный и непрерывный поток порошка, а вибрационные механизмы позволяют создавать дискретный поток порошка и предотвращают спекание материала. При выборе конструкции вибропитателей и механизмов подачи для получения тонких пленок сложных составов учитывают размеры частиц испаряемого материала, скорость подачи, скорость испарения составляющих компонентов материала и другие свойства. Применение метода взрывного

испарения позволяет получать высококачественные резистивные пленки из металлосилицидных сплавов и керметов, диэлектрические пленки из различных стекол и других материалов, значительно увеличивают стойкость термических испарителей и повышают производительность установок вакуумного напыления.

Данный метод позволяет наносить кальций-фосфатные покрытия с высокой производительностью. Недостатком «взрывного» испарения является частичное загрязнение полученного покрытия материалом резистивного испарителя [85].

В работе [85] на предварительно подготовленные образцы различных металлов и керамик и модели медицинских изделий (пескоструйная обработка, ультразвуковая отмычка, оксидное покрытие) осаждали кальций-фосфатные покрытия методом взрывного испарения при следующих технологических режимах: предварительный вакуум 3×10^{-4} Па; процесс напыления осуществлялся без предварительного нагрева и финишного отжига; ток на испарителе 210 А; напряжение 4 В; мощность 840 Вт; дисперсность порошка ГАП 50–150 нм. Скорости нанесения кальций-фосфатных покрытий при данных режимах была до ~ 5 мкм/час.

Электронная микроскопия полученных плёнок показала, что они однородные, плотные, без видимых дефектов, морфология покрытий зависит от исходной морфологии подложки.

На спектрах покрытий, полученных методом рентгенофазового анализа (РФА) четко видны пики, соответствующие гидроксиапатиту. По карте распределения элементов видно, что покрытие однородное, а элементы распределяются равномерно. Методом энергодисперсионного анализа было показано, что в покрытии содержатся основные элементы испаряемого вещества – гидроксиапатита: Са, Р, О, при этом соотношение кальция к фосфору Са/Р составляет 1,8.

1.5.8. Метод детонационно-газового напыления

В последние годы для нагрева и ускорения наносимых порошковых материалов все шире применяются импульсные источники энергии, в частности энергии взрыва смесей горючих газов с окислителями. Метод, использующий эту энергию, получил название детонационно-газового напыления (ДГН) [86, 87].

Здесь имеют место особые условия формирования покрытий. В этом методе используют специфический способ нагрева и распыления и ускорения напыляемых частиц. Источник представляет собой высокоскоростной поток газовой смеси, образующейся в результате направленного взрыва, обусловленного детонацией. Детонация представляет собой процесс химического превращения взрывчатого вещества при распространении по нему детонационной волны с максимально возможной скоростью, превышающей скорость звука в данной среде.

Детонация в устройстве осуществляется путем подачи в канал горючих и окислительных газов (пропан-бутан, кислород) в соотношении, близком к стехиометрическому. Смесь газов подвергается воспламенению в канале с помощью электрической искры. Процесс воспламенения завершается возникновением детонационной волны, в непосредственной близости от которой в канал дозирующим устройством вводится порошок.

При детонационном горении смеси газов, пропана с кислородом, частицы порошка подвергаются воздействию повышенных температур, давлений и ускорению. Скорость продуктов детонации определяет скорость напыляемых частиц. Обычно это высокие скорости, достигающие 800 – 1500 м/с. При такой скорости частицы в момент столкновения с поверхностью подложки могут разогреваться до 4000 °С и выше при давлении порядка 5МПа.

Благодаря высокой скорости движения частиц и их разогреву при детонационном осаждении КФ покрытия имеют высокую плотность и

прочность сцепления покрытия с изделием (до 50 МПа). При этом температура подложки низкая, что исключает возможность ее деформирования, поэтому покрытия обладают равномерными физико-механическими свойствами по поверхности и толщине. Толщина формируемого покрытия практически не ограничивается и лежит в пределах от 10 мкм до нескольких миллиметров, причем имеется возможность нанесения многослойных и разнородных покрытий с низкой пористостью (0,5–1%).

Однако, внедрению данного метода в широкое технологическое использование препятствуют такие недостатки как низкая производительность процесса; высокий уровень шума (до 140 дБ), что требует строительства отдельного помещения (бокс – камера с двойными стенами), возможность нанесения покрытия только на материалы, в которых не возникает остаточная деформация при действии взрывной волны.

В работе [88] проводились исследования влияния гранулометрического состава порошка ГА на морфологию, фазовый и элементный состав, шероховатость и адгезионную прочность покрытий к подложке, полученных методом детонационно-газового напыления. Было установлено, что при напылении частиц ГА размерных фракций 0,5–10 и 1–20 мкм формируются покрытия, неоднородные по толщине, фазовому и элементному составу, которые имеют сквозные поры в покрытии и обнажают подложку. Шероховатость таких покрытий составила 2,56–4,5 мкм (5-й класс). Адгезионная прочность покрытий, не превышала 5 МПа, что недостаточно для их эксплуатации в медицинских целях. Исходя из полученных результатов было предложено перед нанесением покрытий методом ДГН проводить предварительную подготовку поверхности титановой подложки, включающую пескоструйную обработку и химическое травление, что позволяет повысить адгезионную прочность покрытия к подложке в 3–5 раз.

1.5.9. Высокочастотное магнетронное распыление

Высокочастотное магнетронное распыление (ВЧМР) нашло широкое применение в технологии вакуумного нанесения пленок сложных оксидов и кальций фосфатов без изменения их стехиометрического состава. Суть данного метода заключается в распылении материала за счет ионной бомбардировки поверхности мишени. Ионы, участвующие в распылении мишени, образуются в результате ионизации атомов рабочего газа в плазме аномально тлеющего разряда при наложении на него магнитного поля. В магнетронных распылительных системах используется разряд низкого давления в неоднородных скрещенных электрическом (E) и магнитном (B) полях. Этот разряд локализован у поверхности распыляемой мишени, которая является катодом. Магнитное поле B расположено параллельно катоду, а электрическое E – перпендикулярно. Под воздействием ионной бомбардировки электроны вырываются с поверхности катода и под воздействием магнитного поля начинают совершать циклоидальные движения у распыляемой поверхности, при этом они сталкиваются с атомами рабочего газа. Полученные в результате ионизирующих столкновений электроны удерживаются магнитной ловушкой, которая увеличивает длину свободного пробега электронов, а это, в свою очередь, ведет к тому, что большая часть энергии электрона тратится на ионизацию и возбуждение. В результате этого происходит увеличение концентрации ионов у поверхности распыляемой мишени. Таким образом, рядом с поверхностью катода возникает область с высокой концентрацией частично намагниченной плазмы. Полученные в результате ионизации рабочего газа ионы ускоряются приложенным разрядным напряжением в направлении катода-мишени и распыляют ее.

Следует отметить, что на процесс высокочастотного магнетронного распыления и на свойства покрытий оказывают влияние следующие факторы:

- во время процесса перезарядки происходит образование интенсивного потока нейтральных частиц в темном катодном пространстве, который также участвует в распылении мишени;
- вследствие сравнительно большого давления рабочего газа и малой длины свободного пробега частиц происходит размытие энергетических спектров как ионов, так и атомов, участвующих в процессе распыления;
- распыленные частицы обладают сравнительно малой длиной свободного пробега при давлениях рабочего газа, необходимых для поддержания стабильного газового разряда, поэтому в направлении мишени происходит образование обратного потока распыленных частиц;
- следует отметить, что в темном катодном пространстве происходит образование отрицательных ионов, которые распыляют покрытие на подложке.

Все вышеперечисленные факторы значительно усложняют процесс высокочастотного магнетронного распыления. Также следует отметить, что любое изменение параметров тлеющего разряда (таких как напряжение и ток разряда, давление и состав рабочего газа) приводит к изменению остальных технологических параметров. Данная взаимная зависимость параметров создает дополнительную сложность процессу управления, в результате которой повышаются требования к точности измерения и поддержания технологических параметров.

При осаждении КФ покрытий методом ВЧМР в качестве материала мишени используют, в основном, спеченный кальций-фосфатный порошок, плазмонапыленные КФ покрытия используются реже [89]. Процесс распыления мишени из гидроксиапатита осуществляется при давлении рабочего газа в диапазоне 0,1–5 Па и удельной мощности высокочастотного разряда от 1 до 100 Вт/см². Скорость осаждения покрытий при данных технологических режимах достигает 1–200 нм/мин.

В основном пленки на подложках, не подвергавшихся предварительному нагреву, обладают аморфной структурой. Однако, в некоторых работах [90–92] было отмечено, что в покрытиях на не подогреваемых подложках присутствуют и кристаллические фазы. Причиной формирования кристаллических фаз в пленках, возможно, является высокая мощность ВЧ разряда, вследствие которого происходит нагрев подложек. Кроме того, было замечено, что в процессе осаждения происходит разложение ГАП на другие фазы фосфатов кальция, такие как β -ТКФ, тетракальцийфосфат. Однако, в работе [93], причиной формирования кристаллического ГАП указывают низкую мощность ВЧ разряда, вследствие которой фазовое разложение распыляемой ГАП мишени не происходит. Авторы предполагают, что по этой причине происходит понижение энергетического порога кристаллизации во время конденсации. В работе [94] было замечено, что зерна кристаллического ГАП ориентируются по оси (001), в пленках происходило формирование фазы ГАП и СаО при температуре подложек 550 °С.

Вне зависимости от условий, при которых происходил процесс распыления, во многих работах было замечено высокое соотношение Са/Р в пленках по сравнению с мишенями. Высокое соотношение Са/Р было связано с потерями группы PO_x в результате обеднения мишени атомами фосфора, которые являются более легкими по сравнению с кальцием, а также с процессом перераспыления осажденных пленок [91]. Также было отмечено повышение соотношения Са/Р при увеличении мощности ВЧ разряда.

Исследование влияния давления рабочего газа (аргона) на соотношение Са/Р в пленках было проведено в работах [95, 96]. Выявлена общая закономерность: при повышении давления рабочего газа наблюдалось снижение соотношения Са/Р. В работе [95] в процессе напыления при начальном давлении рабочего газа 0,5–5 Па наблюдалось снижение соотношения Са/Р от 2,43 до 1,67 при повышении давления аргона. В [96]

наблюдалось снижение Са/Р от 3,38 до 1,82 при повышении давления аргона от 1,0 до 5 Па. В статье [93] наблюдаемое понижение соотношения Са/О было связано с уменьшением содержания СаО и увеличением доли β -ТКФ в пленках. В статье [91] было замечено уменьшение соотношения Са/Р в пленках при увеличении содержания O_2 в рабочей среде.

Осажденные пленки обладают, как правило, высокой твердостью и адгезией. Метод высокочастотного магнетронного распыления дает возможность создавать тонкие, равномерные, плотные, однородные по структуре и составу КФ покрытия [97, 98]. Однако, КФ покрытия, напыленные методом ВЧМР, являются аморфными, иными словами они являются более растворимыми *in vitro*, а *in vivo* – более деградируемыми [99]. По этой причине необходимо выбрать режим термической обработки, который обеспечивает улучшение свойств КФ покрытий ввиду кристаллизации пленки [100]. В работе [101] КФ покрытие было сформировано методом ВЧМР, которое подвергалось дальнейшему отжигу при 800°C на воздухе в течение 1 часа. После этого кристаллиты ГАП выросли приблизительно вдвое. Однако, следует отметить, что ввиду значительных различий в коэффициенте термического расширения металлической подложки и КФ покрытия, термическая обработка в электрической печи может послужить причиной появления в покрытии таких дефектов, как трещины, а также к ослаблению прочности связи [101]. Следовательно, для уменьшения окисления титана и диффузии элементов, влияющих на связь между пленкой и титановой подложкой, необходимо проводить кристаллизацию ГАП покрытий для медицинских имплантатов при низких температурах.

2. Методика эксперимента

2.1. Подготовка образцов

Для проведения исследований КФ покрытий, сформированных методом ВЧМР, были использованы следующие подложки:

- 1) морфология поверхности, измерения толщины и шероховатости – плоские пластины кремния размером 10×10 мм (ориентация 100, 14 класс);
- 2) медико-биологические исследования – диски технически чистого титана ВТ1-0 размером Ø10×2 мм (13 класс, $R_a=0,02$ мкм, $R_z=0,1$ мкм);
- 3) физико-химические свойства – пластины алюминия (99,9%) размером 20×20×0,1 мм и КВг размером 10×10 мм;
- 4) смачиваемость – стеклянные подложки размером 50×25 мм.

Титановые подложки, используемые для проведения медико-биологических исследований, перед формированием на них покрытий, подвергались электрохимической полировке до 13 класса шероховатости поверхности ($R_a=0,02$ мкм, $R_z=0,1$ мкм). После чего все образцы проходили процедуру обезжиривания в изопропиловом спирте.

2.2. Подготовка мишеней

Для формирования покрытий использовали пять различных по химическому составу порошковых кальций-фосфатных мишеней:

- 1) синтетический гидроксиапатит (НАР) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Россия);
- 2) β-трикальцийфосфат (ТСР) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (Экос, Россия);
- 3) аморфный пирофосфат кальция (СРР) $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (Московский государственный университет им. Ломоносова, Химический факультет);
- 4) кальций фосфорнокислый двузамещенный (DCPD) $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (Реахим, Россия);

5) кальций фосфорнокислый двузамещенный (DCPA) CaHPO_4 (Реахим, Россия);

со стехиометрическим соотношением Ca/P равным 1,67; 1,5; 1; 1; 1, соответственно.



Рисунок 2.1 – Внешний вид кальций-фосфатной мишени в вакуумной камере.

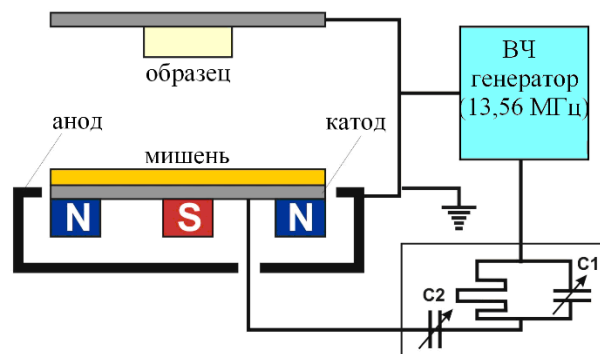
Все порошки были просеяны через металлическое сито с размером ячеек 40 мкм. Просеянные порошки засыпали в катододержатель площадью 237 см^2 . Внешний вид КФ мишени представлен на рисунке 2.1.

2.3. Установка для осаждения кальций-фосфатных покрытий

Для напыления тонких КФ магнетронных покрытий в данной работе использовалась универсальная магнетронная распылительная система «Катод-1М» (НИ ТПУ), в вакуумной камере которой размещался штатный высокочастотный магнетронный источник с КФ мишенью (см. рис. 2.2а). Питание магнетрона осуществлялось от ВЧ генератора с максимальной мощностью 4 кВт и рабочей частотой 13,56 МГц. Принципиальная схема ВЧ магнетронного напыления показана на рисунке 2.2б.



а)



б)

Рисунок 2.2 – Универсальная установка для формирования КФ покрытий «Катод-1М» (а) и принципиальная схема ВЧ магнетронного напыления (б).

На установке «Катод-1М» осуществлена безмасляная турбомолекулярная система откачки, позволяющая достичь предельный вакуум перед напылением на уровне $P_{\text{пред}}=5 \times 10^{-5}$ Па, что обеспечивает формирование пленок с меньшим содержанием углерода.

Штатный магнетронный источник, входящий в состав установки «Катод 1М», обеспечивает высокую однородность ВЧ плазмы за счет более равномерного распределения магнитного поля по площади мишени, что увеличивает удельную площадь зоны эрозии и повышает равномерность формируемых покрытий на имплантате.

2.4. Технологические параметры напыления кальций - фосфатных покрытий

Формирование покрытий осуществляли с использованием универсальной магнетронной распылительной системы, описанной в главе 2.3. Процесс напыления КФ покрытий осуществлялся в стационаре без вращения образцов. Расстояние между мишенью и образцами, расположенными на подложкодержателе составляло 40 мм. При этом расстоянии формировались однородные по толщине покрытия независимо от места их расположения над магнетроном. В качестве рабочего газа при распылении ГАП мишени использовали аргон (Ar) с чистотой 99,999%.

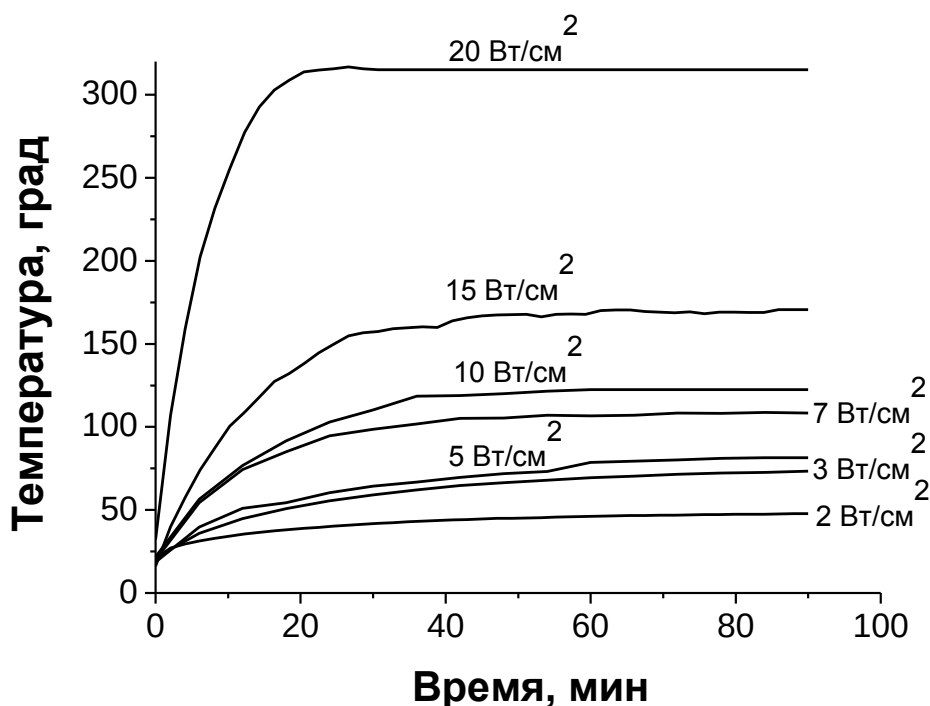


Рисунок 2.3 – График зависимости температуры образцов от времени напыления при различной удельной ВЧ мощности на мишени.

Мощность, подаваемая на мишень, составила 500 Вт, при этом плотность мощности 2,1 Вт/см², предварительное давление в камере $3 \cdot 10^{-3}$

Па, давление в процессе напыления $4\text{--}4,5 \cdot 10^{-1}$ Па, продолжительность процесса напыления – 10 часов.

Предварительный нагрев образцов перед напылением не проводился. Во время процесса напыления покрытий температура подложкодержателя контролировалась при помощи термопары, при этом она не изменялась и не превышала $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (см. рис. 2.3).

2.5. Методы исследований покрытий

2.5.1. Атомно-силовая микроскопия

Работа атомно-силового микроскопа (АСМ) основана на использовании сил межатомного взаимодействия, возникающих в процессе сканирования между атомами поверхности исследуемого образца и атомами кантилевера, представляющего собой упругую консоль с основанием служащим для крепления на одном конце и острым зондом на другом (см. рис. 2.4).

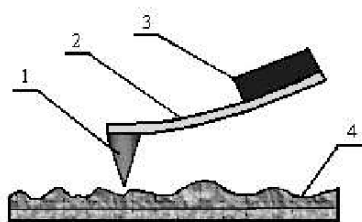


Рисунок 2.4 – Схематическое изображение кантилевера: 1 – зонд, 2 – консоль, 3 – основание, 4 – поверхность образца.

При сканировании в результате взаимодействия зонда с поверхностью образца консоль кантилевера отклоняется от равновесного положения в ту или иную сторону в зависимости от рельефа, величина этого отклонения регистрируется системой детектирования, которая посылает в систему управления сигнал, пропорциональный величине отклонения.

Поскольку измерение рельефа поверхности проводят за счёт силового взаимодействия, то электрическая проводимость образцов никакой роли не играет.

На рисунке 2.5 представлена кривая зависимости силы межатомного взаимодействия F от расстояния между атомами зонда и поверхности образца R .

Правый край кривой характеризует ситуацию, когда атомы зонда и поверхности разделены большим расстоянием. По мере приближения зонда к образцу они сначала слабо, а затем всё сильнее притягиваются друг к другу благодаря наличию притягивающих сил (сил Ван-дер-Ваальса). Сила притяжения будет возрастать до тех пор, пока атомы зонда и образца не сблизятся настолько, что их электронные оболочки начнут перекрываться, что приведёт к появлению отталкивающей электростатической силы. При дальнейшем уменьшении межатомного расстояния электростатическое отталкивание экспоненциально возрастает и ослабляет силу притяжения. Эти силы уравниваются при расстоянии между атомами около 0,2 нм.

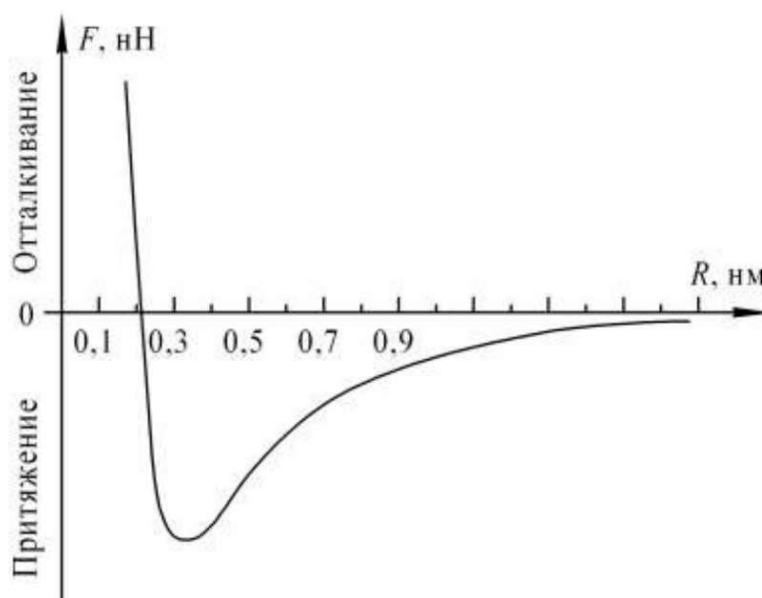


Рисунок 2.5 – Зависимость силы взаимодействия между атомами зонда и образца от расстояния.

На взаимодействие зонда с поверхностью большое влияние оказывает наличие адсорбционного слоя на поверхности образца. При проведении исследований на воздухе поверхность, в зависимости от свойств материала образца, может покрываться слоем атомов. Этот слой, как правило, состоит из различных компонентов воздуха, в том числе воды, а также из веществ, которые попадают на поверхность образца в процессе изготовления или транспортировки в камеру атомно-силового микроскопа. Толщина слоя может меняться в широких пределах (от нескольких до десятков нм) и значительно влияет на разрешающую способность микроскопа. При подведении зонда к поверхности образца в момент соприкосновения зонда с адсорбционным слоем возникает дополнительная притягивающая составляющая силы вследствие капиллярного притяжения. Эффект капиллярного притяжения также проявляется при отведении образца. В этих условиях на экспериментальной кривой $F(R)$ может иметь место гистерезис, обусловленный тем, что при одном и том же расстоянии R сила взаимодействия зонда и образца оказывается различной при приближении зонда или его удалении. В таких случаях проведение исследований затрудняется.

Характер взаимодействия зонда и адсорбционного слоя сильно зависит от формы острия зонда. Силы капиллярного взаимодействия сильнее проявляются в случае использования зондов с большим радиусом закругления острия вследствие большей площади контакта с адсорбционным слоем.

Материал образца также оказывает большое влияние на характер сил взаимодействия между зондом и поверхностью. Образцы с малой жёсткостью могут деформироваться в области контакта в процессе движения зонда над поверхностью образца - сканирования. Кроме того, различные материалы имеют разные константы адсорбции и склонность к образованию

адсорбционного слоя. Некоторые материалы склонны накапливать статическое электричество, которое также может оказывать значительное влияние на зависимость $F(R)$.

Режимы (моды) получения информации о рельефе и свойствах поверхности с помощью АСМ классифицируют по двум критериям: первый - механическое состояние кантилевера; второй – направление действия силы межатомного взаимодействия.

По первому критерию режимы работы АСМ можно разбить на две большие группы: *статические* и *динамические* (вибрационные, колебательные). Если в консоли кантилевера АСМ возбуждают вынужденные колебания, при которых зонд колеблется в направлении нормали к поверхности образца с некоторой частотой, то такой режим называют динамическим, в противном случае - статическим.

По второму критерию режимы работы АСМ можно разбить на две большие группы: *контактные* и *бесконтактные*. При контактном режиме АСМ регистрирует отталкивающие силы межатомного взаимодействия, при бесконтактном – притягивающие.

На практике чаще используют так называемый полуконтактный режим колебаний консоли кантилевера, иногда его называют прерывисто-контактный, а в иностранной литературе – «tapping mode» (мода обстукивания) или «intermittent contact» (прерывистый контакт).

Сущность полуконтактного режима заключается в том, что консоль с зондом раскачивают генератором механических колебаний (пьезокерамическим генератором, расположенном в месте крепления кантилевера, или магнитным полем), при этом основную часть периода колебаний зонд не взаимодействует с поверхностью. При касании зонда поверхности образца амплитуда и фаза колебаний консоли изменяются. Обычно консоль раскачивают на её резонансной частоте с амплитудой порядка 10–100 нм, а обратную связь поддерживают по амплитуде колебаний

или по параметру отклонения фазы колебаний кантилевера относительно исходного сигнала.

Кантилевер подводят к поверхности так, чтобы в нижнем полупериоде колебаний происходило касание зондом поверхности образца, что соответствует области отталкивания на графике зависимости силы межатомного взаимодействия от расстояния (рис. 2). Поскольку в нижней точке колебаний зонд механически касается поверхности, то на изменение амплитуды и фазы колебаний консоли кантилевера в этом режиме существенное влияние оказывает локальная жёсткость поверхности.

Формирование изображения рельефа поверхности в режиме колебаний консоли кантилевера происходит следующим образом. Возбуждают колебания консоли на частоте ω близкой к резонансной с амплитудой A_v . При сканировании система обратной связи АСМ поддерживает постоянной амплитуду колебаний кантилевера на уровне A_0 ($A_0 < A_v$). Перемещение сканера с образцом по оси Z записывают в память компьютера в качестве изображения рельефа поверхности [102].

Одновременно при сканировании поверхности образца в каждой точке регистрируют изменение фазы колебаний кантилевера, которое записывают в виде распределения фазового контраста, т.е. распределения значения упругости материала образца по площади поверхности сканирования.

Полуконтактный метод чувствителен к различным взаимодействиям зонда с поверхностью, что дает возможность в процессе сканирования измерять ряд характеристик поверхности, например, - распределение вязкости и упругости, электрических и магнитных доменов.

Исследования поверхности образцов проводили методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) (Solver-HV, NT-MDT). Измерения проводили на воздухе при нормальных условиях в полуконтактном режиме работы. Для работы использовали кантилеверы NSG11 (NT-MDT). Обработка

полученных изображений и измерение шероховатости осуществлялась с помощью программного комплекса Gwyddion 2.25.

2.5.2. Эллипсометрия

Толщину осажденных пленок измеряли с помощью спектроскопической эллипсометрии на приборе «ELLIPS-1891». Для исследований морфологии и толщины покрытия формировали на полированных кремниевых подложках размерами $10 \times 10 \text{ мм}^2$.

2.5.3. Смачиваемость

Исследование краевого угла смачивания проводили с использованием оптического гониометра (Easy Drop, Krüss). Исследования проводили методом «сидячей» капли путем измерения краевого угла смачивания капли жидкости объемом 3 мл, помещенной на исследуемую поверхность. Измерения краевого угла смачивания проводили спустя одну минуту после помещения жидкости на исследуемую поверхность. В качестве смачивающих жидкостей использовали воду (полярная) и диметилформамид (неполярная). Для расчета свободной энергии поверхности, ее полярной и дисперсной компонент использовали метод Owens-Wendt-Rabel-Kaelble (OWRK) [103, 104].

2.5.4. ИК-Фурье спектроскопия

Химический состав КФ покрытий исследовали методом ИК спектроскопии в режиме пропускания на установке Nicolet 6700 в диапазоне $600 \text{ до } 3500 \text{ см}^{-1}$ с разрешением 4 см^{-1} .

2.5.5. Рентгенофлуоресцентный анализ

Элементный состав покрытий исследовали методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) с использованием спектрометра XRF 1800 (Shimadzu, Япония) при ускоряющем напряжении 40 кВ, скоростью сканирования 8°/мин и шагом сканирования 0,1°. Сканирование образцов осуществляли по каналам кислорода (О), кальция (Са), фосфора (Р) и алюминия (Al). Образцы для исследований формировали на пластинах размером 20×20×0,1 мм³, изготовленных из алюминия (99,9 %).

2.5.6. Диагностика ВЧ-плазмы методом оптической спектроскопии

Оптическая спектроскопия – спектроскопия в оптическом (видимом) диапазоне длин волн, с примыкающими к нему ультрафиолетовым и инфракрасным диапазонами (от нескольких сотен нанометров до единиц микрон).

Спектрометр представляет собой систему визуализации, распределяющую множество монохроматических изображений в плоскости детектора (через входную щель).

Оптическое разрешение и пропускная способность спектрометра полностью зависят от параметров щели. Свет попадает внутрь спектрометра через оптическое волокно или линзу, сфокусированную с учетом настройки щели. От щели зависит угол расходимости попадающего внутрь света. Щели могут иметь разную ширину – от 5мкм до 800мкм и более, высота щели составляет 1 мм (стандартно) – 2мм, и настраиваются и устанавливаются только квалифицированным специалистом. В основном в спектрометрах применяются щели шириной 10, 25, 50, 100, 200 мкм и т.д. В системах, в которых применяются оптические волокна для подачи светового пучка, размер пакета волокон совпадает с размером входной щели. Обычно это снижает рассеяние света и повышает пропускную способность прибора [105].

Другой важный элемент спектрометра – дифракционная решетка, которая формирует спектр длин волн света и частично влияет на оптическое разрешение спектрометра. Правильный выбор дифракционной решетки является важным фактором для получения требуемых характеристик спектра при решении задач. От решетки зависит оптическое разрешение и эффективность распределения в спектре.

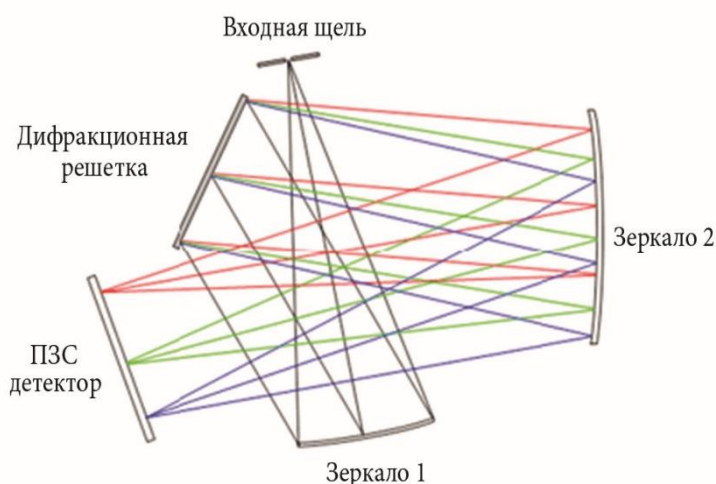


Рисунок 2.6 – Кросс-корреляционная схема спектрографа Черни-Тернера.

Предполагается, что плотность спектральной мощности входящего света остается постоянной в течение этого времени. Оптическая установка работает как перестраиваемый монохроматор. На рисунке 2.6 показана общая кросс-корреляционная схема монохроматора Черни-Тернера. Кросс-корреляционная схема состоит из двух вогнутых зеркал и одной дифракционной решетки, как показано на рисунке 2.6. Фокусное расстояние Зеркало 1 выбирается таким образом, что оно коллимирует пучок света из входной щели и направляет его на дифракционную решетку. После того, как свет разложен на отдельные компоненты, Зеркало 2 фокусирует рассеянный свет дифракционной решеткой в плоскость детектора. Вся установка размещается в специальном корпусе, содержащем дополнительные

диафрагмы и различные экраны для того, чтобы свести к минимуму эффект рассеивания света.

Полный спектральный анализ может занять достаточно много времени, если сканирование проводится в широком спектральном диапазоне, с высоким разрешением. При сканировании с высоким разрешением на фотодетектор попадает мало света, и поэтому сканирование необходимо проводить медленно. Получение спектра может быть гораздо быстрее, на спектрометре, в котором используется детектор, который может детектировать все компоненты длин волн одновременно. Например, детектором может быть ПЗС-матрицы.

Некоторые спектрометры на основе дифракционных решеток чрезвычайно компактные, с шириной всего в несколько сантиметров. Тем не менее, наилучшее спектральное разрешение и чувствительность можно получить с помощью более габаритных спектрометров [105, 106].

Оптические спектры излучения плазмы ВЧ магнетронного разряда были получены на высокоскоростном волоконно-оптическом спектрометре «HR2000+» (Ocean Optics, США), который обеспечивает оптическое разрешение от 0,035 до 6,8 нм (FWHM – full width at halfmaximum – полная ширина на уровне половинной амплитуды), время интегрирования от 1 мс до 65 с и диапазон длин волн 200–1100 нм.

2.5.7. Адгезия и жизнеспособность клеток

Образцы титана с КФ покрытиями были стерилизованы в автоклаве при температуре 180 °С в течение одного часа. Стромальные стволовые клетки (ММСК) были получены из жировой ткани здоровых доноров. Анализ фенотипа проводили методом проточной цитометрии на приборе «GuavaEasyCyte6» (Millipore, USA) с использованием моноклональных антител CD19, CD34, CD45, CD73, CD90 (BD, США), как описано в работе

[107]. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. Официальное утверждение было получено от комитета по этике Федерального медицинского научного центра им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург), на основе соглашения о информировании пациентов перед биопсией жировой ткани. Клетки держали в альфа-МЕМ среде (ПанЭко, Россия) дополненной 10% телячьей фетальной сывороткой (Hyclone, США), 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Invitrogen, США) при 37 °C и 5% CO₂.

Для изучения жизнеспособности клеток и их адгезии к образцам ММСК высевали на поверхности титановых пластин (степень 2) 10×2 мм² при плотности 50×10³/см² на 24-луночный планшет. Титановые диски без КФ покрытия были использованы в качестве контрольного материала, а также клетки ММСК без диска были использованы в качестве клеток-контроля. После этого клетки обрабатывали трипсином и анализировали на апоптоз в течении 72 часов с использованием Annexin V-FITC Apoptosis Detection kit (Sigma Aldrich, США) с функцией обнаружения аннексина V-пропидия Iodid– (живой), аннексина V+ пропидия Iodid+ (некротической) и аннексина V+ пропидия Iodid– (апоптоз) на проточном цитометре GuavaEasyCyte6 (Millipore, США).

Оценка эффективности клеточной адгезии к поверхности образцов определяли с помощью флуоресцентной микроскопии на инвертированном микроскоп Axio Observer (Carl Zeiss, Германия) с соответствующим оригинальным программным обеспечением (ZENN, Германия). Образцы с адгезированными клетками окрашивали ядерным красителем DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндол дигидрохлорид) (Invitrogen, США). Эффективность спайки оценивали путем подсчета клеток на изображение с микроскопа в 10-кратном увеличении.

Данные были проанализированы с использованием методов статистического описания и статистической проверки гипотез со

стандартным пакетом программного обеспечения Statistica (версия 6.0). В случае нормального распределения (тест Колмогорова-Смирнова) статистическая значимость оценивалась с использованием t-теста Стьюдента. Оценка различий точности была определена с использованием непараметрических критериев, анализируемые параметры имели аномальное распределение. Критерий Фридмана был использован для оценки точности различий трех и более показателей, в пределах той же группы. Тест Вилкоксона с коррекцией Бонферрони был применен в случае парных сравнений. Уровень значимости был по меньшей мере 95% ($p < 0,05$) для всех видов статистического анализа.

3. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

С развитием общества и ростом благосостояния люди всё больше внимания придают своему здоровью. В условиях научно-технического прогресса медицина предлагает огромный спектр услуг. Особенно динамично развивающимся в научном, медицинском, техническом и финансовом аспекте сегодня является рынок, на котором представлены имплантаты, изготавливаемые из различных материалов. Однако, имплантаты часто отторгаются организмом человека, в результате чего приходится проводить повторные операции. Это происходит по той причине, что взаимодействие между имплантатом и организмом протекает по типу агрессии. Имплантат «вторгается» в организм, организм воспринимает его как инородное тело и пытается избавиться от него.

В связи с этим существует необходимость в нанесении на материалы медицинских имплантатов биоинертных или биосовместимых покрытий, то есть покрытий, которые при введении в человеческий организм не только не оказывают отрицательного воздействия на его деятельность, а напротив, стимулируют процессы регенерации тканей. Наибольший практический интерес представляют кальций-фосфорные (КФ) соединения, относящиеся к группе естественных метаболитов кости и вследствие этого являющиеся биосовместимыми. Поэтому сегодня актуальным являются внедрение в медицинскую практику материалов медицинского назначения с кальций-фосфатными покрытиями.

Наиболее часто используемыми на практике и исследуемыми методами создания биосовместимых покрытий являются: электрофорез, набрызгивание ионным пучком, осаждение из физического пара, прессование, эмалирование, плазменное напыление, лазерное распыление апатитов и т.д. Основным недостатком этих методов формирования покрытий являются их несбалансированность по основным химическим элементам, недостаточно

развитая структура покрытия и, зачастую, их низкие механические характеристики, что отрицательно сказывается на эксплуатационных свойствах имплантатов и ограничивает диапазон их применения.

В Томском политехническом университете (ТПУ) для получения кальций-фосфатных покрытий предложено использовать метод высокочастотного магнетронного распыления (ВЧМР). Этот метод является очень перспективным, так как позволяет варьировать элементный состав покрытия путём изменения либо состава исходной мишени для распыления, либо параметров напыления (мощность разряда, рабочий газ и др.). Высокая адгезионная прочность покрытий является другим неоспоримым преимуществом этого метода.

3.1. Потенциальные потребители (рынок)

Современные возможности челюстно-лицевой хирургии позволяют устранять дефекты и деформации, а также проводить хирургическое лечение травм лицевого скелета практически любой сложности. В большой степени этому способствовало активное внедрение в повседневную практику различных систем фиксации в виде челюстно-лицевых имплантатов из титана. В связи с этим на протяжении последнего десятилетия многими организациями велись активные научные разработки в области изготовления и внедрения в практическую деятельность челюстно-лицевых имплантатов, которые бы обеспечивали надежную фиксацию и в то же время не вызвали бы отторжения. В результате, на рынке продукции для реконструктивной челюстно-лицевой хирургии появились различные фиксирующие системы и дентальные имплантаты.

Анализ рынка медицинских услуг показывает, что становится всё больше пациентов, желающих сократить сроки лечения, уменьшить вероятность отторжения имплантата, и готовых заплатить за более дорогие биосовместимые и биоактивные имплантаты. Фирмы-производители

медицинских изделий, клиники, оказывающие медицинские услуги, учитывают это обстоятельство и начинают проявлять интерес к имплантатам с биоинертными и биоактивными покрытиями. Как показывает зарубежная практика производства медицинских изделий, всё чаще выпускаются изделия с кальций-фосфатными покрытиями. Фирмы начинают регистрировать торговые марки КФ покрытий.

Поэтому потенциальными потребителями услуг по нанесению кальций-фосфатным покрытий являются все отечественные производители имплантатов. Как уже говорилось, тонкие магнетронные покрытия могут оптимально сочетать биоактивность и механическую прочность, что особенно важно для малоразмерных имплантируемых медицинских изделий с повышенными требованиями к механической прочности (минипластины, микровинты, скобки для черепно-лицевого остеосинтеза, дентальные имплантаты, шовный материал, шунты и т.п.). По этой причине основными потребителями услуг, в первую очередь, должны выступить предприятия, выпускающие медицинские изделия для челюстно-лицевого остеосинтеза, дентальной имплантологии, изделия, изготавливаемые с применением малоразмерных частей и деталей.

За границей черепно-лицевые имплантаты используются уже давно и производятся такими компаниями как «Synthes» – Швейцария, «Stryker» и «Osteomed» (США) и другими. В России черепно-лицевые имплантаты широко применяют лишь в Москве, Санкт-Петербурге и Новосибирске.

На мировом рынке дентальных имплантатов имеется большое количество фирм производителей. Крупнейшие из них: 3i, Alpha Bio, Anthogyr, Bicon, Bio-Horizons, Friadent, Nobel Biocare, Oraltronic, Straumann, которые и контролируют мировой и в большей степени российский рынок имплантатов. На Российском рынке имплантатов наряду с импортными производителями присутствуют Российские фирмы: ЗАО «Конмет

Инкорпорейтед», «Микроплазменные технологии», ЛИКо, ООО «ТЦ НИИТОП», НПА «Плазма Поволжья».

Стоит отметить, что российские компании в большинстве своем производят имплантаты без биоактивного или вообще без какого-либо покрытия. По этой причине медицинские учреждения приобретают дорогостоящие зарубежные имплантаты или имплантаты с высоким уровнем отторжения. Предлагаемый, в данном проекте, способ напыления приведет к конкурентоспособности российских предприятий-производителей имплантатов, и замещению иностранных имплантатов российскими имплантатами высокого качества, но более дешёвыми.

По исследованиям российского рынка имплантатов можно сказать, что наиболее востребованными являются дентальные и черепно-лицевые имплантаты. И предприятия, занимающиеся импланталогией готовы приобретать российские имплантаты требуемого качества.

Статистические данные проведённых операций показывают, что в таком городе, как Новосибирск, ежегодно существует потребность до 8000 тысяч минипластин для лицевого остеосинтеза, к которым прилагается в среднем 6 минивинтов. Таким образом, рынок биосовместимых имплантатов г. Томска насчитывает 5 компаний – «Стома», «Эликсир», «Медстар», «Мастер Дент», «Клиника дентальной имплантологии», которые представляют собой потенциальных потребителей технологии биосовместимых покрытий на основе кальций-фосфатных структур.

В Томске черепно-лицевой хирургией занимается только одно медицинское учреждение – Городская больница №3. Было выяснено, что Городская больница №3 не устанавливает имплантаты для черепно-лицевой имплантологии, а применяют лишь методы скрепления скобами или костный шов, причем используемые медицинские материалы российского производства, которые не имеют биосовместимого покрытия. Частота повторных обращений с жалобами или «не приживаемость» составляют

4–5% от общего количества операций в год. По мнению медицинских работников Городской больницы, №3 по медицинским показателям целесообразно приобретать пластинчатые имплантаты с кальций фосфатным напылением для черепно-лицевой имплантологии по приемлемой цене.

Потенциальными потребителями услуг по нанесению биоинертных покрытий также являются предприятия, производящие медицинские изделия и инструменты, вводимые в полости тела или воздействующие на организм человека.

3.2. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных решений целесообразно проводить при помощи оценочной карты, для этого были определены 2 конкурента на рынке.

Расчет показателя конкурентоспособности производился по следующей формуле:

$$K = \sum_i B_i \cdot V_i, \quad (1)$$

где B_i – балл i -го показателя, V_i – вес показателя (в долях единицы).

Таблица 3.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		B_{ϕ}	$B_{\kappa 1}$	$B_{\kappa 2}$	K_{ϕ}	$K_{\kappa 1}$	$K_{\kappa 2}$
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Технические критерии оценки ресурсоэффективности</i>							
1.Повышение производительности труда пользователя	0,05	4	4	5	0,2	0,2	0,25
2.Удобство в эксплуатации	0,08	4	4	4	0,32	0,32	0,32
3.Помехоустойчивость	0,01	4	3	5	0,04	0,03	0,05
4.Энергоэкономичность	0,07	4	3	5	0,28	0,21	0,35
5.Надежность	0,1	4	3	4	0,4	0,3	0,4

6.Уровень шума	0,01	4	4	4	0,04	0,04	0,04
7.Безопасность	0,09	5	5	1	0,45	0,45	0,09
8.Потребность в ресурсах памяти	0,01	5	5	3	0,05	0,05	0,03
9.Функциональная мощность	0,09	4	3	5	0,36	0,27	0,45
10.Простота эксплуатации	0,03	4	3	4	0,12	0,09	0,12
11.Качество интеллектуального интерфейса	0,01	5	5	5	0,05	0,05	0,05
12.Возможность подключения в сеть ЭВМ	0,01	5	5	5	0,05	0,05	0,05
<i>Экономические критерии оценки ресурсоэффективности</i>							
1.Конкурентоспособность продукта	0,06	5	4	4	0,3	0,24	0,24
2.Уровень проникновения на рынок	0,02	4	3	5	0,08	0,06	0,1
3.Цена	0,13	5	4	2	0,65	0,52	0,26
4.Предполагаемый срок эксплуатации	0,12	5	4	3	0,6	0,48	0,36
5.Послепродажное обслуживание	0,04	4	3	2	0,16	0,12	0,08
6.Финансирование научной разработки	0,03	3	3	2	0,09	0,09	0,06
7.Срок выхода на рынок	0,03	3	3	3	0,09	0,09	0,09
8.Наличие сертификации разработки	0,01	4	4	4	0,04	0,04	0,04
<i>Итого</i>	1				8,43	7,6	6,58

Согласно вышеприведенному расчету видно, что предлагаемая нами технология осаждения КФ покрытий имеет более высокий показатель конкурентоспособности (8,43). Это обусловлено следующим рядом факторов: технология компактна и энергоэкономична, обладает высокой помехоустойчивостью, проста в эксплуатации и надежна. Что связано с принципом построения технологической линии, используемыми физическими принципами и наличием большого опыта по разработке

технологий осаждения тонкопленочных структур. Суммарно это позволяет существенно снизить количество недостатков технологии и повысить число ее конкурентных преимуществ.

3.3.Контрольные события проекта

В таблице 3.2 определены ключевые события проекта, определены их даты и результаты, которые были получены в указанные сроки. Календарный план-график проведения НИОКР по теме представлен в таблице 3.3.

Таблица 3.2 – Контрольные события проекта

№	Контрольное событие	Дата	Результат
1	Формирование покрытий на образцах	10.16–11.16 гг.	Образцы с КФ покрытием
2	Проведение физико-химических анализов	11.16–02.16 гг.	Данные физ.-хим. свойств покрытий
3	Проведение биологических исследований	11.16–12.16 гг.	Данные биологических испытаний
4	Обработка полученных результатов	12.16–02.16 гг.	Анализ данных
5	Отчет о проделанной работе	03.16 г.	Отчет

Таблица 3.3 – Календарный план-график проведения НИОКР по теме

№	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ																	
				сен		окт		нояб		дек		январ		фев		март		апр		май	
				1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	Составление технического задания	Руководитель	7	■																	
2	Изучение литературы	Инженер магистр	75	■	■	■	■	■	■												
3	Патентный поиск	Инженер магистр	23		■																
4	Поиск и покупка КФ материалов	Руководитель, ассистент, магистр	28	■	■	■	■														
5	Подготовка материалов мишени	Магистр	3			■															
6	Процесс напыления КФ покрытий	Инженер, магистр	20				■	■	■												
7	Проведение физико-химических исследований	Ассистент, магистр	75					■	■	■	■	■	■								
8	Отчет о проделанной работе	Магистр	10							■	■										
9	Анализ полученных результатов	Ассистент, магистр	63							■	■	■	■	■	■						
10	Биологические исследования образцов	Руководитель, ассистент	40					■	■	■	■										
11	Подготовка отчета о проделанной работе	Магистр	7													■					
12	Написание тезисов статьи	Магистр	45													■	■	■	■		
13	Написание ВКР	Магистр	150											■	■	■	■	■	■	■	■

3.4. Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты

В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по напылению биоактивных кальций-фосфатных покрытий.

Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам. В стоимость материальных затрат включают транспортно-заготовительные расходы (3–5 % от цены). В эту же статью включаются затраты на оформление документации (канцелярские принадлежности, тиражирование материалов).

В таблице 3.4 представлены затраты сырья и материалов, которые необходимы для одного производственного цикла.

1. Электрохимическая полировка имплантатов:

1. Серная кислота	$250 \cdot 0,6 = 150 \text{ руб.}$
2. Фтористая кислота	$300 \cdot 0,25 = 75 \text{ руб.}$
3. Азотная кислота	$200 \cdot 0,1 = 20 \text{ руб.}$
4. Дистиллированная вода	$\frac{1000}{1000} \cdot 30 = 30 \text{ руб.}$
5. Плавиковая кислота	$300 \cdot 0,1 = 30 \text{ руб.}$

Итого: 305 руб.

2. Обезжиривание в органических растворах:

1. Диметилформамид	$151 \cdot 1 = 151 \text{ руб.}$
2. Изопропиловый спирт	$300 \cdot 1 = 300 \text{ руб.}$
3. Перчатки резиновые	$5 \cdot 1 = 5 \text{ руб.}$
4. Углерод четыреххлористый	$120 \cdot 1 = 120 \text{ руб.}$
5. Бязь хлопчатобумажная	$30 \cdot 1 = 30 \text{ руб.}$
6. Фильтры обеззоленные	$5 \cdot \frac{150}{100} = 7,5 \text{ руб.}$

Итого: 613,5 руб.

Таблица 3.4 – Расчет материальных затрат для осуществления одного производственного цикла

Операция	Сырье и материалы	Единицы измерения	Расход	Цена, руб. за ед. изм.	Длительность операции $t_{оп}$	Возможное количество изделий
1. Электрохимическая полировка имплантатов	Серная кислота	л	0,60	250,0	60 мин	100 шт.
	Фтористая кислота	л	0,25	300,0		
	Азотная кислота	л	0,10	200,0		
	Дистиллированная вода	л	30,00	1000,0		
	Плавиковая кислота	л	0,10	300,0		
2. Обезжиривание в органических растворах	Диметилформамид	л	1,00	151,0	90 мин	100 шт.
	Изопропиловый спирт	л	1,00	300,0		
	Перчатки резиновые	пара	1	5,0		
	Углерод четыреххлористый	л	1,00	120,0		
	Бязь хлопчатобумажная	м ²	1	30,0		
	Фильтры обеззоленные	шт.	5	150,0		
3. Напыление кальций фосфатных покрытий на установке «КАТОД – 1М»	Гидроксиапатит	л	1500,00	-	300 мин	100 шт.
	Вода обратная (2 атм.)	л	3,00	-		
	Аргон	л	100,00	2000		
	Напальчники	шт.	2	0,2		
	Перчатки вязаные	пара	1	11		
	Азот жидкий	л	20,00	10,0		
	Спирт этиловый	л	0,050	140,0		
	Азот газообразный	л	50,00	1000,0		
4. Упаковка имплантатов	Полимерная пленка	м ²	100 шт. пакетов	2,0	30 мин	100 шт.

Примечание: в одном баллоне газа 6000 л; в одной упаковке 100 штук фильтров обеззоленных.

3. Напыление кальций-фосфатных покрытий на установке «КАТОД»:

1. Аргон	$\frac{2000}{6000} \cdot 100 = 33,3 \text{руб.}$
2. Напальчники	$2 \cdot 0,2 = 0,4 \text{руб.}$
3. Перчатки вязанные	$11 \cdot 1 = 11 \text{руб.}$
4. Азот жидкий	$20 \cdot 10 = 200 \text{руб.}$
5. Спирт этиловый	$140 \cdot 0,02 = 2,8 \text{руб.}$
6. Азот газообразный	$\frac{1000}{6000} \cdot 50 = 8,3 \text{руб.}$

Итого: 255,8 руб.

4. Упаковка имплантатов:

Пакет для упаковки из полимерной пленки размером 4х4. Следовательно, площадь пакета 32 см². Из 1 м² пленки получается 310 пакетов (10000/32 = 312,5, возьмем 310 шт.). Для партии 100 штук:

$$\frac{20}{310} \cdot 100 = 6,5 \text{руб.}$$

Итого: 6,5 руб.

Таким образом, на один производственный цикл приходится материальных затрат: **1180,8 руб.** (305,0 + 613,5 + 255,8 + 6,6 = 1180,8 руб.)

Текущие расходы (в квартал, в год) на материалы представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Расходы на основные материалы

Наименование позиций	Всего	1 год				
		По кварталам				Всего за 1 год
		I	II	III	IV	
1.Электрохимическая полировка имплантатов:	156648	19581	19581	19581	19581	78324
- серная кислота	77040	9630	9630	9630	9630	38520
-фтористая кислота	38520	4815	4815	4815	4815	19260
-азотная кислота	10272	1284	1284	1284	1284	5136
-дистиллированная вода	15408	1926	1926	1926	1926	7704
-плавиковая кислота	15408	1926	1926	1926	1926	7704
2.Обезжиривание имплантатов:	314664	39333	39333	39333	39333	157332
-диметилформамид	77548	9694	9694	9694	9694	38776
-изопропиловый спирт	154080	19260	19260	19260	19260	77040
-перчатки резиновые	2568	321	321	321	321	1284

-углерод четыреххлористый	61632	7704	7704	7704	7704	30816
-бязь хлопчатобумажная	15408	1926	1926	1926	1926	7704
-фильтры обеззоленные	3424	428	428	428	428	1712
3.Напыление покрытий	131384	16423	16423	16423	16423	65692
-аргон	17104	2138	2138	2138	2138	8552
-напальчники	208	26	26	26	26	104
-перчатки вязанные	5648	706	706	706	706	2824
-азот жидкий	102720	12840	12840	12840	12840	51360
-спирт этиловый	1440	180	180	180	180	720
-азот газообразный	4264	533	533	533	533	2132
4. Упаковка имплантатов	3336	16423	417	417	417	1668
-полимерная пленка	3336	417	417	417	417	1668
ВСЕГО	606032	75754	75754	75754	75754	303016

3.5.Численность работников и затраты на оплату труда

Для реализации данного проекта планируется предоставить 7 новых рабочих мест, из которых:

Основной производственный персонал – 2 чел

Инженерно-технический персонал – 3 чел.

Вспомогательный персонал – 2 чел.

При двухсменной работе будет 8–9 новых рабочих мест.

Таблица 3.6 – Затраты на заработную плату основного производственного персонала

№	Основной производственный персонал	Количество человек	Зарплата в месяц, руб.
1	Оператор	1	15 000,0
2	Оператор 0,5 ст	1	7 500,0
	ВСЕГО	2	22 500,0

Таблица 3.7 – Затраты на заработную плату инженерно-технического персонала

№	Инженерно-технический персонал	Количество человек	Зарплата в месяц, руб.
1	Директор	1	20 000,0
2	Менеджер по оборудованию 0, 5 ст	1	10 000,0
3	Технолог 0, 5 ст	1	10 000,0
	ВСЕГО	3	40 000,0

Таблица 3.8 – Затраты на заработную плату вспомогательного персонала

№	Вспомогательный персонал	Количество человек	Зарплата в месяц, руб.
1	Бухгалтер 0, 5 ст	1	6 000,0
2	Вспомогательный рабочий 0, 5 ст	1	5 000,0
	ВСЕГО	2	11 000,0

Текущие расходы (в квартал, в год) на заработную плату (по проекту) представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Расходы на заработную плату

Наименование позиций	1 год				
	По кварталам				Всего за год
	I	II	III	IV	
1. Расходы на оплату труда основного производственного персонала, всего в том числе:	87,75	85,05	85,05	85,05	351,0
- заработная плата, тыс.руб.	67,5	67,5	67,5	67,5	270,0
- отчисления на социальные нужды (30%), тыс.руб.	20,25	20,25	20,25	20,25	81,0
2. Расходы на оплату труда инженерно-технического персонала, всего в том числе, тыс.руб.:	156,0	156,0	156,0	156,0	624,0
- заработная плата, тыс.руб.	120,0	120,0	120,0	120,0	480,0
- отчисления на социальные нужды (30%), тыс.руб.	36,0	36,0	36,0	36,0	144,0
3. Расходы на оплату труда вспомогательного персонала, всего в том числе, тыс.руб.:	42,9	42,9	42,9	42,9	171,6
- заработная плата, тыс.руб.	33,0	33,0	33,0	33,0	132,0
- отчисления на социальные нужды (30%), тыс.руб.	9,9	9,9	9,9	9,9	39,6
ВСЕГО	573,3	573,3	573,3	573,3	2293,2

Таблица 3.10 – Группировка затрат по статьям

	Статьи									
Вид работ	Сырье, материалы покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудовани е для научных (эксперимен тальных) работ	Осн. зар. плата	Доп. за р. плата	Отчисления на соц. нужды	Научные и производс твенные командир овки	Оплата работ, выполняе мых сторонни ми организа циями	Прочие прямые расходы	Накла дные расхо ды	Итого плановая себестоим ость
Напыление КФ покрытий на установке «Катод 1М»	303016,0	–	2293000,2	–	687900,1	–	–	9090,4	–	5586006,9
Итого										5586006,9

3.6. Выводы по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

В ходе реализации работы решена задача формирования кальций-фосфатных покрытий на металлических имплантатах с регулируемыми физико-химическими свойствами для регенеративной медицины. Получаемый продукт по ряду важнейших параметров обладает значимыми конкурентными преимуществами в сравнении с зарубежными и российскими аналогами.

Технология получения кальций-фосфатных покрытий, отличается достаточной простотой, основана на преимущественном использовании отечественного оборудования, характеризуется высокой производительностью и экономической рентабельностью при переходе к серийному производству. Предлагаемый, в данном проекте, способ напыления приведет к конкурентоспособности российских предприятий-производителей имплантатов, и замещению иностранных имплантатов российскими имплантатами высокого качества, но более дешёвыми.

Список научных публикаций:

1. Богомолова Н.Н. Мальчихина А.И., Больбасов Е.Н. Технологический комплекс для формирования кальций-фосфатных покрытий ВЧ - магнетронным распылением: элементный состав и морфология полученных пленок // Современные техника и технологии : сборник трудов XIX международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Томск: Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – 2013. – Т. 1. – с. 375–376.
2. Богомолова, Н. Н., Больбасов Е. Н., Шестериков Е. В. Модифицирование полимеров медицинского назначения методом ВЧ-магнетронного напыления // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник научных трудов X Международной конференция студентов и молодых ученых. – Томск: Изд-во ТПУ. – 2013. – с. 33–35.
3. Богомолова Н.Н. Улучшение функциональных характеристик интрамедуллярных имплантатов путем нанесения многослойных биосовместимых покрытий / Н. Н. Богомолова и др. // Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине: материалы III Международной научно-практической конференции. – Томск: Изд-во ТПУ. – 2013. – с.17–21.
4. Богомолова Н.Н. Мальчихина А.И. Получение кальций-фосфатных покрытий методом высокочастотного магнетронного распыления на опытно-промышленной установке // Актуальные вопросы биомедицинской инженерии: сборник материалов Всероссийской молодежной научной конференции. – Саратов: ООО «Издательство Научная книга», 2013. – с.255–261.
5. Богомолова Н.Н. Мальчихина А.И., Шестериков Е. В. Оборудование для формирования гибридных биологически совместимых покрытий на

- имплантатах для хирургии // Материалы II Всероссийской заочной научной конференции для молодых ученых, студентов и школьников «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии»: электронное научн. издание. – ФГУП НТЦ «Информрегистр», 2012 – с.146–151.
6. Богомолова Н.Н. Мальчихина А.И., Твердохлебов С. И. Морфология кальций-фосфатных покрытий, сформированных при различных режимах высокочастотного магнетронного напыления // «Научное сообщество студентов XXI столетия. Технические науки»: материалы VII студенческой международной заочной научно-практической конференции. – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2012. – с. 72–79.
7. Богомолова Н.Н. Мальчихина А.И., Твердохлебов С. И., Шестериков Е. В. Установка для формирования биологически совместимых покрытий на имплантатах для хирургии// «Научное сообщество студентов XXI столетия. Технические науки»: материалы VII студенческой международной заочной научно-практической конференции. – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2012. – с. 236–244.
8. Богомолова Н.Н. Мальчихина А.И. Трибологические исследования многослойных биоактивных покрытий, предназначенных для биоинженерии костной ткани // Актуальные проблемы разработки и применения новых материалов и технологий: сборник материалов Всероссийской молодежной научной конференции. – Саратов: ООО «Издательский Центр «Наука», 2013. – с. 485–492.
9. Богомолова Н.Н. Мальчихина А.И., Больбасов Е.Н. Физико-механические характеристики PLLA пленок, модифицированных методом ВЧ-магнетронного распыления // Современные техника и технологии : сборник трудов XX международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Томск: Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – 2014. – Т. 1. – с. 293–294.

10. Больбасов Е. Н. , Антонова Л. В. , Матвеева В. Г. , Новиков В. А. , Шестериков Е. В. , Богомоллова Н. Н. , Головкин А. С. , Твердохлебов С. И. , Барбараш О. Л. , Барбараш Л. С. Изменение поверхностных свойств и биосовместимости матриксов из поликапролактона, модифицированных плазмой высокочастотного магнетронного разряда // Биомедицинская химия. - 2016 - Т. 62 - №. 1. - С. 56-63