

## Биомиметические архитектурированные полимерные материалы для восстановления костно-хрящевых дефектов

Сенатов Ф.С., к.ф-м.н., научный сотрудник

Максимкин А.В., к.ф-м.н., научный сотрудник

Салимон А.И., к.ф-м.н., доцент

Анисимова Н.Ю., д.б.н., ведущий научный сотрудник

Киселевский М.В., д.м.н., руководитель лаборатории

Залепугин Д.Ю., к.х.н., руководитель лаборатории

Калошкин С.Д., д.ф-м.н., директор Института новых материалов и нанотехнологий



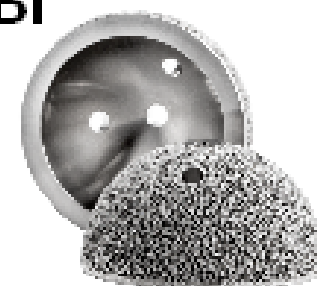
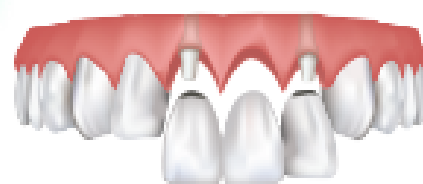
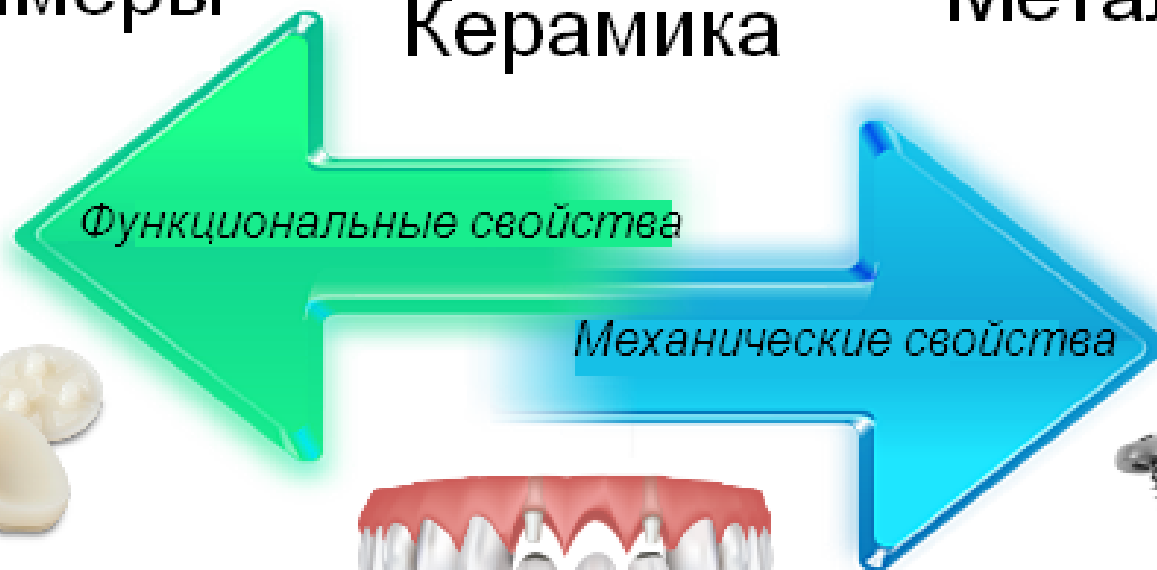
Качество. Знания. Компетентность  
ИННОВАЦИОННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА МОСКОВСКОГО ИНСТИТУТА СТАЛИ И СПЛАВОВ

# Биоматериалы

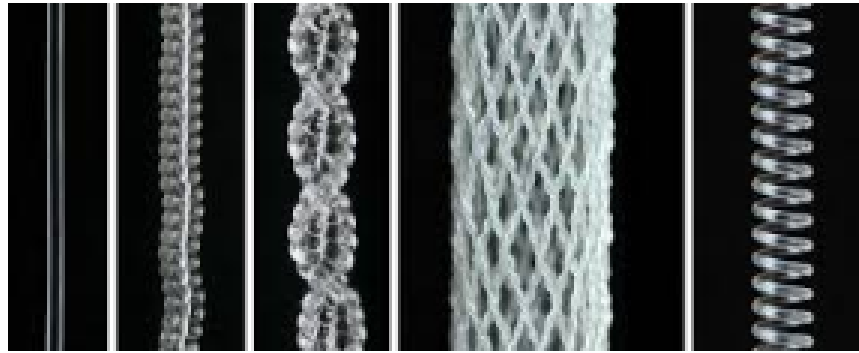
Полимеры

Керамика

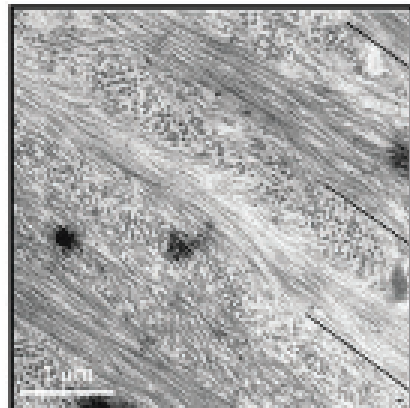
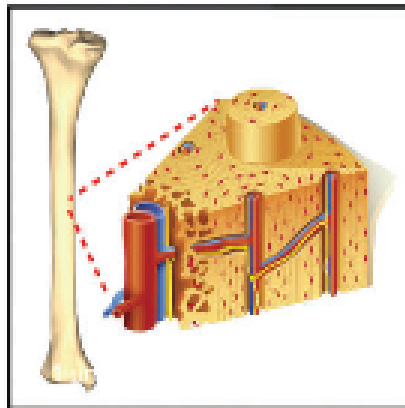
Металлы



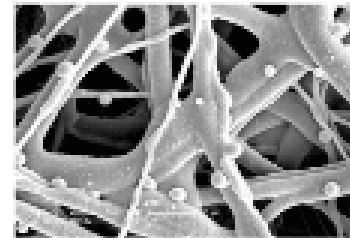
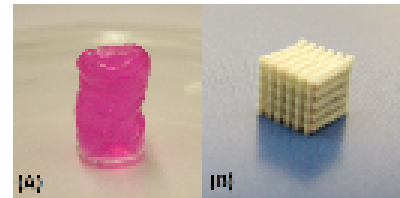
# БИОМИМЕТРИЧЕСКИЕ



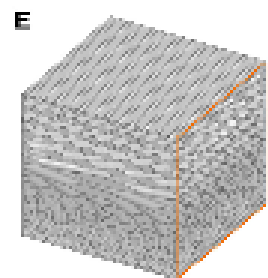
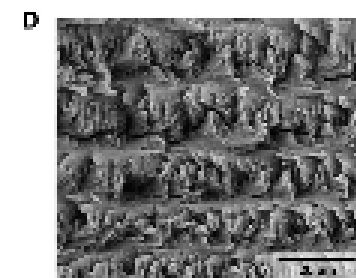
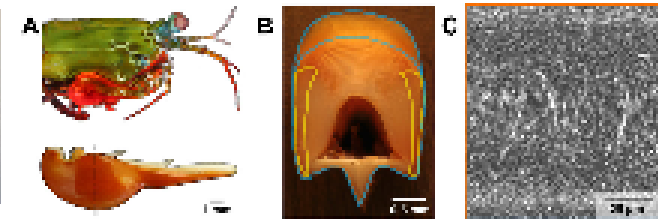
Искусственные мышцы



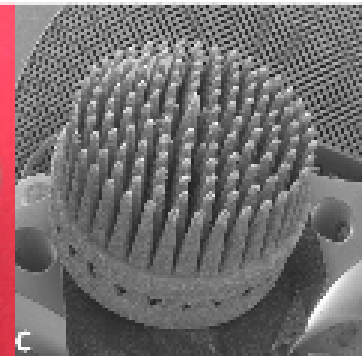
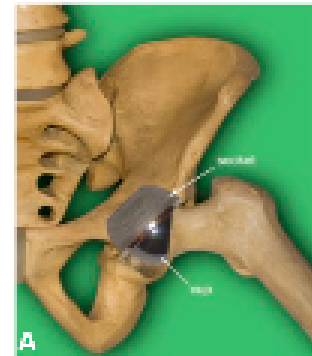
Пористые скаффолды



Костно-хрящевые имплантаты

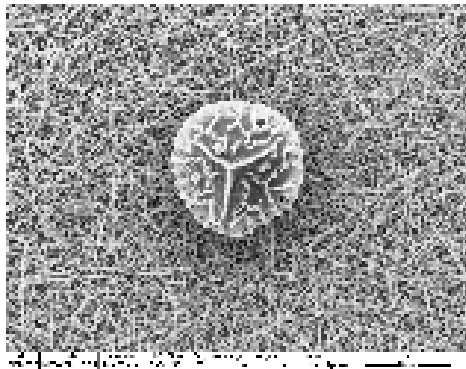


Ударопрочные композиты

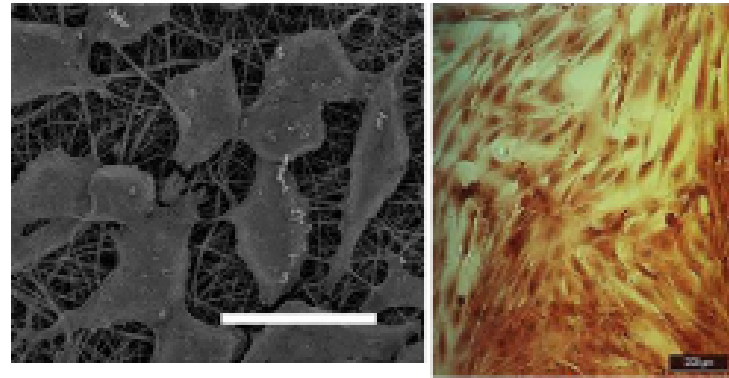


3D-печать, ИПД, электроспиннинг, сверхкритические среды

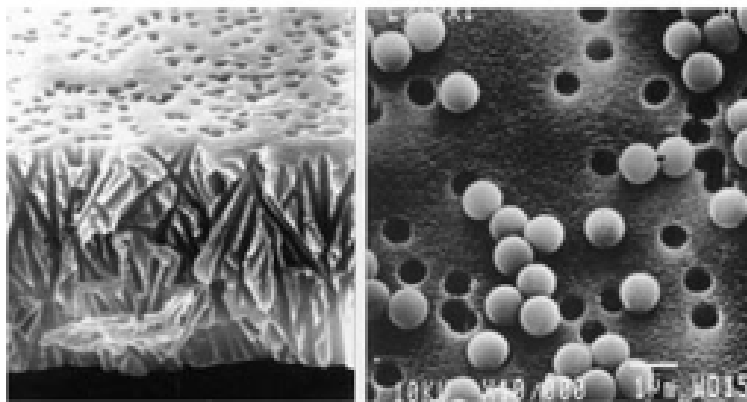
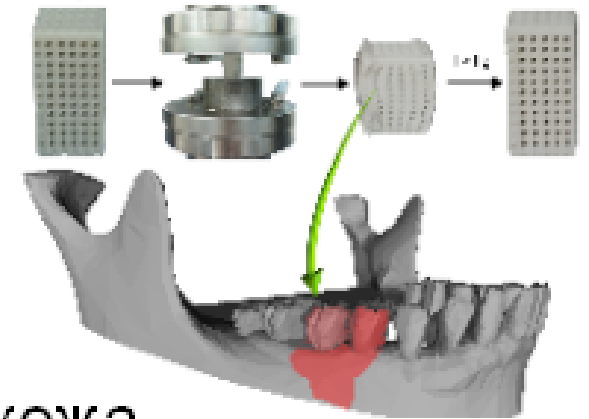
Нано



Микро

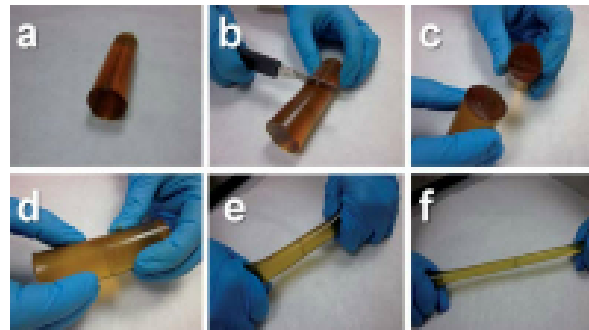


Макро

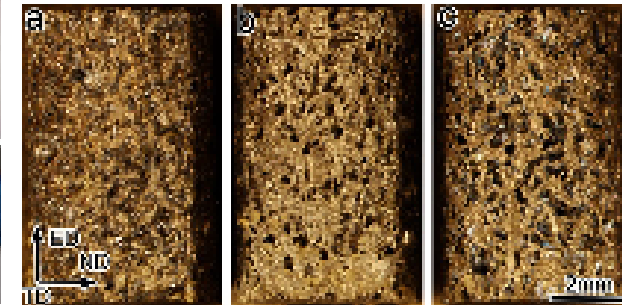


Ультрафильтрация

Искусственная кожа 3D-имплантаты



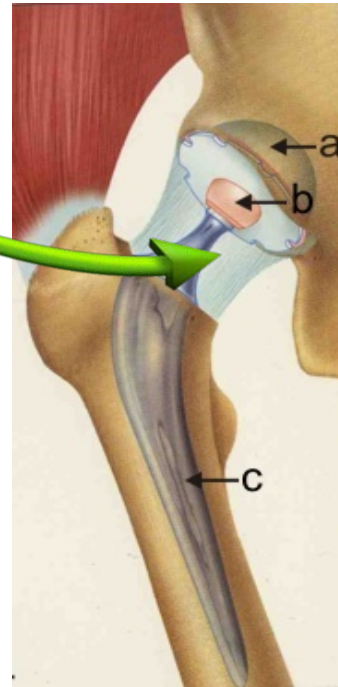
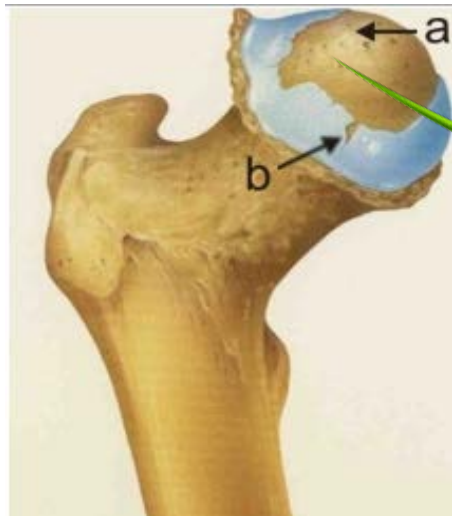
Самозаживляющиеся материалы



# **1. «Нано» архитектурирование материала для эндопротезов суставов**

# Проблема

- Травмы суставов
- Коксартроз



- a - вкладыш**
  - полимер
  - металл
  - керамика
- b - головка**
  - металл
  - керамика
- c - ножка**
  - металл

В год в РФ:  
**более 80 000**  
операций

12% - ревизии

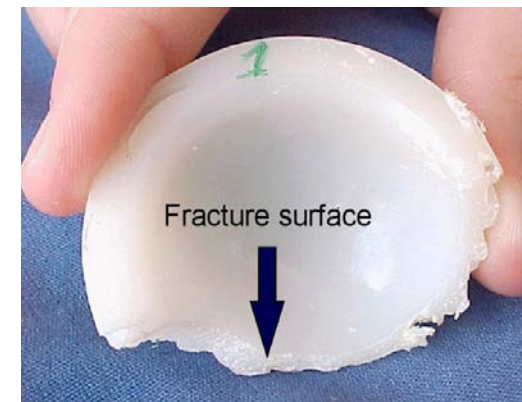
Средний срок службы  
эндопротеза 10-15 лет

a - головка бедренной кости  
b - износ хряща

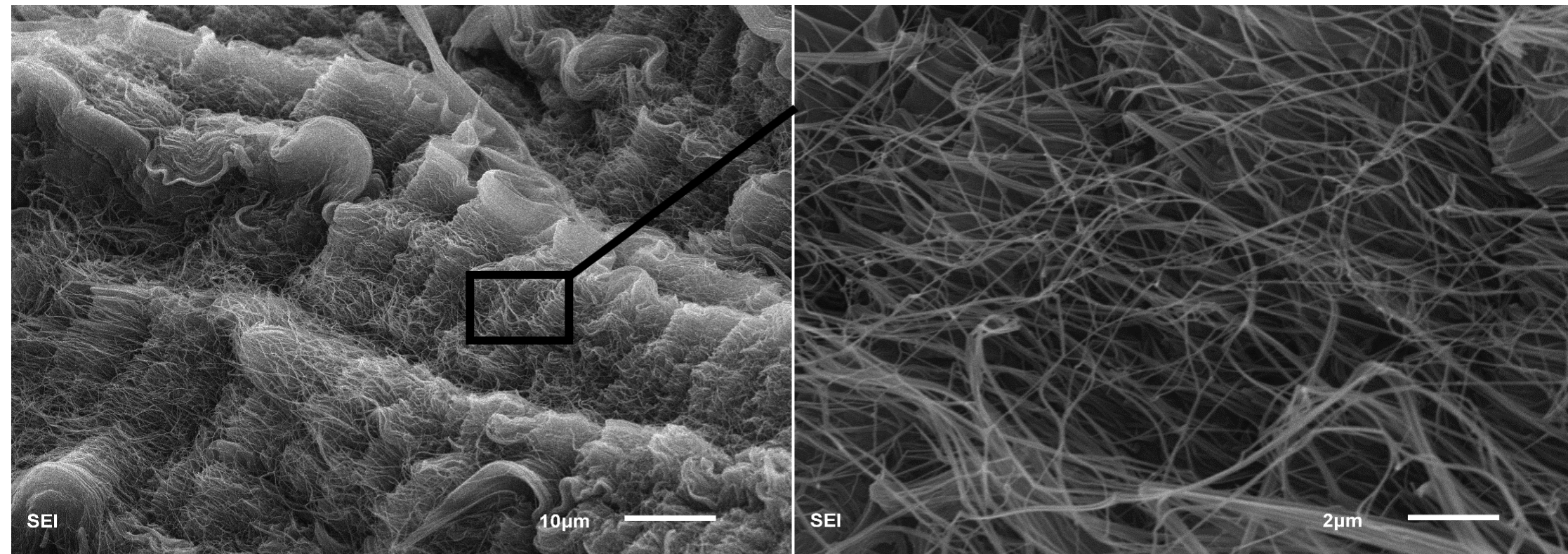
## Перипротезный остеолит



## Износ и разрушение

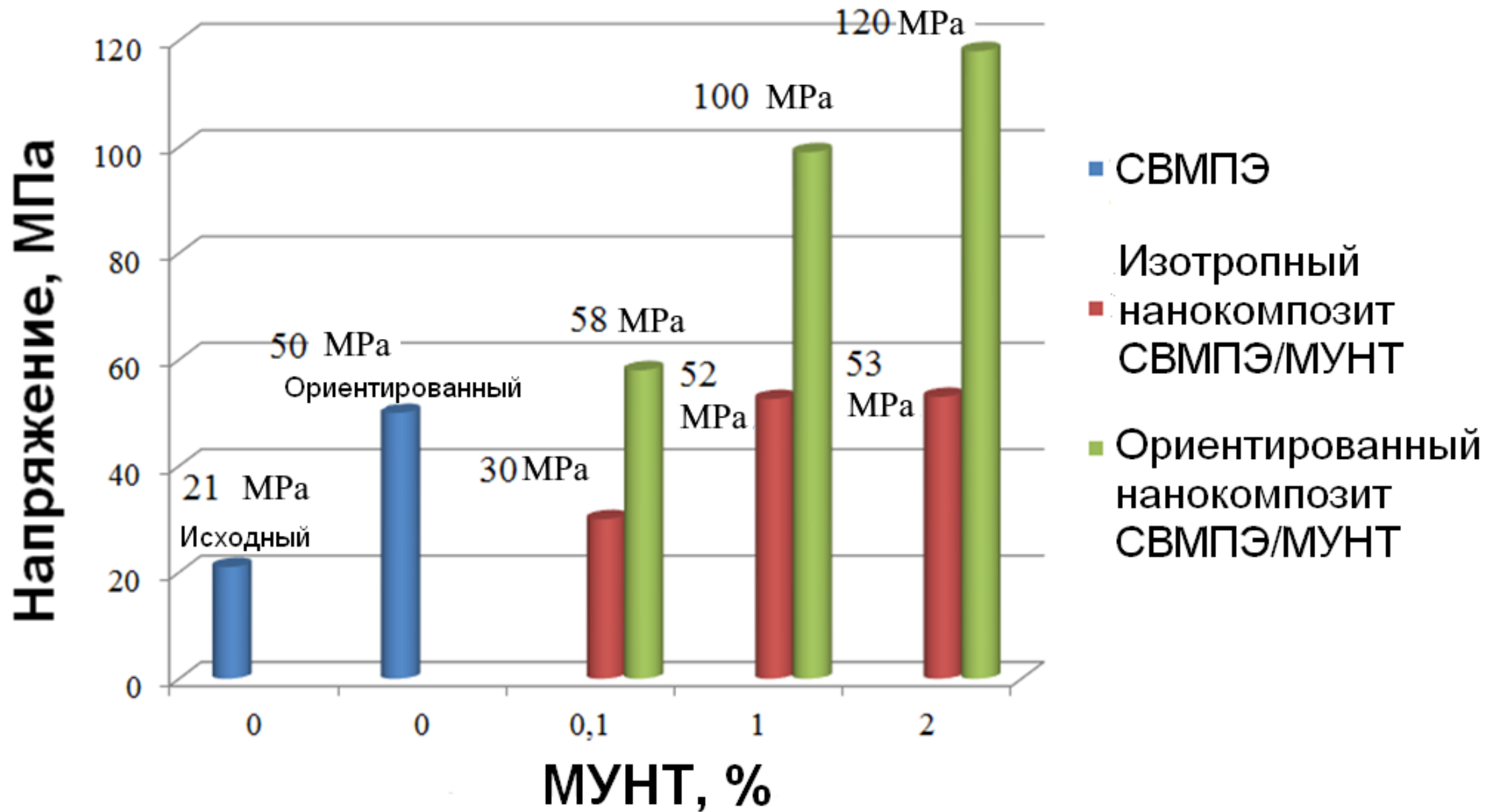


# Структура архитектурированного материала



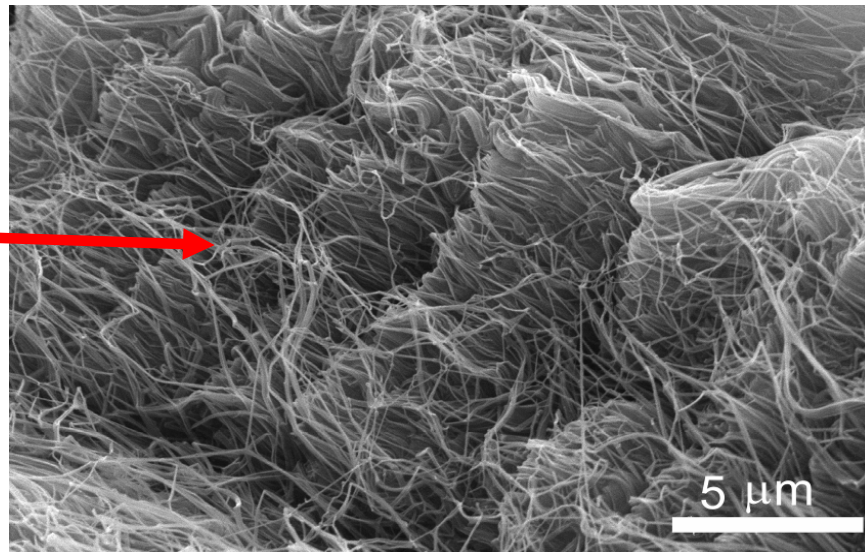
СЭМ изображение ориентированного композита СВМПЭ / 2%МУНТ

# Механические свойства архитектурированного материала

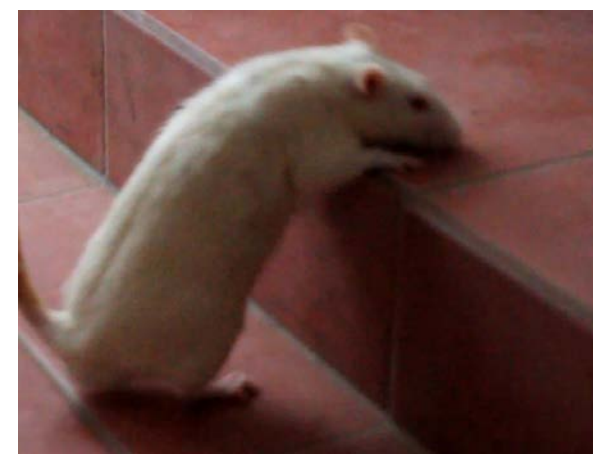
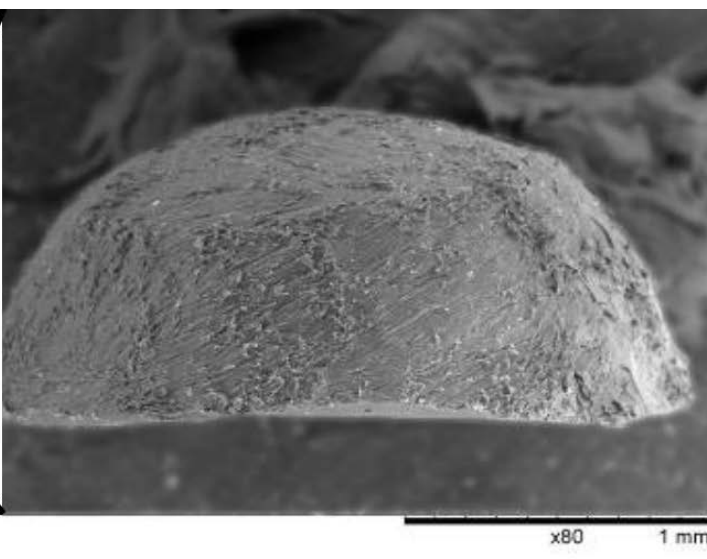
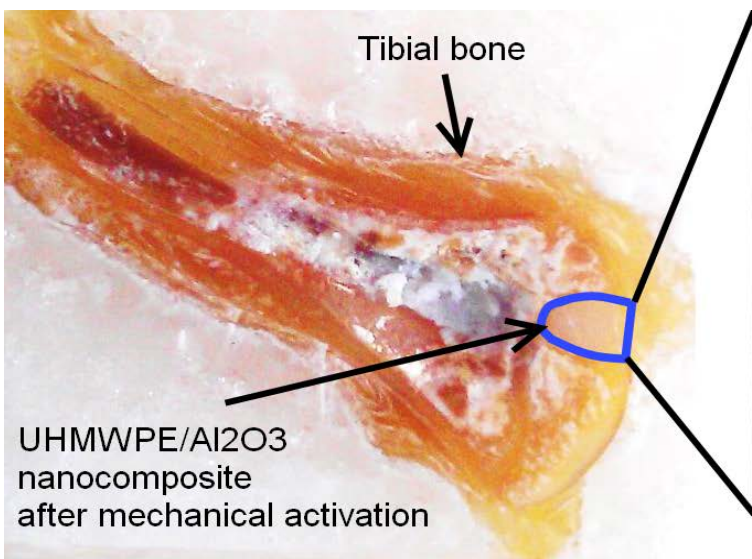


# Ключевая технология

Биомиметический композиционный полимерный материал с ориентированной структурой



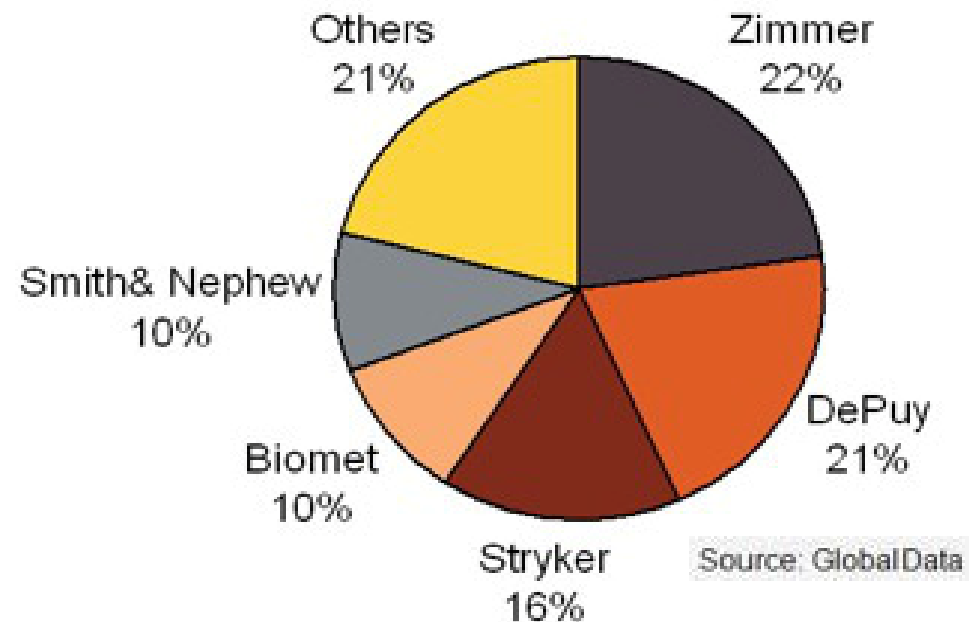
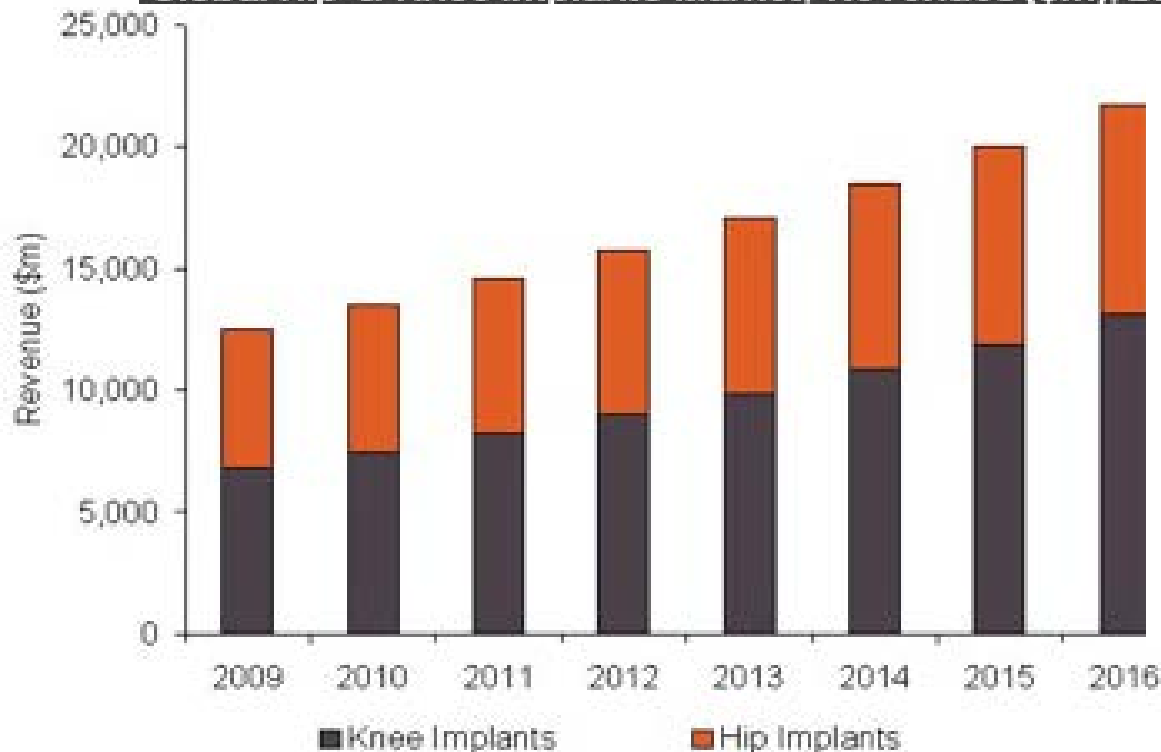
Вкладыши изготавливаются термопрессованием из сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ) с ориентированными макромолекулами и многостенными углеродными нанотрубками (МУНТ), имитирующими структуру хряща сустава



Полное восстановление двигательной активности

# Продукт. Рынок

Global Hip & Knee Implants Market, Revenues (\$m), 2009–2016



Эндопротезирование крупных суставов (таз, колено, плечо)

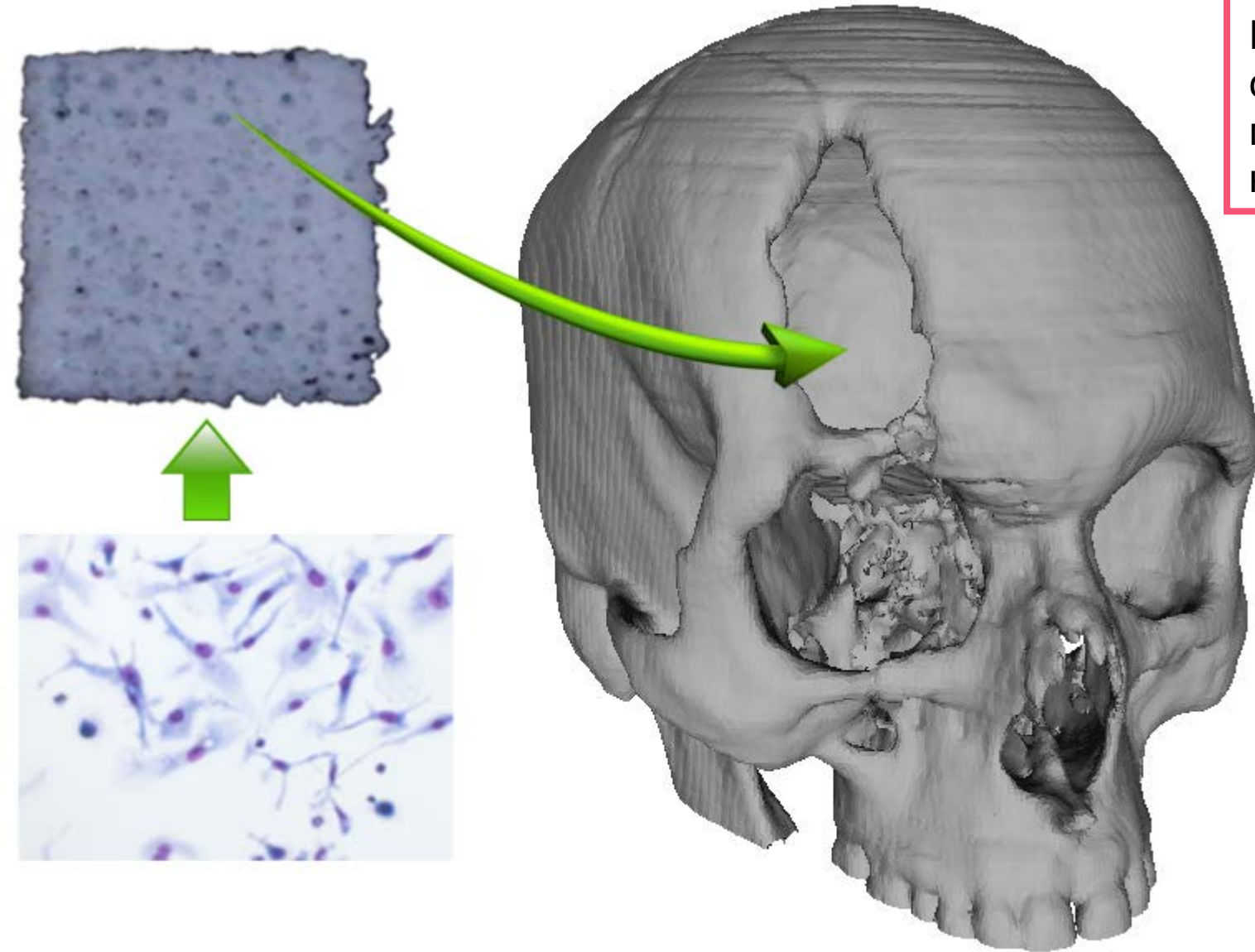
Характеристика	СВМПЭ	Разработка
Предел прочности при растяжение, МПа	22	<b>132</b>
Модуль Юнга, МПа	700	<b>919</b>
Коэффициент трения	0,2	<b>0,05 - 0,15</b>
Износ	$5,3 \cdot 10^{-9}$	<b><math>3 \cdot 10^{-9}</math></b>
Срок службы, лет	8	<b>&gt; 15</b>



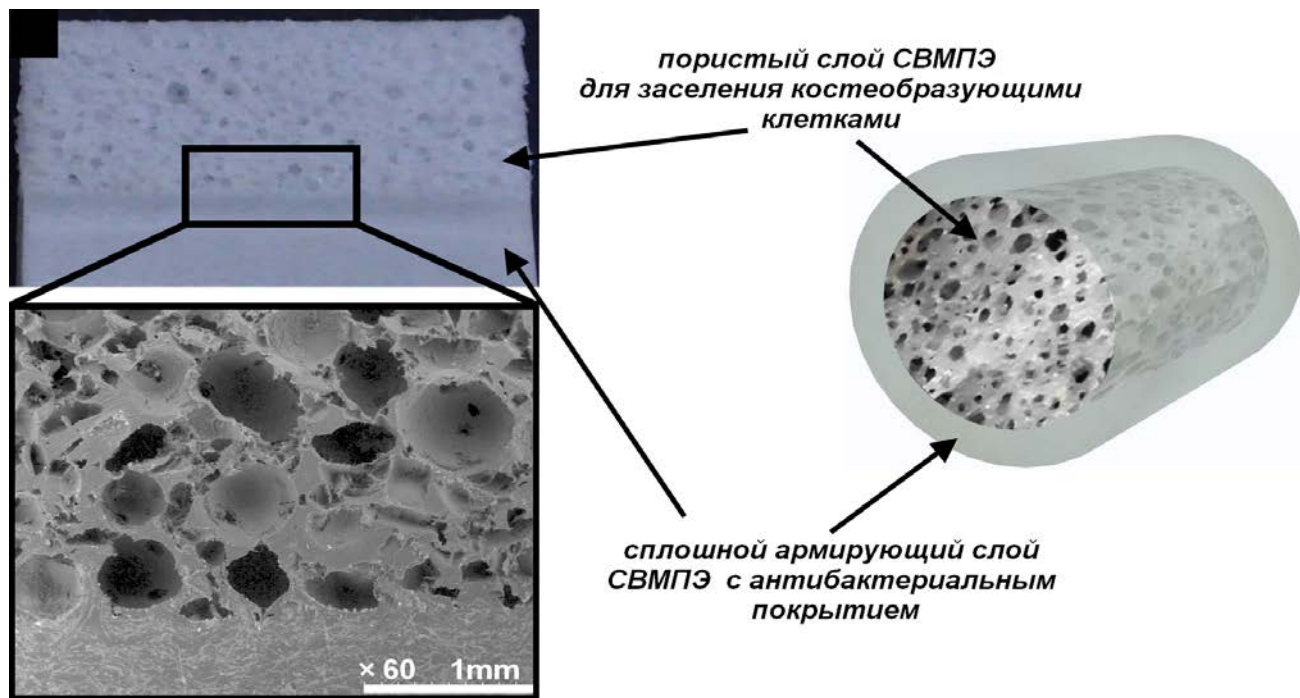
## **2. «Микро» архитектурирование материала для костных имплантатов**

# Проблема

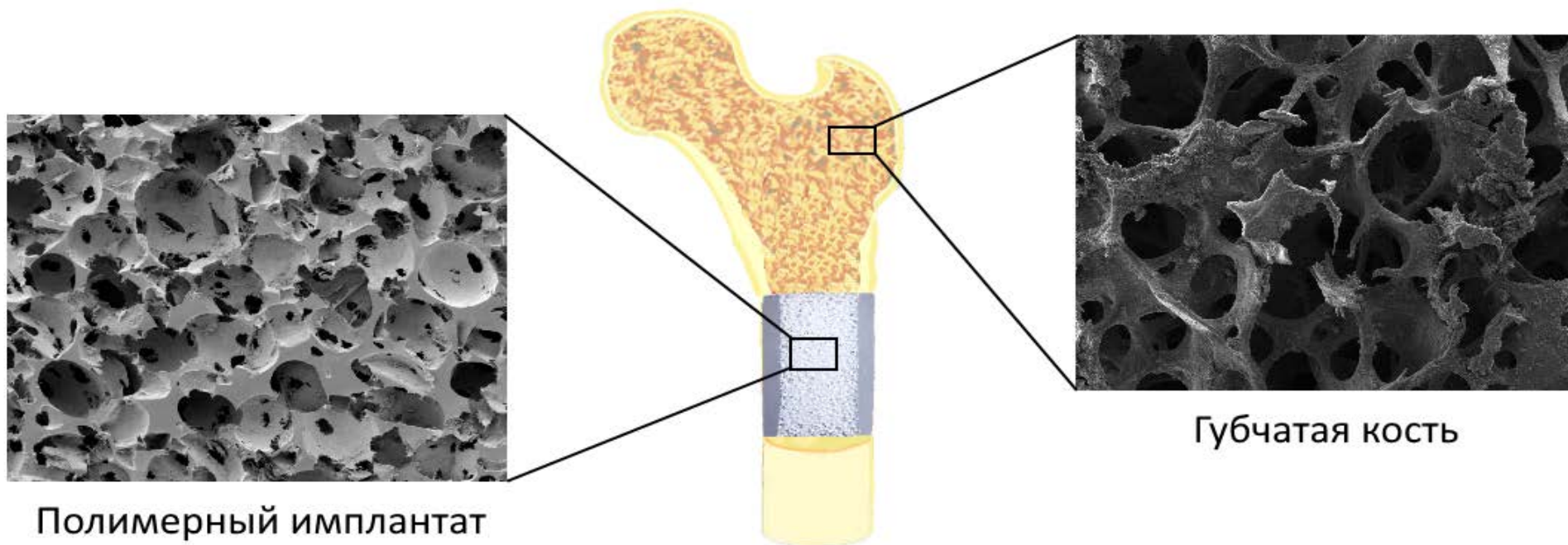
Необходимость соответствия  
структурным и  
механическим свойствам  
костной ткани



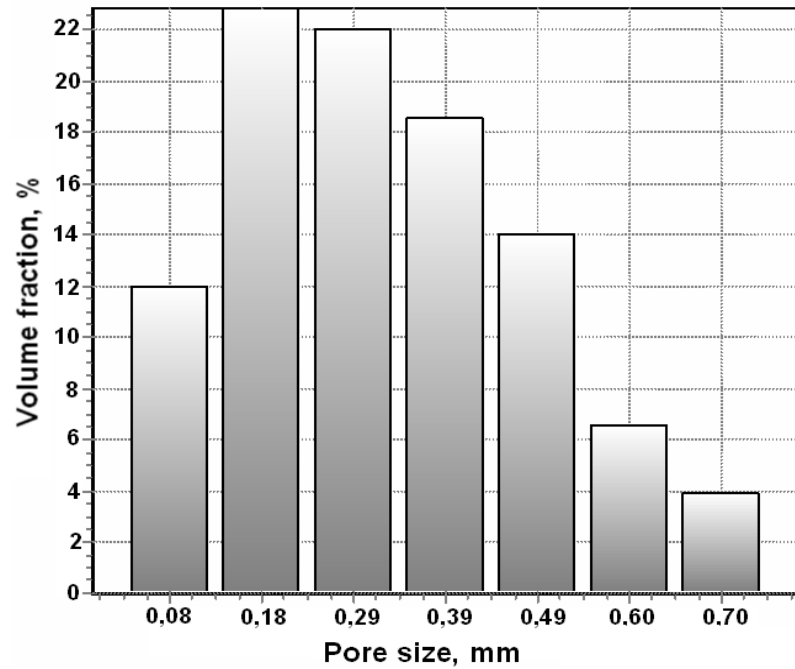
# Решение: ключевая технология



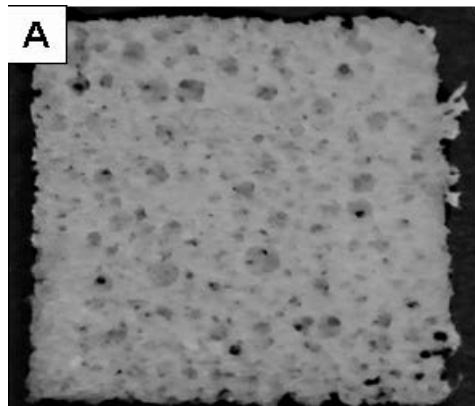
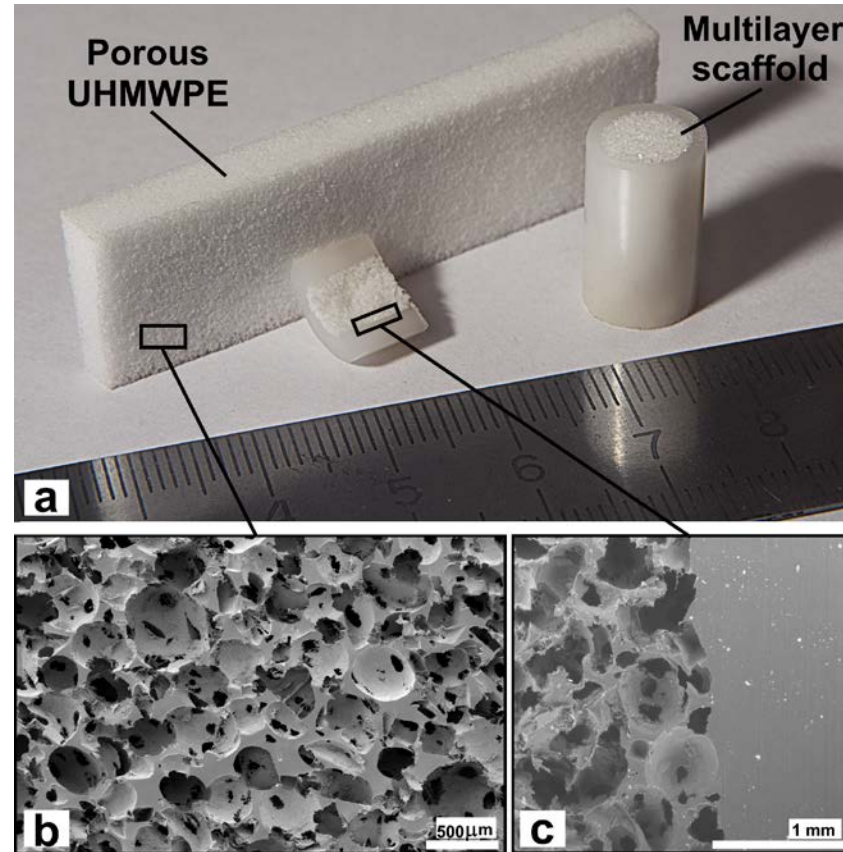
Имплантат со сплошным «кортикальным» слоем и пористым «губчатым» слоем на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ), который может быть заселен ММСК



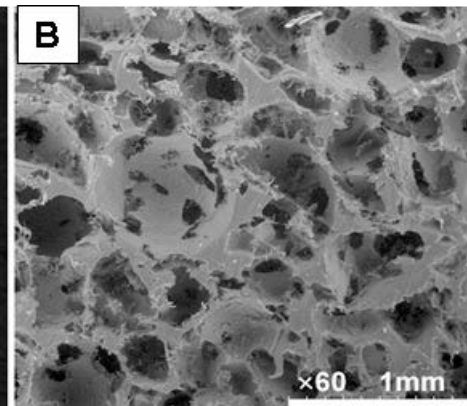
# Структура архитектурированного материала



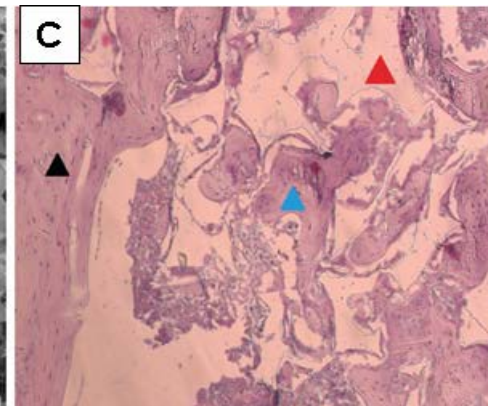
Размер пор: 80-700 мкм  
Пористость: 80 % об.



а) Имплантат



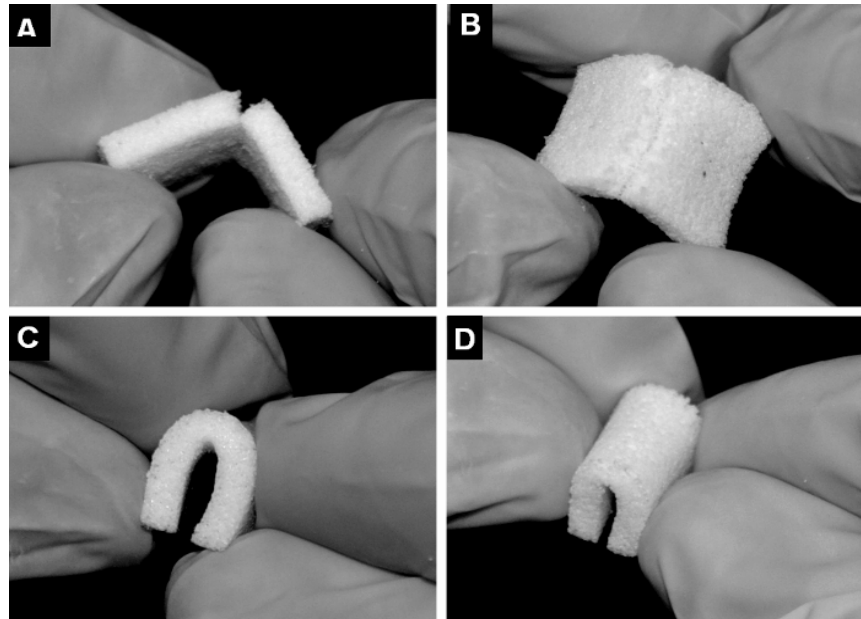
б) Структура имплантата



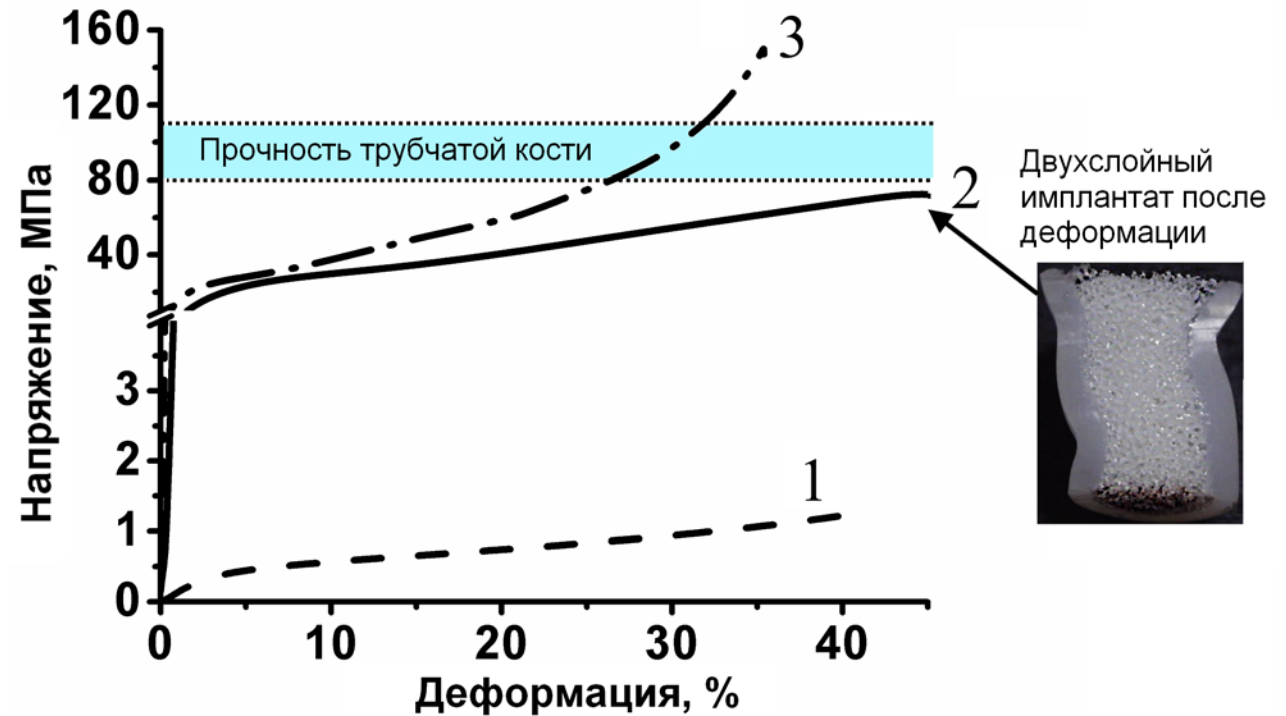
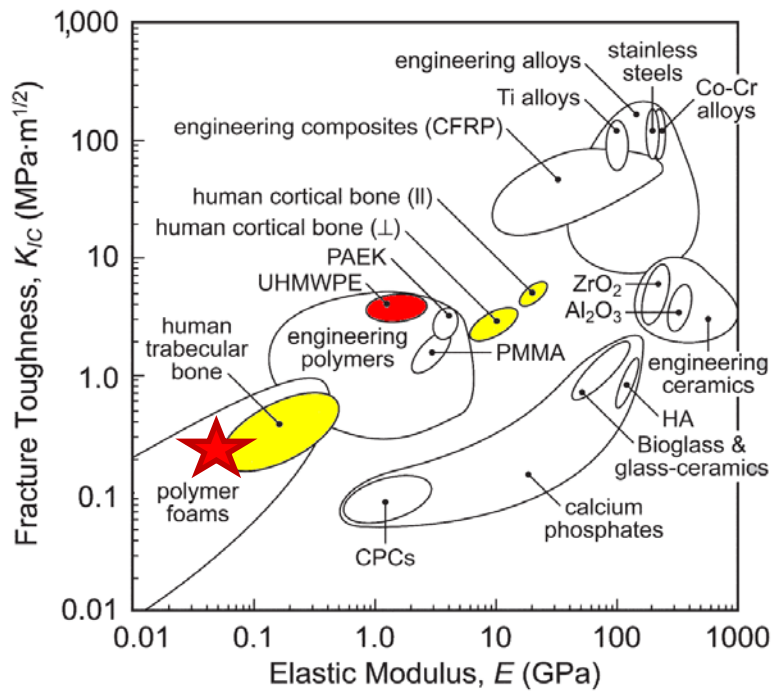
в) После имплантации

- ▲ - Костная ткань
- ▲ - Имплантат
- ▲ - Места образования новой костной ткани

# Механические свойства архитектурированного материала



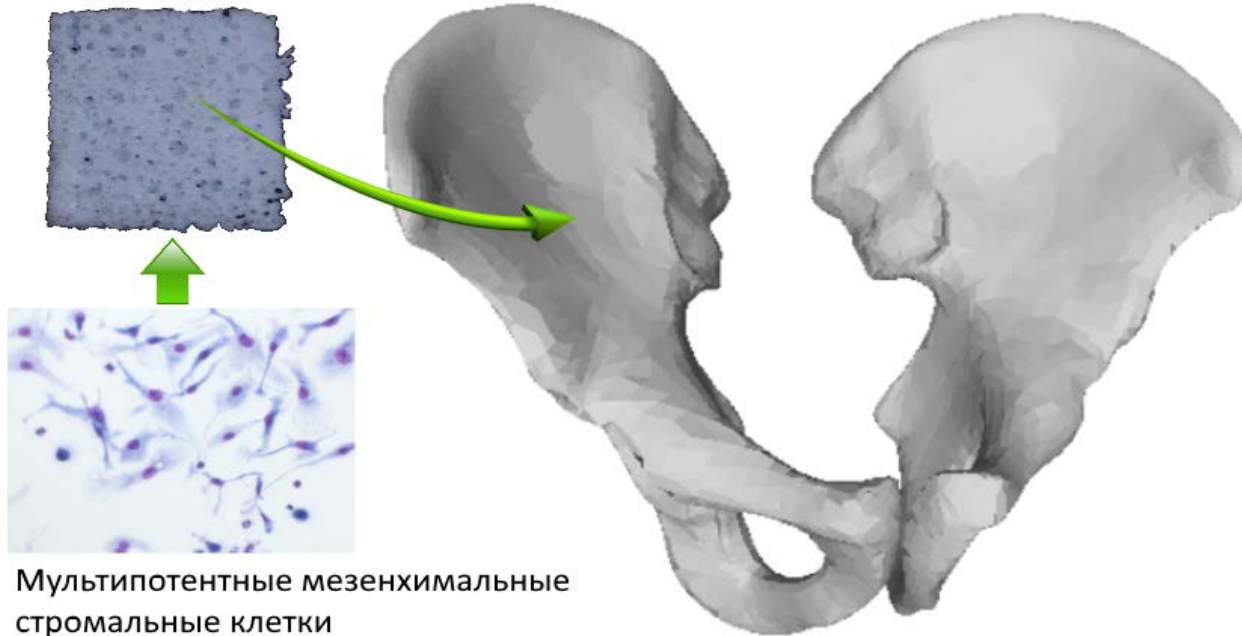
Хрупкое поведение традиционного пористого СВМПЭ (А,В) и пластичное поведение разработанного (С,Д)



# Продукт. Рынок

		Объем рынка к 2020 г. *
Мировой рынок	В количественном выражении, шт.	7 500 000
	В денежном выражении, долл. США	30 млрд.
Внутренний рынок	В количественном выражении, шт.	550 000
	В денежном выражении, долл. США	0.1 млрд.

Пористый СВМПЭ скаффолд



- Повторение архитектуры костной ткани
- Сочетание слоев СВМПЭ с разными свойствами
- Высокая пластичность при сжатии и изгибе
- Индивидуализация
- Заселение ММСК

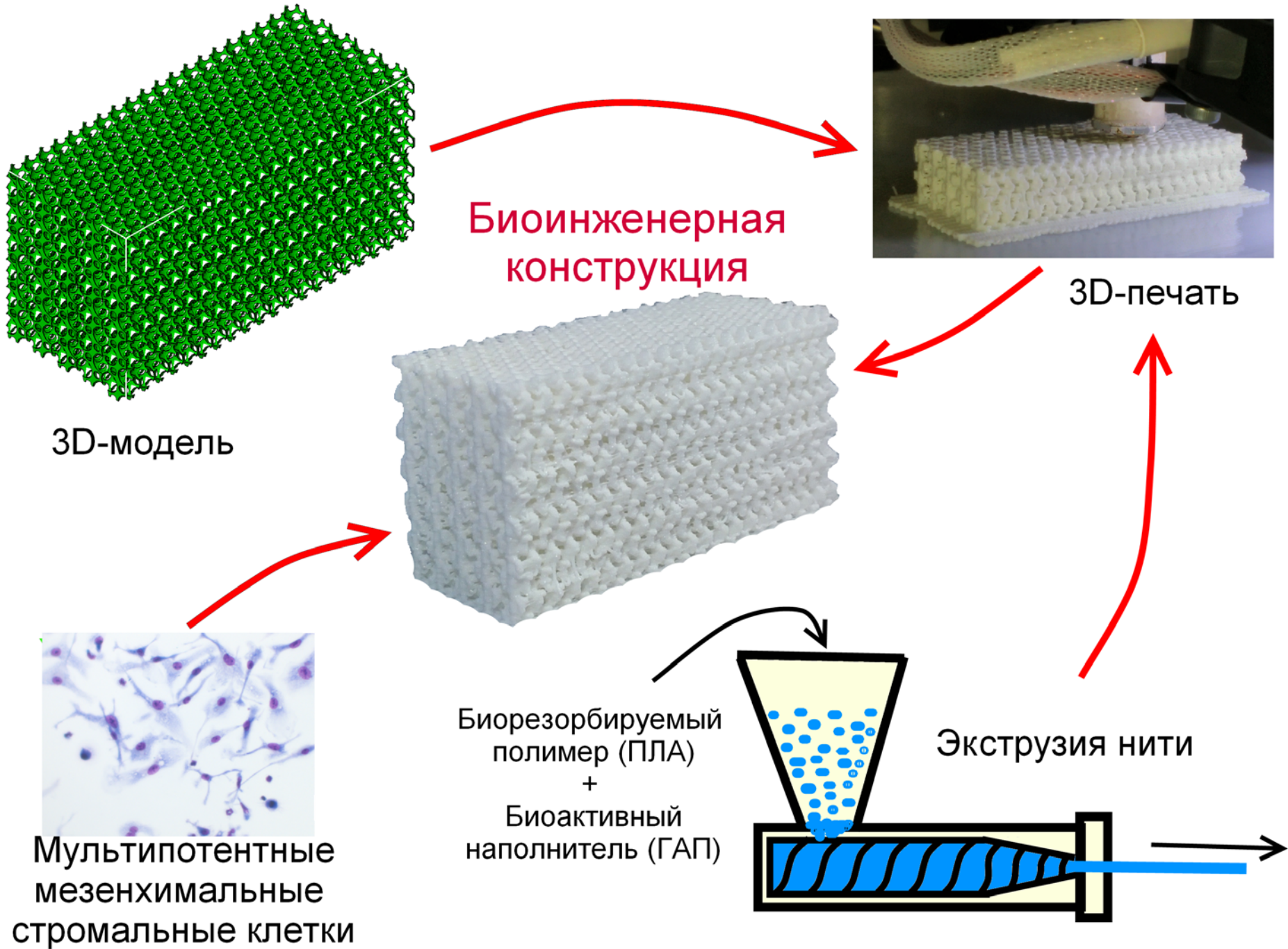
## 1. для срочных операций:

Линейка имплантатов по типоразмеру

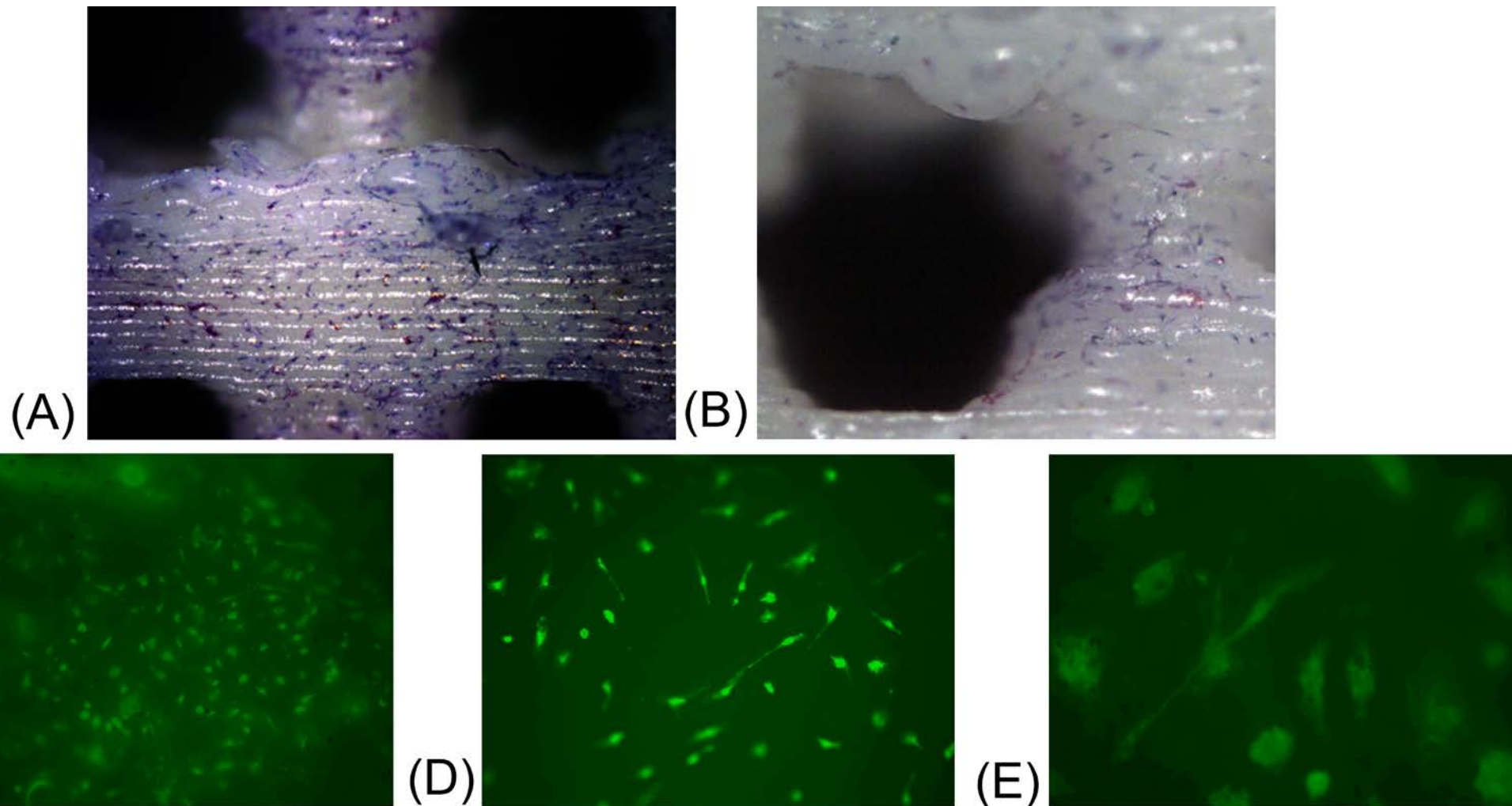
## 2. для плановых операций: Индивидуализированный имплантат, заселенный ММСК, с точной геометрией по КТ

### **3. «Макро» архитектурирование материала для костных имплантатов**

# Схема 3D-печати

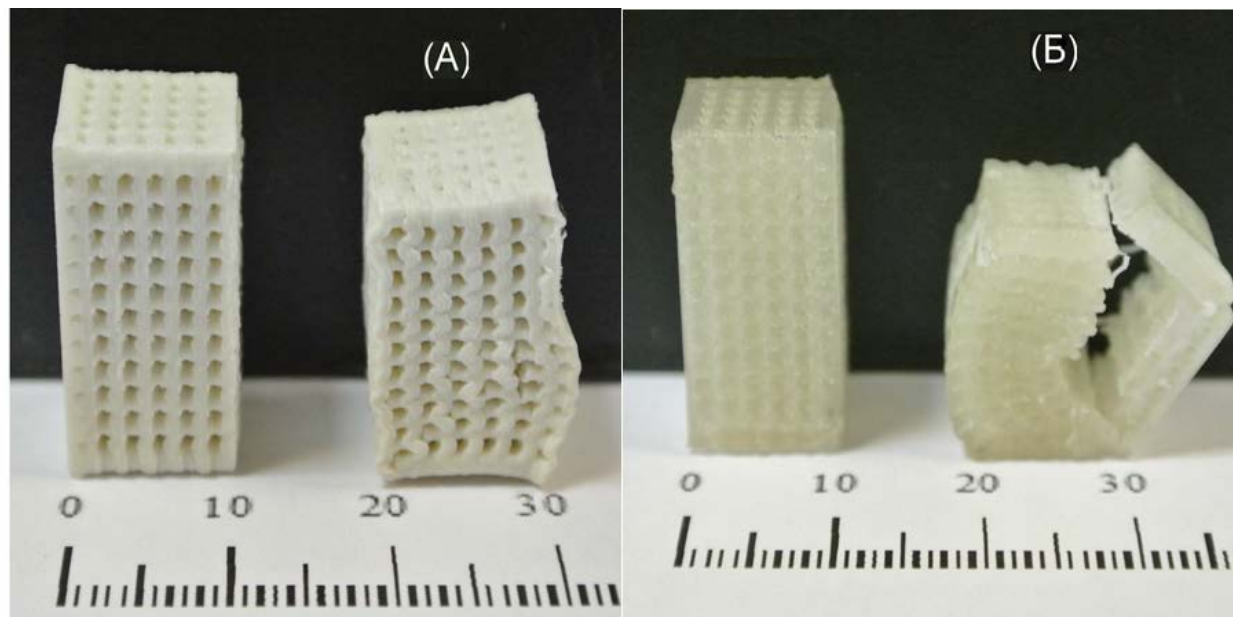
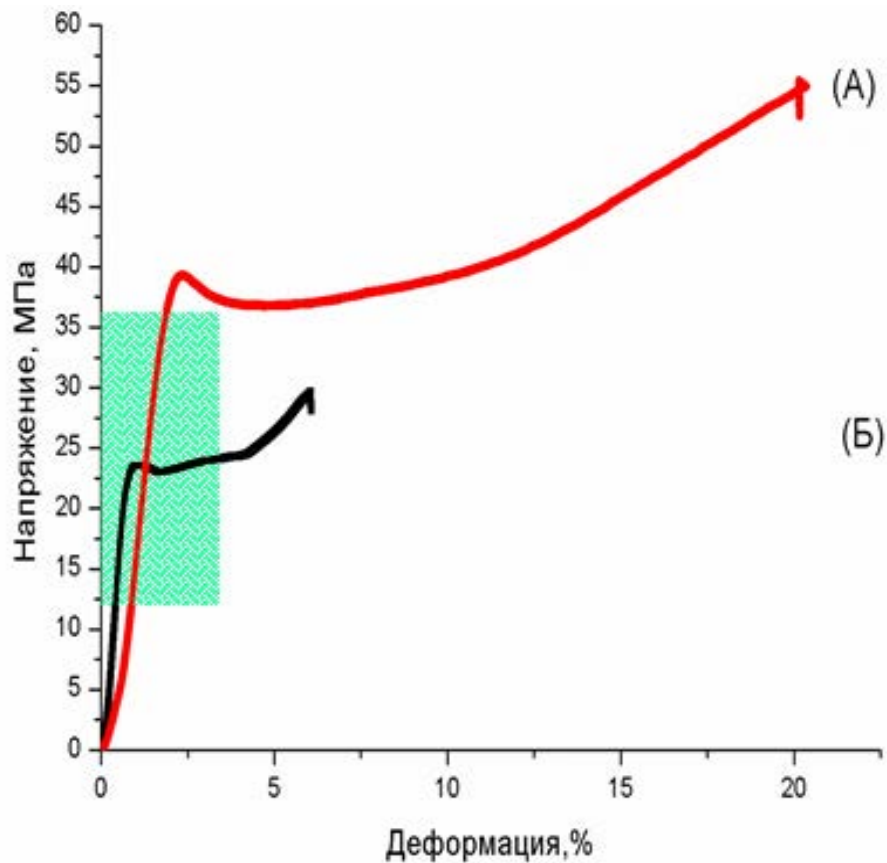


# Колонизация ММСК



Колонизация ММСК поверхности 3D-каркаса ПЛА/ ГАП:  
Оптическая микроскопия, окрашивание HE,  $\times 100$  (A),  $\times 200$  (B),  
иммунофлуоресцентный анализ, окрашивание anti-CD105-FITC,  $\times 100$  (C),  
 $\times 200$  (D),  $\times 1000$  (E)

# Механические свойства 3D-каркаса



(А) – ПЛА / ГАП, (Б) – ПЛА

 - Губчатая кость

Костная ткань	3D-каркас
1-5 ГПа	2-4 ГПа

# Продукт. Рынок

		Объем рынка к 2020 г. *
Внутренний рынок	В количественном выражении, шт.	85 000
	В денежном выражении, руб.	6.8 млрд.

Имплантат для замещения малых / слабонагруженных костных дефектов



- Моделируемая архитектура
- Возможность заселения клетками
- Модуль Юнга 2-4 ГПа
- Поры диаметром 600-800 мкм
- Пористость 60%
- Наличие биоактивных веществ
- Индивидуализация формы
- Постепенное рассасывание материала
- Плотная фиксация в костном дефекте

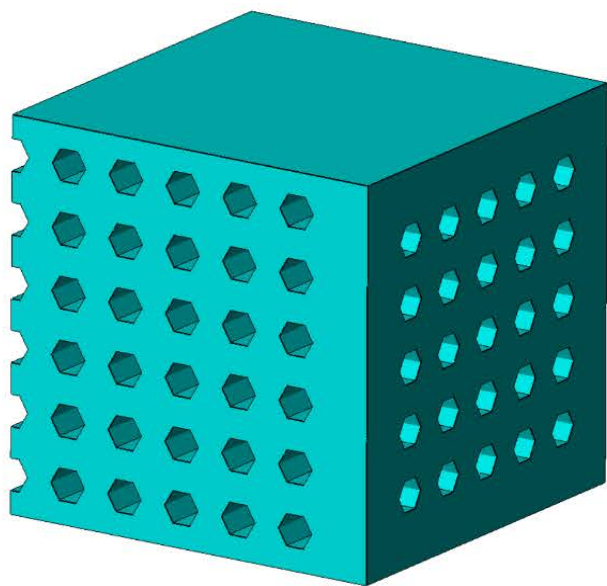
## 1. для срочных операций:

Линейка имплантатов по типоразмеру

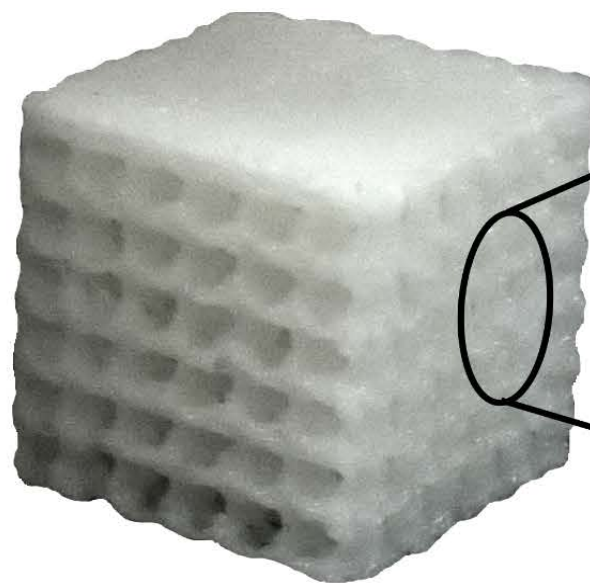
- ## 2. для плановых операций:
- Индивидуализированный полимерный имплантат, обладающий способностью к адаптации формы при имплантации, формируемый методом 3D-печати под конкретный случай

## **4. Эффект памяти формы в архитектурированных материалах**

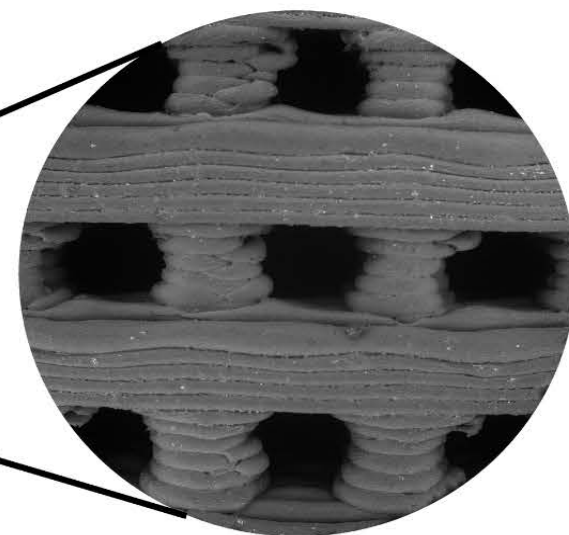
# 3D-печать полимерным композитом с памятью формы



3D-модель



Каркас

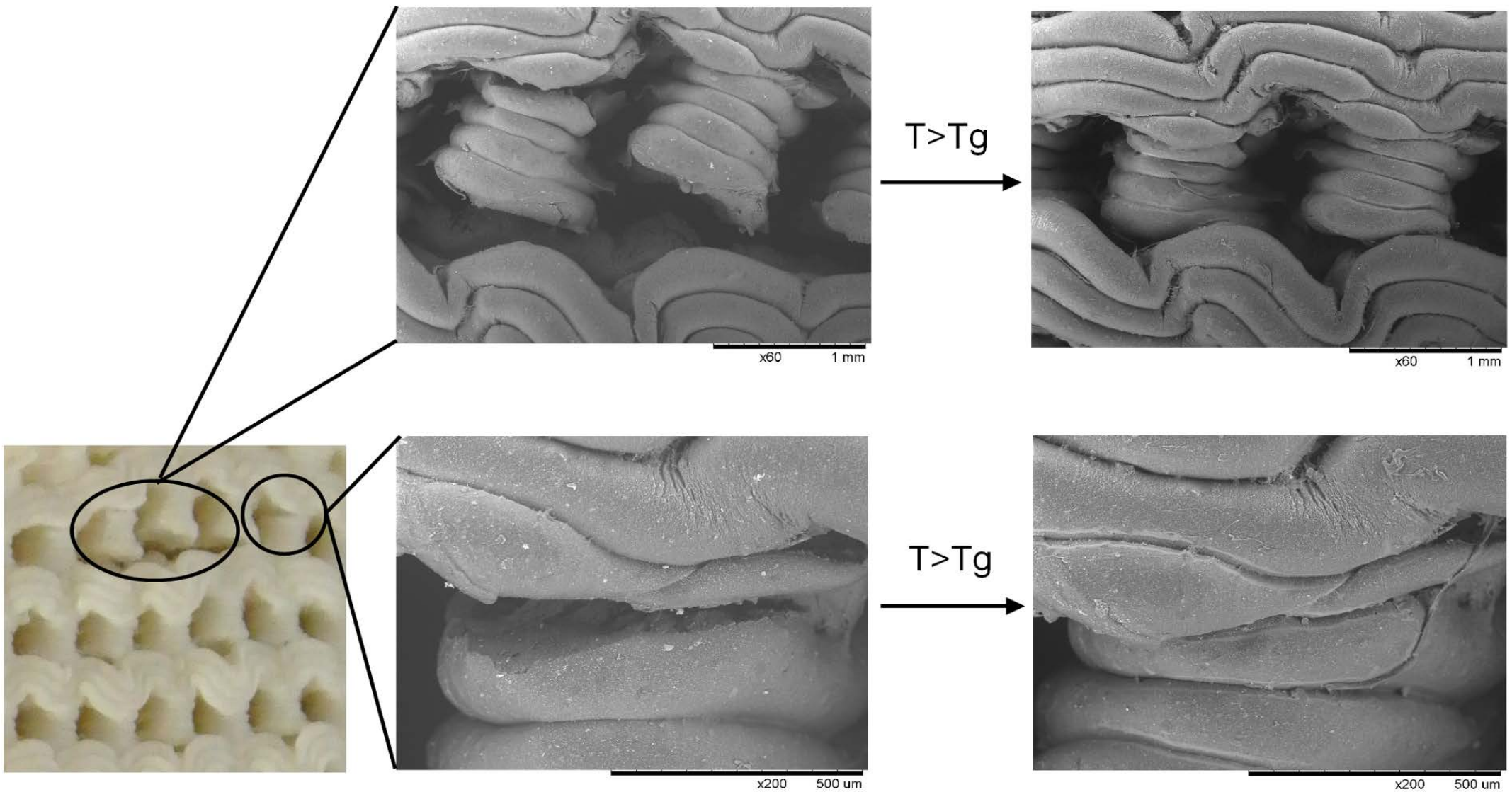


2 mm

# Эффект памяти формы

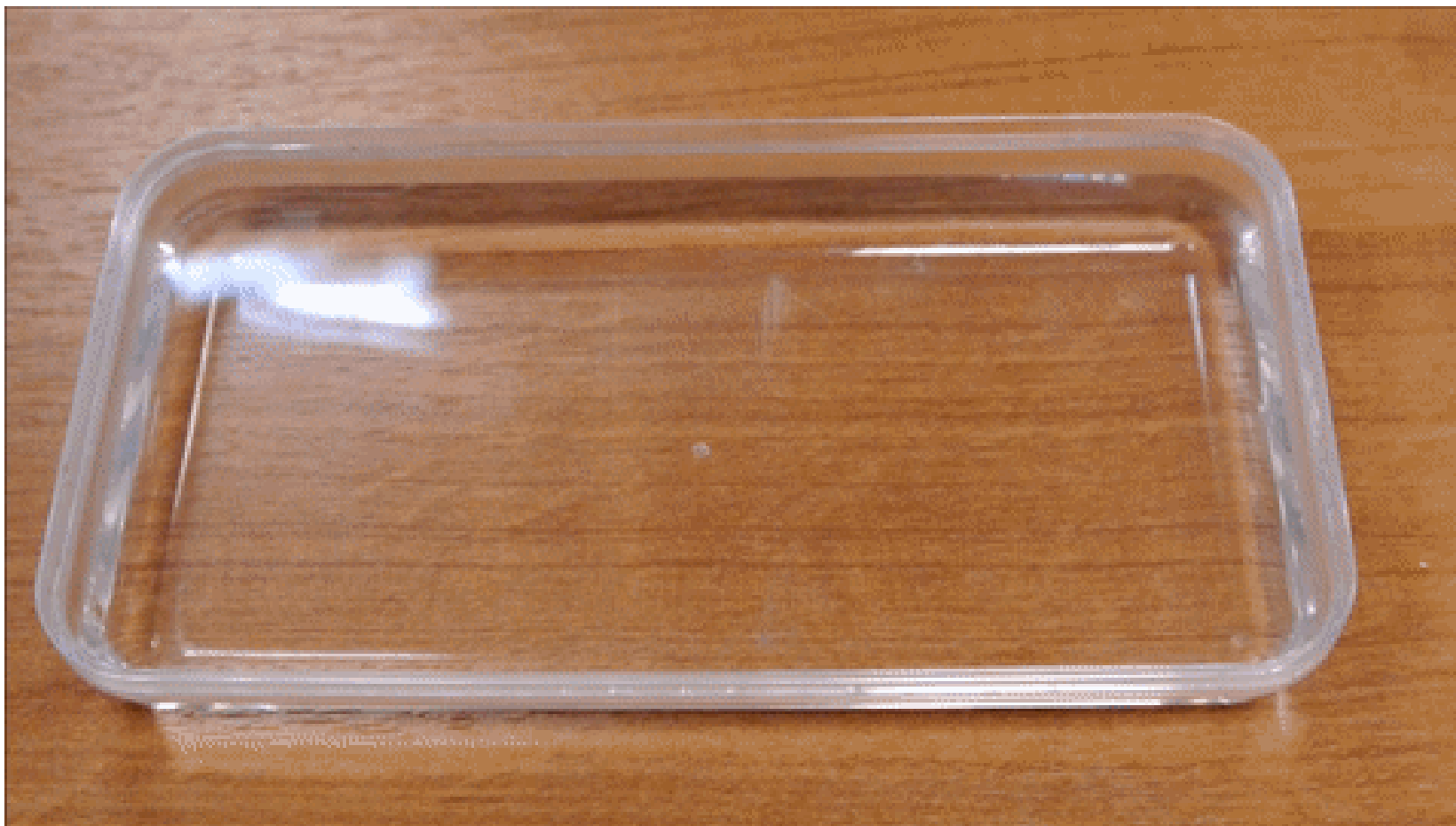


# «Самозалечивание» материала



«Самозалечивание» пористого каркаса путем смыкания трещин при активации эффекта памяти формы

## 4D-печать: 3D-печать материалом с памятью формы



# Команда



**к.ф-м.н. Максимкин А.В.**  
(46 публ.,  $h = 8$ )  
материаловедческая  
часть



**к.ф-м.н. Сенатов Ф.С.**  
(44 публ.,  $h = 6$ )  
материаловедческая  
часть



**д.б.н. Анисимова Н.Ю.**  
(115 публ.,  $h = 9$ )  
медико-  
биологическая  
часть



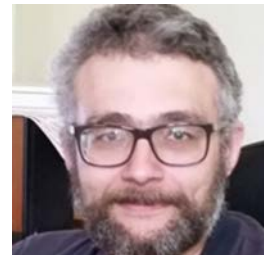
**д.м.н. Киселевский М.В.**  
(378 публ.,  $h = 7$ )  
медико-  
биологическая  
часть



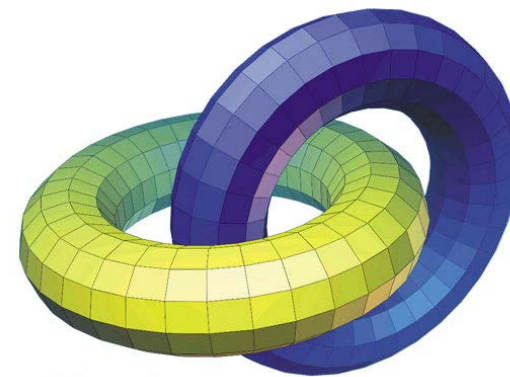
**К.х.н. Залепугин Д.Ю.**  
(49 публ.,  $h = 5$ )  
химия полимеров,  
импрегнация



**д.ф-м.н. Калошкин С.Д.**  
(266 публ.,  $h = 20$ )  
администрирование,  
директор ИНМиН



**к.ф-м.н. Салимон А.И.**  
(21 публ.,  $h = 10$ )  
переговоры,  
бизнес опыт (10 лет)



**Спасибо за внимание!**

**Сенатов Фёдор Святославович**

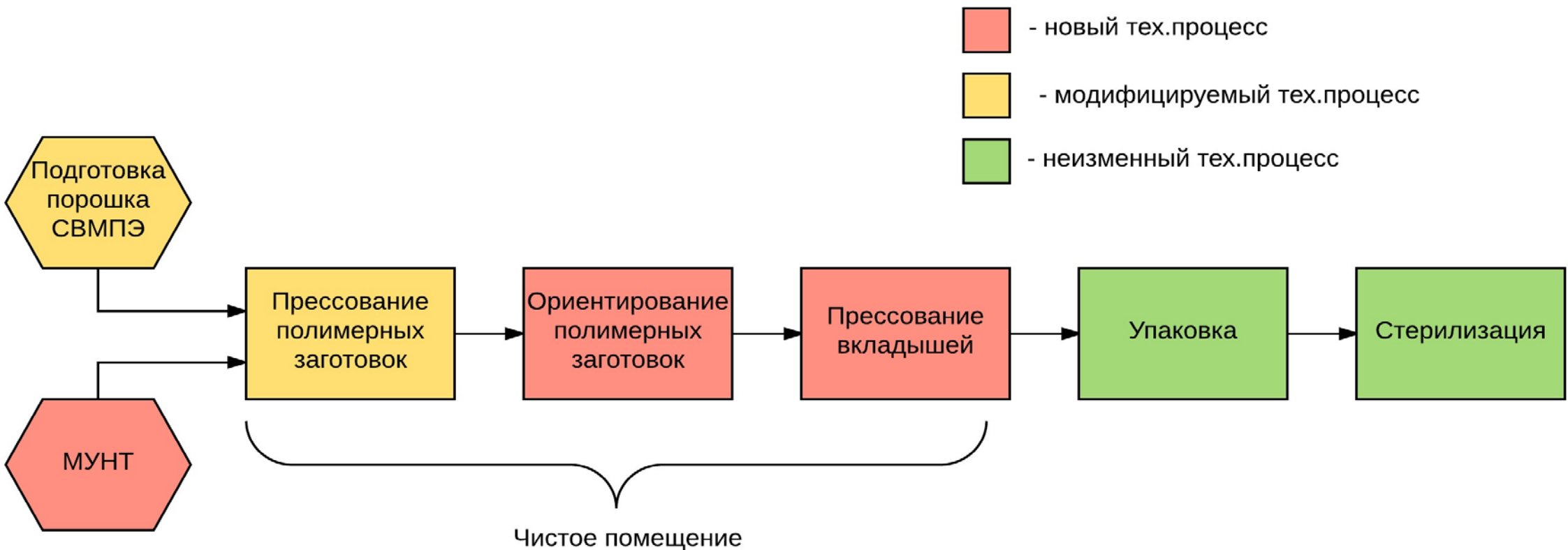
**+7-916-195-61-60**

**Senatov@misis.ru**

# Сравнение с конкурентами

	Керамика	Полимер	
		Точение прутка	Прессование
		J & J / DePuy Stryker Smith & Nephew Zimmer Biomet	Разработка
Высокая ударная вязкость			
Износостойкость			
Низкий коэффициент трения		 	
Меньшее количество тех.этапов производства			 
Низкая стоимость исходного материала			
Высокая прочность на разрыв			

# Технологическая схема



# Бизнес-модель. Маркетинг и продажи



- \*
- ЦИТО им.Н.Н. Приорова
  - ФГБУ "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина"
  - Клиника травматологии, ортопедии и патологии суставов Первого Московского Медицинского Университета им. И.М. Сеченова
  - Московский научно-исследовательский клинический институт (КДО МОНИКИ)
  - Городская клиническая больница №13 (Клиника Ортопедии и Травматологии)
  - Городская клиническая больница №31
  - Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова
  - Городская клиническая больница имени С.П. Боткина

# Текущий прогресс и перспективы развития

## Текущая ситуация

- Изготовлен прототип вкладыша эндопротеза тазобедренного сустава (TRL 6)
- Проведены структурные, механические, трибологические испытания (ГОСТ Р 52640-2006), испытания in vitro и in vivo
- Подано 3 заявки на патент РФ
- Текущая заинтересованность:



## Дорожная карта

Предоставление помещений нужного класса чистоты

Изготовления спецоснастки и пресс-форм для усовершенствования производственного цикла

Разработка нормативно-технологической документации, а также критериев качества готового изделия

Опытная партия имплантатов для испытаний в ЦИТО им. Н.Н. Приорова

Решения для улучшения закупок СВМПЭ:  
Договор с поставщиком в случае организации производства порошка СВМПЭ в РФ

# Финансы. Предложение инвестору/партнеру



Начальная доля внутреннего рынка: **5 %**

**Доп.продукт для «экспресс» внедрения**




В тех.процессе меняется:  
- пресс-форма  
- спецоснастка

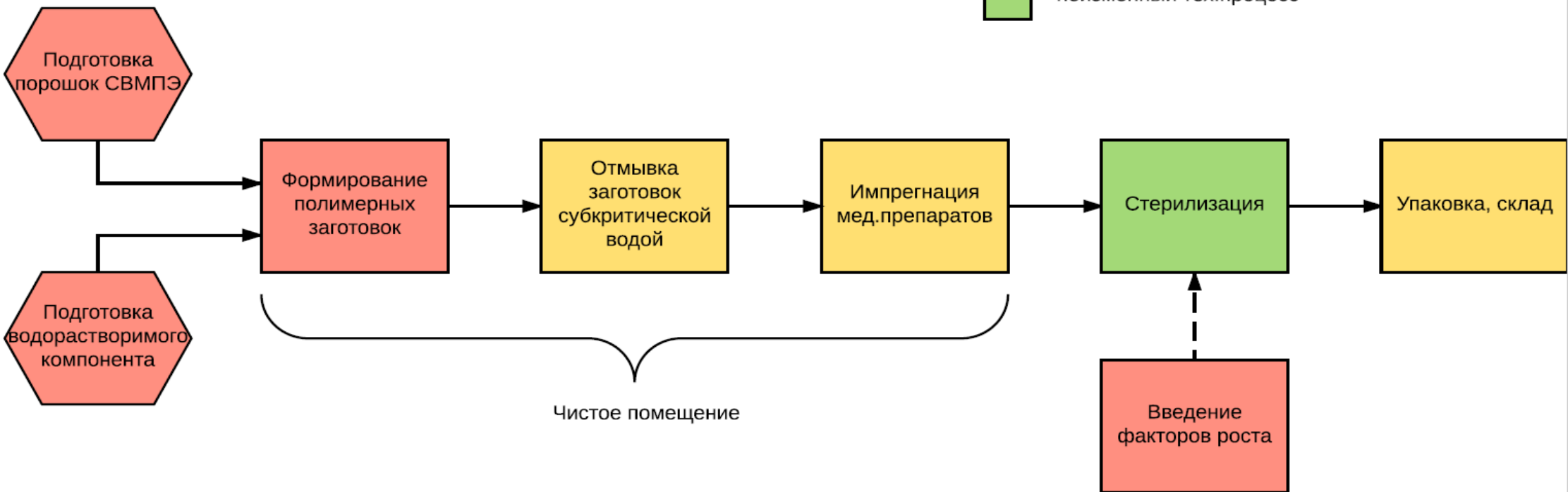


# Сравнение с конкурентами

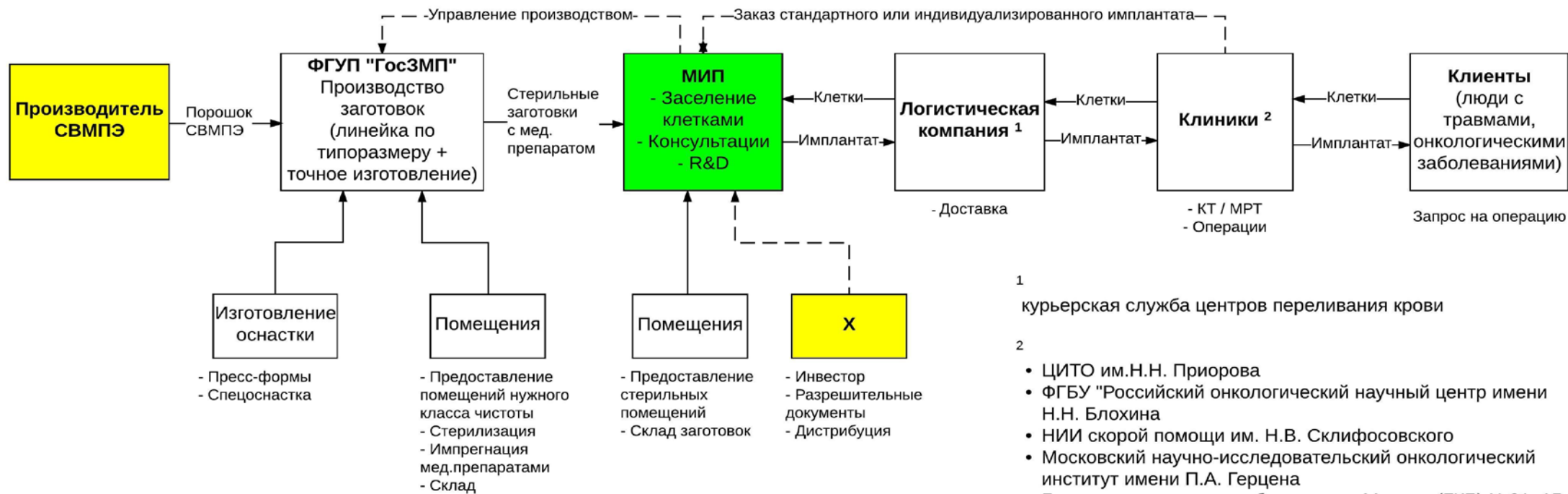
	Ткань пациента	Ткань донора	Металл	Керамика	Полимер	
			"BioMet" (OsseoTi) "Zimmer" (Trabecular Metal)	"DePuy" "Ксенопласт" "Остеопласт"	Stryker (MEDPOR Porous PE)	Разработка
Отсутствие размерных ограничения						
Меньшее количество постоперационных осложнений						
Простота стерилизации						
Возможность доработки формы в ходе операции						
Многослойность по типу костной ткани						
Повышенная пластичность						
Насыщение мед.препаратом						
Заселение клетками пациента и фактором роста						

# Технологическая схема

-  - новый тех.процесс
-  - модифицируемый тех.процесс
-  - неизменный тех.процесс



# Бизнес-модель. Маркетинг и продажи



1  
курьерская служба центров переливания крови

- 2
- ЦИТО им.Н.Н. Приорова
  - ФГБУ "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина
  - НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
  - Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
  - Городские клинические больницы г. Москвы (ГКБ) №31, 15 (имени О.М. Филатова), 27 (имени С.П. Боткина)

# Текущий прогресс и перспективы развития

## Текущая ситуация

- Изготовлен прототип гибридного имплантата (**TRL 6**)
- Проведены структурные, физико-механические испытания, испытания *in vitro* и *in vivo*
- Получен 1 патент РФ на изобретение, подано 2 заявки на патент РФ, 2 ноу-хау
- Заинтересованность:



НИИ  
СКОРОЙ ПОМОЩИ  
ИМ. Н.В. СКЛИФОВСОВОГО



## Дорожная карта

Предоставление помещений нужного класса чистоты (ФГУП «ГосЗМП»)

Изготовления спецоснастки и пресс-форм для усовершенствования производственного цикла

Разработка нормативно-технологической документации, а также критериев качества готового изделия

Патенты на изобретение РФ: на медицинскую полимерную конструкцию с цитостатиком и способ ее получения, на гибридное медицинское устройство с армирующим компонентом

Опытная партия имплантатов для раздачи ветеринарным клиникам

Конгруэнтный имплантат по КТ

Решения для улучшения закупок СВМПЭ:

Договор с поставщиком в случае организации производства порошка СВМПЭ в РФ

# Финансы. Предложение инвестору/партнеру

Добавляются в дорожную карту проекта:

Проведение опытно-конструкторских работ с последующими доклиническими испытаниями этой продукции в объеме требований Министерства здравоохранения РФ

Клинические испытания продукции на базе учреждений, рекомендованных Министерством здравоохранения РФ

Создание опытного производства на базе лицензированного предприятия, улучшение логистических процессов

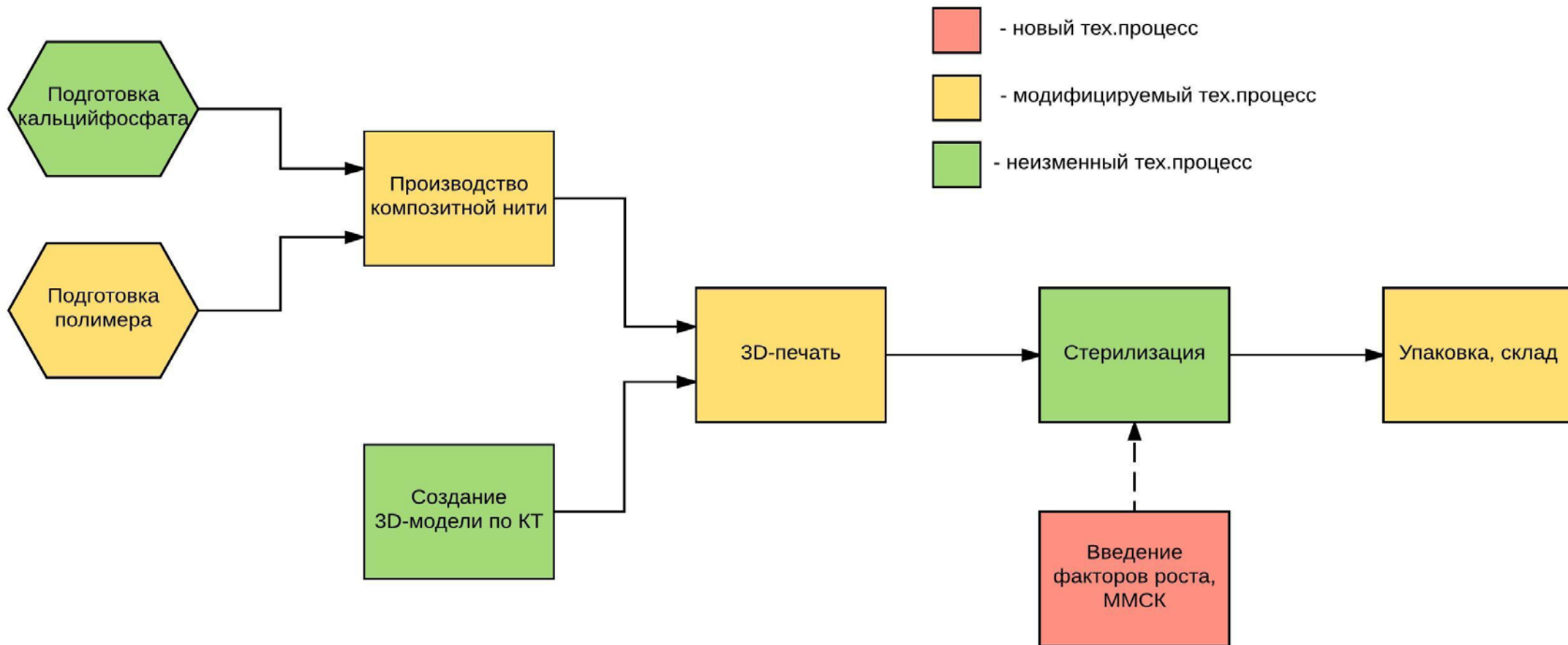


Начальная доля внутреннего рынка: **5-10 %**

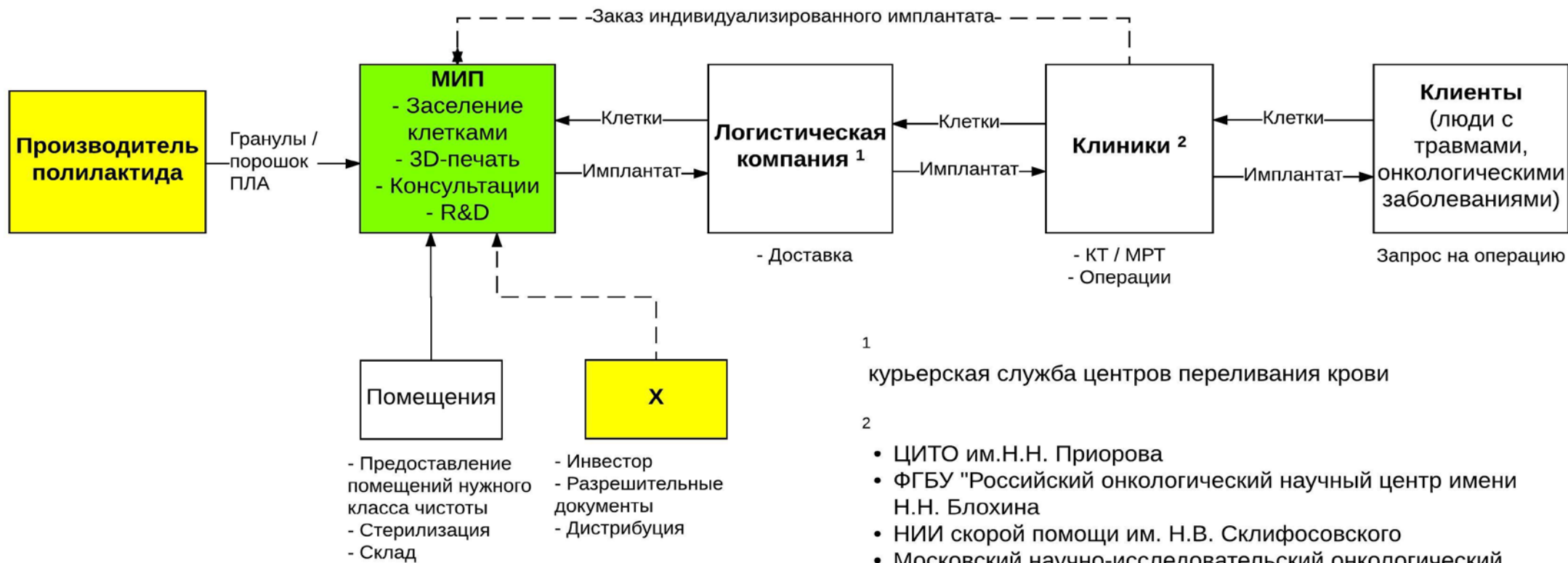
# Сравнение с конкурентами

	Ткань пациента	Ткань донора	Металл	Керамика	Полимер	Разработка
			"BioMet" (OsseoTi) "Zimmer" (Trabecular Metal)	"DePuy" "Ксенопласт" "Остеопласт"	Stryker (MEDPOR Porous PE)	Разработка
Отсутствие размерных ограничения						
Меньшее количество постоперационных осложнений						
Простота стерилизации						
Возможность адаптации формы						
Моделируемая архитектура						
Заселение клетками пациента и фактором роста						

# Технологическая схема



# Бизнес-модель. Маркетинг и продажи



1  
курьерская служба центров переливания крови

- 2
- ЦИТО им.Н.Н. Приорова
  - ФГБУ "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина
  - НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
  - Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
  - Городские клинические больницы г. Москвы (ГКБ) №31, 15 (имени О.М. Филатова), 27 (имени С.П. Боткина)

# Текущий прогресс и перспективы развития

## Текущая ситуация

Изготовлен полимерный материал и лабораторный образец конструкции, обладающей способностью к адаптации формы (TRL 2-3)

Изготовлен полноразмерный образец индивидуализированного биорезорбируемого скаффолда методом 3D-печати (TRL 4)

Отработано заселение поверхности скаффолда ММСК. Проведены структурные, физико-механические испытания, испытания *in vitro* и *in vivo*

Отработан метод «4D-печати»

Заинтересованность:



**BIOCONTROL**  
— veterinary clinic —



## Дорожная карта

Патенты на изобретение РФ: на медицинскую полимерную «самоустанавливающуюся» конструкцию, фиксаторы

Опытная партия имплантатов для раздачи ветеринарным клиникам

Конгруэнтный имплантат по КТ

Решения для улучшения закупок ПЛА, ГАП, ТКФ

Отработка возможности замены ГАП на ТКФ, ПЛА на ПГБ (полигидроксibuтират):

Заключение договоров с поставщиками

# Финансы. Предложение инвестору/партнеру

Добавляются в дорожную карту проекта:

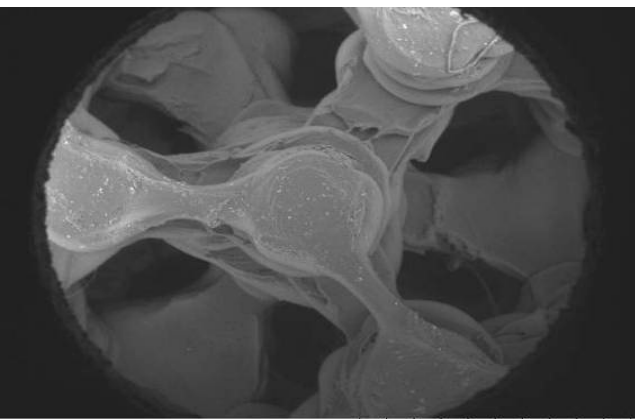
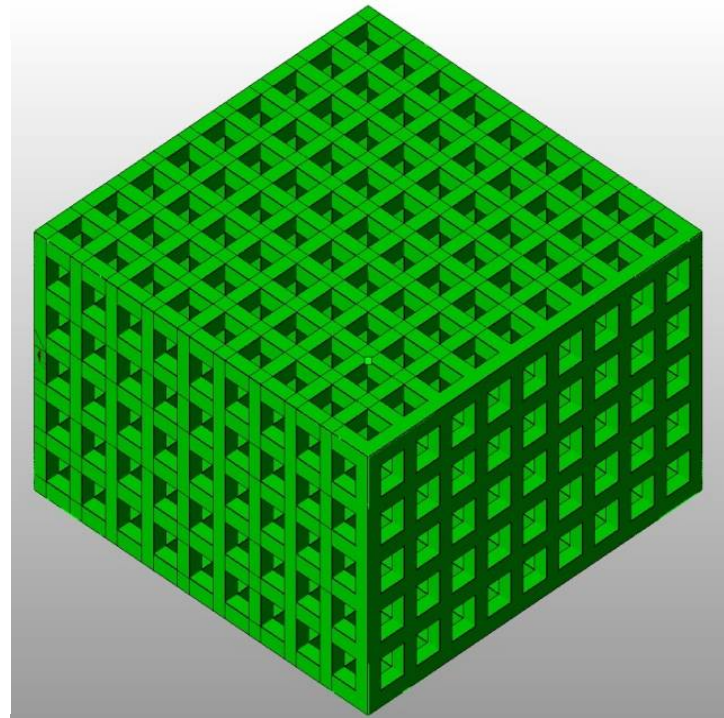
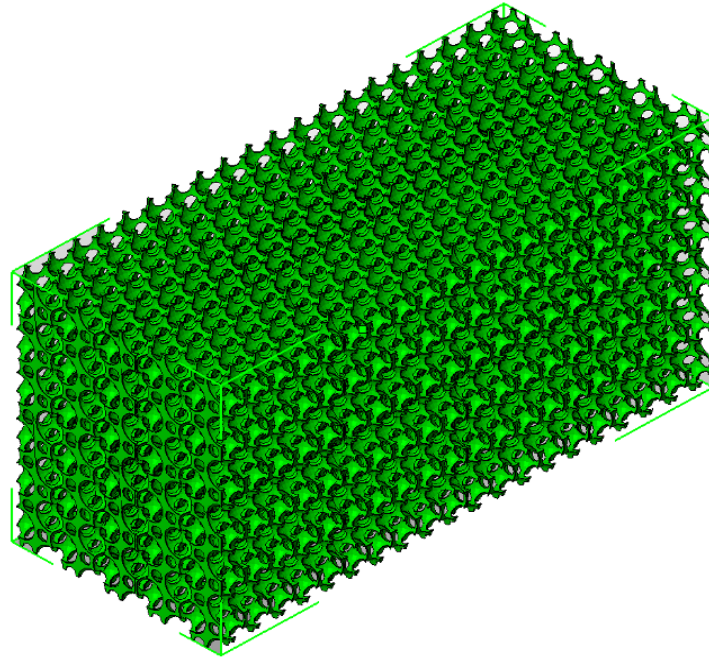
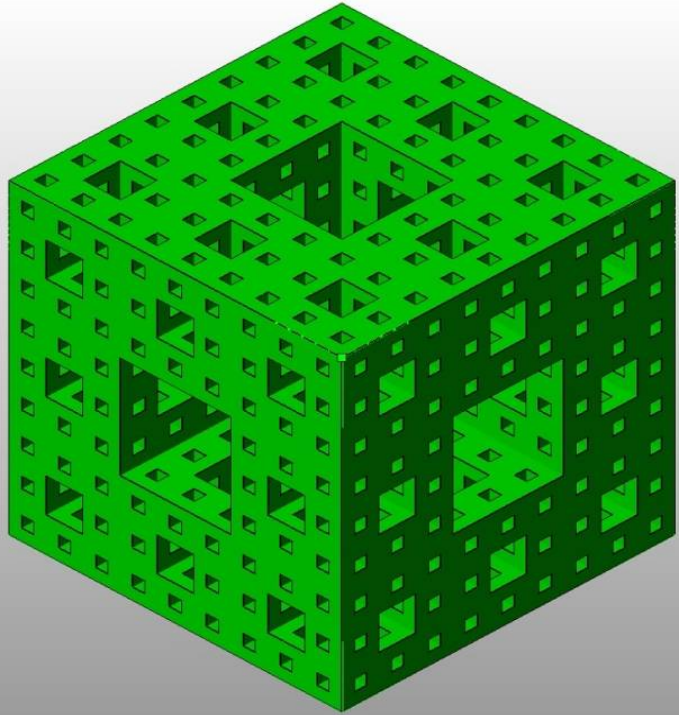
Проведение опытно-конструкторских работ с последующими доклиническими испытаниями этой продукции в объеме требований Министерства здравоохранения РФ

Клинические испытания продукции на базе учреждений, рекомендованных Министерством здравоохранения РФ

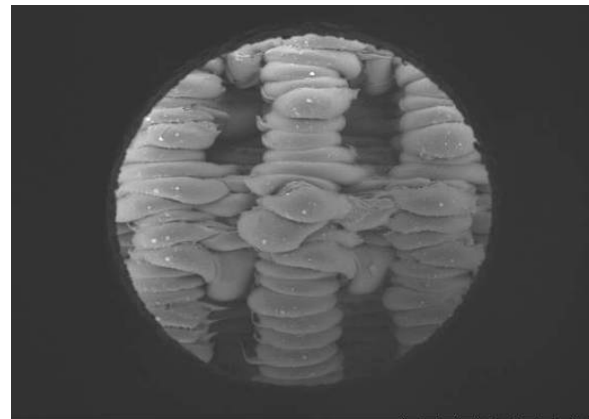
Создание опытного производства на базе лицензированного предприятия, улучшение логистических процессов



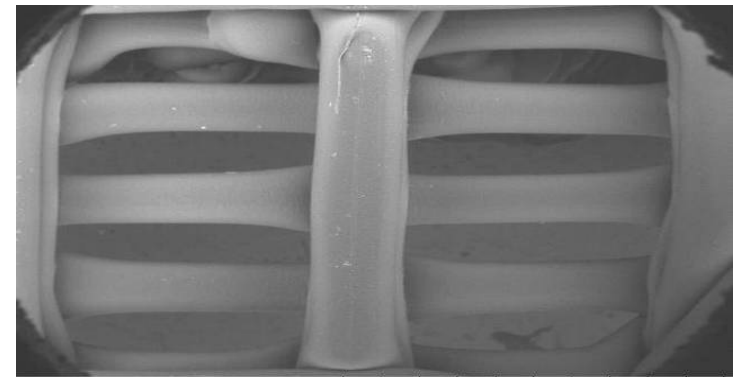
Начальная доля внутреннего рынка: **5 %**



L x40 2 mm

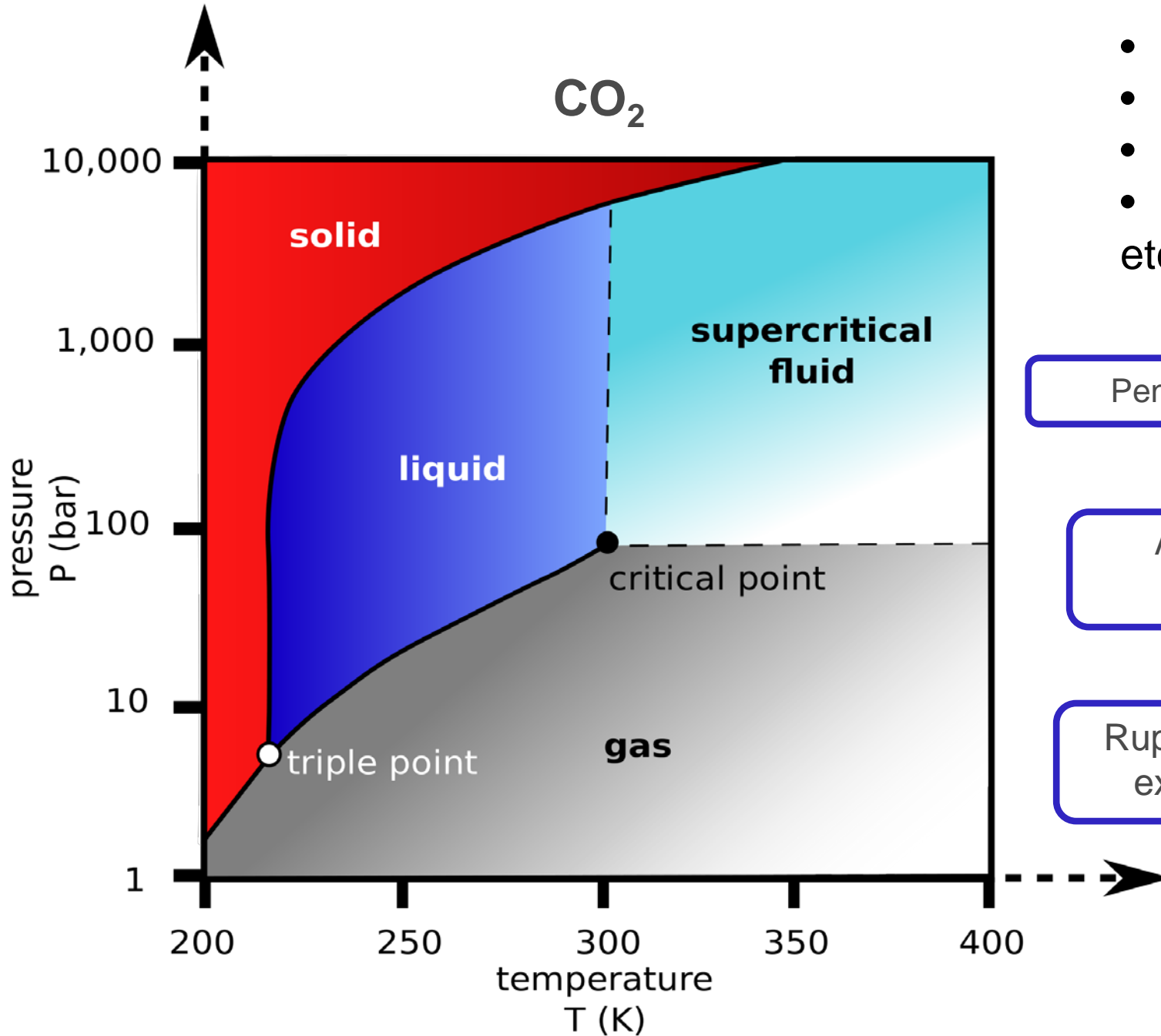


L x30 2 mm



L x50 2 mm

# Supercritical fluids



- **Sterilization**
- Dyeing
- Extraction
- Drug Delivery Systems etc.

Penetration through the cell wall



Acidification (pH=2.8),  
H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> formation

+

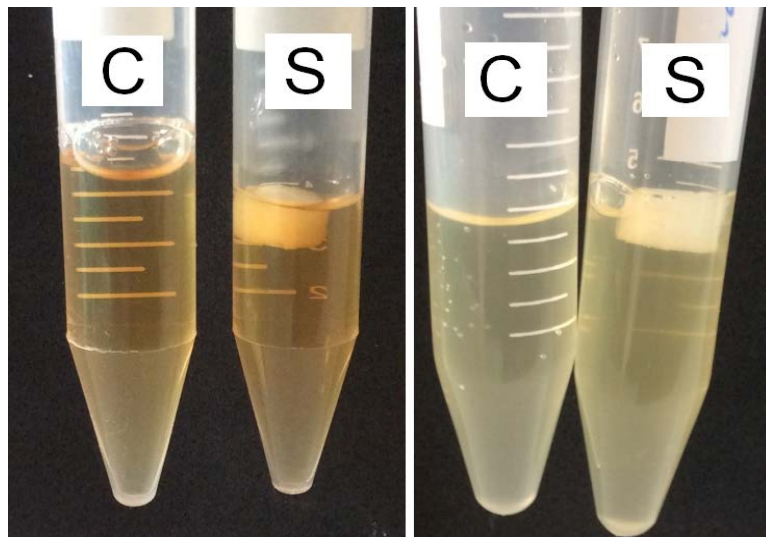
Rupture of cell membrane by  
explosive decompression

# Effect of sterilization by supercritical CO<sub>2</sub>



Scaffolds before sterilization by sc-CO<sub>2</sub>

Sterilization by sc-CO <sub>2</sub>			Mode
Pressure (bar)	Temperature(°C)	Time (min)	
80	35	10	static
90	35	10	static
100	35	15	static
<b>200</b>	<b>40</b>	<b>15</b>	<b>«press-depress»</b>



Control (C) and porous UHMWPE sample (S) in thioglycolic broth (left) and Sabouraud broth (right) after 14 days of cultivation

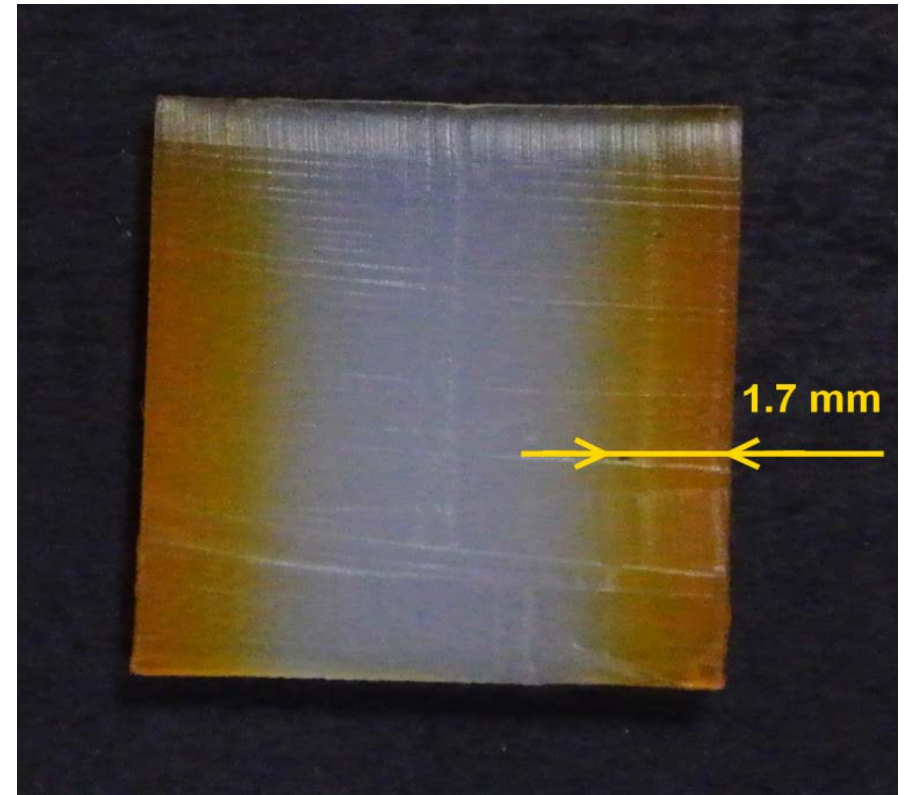


No contamination by fungal and bacterial microflora after sterilization by sc-CO<sub>2</sub>

# Effect of sterilization by supercritical CO<sub>2</sub>



UHMWPE sample in the high pressure cell

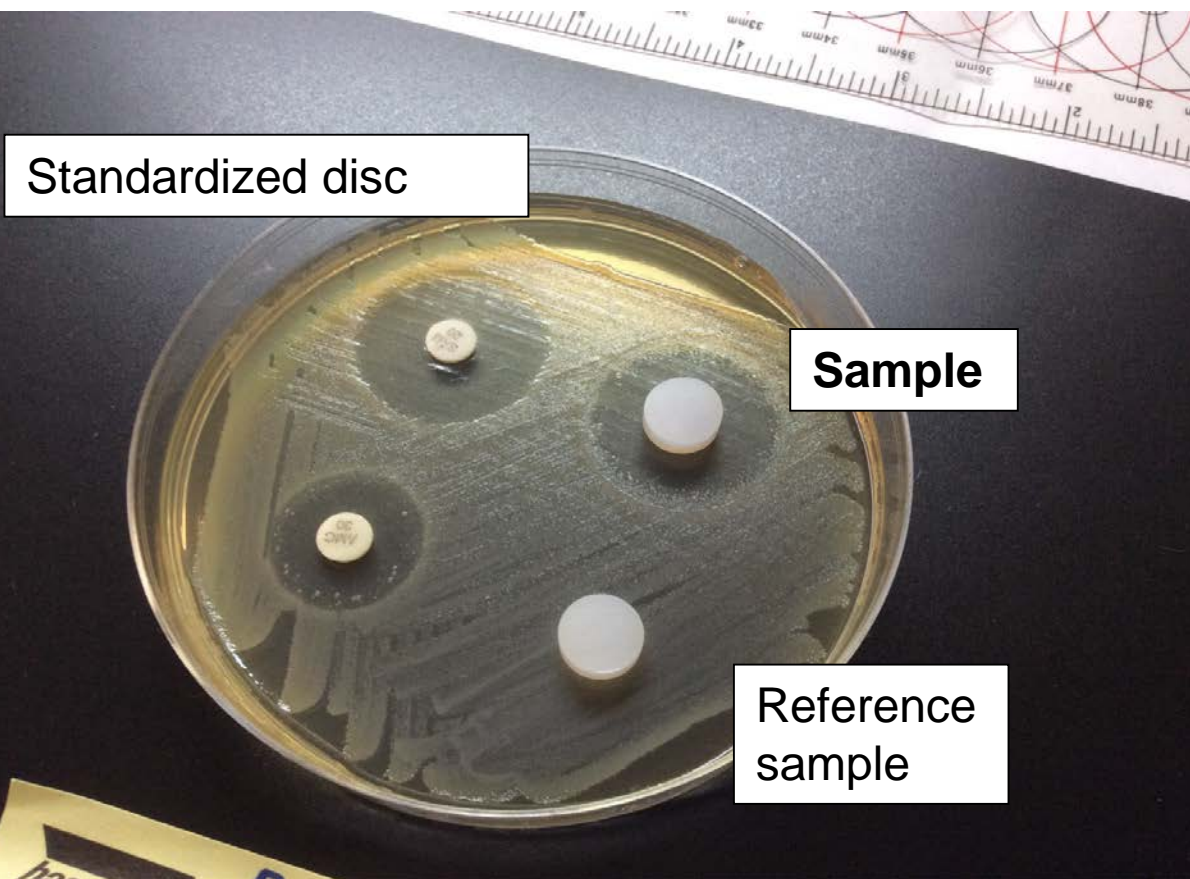


UHMWPE sample after treatment with supercritical fluids (120 min). The depth of penetration of the fluid is shown with orange color

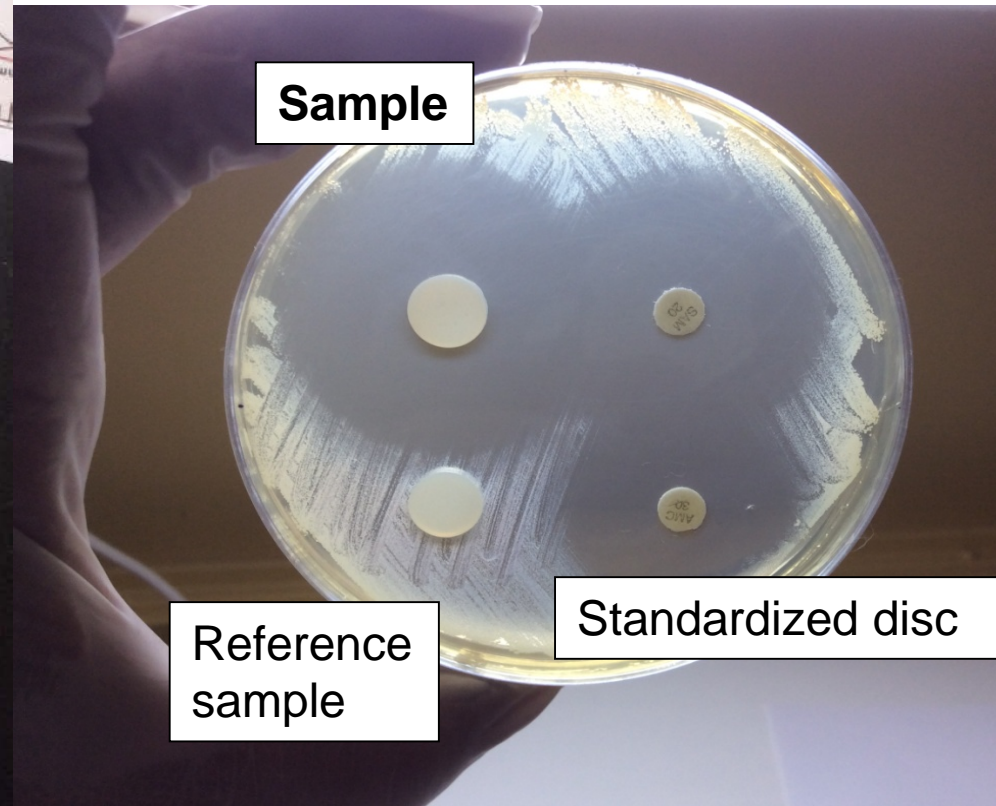


UHMWPE sample after the treatment by sc-CO<sub>2</sub> with a dye "Sudan Yellow"

# Effect of polymer impregnation by antibiotic from supercritical CO<sub>2</sub>



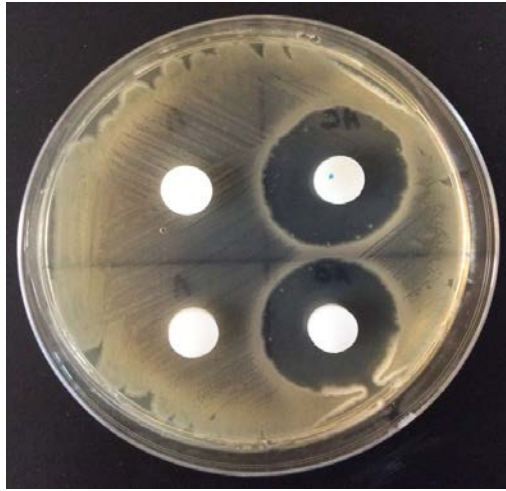
*E.coli*



*S.epidermidis*

Delay of bacteria colony growth around the sample with an antibacterial layer, reference sample without antibacterial layer and the standardized disc

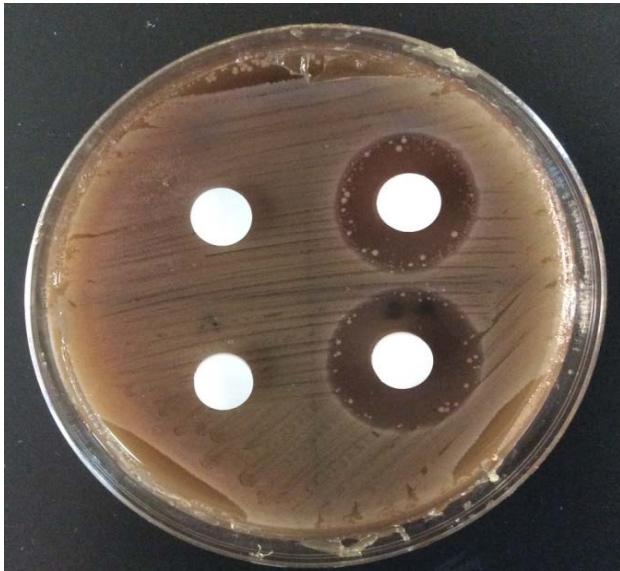
# Effect of polymer impregnation by antibiotic from supercritical CO<sub>2</sub>



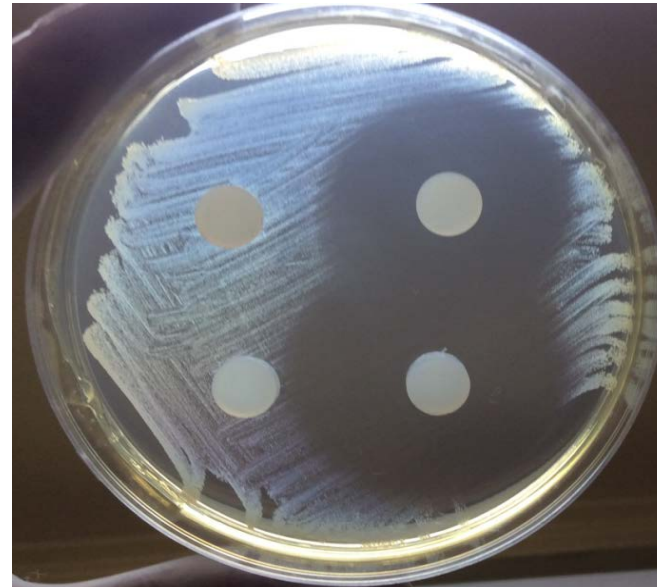
B. subtilis



S. aureus



E. coli



S. epidermidis



E. faecalis