

УДК 621.362; 621.383

*В.В. ЕРМАКОВ\**, *А.Г. ЛЕЙТМАН\**, *И.В. РЕЙМЕР\*\*\**, *В.В. ШЕЙКИН\*\*\*\**, *В.С. ЧУЧАЛИН\*\*\*\**,  
*А.Н. ОСИПОВ\**, *О.В. ВУСОВИЧ\*\*\**, *П.А. ГОЛЬЦОВА\*\*\**

### **ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТИ ОКСИДА ТИТАНА МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ**

Показано, что в качестве основной терапии инфекционных осложнений после хирургической операции является антибиотикотерапия, эффективность которой многократно возрастает при применении механического шва с использованием П-образных скобок на основе титановых сплавов с лекарственным покрытием, способным нести различные группы лекарственных средств. Имобилизованное соответствующим способом лекарственное средство обладает программируемой кинетикой высвобождения и создает в области применения оптимальные концентрации в течение необходимого времени. Рассмотрен способ формирования поверхности П-образных скобок на основе оксида титана методом лазерной абляции, позволяющий осуществлять формирование выборки с заданным профилем и увеличить адгезионные свойства, что в совокупности позволяет сформировать требуемую кинетику высвобождения лекарственных средств.

*Ключевые слова:* лазерная абляция, оксид титана, антибиотикотерапия.

Для условно «чистых» операций (плановые операции без признаков сопутствующей инфекции, повторные вмешательства в течение 7 дней и др.) риск инфекционного осложнения составляет до 11,7 %. Для «загрязненных» операций (операционные раны с признаками негнойного воспаления) до 17 % и для «грязных» операций (при наличии сопутствующей инфекции) до 40 %.

В качестве основной терапии инфекционных осложнений используется антибиотикотерапия. Однако по мере возрастания частоты использования антибиотиков и увеличения их числа при лечении различных заболеваний появился ряд проблем, связанных со снижением эффективности антибиотикотерапии. Одна из них обусловлена множественной лекарственной устойчивостью бактерий, другая связана со способностью бактерий объединяться в сложно организованные сообщества – биопленки, в составе которых они защищены от разных стрессовых воздействий, включая лекарственные препараты и средства защиты хозяина. Установлено, что многие инфекции, возникновение которых связано с использованием медицинского имплантированного оборудования, обусловлены способностью бактерий расти в виде биопленок на поверхностях этих устройств. Причем, будучи организованными в биопленочные сообщества, бактерии проявляют большую устойчивость к действию антибактериальных препаратов, в том числе антибиотиков, факторов иммунной защиты организма и неблагоприятных факторов среды. В основном резистентность микроорганизмов связана с ограниченным проникновением антимикробных веществ в биопленки. Ограничение проникновения антибактериальных препаратов внутрь биопленок связывают с наличием биополимерных матриксов, окружающих биопленки, способных не только препятствовать диффузии, но и связывать антимикробные вещества. В случае образования в клетках биопленки ферментов, вызывающих деградацию или модификацию антибиотиков, имеет место синергидное действие двух эффектов, обеспечивающее биопленкам еще более эффективную защиту.

Для решения этой проблемы хирургами предложена антибиотикопрофилактика (АБП), которая подразумевает предупреждение инфекции, вызванной хирургическим или инвазивным вмешательством. Экспериментальными и клиническими данными доказано, что рациональная АБП позволяет значительно снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений, но риск их возникновения остается высоким при использовании различных имплантатов.

Обозначенная проблема может быть решена путем создания П-образных скобок, сочетающих механический шов с функциями терапевтических транспортных систем, осуществляющих доставку лекарственного вещества в заданную область. Эффективность применения механического шва с использованием П-образных скобок во многом определяется возможностью локального стимулирования репаративных процессов, купирования травматического шока и снижения рисков развития осложнений инфекционно-воспалительной этиологии. Применение таких устройств даст возможность отказаться от системного воздействия фармакотерапевтических средств на организм

большого, поскольку они лишены многих ограничений перорального, инъекционного, аэрозольного и других способов введения, характерных для традиционных лекарственных форм. В этом плане перспективны конструкции П-образных скобок на основе титановых сплавов с лекарственным покрытием, способным нести различные группы лекарственных средств.

Целью настоящей работы являлась разработка технологии обработки П-образных скобок на основе титановых сплавов методом лазерной абляции для обеспечения программируемой кинетики высвобождения лекарственных средств и создание в области их применения оптимальные концентрации в течение необходимого времени.

Под абляцией в широком смысле слова понимается любой процесс переноса или удаление массы с поверхности твердого тела. В частности, в физике твердых тел лазерная абляция – это удаление (испарение) вещества с поверхности при воздействии лазерного излучения [1]. В процессе выполнения исследований было выяснено, что существуют два механизма действия лазерной абляции при формировании поверхности на П-образных скобках:

- напыление, т.е. образование тонких пленок на поверхности металла в связи с осаждением напыляемого материала;
- вынос верхнего слоя с поверхности методом абляции.

Лазерное парофазное осаждение, т.е. первый метод, в настоящее время широко распространен. При проведении патентно-информационных исследований относительно данного метода было выявлено 28 патентов, большая часть которых была зарегистрирована в последние годы, что показывает активную научно-исследовательскую и изобретательскую деятельность по данной теме.

Другим методом является способ создания профиля поверхности с помощью лазерной 3D-гравировки, при этом, как оказалось, патентов по данной теме не так много. Но следует отметить, что ведется интенсивная научно-исследовательская работа, проводится огромное количество испытаний этим методом по получению требуемой поверхности. В период 2012–2013 гг. активно регистрируются и подаются заявки на патентование способов и механизмов формирования поверхности TiO методом лазерной абляции [2].

В исследованиях была поставлена задача получения выборок на поверхности П-образных скобок методом лазерной абляции с заданными критериями, такими, как:

- профиль поверхности дна;
- однородность поверхности (структура);
- точность границ;
- зона термического повреждения (количество выбросов) выборки.

Одним из главных условий при модификации поверхности стало не только формирование выборки с заданным профилем, но и увеличение именно адгезионных свойств, что в совокупности позволило бы сформировать требуемую кинетику высвобождения лекарственных средств. Формирование выборки с заданным профилем проводилось с использованием волоконного иттербиевого лазера, его характеристики представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Технические характеристики иттербиевого лазера

Параметр	Значение
Длина волны, нм	1060–1070
Частота модуляции, кГц	20–100
Максимальная мощность излучения, Вт	19
Макс. энергия в импульсе, мДж	1
Диаметр пятна в фокусе, мкм	от 50
Глубина фокусировки, мм	до 3
Воспроизводимость, мкм	5

В ходе испытаний необходимо было получить требуемую поверхность модельных пластинок, удовлетворяющую таким критериям, как:

- профиль поверхности дна;
- однородность поверхности (структура);
- точность границ;
- зона термического повреждения (количество выбросов) выборки.

На рис. 1–3 приведены характерные образцы выборок, выполненных на 100 образцах модельных пластинок с 50-кратным увеличением.

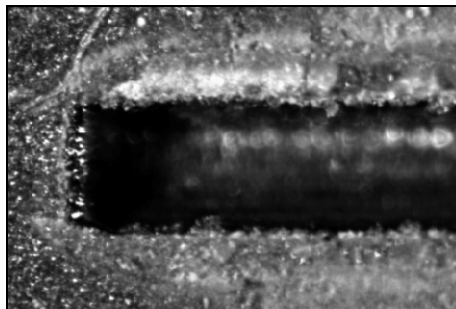


Рис. 1. Выборка с большой зоной термического повреждения и образования продуктов горения

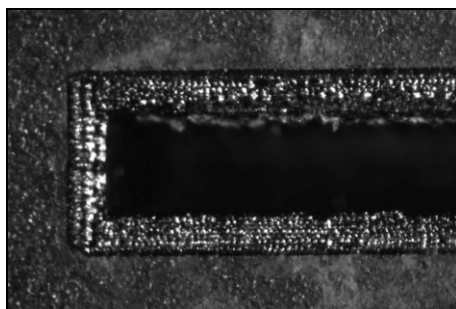


Рис. 2. Выборка с удалением продуктов горения

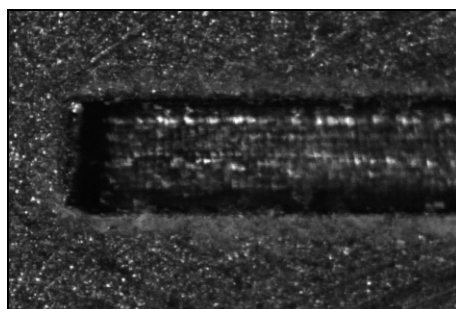


Рис. 3. Выборка с малой зоной термического повреждения и продуктов горения

Исследования показали, что на однородность поверхности наиболее сильно влияет плотность перекрытия импульсов лазерного излучения и зона термического повреждения одним импульсом (с учетом влияний предыдущих). На точность границ влияет как зона термического повреждения на границах выборки, а значит, мощность одного импульса, так и модуляция лазерного излучения, т.е. задержка перед началом движения сфокусированного пучка на входе в зону выборки и задержки убывания мощности лазерного излучения на выходе из зоны выборки. Зона термического повреждения определяется как мощностью одного импульса (с учетом влияний предыдущих), так и удельной энергией, привнесенной суммарно всеми импульсами во время воздействия. Самым неоднозначным стал критерий профиля поверхности дна, который мог приобретать как выпуклую, так и вогнутую форму, в зависимости от изменения скорости. В результате анализа образцов были определены оптимальные режимы выборок, которые приведены в табл. 2.

Увеличение частоты следования импульсов (ЧСИ) генерации, вне зависимости от увеличения скорости перемещения пучка, приводило к ухудшению поверхности дна. Даже при фиксированном коэффициенте перекрытия импульсов лазерного излучения наблюдался локальный перегрев поверхности дна. Безусловно, при уменьшении ЧСИ генерации следует ожидать уменьшение локального нагрева, а значит, и улучшение поверхности, но при этом скорость процесса будет также

Таблица 2

**Оптимальные режимы выборок, согласно отбору 100 образцов модельных пластинок**

Режим выборки	Значение	Критерий
ЧСИ, кГц	20 (20–100)	Однородность поверхности, зона термического повреждения
Мощность излучения, Вт	4 (2–15)	Однородность поверхности, зона термического повреждения, точность границ
Скорость перемещения пучка, мм/с	400–1000 (400–5000)	Однородность поверхности, зона термического повреждения
Плотность заполнения, лин./мм	80 (60–80)	Однородность поверхности, зона термического повреждения
Модуляция	0,2; 0,1; 01	Профиль поверхности дна, точность границ

уменьшаться. При изменении скорости в пределах 400–1000 мм/с было отмечено изменение профиля поверхности дна. Это связано со скоростью перемещения пучка и выбором модуляции (в основном, при изменении задержки времени входа и выхода лазерного пучка, а также сброса мощности источника питания лазерного излучения). При этом профиль поверхности по направлению движения лазерного пучка приобретает как выпуклую, так и вогнутую форму. Четкой закономерности между модуляцией и скоростью перемещения лазерного пучка выявить не получилось, так как модуляция представляет собой изменение сразу пяти параметров. Модуляция, которая включает в себя не только уже вышеупомянутые параметры, но и скорость пассивного перемещения лазерного луча, влияет не только на профиль поверхности и точность границ, но и на скорость выполнения выборки. Исходя из результатов экспериментов, были определены параметры модуляции, которые, с одной стороны, имели минимальное влияние на изменение профиля поверхности дна, с другой – позволяют максимально быстро выполнять выборку в целом (увеличение скорости происходит более чем в 2 раза). Оптимальные режимы выборок приведены в табл. 3.

Таблица 3

**Оптимальные режимы выборок П-образных скобок**

Режим выборки	Значение
ЧСИ, кГц	20
Мощность излучения, Вт	4
Скорость перемещения пучка, мм/с	400
Плотность заполнения, лин./мм	80

Количество слоев в полученном массиве должно соответствовать количеству проходов выборки. Каждое сечение из полученного массива будет задавать плоскость для определенного прохода выборки, а сам массив – профиль поверхности дна. Для получения поверхности с заданным профилем дна необходимо иметь простое программное решение, не требующее дополнительных доработок в написании собственного программного обеспечения.

В ходе испытаний также была выявлена проблема, связанная с шероховатостью, а тем самым – с недостаточно высокими адгезионными свойствами поверхности. Проблема заключается в том, что для получения поверхности оксида титана с высокими адгезионными свойствами необходимо разбивать объект на довольно большое количество слоев, что невозможно с имеющимся программным обеспечением. Оно позволяет проводить разбивку только 2D-объектов, с возможностью определения 8-bit-й градацией серого. Такая градация позволяет любой объект разбивать на 256 слоев, что является недостаточным, так как при определенных ранее оптимальных режимах выборки количество слоев достигает более 700, ввиду большого термического повреждения. Попытка запуска цикла, состоящего из 256 слоев (проходов) выборки, более одного раза (более 512 проходов) приводила к неудовлетворительной шероховатости поверхности дна выборки – появлялись резко очерченные границы в профиле дна или происходило образование глубоких кратеров (рис. 4). Другая проблема – ограниченность инструментов для моделирования профиля поверхности сложных форм. Поэтому нужны были другие программные инструменты создания слоев, которые имеют возможность производить разбивку на слои 3D-объектов, так как это позволит увеличить количество разбиваемых слоев и создавать объекты более сложной формы.

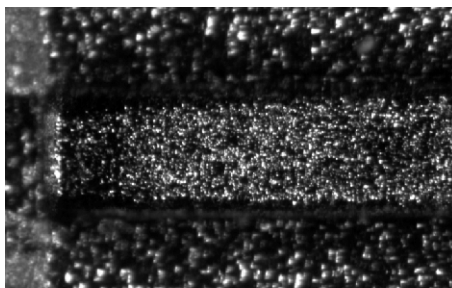


Рис. 4. Образование неоднородной шероховатости и границ на поверхности дна

Примером подходящего программного обеспечения может служить ArtCAM. Данный программный пакет предназначен для пространственного моделирования механообработки, позволяет автоматически генерировать пространственные модели и получать по ним поверхности сложной формы.

Подводя итог, следует отметить, что формирование поверхности оксида титана методом лазерной абляции обладает преимуществами перед другими способами: координатная точность, получение однородной поверхности профиля, высокая скорость обработки. Также необходимо сказать, что формирование поверхности оксида титана данным методом интенсивно исследуется, так как активно подаются заявки на патентование такого способа. В настоящий момент с изготовленными П-образными скобками проведены предварительные клинические испытания, которые показали положительный клинический эффект иммобилизации соответствующим способом лекарственных средств с требуемой программируемой кинетикой высвобождения, что позволит создавать в области применения оптимальные концентрации в течение необходимого времени.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gibson A.F., Kimmit M.F., and Norris B. // Appl. Phys. Lett. – 1974. – V. 24. – No. 8. – P. 306–309.
2. Kwok H.S. and Yablonoich E. // Appl. Phys. Lett. – 1977. – V. 30. – P. 158–161.
3. Орловский В. М. // Изв. вузов Физика. – 1999. – Т. 42. – № 8. – С. 74–77.
4. Иващенко М. В., Карапузиков А. И., Шерстов И. В. // Квантовая электроника. – 2001. – Т. 31. – № 11. – С. 965–969.
5. Moore C.V., Wood R.E., Hu B., and Yardley J.T.J. // Chem. Phys. – 1967. – V. 46. – P. 4222–4224.

\*ООО «Томский медицинский инструмент», г. Томск, Россия

Поступила в редакцию 09.10.13.

\*\*Национальный исследовательский Томский государственный университет,  
г. Томск, Россия

\*\*\*Сибирский физико-технический институт им. В.Д. Кузнецова  
Национального исследовательского Томского государственного университета,  
г. Томск, Россия

\*\*\*\*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия  
E-mail: dgim@sibmail.com

Ермаков Василий Васильевич, главный конструктор;

Лейтман Александр Григорьевич, директор;

Реймер Игорь Викторович, науч. сотр.;

Шейкин Владимир Викторович, канд. фарм. наук, зав. лаб. фармацевтической технологии;

Чучалин Владимир Сергеевич, докт. фарм. наук, профессор, декан фармацевтического факультета;

Осипов Андрей Николаевич, сотрудник;

Вусович Ольга Владимировна, ст. преподаватель факультета инновационных технологий;

Гольцова Полина Андреевна, студентка.