

Модифицирование поверхности титановых медицинских скобок для сшивающих аппаратов методом микродугового оксидирования

**Ю. П. Шаркеев, В. В. Шейкин, М. Б. Седелникова, Е. В. Легостаева,
Е. Г. Комарова, В. В. Ермаков, А. Н. Осипов, Е. А. Шелехова**

Представлены результаты исследования модифицирования поверхности сшивающих медицинских скобок методом микродугового оксидирования. Разработаны схема и режимы процесса микродугового оксидирования, позволяющие получать биологически совместимое, однородное, пористое кальцийфосфатное покрытие с требуемой толщиной и морфологией на поверхности сшивающих скобок. Морфология покрытия представлена сфероидальными образованиями со сквозными порами. Непосредственно после нанесения покрытие находится в рентгеноаморфном состоянии. При отжиге в покрытии происходит формирование кристаллических фаз, основной из которых является двойной фосфат титана и кальция, $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_2$. Предложена схема нанесения лекарственного вещества – ципрофлоксацина, на титановые скобки с биопокрытием. Наибольшее влияние на адсорбцию ципрофлоксацина оказывает толщина покрытия и концентрация исходного раствора. Модифицирование поверхности сшивающих скобок путём нанесения кальцийфосфатного покрытия и внесения в покрытие лекарственного средства позволит обеспечить оптимальные механические и биологические свойства имплантатов.

Ключевые слова: микродуговое оксидирование, кальцийфосфатное покрытие, сшивающая скобка, ципрофлоксацин.

Введение

Применение разного рода имплантатов в хирургической практике, в том числе в качестве средств, заменяющих традиционные шовные материалы, определяет высокую эффективность лечения различных заболеваний. Вместе с тем, использование изделий подобного типа связано с высоким риском развития осложнений инфекционно-воспалительной этиологии, особенно в период непосредственно после имплантации [1], так как достаточно опасным местным осложнением, вызванным постановкой сшивающей скобки (в том числе “П-образной”), являются воспалительные инфильтраты с последующим нагноением, что увеличивает сроки и стоимость лечения. Одним из путей решения этой проблемы является нанесение на скобку лекарственного средства, снижающего риск воспалительной

реакции. Однако, поверхность скобок, изготовленных из титана, обладает очень низкой адсорбцией к гидрофильным агентам, в том числе, к лекарственным средствам. Для устойчивого закрепления лекарственного вещества на поверхности скобки требуется модификация ее поверхности путем создания пористого биопокрытия.

Основные требования, предъявляемые к покрытиям такого рода, — улучшенная биосовместимость, высокие значения адгезионной прочности к титановой подложке, пористость, химическая и фазовая стабильность [1 – 3]. Этим условиям удовлетворяют кальцийфосфатные покрытия на основе гидроксипатита, трикальцийфосфата и других фосфатов кальция [1, 4].

Потребность практической медицины в биосовместимых покрытиях может быть удовлетворена за счет применения различных методов формирования

покрытий, таких как плазменное напыление, золь-гель или шликерный метод, биомиметический метод, ВЧ-магнетронное распыление, детонационно-газовое напыление, микродуговое оксидирование (МДО) и др. [5 – 8], которые позволяют получать широкий спектр покрытий с разной толщиной, пористостью, адгезионной прочностью к подложке и т.п.

Метод МДО в водных растворах электролитов широко используется для нанесения защитных упрочняющих покрытий на титане, алюминии, цирконии и т.д. В последнее десятилетие данный метод получил широкое распространение для нанесения биоактивных кальцийфосфатных покрытий на поверхность вентильных биоинертных металлов и сплавов, прежде всего на титан [9].

Формирование покрытия в микродуговом разряде осуществляется за счет высокотемпературных химических процессов в зоне локальных микроплазменных и микродуговых разрядов под воздействием внешнего источника высокого напряжения и происходит путем окисления поверхности основного материала, а также переноса в покрытие ультрадисперсной фазы, находящейся в электролите.

В ИФПМ СО РАН разработана и изготовлена установка MicroArc-3.0 [3] для МДО и нанесения биопокрытий. Отработаны электрофизические режимы нанесения кальцийфосфатных покрытий на титан. Подобран состав электролита на основе водного раствора ортофосфорной кислоты, гидроксиапатита и карбоната кальция, который позволяет формировать резорбируемые кальцийфосфатные покрытия требуемой толщины, с необходимой морфологией поверхности (пористость и шероховатость) и хорошей адгезионной прочностью к титановой подложке [10].

Цель настоящей работы — создание на поверхности титановых медицинских скобок биологически совместимого пористого покрытия методом МДО, позволяющее закрепить лекарственное вещество на поверхности хирургических сшивающих скобок для придания им антимикробных свойств.

Материалы и методы исследования

Исследования по отработке режимов нанесения покрытий методом МДО проводили на образцах из технически чистого титана ВТ1-0 [11]. В качестве образцов использовали модельные пластинки с площадью 1 см² и медицинские скобки для сшивающего инструмента “ГЕРА 10” [12]. Подготовка образцов к нанесению покрытия включала в себя обезжиривание поверхности после механической обработки ПАВ ИП-10 (ГОСТ 8433-81), очистку

спиртом в ультразвуковой мойке в течение 5 мин при температуре 50 °С, промывку в дистиллированной воде в течение 5 – 10 мин, сушку в сушильном шкафу в течение 30 мин при температуре 150 °С и крепление образцов в специальном держателе. Для формирования кальцийфосфатного покрытия методом МДО на поверхности медицинских скобок были изготовлены специальные держатели с кассетой, которые позволяли закрепить партию скобок и наносить покрытия на определенные участки поверхности.

В состав электролита на основе водного раствора ортофосфорной кислоты вводили гидроксипатит (ГА), являющийся минеральной основной костной ткани, и обладающий высокой биосовместимостью. С целью повышения содержания кальция в составе покрытия в электролит добавляли карбонат кальция (CaCO₃). Электролит выдерживали в течение нескольких дней до завершения химических реакций и растворения компонентов смеси.

МДО проводили на установке MicroArc-3.0. Установка состоит из импульсного источника питания, компьютера для управления процессом нанесения покрытий, гальванической охлаждаемой ванны и комплекта электродов. При нанесении покрытий в титановую ванну-катод, содержащую электролит, погружали модельные пластинки или скобки, закрепленные в держателях — анодах.

На изделия подавали электрическое напряжение, под воздействием которого на поверхности образцов возникали локальные микроплазменные разряды, и происходил синтез покрытия. Процесс МДО проводили при следующих параметрах: длительность импульсов — 100 мкс; частота следования импульсов — 50 Гц; длительность процесса — 1 – 10 мин, величина импульсного напряжения процесса — 150 – 300 В. После нанесения покрытия образцы промывали и сушили при температуре 120 – 150 °С в течение 30 мин.

Морфологию поверхности кальцийфосфатных покрытий исследовали методами растровой электронной микроскопии (РЭМ, Philips SEM 515) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ, Tescan G2 FEI). Толщину покрытий измеряли с помощью микрометра МК-25. Элементный состав оценивали по характеристическим спектрам рентгеновского излучения с учетом ZAF-коррекции. Фазовый состав покрытия определяли методом рентгенофазового анализа (РФА) с использованием Cu K_α-излучения на дифрактометре ДРОН-7. Рентгеновскую съёмку осуществляли с фокусировкой по Бреггу – Brentano. Для идентификации кристаллических фаз использовали стандартную картотеку ASTM.

В качестве лекарственного средства был выбран ципрофлоксацин (ФСП 42-0054-2077-05). Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация ДНК и синтез клеточных белков бактерий. При этом лекарственное средство действует, как на размножающиеся, так и на находящиеся в фазе покоя микроорганизмы [13, 14].

Ципрофлоксацин наносили на модифицированные скобки и пластинки по следующей методике. Образцы помещали в раствор с нужной концентрацией ципрофлоксацина (1 и 2 масс. %) и температурой (5, 20 и 40 °С), раствор перемешивали в течение 10 мин для удаления воздуха и улучшения смачивания кальцийфосфатного покрытия. Затем образцы оставляли в растворе для адсорбции лекарственного средства на необходимое время (6, 12 и 24 ч). По истечении заданного времени скобки (пластинки) сушили в потоке воздуха при температуре не более 40 °С до постоянной массы.

Готовые изделия анализировали на содержание ципрофлоксацина методом дифференциальной спектроскопии [15]. Для чего, взвешенные образцы помещали в колбу и добавляли 25 мл 0,1 н НСl. Колбу встряхивали в шейкере инкубаторе ИКА KS 4000i control в течение 60 мин при 200 колебаниях в минуту. С полученного раствора снимали спектр на спектрофотометре ЛОМО СФ-2000 в ультрафиолетовой области при длине волны 275 ± 2 нм в кюветах шириной 1 см на фоне 0,1 н НСl. Полученное значение оптической плотности использовали для расчета концентрации ципрофлоксацина. Количественное определение лекарственного средства проводили в сравнении со стандартным раствором ципрофлоксацина (Sigma) в пересчете на массу скобки (пластинки) по формуле:

$$X = \frac{D_{\text{обр}} m_{\text{рсо}} 40000}{D_{\text{рсо}} m_{\text{обр}}},$$

где $D_{\text{рсо}}$ — оптическая плотность стандартного раствора сравнения, $D_{\text{обр}}$ — оптическая плотность раствора полученного из образца, $m_{\text{рсо}}$ — масса РСО ципрофлоксацина в граммах, $m_{\text{обр}}$ — навеска композиции в граммах.

Результаты исследований обрабатывали с использованием описательной статистики и t-критерия Стьюдента. Вероятность ошибочного вывода не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В ходе предварительных исследований с применением титановых пластинок была разработана схема и режимы нанесения покрытий методом МДО. Данную технологию затем использовали для нанесения биопокрытий на титановые скобки. Анализ поверхности покрытий, нанесенных на пластинки, показал, что их структура формируется слоями и состоит из плотного оксидного подслоя и верхнего основного слоя с пористой структурой, основной компонентой которого являются сфероидальные образования (сферолиты) со сквозными порами (рис. 1а). Покрытие с такой структурой начинает формироваться при напряжении оксидирования 200 В. Дальнейшее повышение напряжения до 300 В приводит к увеличению размеров сферолитов от 15 до 30 мкм и пор от 5 до 10 мкм. При этом растет толщина покрытий от 20 до 100 мкм, и увеличивается пористость покрытий в диапазоне 20 – 30 %.

При нанесении кальцийфосфатных покрытий на титановые скобки через 1 мин после начала процесса импульсный ток падает до нуля, что обусловлено

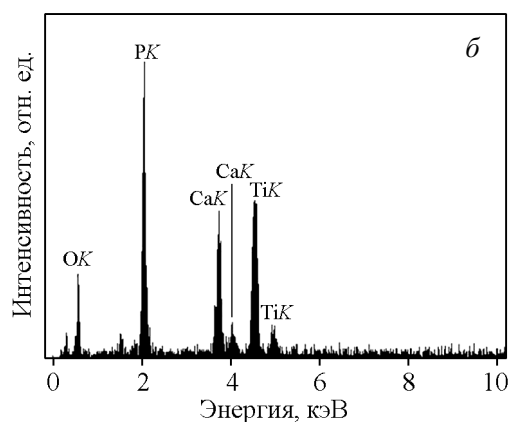
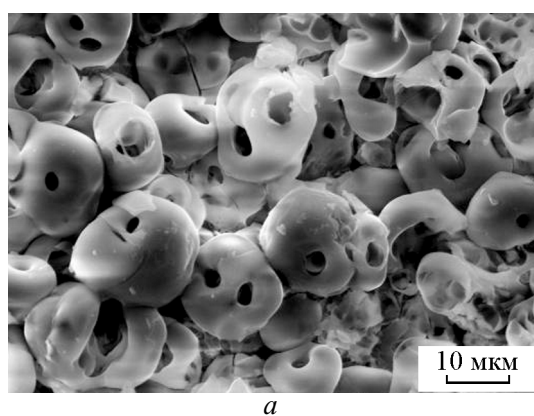


Рис. 1. РЭМ-изображение пористой поверхности (а) и энергодисперсионный рентгеновский спектр кальцийфосфатного покрытия (б).

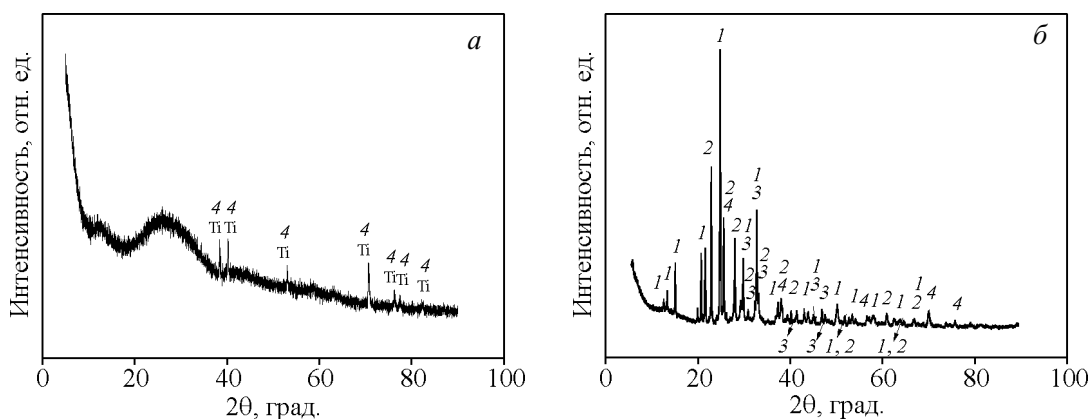


Рис. 2. Рентгенограммы кальцийфосфатных покрытий: *a* — непосредственно после нанесения, *б* — после отжига при температуре 800 °С. 1 — $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_6$, 2 — TiP_2O_7 , 3 — $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, 4 — TiO_2 (анатаз).

формированием диэлектрического покрытия. При повышении напряжения оксидирования в диапазоне 200 – 250 В на титановых скобках формируется покрытие с толщиной 10 – 30 мкм.

На основании данных, полученных при идентификации энергодисперсионных рентгеновских спектров (рис. 1*б*), определено содержание основных элементов в покрытии, в ат. %: кальций — 9,4; фосфор — 13,4; кислород — 70,5. Атомное соотношение Ca/P составило 0,7.

Непосредственно после нанесения покрытие находится в рентгеноаморфном состоянии (рис. 2*а*) и характеризуется более высокой скоростью растворения при взаимодействии с биологической средой, чем кристаллическое покрытие [16]. Поэтому для формирования кристаллической структуры в покрытии был проведен отжиг на воздухе при температуре 800 °С в течение 1 ч с последующим охлаждением в печи.

Анализ рентгенограмм показал, что в ходе отжига в кальцийфосфатных покрытиях протекают процессы кристаллизации фаз и роста кристаллов. Основная фаза покрытия после отжига — двойной фосфат титана и кальция $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_6$. В состав покрытий также входят пирофосфат титана TiP_2O_7 , диоксид титана TiO_2 (в форме анатаза) и пирофосфат кальция $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ [17].

Исследования микроструктуры кальцийфосфатного покрытия, выполненные с помощью просвечивающей электронной микроскопии, показали следующее. На светлопольном электронно-микроскопическом изображении (рис. 3*а*) микроструктура покрытия слабо различима, видны только отдельные элементы зёрненной структуры или фаз, в то время как на темнопольном изображении отчетливо наблюдаются элементы размером 10 нм и менее (рис. 3*б*), что свидетельствует о формировании наноструктурного состояния в покрытии. При этом микродифрак-

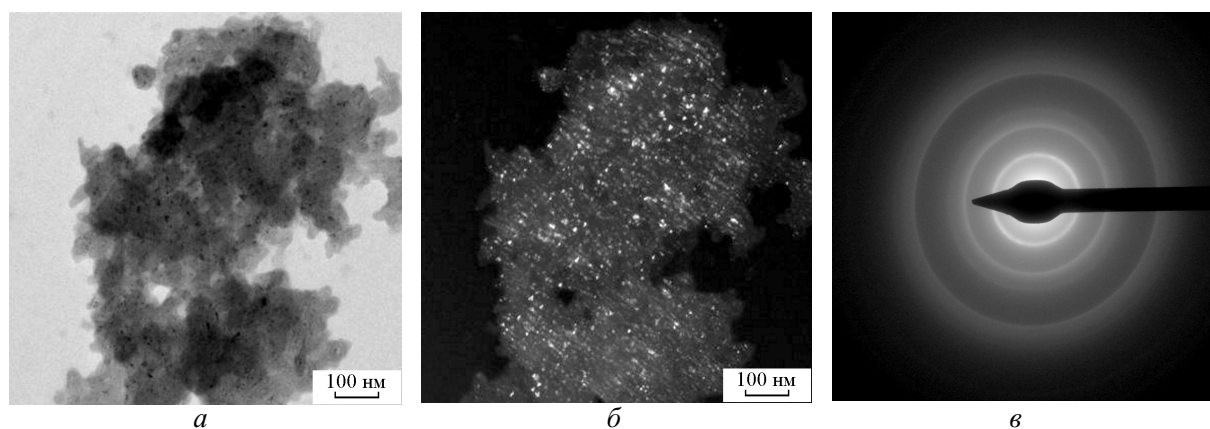


Рис. 3. Микроструктура микродугового кальцийфосфатного покрытия: *a* — светлопольное, *б* — темнопольное изображения; *в* — микродифракционная картина.

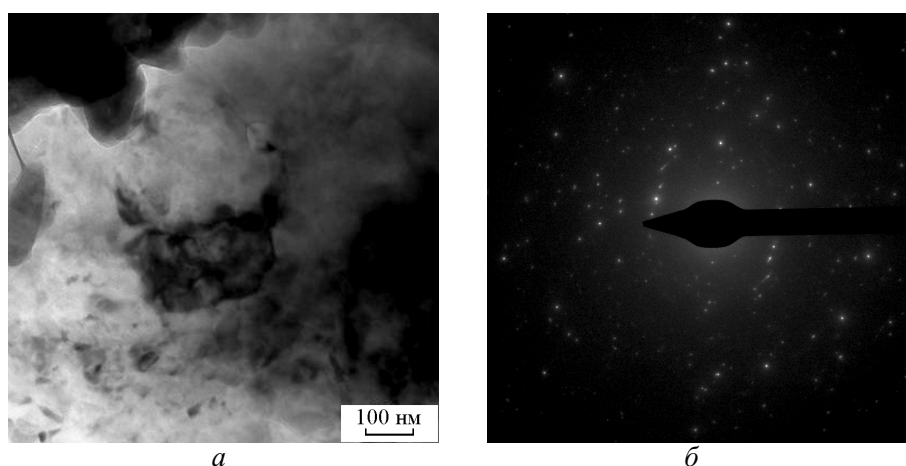


Рис. 4. Микроструктура микродугового кальцийфосфатного покрытия после отжига при 800°C: *а* — светлопольное электронно-микроскопическое изображение, *б* — микродифракционная картина.

ционная картина имеет кольцевой вид (рис. 3б). Однако размер элементов настолько мал, что на микродифракционной картине наблюдаются сплошные кольца, отдельные рефлексы в кольцах неразличимы.

При отжиге в покрытии происходит формирование кристаллических фаз различных фосфатов кальция. Микродифракционная картина приобретает точечный характер (рис. 4). Расшифровка микродифракционной картины показала, что основной фазой является двойной фосфат титана и кальция $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_2$.

Поверхность медицинских имплантатов, в частности, “П-образных” скобок, изготовленных из титана, обладает очень низкой адсорбцией к жидким средам и, в том числе, к лекарственным препаратам. Для

управления технологическим процессом и прогноза получаемых результатов необходимо располагать информацией о конкретных параметрах, определяющих связывание лекарственного средства на поверхности объекта. При этом важно учитывать, что большинство веществ способно иммобилизоваться за счет адсорбционных сил или за счет ковалентных, либо ван-дер-ваальсовых взаимодействий [18]. Зачастую адсорбция на пористых поверхностях заключается в объемном заполнении пространства пор и в капиллярной конденсации паров адсорбата. Проводя процесс адсорбции, необходимо также учитывать агрегатное состояние вещества, его структуру и физико-химические факторы среды (концентрация, pH, температура и др.).

Таблица 1

Содержание ципрофлоксацина в кальцийфосфатном покрытии на титановых пластинках в зависимости от условий нанесения

Условия	Содержание ципрофлоксацина, масс. % (в пересчёте на массу пластинки) при толщине покрытия, мкм					
	без покрытия	35	37,5	42,5	45	
Исходная концентрация ципрофлоксацина в растворе, <i>C</i> , масс. %	1	0,0052 ± 0,0004	0,032 ± 0,003	0,037 ± 0,002	0,045 ± 0,002	0,051 ± 0,004
	2	0,0092 ± 0,0009 ¹	0,069 ± 0,004 ¹	0,071 ± 0,005 ¹	0,083 ± 0,007 ¹	0,099 ± 0,008 ¹
Температурный режим, <i>t</i> , °C	5	0,0071 ± 0,0007	0,072 ± 0,004	0,077 ± 0,003	0,092 ± 0,006	0,110 ± 0,008
	20	0,0068 ± 0,0004 ²	0,068 ± 0,005 ²	0,070 ± 0,004 ²	0,085 ± 0,007 ²	0,092 ± 0,005 ²
	40	0,0043 ± 0,0003 ^{2,3}	0,062 ± 0,004 ²	0,063 ± 0,006 ²	0,079 ± 0,003 ²	0,083 ± 0,007 ²
Время нанесения ципрофлоксацина						
Перемешивание + 6 ч		0,0072 ± 0,0004	0,029 ± 0,002	0,034 ± 0,002	0,045 ± 0,003	0,057 ± 0,004
Перемешивание + 12 ч		0,013 ± 0,0011 ⁴	0,068 ± 0,005 ⁴	0,072 ± 0,003 ⁴	0,083 ± 0,005 ⁴	0,099 ± 0,006 ⁴
Перемешивание + 24 ч		0,012 ± 0,0015 ⁴	0,065 ± 0,004 ⁴	0,069 ± 0,003 ⁴	0,078 ± 0,008 ⁴	0,092 ± 0,007 ⁴

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$, $n = 5$) по сравнению с: ¹ — $C = 1$ масс.%; ² — $t = 5$ °C; ³ — $t = 20$ °C; ⁴ — перемешивание + 6 ч.

Таблица 2

Содержание лекарственного средства в кальцийфосфатных покрытиях на титановых скобках

Серия № п/п	Содержание ципрофлоксацина, масс.% (в пересчёте на массу скобки) при толщине покрытия	
	15 мкм	20 мкм
1	0,033 ± 0,001	0,049 ± 0,004
2	0,029 ± 0,003	0,042 ± 0,002
3	0,036 ± 0,002	0,042 ± 0,003
4	0,031 ± 0,002	0,047 ± 0,004
5	0,031 ± 0,002	0,046 ± 0,003

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$, $n = 5$).

В данной работе было необходимо обеспечить обратимый характер связывания ципрофлоксацина в структуре кальцийфосфатного покрытия для его последующего высвобождения и проявления противомикробного действия. Применение жестких условий адсорбции может негативно сказаться на терапевтическом эффекте, что побуждает использовать щадящий метод жидкостной адсорбции путем погружения скобок (пластинок) в раствор лекарственного средства.

Ципрофлоксацин наносили на пластинки по указанной выше технологии. Были исследованы факторы, влияющие на процесс адсорбции ципрофлоксацина модифицированной поверхностью пластинки: концентрация раствора лекарственного средства, температура и время нанесения (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что наибольшее влияние на адсорбцию ципрофлоксацина оказывает толщина покрытия и концентрация исходного раствора. Так, при изменении толщины покрытия от 35 до 45 мкм количество вещества, удерживаемого поверхностью пластинки, увеличивается в среднем на 25–30 масс.%. В то же время, варьируя концентрацию исходного раствора, можно контролировать дозу лекарственного вещества, иммобилизованного на модельном объекте. Из табл. 1 видно, что с повышением температуры раствора адсорбция ципрофлоксацина уменьшается. Ципрофлоксацин является органическим аморфным веществом (солью сильной кислоты и слабого основания). С повышением температуры в растворе ципрофлоксацина усиливаются диффузионные процессы и, соответственно, ускоряется десорбция, при этом физическая адсорбция уменьшается [19]. Таким образом, установлено, что оптимальных значений адсорбция достигает при исходной концентрации ципрофлоксацина в растворе 2 масс.%, с понижением температуры раствора до 5 °С и перемешиванием в течение 12 ч.

На следующем этапе исследования с использованием подобранных параметров была отработана схема нанесения ципрофлоксацина на титановые скобки с биопокрытием. Увеличение толщины кальцийфосфатного покрытия сопровождается снижением прочности такого покрытия и может приводить к рискам, связанным с более интенсивным повреждением тканей. В связи с этим в эксперименте использовали скобки двух типоразмеров с относительно малой толщиной покрытия 15 и 20 мкм (табл. 2). Пересчет содержания лекарственного вещества на скобках с учетом объема их сорбирующего слоя свидетельствует о возможности формирования концентраций ципрофлоксацина в кальцийфосфатном по-

крытии, существенно превышающих соответствующий показатель исходного раствора.

Таким образом, нанесение пористого кальцийфосфатного биопокрытия методом МДО позволяет модифицировать поверхность титановых скобок и адсорбировать лекарственные вещества в покрытие для предотвращения послеоперационных воспалительных процессов. Разработана схема и оптимальные параметры процесса МДО (электрическое напряжение 200–250 В и длительность нанесения — 1 мин), позволяющие получать биологически совместимое однородное пористое кальцийфосфатное покрытие с требуемой толщиной и морфологией [20]. Структура кальцийфосфатного биопокрытия формируется слоями и состоит из плотного оксидного подслоя и кальцийфосфатного пористого слоя, который представлен сфероидальными образованиями. Пористость покрытий составляет 20–30 %, размер пор — 5–10 мкм, что позволяет удерживать в покрытии лекарственные и другие препараты.

В покрытиях содержатся элементы, которые не оказывают вредного воздействия на организм. После нанесения покрытие находится в наноструктурном состоянии (близком к квазиаморфному), с размером зерен 10 нм и менее, и характеризуется высокой скоростью растворения при взаимодействии с биологической средой. В процессе дополнительного кристаллизационного отжига при температуре 800 °С в покрытиях образуются кристаллические фазы: двойной фосфат титана и кальция $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_6$ (основная фаза), пирофосфат титана TiP_2O_7 , диоксид титана TiO_2 (в форме анатаза) и пирофосфат кальция $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$.

Заключение

Разработана технология модификации поверхности титановых медицинских скобок для сшивающих аппаратов путём создания пористого кальцийфосфатного биопокрытия с использованием метода

МДО и введения в структуру покрытия лекарственного средства.

На примере ципрофлоксацина показана возможность внесения лекарственного средства в кальций-фосфатное покрытие. При использовании модельных образцов — пластинок установлено, что наиболее оптимальных значений адсорбция достигает при исходной концентрации раствора ципрофлоксацина 2 масс. % с понижением температуры раствора до 5 °С и перемешиванием в течение 12 ч. Из факторов, воздействующих на процесс адсорбции ципрофлоксацина (концентрация раствора ципрофлоксацина, температура, время нанесения лекарственного средства) наибольшее влияние оказывают толщина покрытия. Увеличение толщины покрытия на титановых скобках от 15 до 20 мкм приводит к росту количества удерживаемого покрытием вещества.

Таким образом, создание на поверхности титановых медицинских скобок биологически совместимого пористого покрытия методом МДО, позволило закрепить лекарственное вещество на поверхности хирургических сшивающих скобок для придания им антимикробных свойств.

Авторы выражают благодарность главному специалисту ЛФНБ ИФПМ СО РАН Толмачеву А.И. за разработку устройства для крепления медицинских скобок.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований СО РАН на 2013-2016 гг., проекта III 23.2.5, РФФИ №15-03-07659.

Литература

1. Попков А.В., Попков Д.А. Биоактивные имплантаты в травматологии и ортопедии. Иркутск: Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, 2012, 438 с.
2. Сафронова Т.В., Путляев В.И. Медицинское неорганическое материаловедение в России: кальцийфосфатные материалы. Наносистемы: физика, химия, математика, 2013, № 4 (1), с. 24 – 47.
3. Шаркеев Ю.П., Псахье С.Г., Легостаева Е.В., Князева А.Г., Смолин А.Ю., Ерошенко А.Ю., Коноваленко И.С. и др. Биоконпозиты на основе кальцийфосфатных покрытий, наноструктурных и ультрамелкозернистых биоинертных металлов, их биосовместимость и биодegradация. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2014, 596 с.
4. Surmenev R.A., Surmeneva M.A., Ivanova A.A. Significance of calcium phosphate coatings for the enhancement of new bone osteogenesis – A review. Acta Biomaterialia, 2014, no. 10, p. 557 – 579.
5. Бутовский К.Г., Лясникова А.В., Лепилин А.В., Пенкин Р.В., Лясников В.Н. Электроплазменное напыление в производстве внутрикостных имплантатов. Саратов: Саратовский государственный технический университет, 2006, 200 с.
6. Aves E.P., Estevez G.F. Hydroxyapatite coating by sol-gel on Ti-6Al-4V alloy as drug carrier. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2009, v. 20, p. 543 – 547.
7. Антонова О.С., Смирнов В.В., Шворнева Л.И., Ферро Д., Баринов С.М. Биомиметическое нанесение наноструктурированных фосфатно-кальциевых покрытий на титан. Перспективные материалы, 2007, № 6, с. 44 – 47.
8. Аронов А.М., Пичугин В.Ф., Ещенко Е.В., Рябцева М.А., Сурменев Р.А., Твердохлебов С.И. Тонкие кальций-фосфатные покрытия, полученные методом высокочастотного магнетронного распыления и перспективы их применения в медицинской технике. Медицинская техника, 2008, № 3, с. 18 – 22.
9. Суминов И.В., Белкин П.Ф., Эпельфельд А.В., Людин В.Б., Крит Б.Л., Борисов А.М. Плазменно-электролитическое модифицирование поверхности металлов и сплавов. М.: Техносфера, 2011, т. 1, 2, 464 с., 512 с.
10. Легостаева Е.В., Шаркеев Ю.П., Гнеденков С.В., Комарова Е.Г., Егоркин В.С., Синебрюхов С.Л., Лямина Г.В., Хлусов И.А. Микродуговые кальцийфосфатные покрытия на поверхности наноструктурированного титана: морфология, физико-механические и электрохимические свойства. Материаловедение, 2013, № 4, с. 48 – 56.
11. Данилов А.И., Ерошенко А.Ю., Шаркеев Ю.П., Орлова Д.В., Зуев Л.Б. Особенности деформации и разрушения ультрамелкозернистых сплавов на основе титана и циркония. Физическая мезомеханика, 2014, т. 17, № 4, с. 77 – 85.
12. Патент РФ № 2306107. Галактионов И.М., Ермаков В.В. Хирургический степлер для наложения П-образной скобки. Опубликовано 20.09.2007.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. М.: Новая волна, 2002, т. 1, 2, 540 с., 608 с.
14. Государственная фармакопея Российской Федерации XII издания. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008, 704 с.
15. Дорофеев В.Л., Титов И.В., Арзамасцев А.П. Использование метода УФ-спектрофотометрии для количественного определения лекарственных средств группы фторхинолонов. Вестник Воронежского государственного университета, 2004, № 2, с. 205 – 209.
16. Назаренко Н.Н., Князева А.Г. Механические напряжения в сферолитах в процессе растворения кальцийфосфатов в биологических жидкостях. Физическая мезомеханика, 2010, т. 13, № 3, с. 95 – 99.
17. Legostaeva E.V., Sharkeev Yu.P., Epple M., Prymak O. Structure and Properties of Microarc Calcium Phosphate Coatings on the Surface of Titanium and Zirconium Alloys. Russian Physics Journal, 2014, vol. 56, no.10, p. 1130 – 1136.
18. Гельфман М.И., Ковалевич О.В., Юстратов В.П. Коллоидная химия. СПб.: Лань, 2010, 336 с.
19. Чушов В.И. Промышленная технология лекарств. Х.: Изд-во НФАУ МТК, 2002, т. 1, 2, 560 с., 716 с.
20. Legostaeva E.V., Kulyashova K.S., Komarova E.G., Epple M., Sharkeev Yu.P., Khlusov I.A. Physical,

chemical and biological properties of micro-arc calcium-phosphate biocoatings on titanium and zirconium. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 2013, v. 44, no. 2 – 3, p. 188 – 197.

References

1. Popkov A.V., Popkov D.A. *Bioaktivnie implantati v travmatologii i ortopedii* [Bioactive implants in traumatology and orthopedics]. Irkutsk, Scientific Center of Reconstructive Surgery SB RAMS Publ., 2012, 438 p.
2. Safronova T.V., Putlyaev V.I. *Medicinskoe neorganicheskoe materialovedenie v Rossii: kalciifosfatnie materialy* [Medical nonorganic material science in Russia: calcium phosphate materials]. *Nanosistemy: fizika, khimiya, matematika — Nanosystems: Physics, Chemistry and Mathematics*, 2013, no. 4 (1), pp. 24 – 47.
3. Sharkeev Yu.P., Psakhie S.G., Legostaeva E.V., Knyazeva A.G., Smolin A.Yu., Eroshenko A.Yu., Konovalenko I.S. et. al. *Biocompozity na osnove kalciifosfatnikh pokrytii, nanostrukturnikh i ultramelkozerbistih bioinertnikh metallov, ikh biosovmestimost i biodegradaciya* [Biocomposites based on calcium-phosphate coatings, nanostructured and ultrafine-grained bioinert metals, their biocompatibility and biodegradation]. Tomsk, Publishing House of Tomsk State University, 2014, 596 p.
4. Surmenev R.A., Surmeneva M.A., Ivanova A.A. Significance of calcium phosphate coatings for the enhancement of new bone osteogenesis — A review. *Acta Biomaterialia*, 2014, no. 10, pp. 557 – 579.
5. Butovskii K.G., Lyasnikova A.V., Lepilin A.V., Penkin R.V., Lyasnikov V.N. *Electroplazmennoe napilenie v proizvodstve vnutrikostnykh implantatov* [Electro-plasma spraying for endosseous implant production]. Saratov, Saratov State Technical University Publ., 2006, 200 p.
6. Aves E.P., Estevez G.F. Hydroxyapatite coating by sol-gel on Ti-6Al-4V alloy as drug carrier. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2009, vol. 20, pp. 543-547.
7. Antonova O.S., Smirnov V.V., Shvorneva L.I., Ferro D., Barinov S.M. Biomimeticheskoe nanesenie nanostrukturirovannykh fosfatno-kalcievikh pokritii na titane [Biomimetic covering of nanostructured calcium-phosphate coatings on titanium]. *Perspektivnye materialy — Advanced Materials* (in Rus), 2007, no. 6, pp. 44 – 47.
8. Aronov A.M., Pichugin V.F., Eshenko E.V., Ryabceva M.A., Surmenev R.A., Tverdokhlebov S.I. Tonkie kalcii-fosfatnie pokritiya, poluchennye metodom visokochastotnogo magnetronnogo raspileniya i perspective ikh primeneniya v medicinskoj tekhnike [Thin calcium-phosphate coatings produced by high-frequency magnetron sputtering method and prospects of their application for medical devices]. *Medicinskaya tekhnika — Medical Technology*, 2008, no. 3, pp. 18 – 22.
9. Suminov I.V., Belkin P.F., Epelfeld A.V., Ludin V.B., Krit B.L., Borisov A.M. Plazmenno-electroliticheskoe modifitsirovanie poverkhnosti metallov i splavov [Plasma-electrolytic modification of metals and alloys surface]. Moscow, Tekhnosfera Publ., 2011, vol. 1, 2, 464 p, 512 p.
10. Legostaeva E.V., Sharkeev Yu.P., Gnedenkov S.V., Komarova E.G., Egorkin V.S., Sinebrukhov S.L., Lyamina G.V., Khlusov I.A. Mikrodogovie kalciifosfatnie pokritiya na poverkhnosti nanostrukturirovannogo titana: morfologiya, fiziko-mekhanicheskie i elektrokhimicheskie svoystva [Micro-arc calcium-phosphate coatings on nanostructured titanium surface: morphology, physical and mechanical and electrochemical properties]. *Materialovedenie — Material Science* (in Rus), 2013, no. 4, p. 48 – 56.
11. Danilov A.I., Eroshenko A.Yu., Sharkeev Yu.P., Orlova D.V., Zuev L.B. Osobennosti deformatsii i razrusheniya ultramelkozernistykh splavov na osnove titana i cirkoniya [Features of deformation and destruction of ultrafine-grained alloys based on titanium and zirconium]. *Fizicheskaya Mezomekhanika — Physical Mesomechanics*, 2014, vol. 17, no. 4, p. 77 – 85.
12. Galaktionov I.M., Ermakov V.V. *Khirurgicheskii stepler dlya nalozhenia P-obraznoi skobki* [Surgical stapler for U-shaped staple insertion]. Patent RF no. 2306107. Publ. 20.09.2007.
13. Mashkovskii M.D. *Lekarstvennie sredstva: Posobie dlya vrachei* [Drugs: doctor allowance]. Moscow, Novaya Volna Publ., 2002, vol. 1, 2, 540 p., 608 p.
14. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XII izdaniya* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation XII edition]. Moscow, Research center of medical products Publ., 2008, 704 p.
15. Dorofeev B.L., Titov I.V., Arzamashev A.P. Ispolzovanie metoda UF-spectrofotometrii dlya kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennykh sredstv gruppi ftorkhinolonov [UV-spectrofotometry method for the quantitative determination of fluoroquinolone drugs]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta — Bulletin of Voronezh State University*, 2004, no. 2, pp. 205 – 209.
16. Nazarenko N.N., Knyazeva A.G. Mekhanicheskie napryazheniya v sferolitakh v processe rastvoreniya kalciifosfatov v biologicheskikh gidkostyakh [Mechanical stress in spherulites in dissolution of calcium phosphate in biological fluids]. *Fizicheskaya Mezomekhanika — Physical Mesomechanics*, 2010, vol. 13, no. 3, pp. 95 – 99.
17. Legostaeva E. V., Sharkeev Yu. P., Epple M., Prymak O. Structure and properties of microarc calcium phosphate coatings on the surface of titanium and zirconium alloys. *Izvestiya vuzov fizika — Russian physics journal*, 2014, vol. 56, no.10, pp. 1130 – 1136.
18. Gelfman M.I., Kovalevich O.V., Yustratov V.P. *Kolloidnaya khimiya* [Colloid chemistry]. St-Petersburg, Lan Publ., 2010, 336 p.
19. Chueshov V.I. Promishlennaya tekhnologiya lekarstv [Industrial drug engineering]. Kharkov, Ukraine, NFAU MTK Publ., 2002, vol. 1, 2, 560 p., 716 p.
20. Legostaeva E.V., Kulyashova K.S., Komarova E.G., Epple M., Sharkeev Yu.P., Khlusov I.A. Physical, chemical and biological properties of micro-arc calcium-phosphate biocoatings on titanium and zirconium. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 2013, vol. 44, no. 2 – 3, p. 188 – 197.

Статья поступила в редакцию 1.04.2015 г.

Шаркеев Юрий Петрович — Институт физики прочности и материаловедения СО РАН (г. Томск, 634055, Академический проспект, 2/4), Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, 634050 проспект Ленина, 30), доктор физико-математических наук, профессор кафедры теоретической и экспериментальной физики, заведующий лабораторией, специалист в области физики конденсированного состояния, взаимодействия ионных потоков с металлами и сплавами и медицинского материаловедения. E-mail: sharkeev@ispms.tsc.ru

Шейкин Владимир Викторович — Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, 634050, Московский тракт, 2), кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, специалист в области технологии лекарственных форм. E-mail: tsws@ssmi.ru.

Седелникова Мария Борисовна — Институт физики прочности и материаловедения СО РАН (г. Томск, 634055, Академический проспект, 2/4), Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, 634050 проспект Ленина, 30), доктор технических наук, старший научный сотрудник, профессор кафедры технологии силикатов и наноматериалов, специалист в области физики конденсированного состояния, медицинского материаловедения, кристаллографии и кристаллохимии. E-mail: smasha5@yandex.ru.

Легостаева Елена Викторовна — Институт физики прочности и материаловедения СО РАН (г. Томск, 634055, Академический проспект, 2/4), доктор технических наук, старший научный сотрудник лаборатории физики наноструктурных биоконструктов, специалист в области физики конденсированного состояния и медицинского материаловедения. E-mail: lego@ispms.tsc.ru.

Комарова Екатерина Геннадьевна — Институт физики прочности и материаловедения СО РАН (г. Томск, 634055, Академический проспект, 2/4), аспирант, специалист в области физики конденсированного состояния и медицинского материаловедения. E-mail: katerina@ispms.tsc.ru.

Ермаков Василий Васильевич — ООО “Томский медицинский инструмент” (г. Томск, 634050, Комсомольский проспект, 62), главный конструктор, специалист в области шивающих эндоскопических инструментов. E-mail: protmi@yandex.ru.

Осипов Андрей Николаевич — ООО “Томский медицинский инструмент” (г. Томск, 634050, пр. Комсомольский, 62), начальник отдела продаж, специалист в области шивающих эндоскопических инструментов. E-mail: protmi@yandex.ru.

Шелехова Елена Александровна — Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, 634050, Московский тракт, 2), студент фармацевтического факультета. E-mail: lenojka_17@mail.ru.

Modification of titanium medical agraffe surface for suturing instruments with micro arc oxidation method

**Yu. P. Sharkeev, V. V. Sheykin, M. B. Sedelnikova, E. V. Legostaeva,
E. G. Komarova, V. V. Ermakov, A. N. Osipov, E. A. Shelekhova**

Studies of the modification of medical agraffe surface by the micro arc oxidation method are presented. Scheme and modes of micro arc oxidation process were developed for production of biocompatible, homogeneous, porous calcium phosphate coating with desired thickness and surface morphology on the agraffe surface. The coating morphology is presented with spheroidal formations with pores. The coating after deposition has X-ray amorphous state. Crystalline phases in the coatings are formed during the annealing. The main phase is a double titanium and calcium phosphate, $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_2$. Scheme of the ciprofloxacin covering for titanium agraffes with biocoatings was proposed. The coating thickness and concentration of the initial solution most effect on the ciprofloxacin adsorption. Modification of the agraffe surface with deposition of calcium phosphate coating and drug delivery in the coating will allow to provide optimal mechanical and biological implant properties.

Key words: micro arc oxidation, calcium phosphate coating, agraffe, ciprofloxacin.

Sharkeev Yurii — Institute of Strength Physics and Materials Science SB RAN (Tomsk, 634055, prospect Akademicheskii, 2/4), National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, 634050, prospect Lenina, 30), Dr.Sci (Phys-Math), professor of Theoretical and experimental physics department, head of laboratory, specialist in a field of physics of condensed state, interaction between ion flow and metals and alloys, and medical material science. E-mail: sharkeev@ispms.tsc.ru.

Sheykin Vladimir — Siberian State Medical University (Tomsk, 634050, Moscow highway, 2), PhD (Pharmaceutical Sciences), associate professor of Pharmaceutical technology department, specialist in pharmaceutical technology. E-mail: tsws@ssmu.ru.

Sedelnikova Maria — Institute of Strength Physics and Materials Science SB RAN (Tomsk, 634055, prospect Akademicheskii, 2/4), National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, 634050, prospect Lenina, 30), Dr Sci (Eng), professor of Silicate and nanomaterial technology department, senior researcher, specialist in condensed state physics, medical material science, crystallography and crystal chemistry. E-mail: smasha5@yandex.ru.

Legostaeva Elena — Institute of Strength Physics and Materials Science SB RAN (Tomsk, 634055, prospect Akademicheskii, 2/4), Dr Sci (Eng), senior researcher of laboratory Physics of nanostructured bicomposites, specialist in condensed state physics and medical material science. E-mail: lego@ispms.tsc.ru.

Komarova Ekaterina — Institute of Strength Physics and Materials Science SB RAN (Tomsk, 634055, prospect Akademicheskii, 2/4), postgraduate, specialist in physics of condensed state and medical material science. E-mail: katerina@ispms.tsc.ru.

Ermakov Vasilii — Limited company "Tomsk medical instrument" (Tomsk, 634050, prospect Komsomolskii, 62), chief designer, specialist in a field of endoscopic stapling instruments. E-mail: npotmi@yandex.ru.

Osipov Andrei — Limited company "Tomsk medical instrument" (Tomsk, 634050, prospect Komsomolskii, 62), Head of Market Department, specialist in a field of endoscopic stapling instruments. E-mail: npotmi@yandex.ru.

Shelikhova Yelena — Siberian State Medical University (Tomsk, 634050, Moscow highway, 2), student of pharmaceutical department. E-mail: lenojka_17@mail.ru.