

Новейшие технологии модификации поверхности биополимеров для различных биомедицинских применений

Richard Svrluga, Joseph Khoury, Seen Kirkpatrick (Exogenesis Corp., USA)
Лев Трусов, Вадим Тарасов, Александр Смольков (Ассоциация «АСПЕКТ», Россия)

VIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПЕРЕРАБОТЧИКОВ ПЛАСТМАСС

3-4 апреля 2017г.

Москва

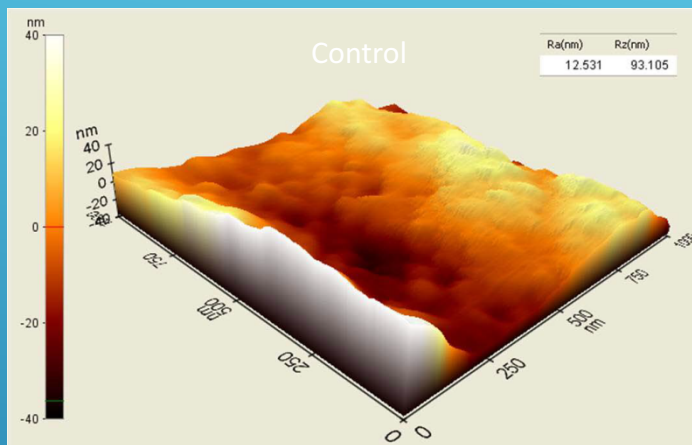


Введение

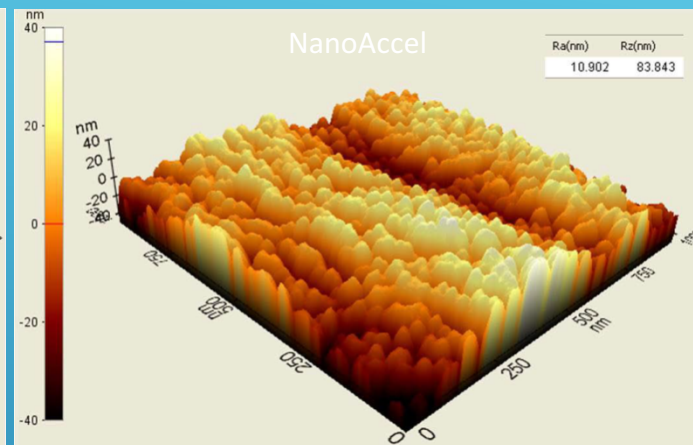
- ❖ Объемные механические, физические, химические и биологические характеристики биосовместимых полимеров предоставляют разработчикам медицинских изделий широкий выбор для каждого конкретного применения.
- ❖ Например, высокие прочностные параметры, химическая инертность, термостойкость, возможность магнитно-резонансных и рентгенологических методов контроля процессов вживления и состояния имплантатов в процессе эксплуатации, делает ряд биополимеров перспективными материалами для изготовления имплантатов.
- ❖ **Однако, с медико-биологической точки зрения, в постоянном интерактивном взаимодействии с живым организмом находится поверхность имплантатов, свойства которой являются решающими для многих применений в медицине.**
- ❖ Например, несмотря на перечисленные объемные характеристики, широкое применение биополимеров, помимо прочего, ограничивается низкой или сравнительно низкой биоактивностью поверхности имплантатов из биополимеров, что приводит к длительному процессу их вживления в организм человека.
- ❖ Поэтому в мире широким фронтом ведутся работы по поиску технологий биоактивации поверхности биополимеров от изменения структуры и морфологии поверхности биополимеров до химических и плазменных методов ее биоактивации.
- ❖ В настоящей презентации будет рассмотрена новейшая технология модификации поверхности материалов, в том числе полимеров, атомно-кластерными пучками (называемая также ANAB или NanoAccel) для придания ей свойств, востребованных различными областями применений в биомедицине.
- ❖ Все приведенные результаты получены в работах по заказу промышленности.

Некоторые возможности атомно-кластерной технологии (NanoAccel)

Нано-структурирование поверхности: управляемое создание шероховатости поверхности (ПЭЭК)

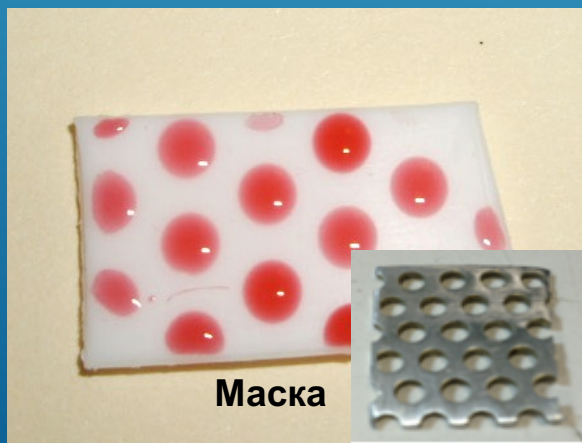


Исходный образец



Создание заданной шероховатости

Изменение гидрофобности поверхности на гидрофильность



Маска

Тефлон

Капля воды на поверхности ПЭЭК



До обработки
поверхности

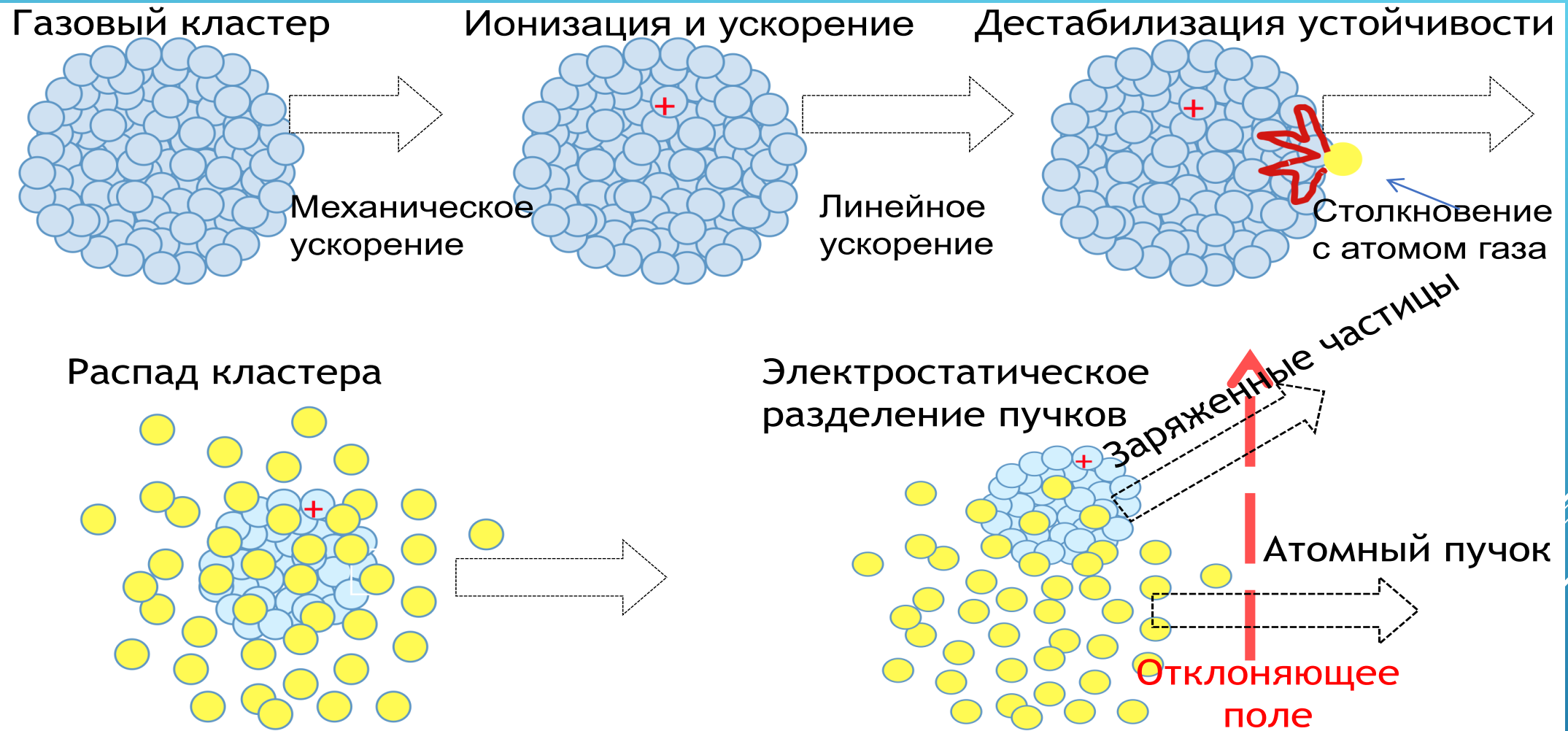
После обработки
NanoAccel

**Гидрофобные поверхности в обоих случаях
становятся смачиваемыми после модификации
поверхности атомно-кластерным пучком**

Возможности применения атомно-кластерных пучков в биомедицине

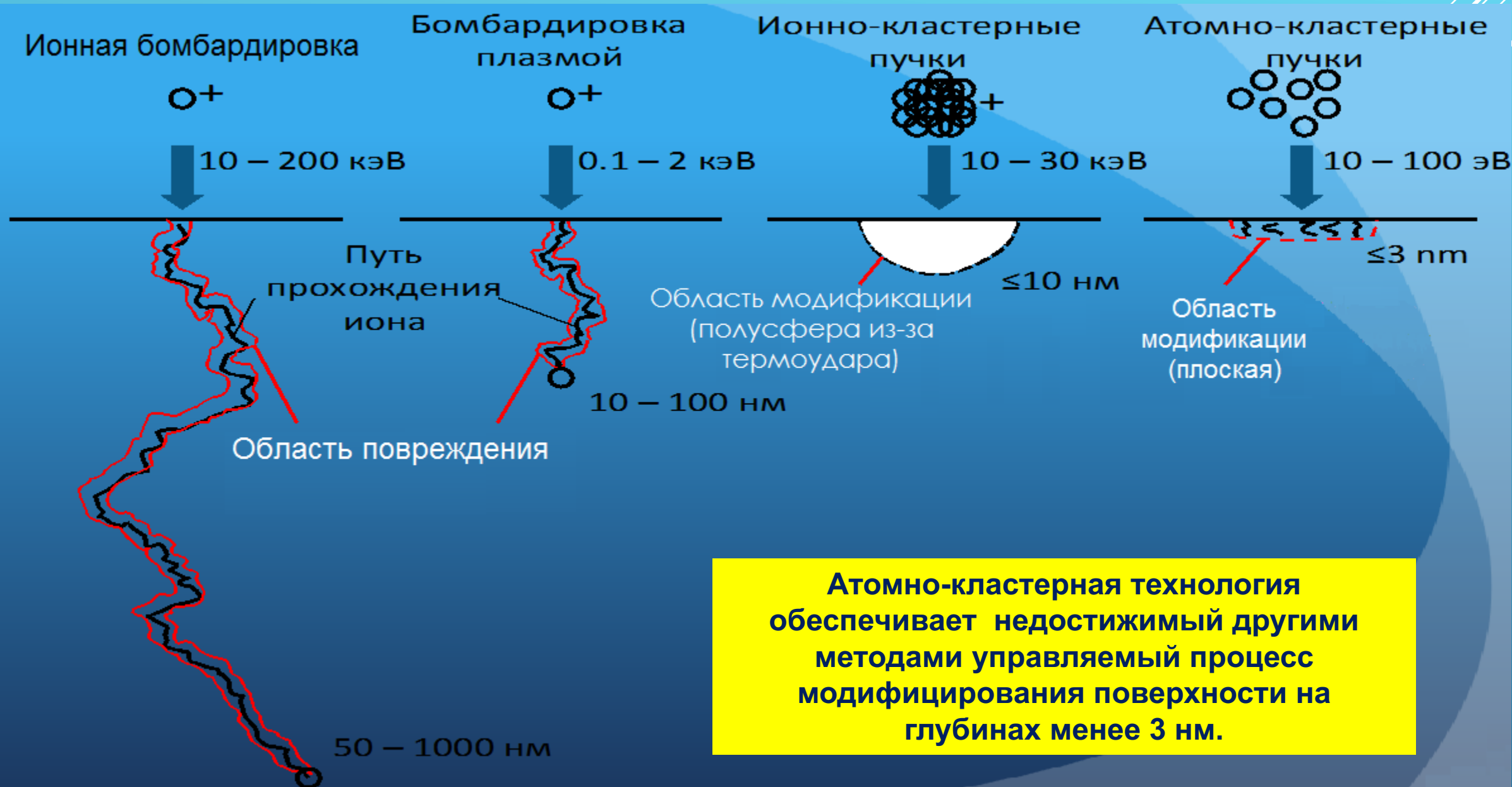
- Биоактивация поверхности полимеров для ускорения процесса интеграции изделий в организм человека
- Ускорение сращивания ортопедических имплантатов
- Предотвращение роста биопленки и бактерий на имплантатах
- Значительное уменьшение износа движущихся частей имплантата
- Преобразование гидрофобных поверхностей в гидрофильные
- Резкое уменьшение коррозии имплантатов
- Улучшение функционирования биосенсоров
- Улучшение эксплуатационных характеристик интраокулярных линз
- Создание наномембран на поверхности для контролируемого элюирования лекарственных препаратов

ПРИНЦИП ОБРАЗОВАНИЯ ИОННОГО И АТОМНОГО КЛАСТЕРНЫХ ПУЧКОВ

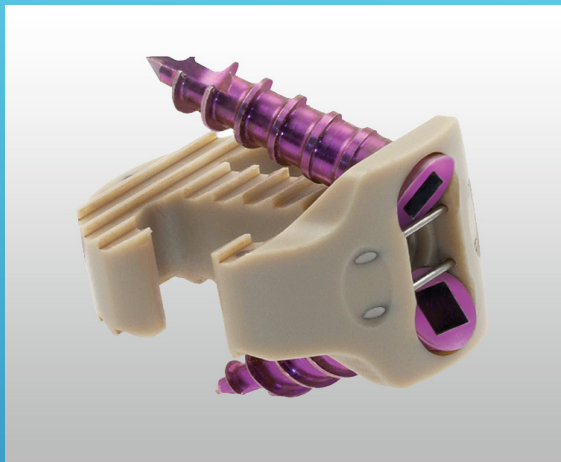


Газовый кластер образован атомами инертных газов. Обработка поверхности такими пучками модифицирует её, но не приводит к загрязнению примесями.

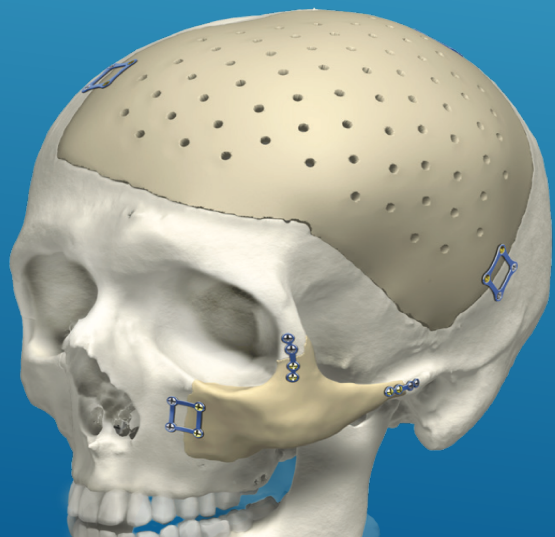
Глубина модификации поверхности различными методами



Атомно-кластерная технология обеспечивает недостижимый другими методами управляемый процесс модифицирования поверхности на глубинах менее 3 нм.



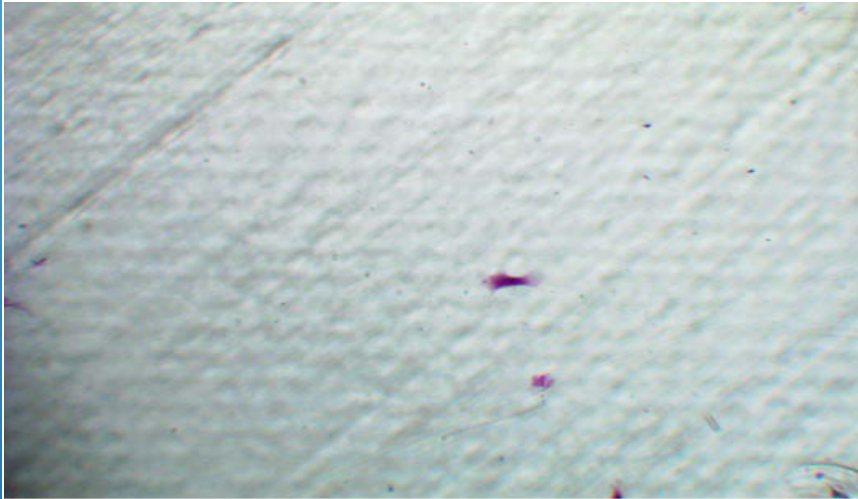
ИМПЛАНТОЛОГИЯ



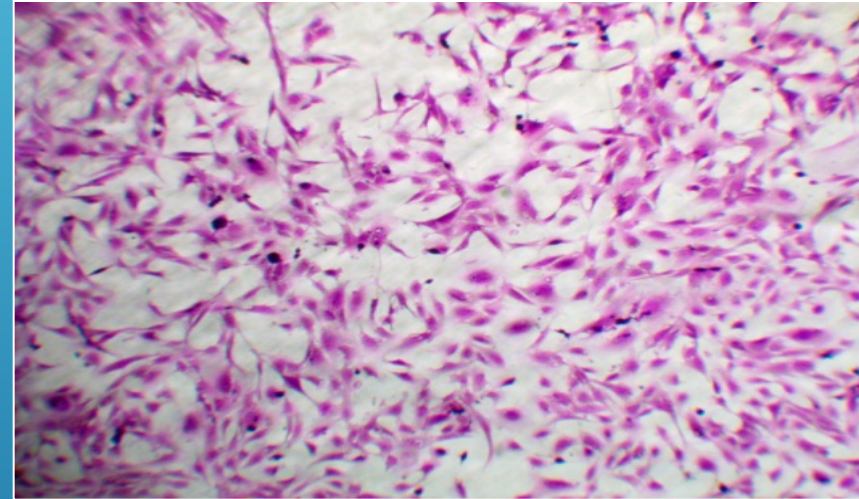
Влияние модификации поверхности ПЭЭК атомно-кластерным пучком на адгезию и пролиферацию клеток

Человеческий остеобласт

Контрольный образец, 14 дней



Модифицированная поверхность, 14 дней



Основные факторы, положительно влияющие на адгезию и пролиферацию клеток на поверхности полимера:

- оптимальная нано-шероховатость поверхности,
- высокая смачиваемость поверхности,
- наличие свободных гидроксильных и карбоксильных групп на поверхности

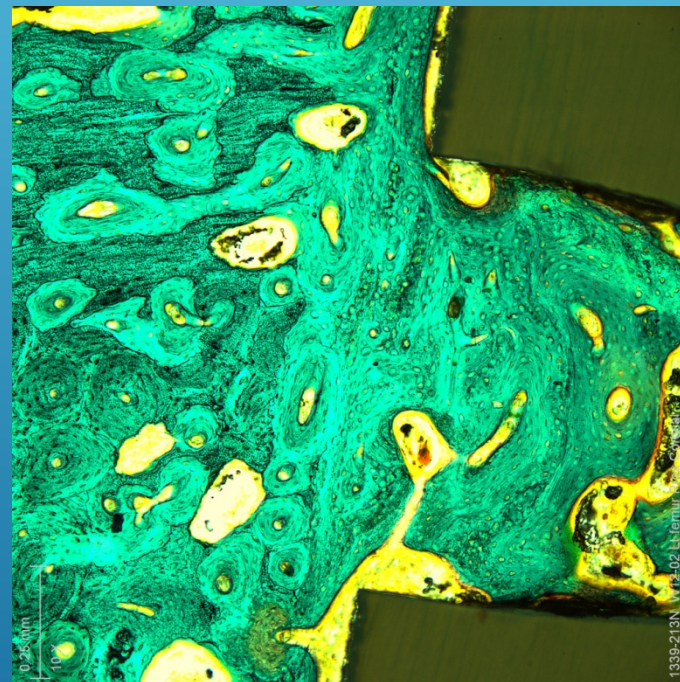
Влияние модификации поверхности ПЭЭК имплантата атомно-кластерным пучком на процесс остеоинтеграции

Кортикальная кость овцы, 12 недель

Контрольный образец



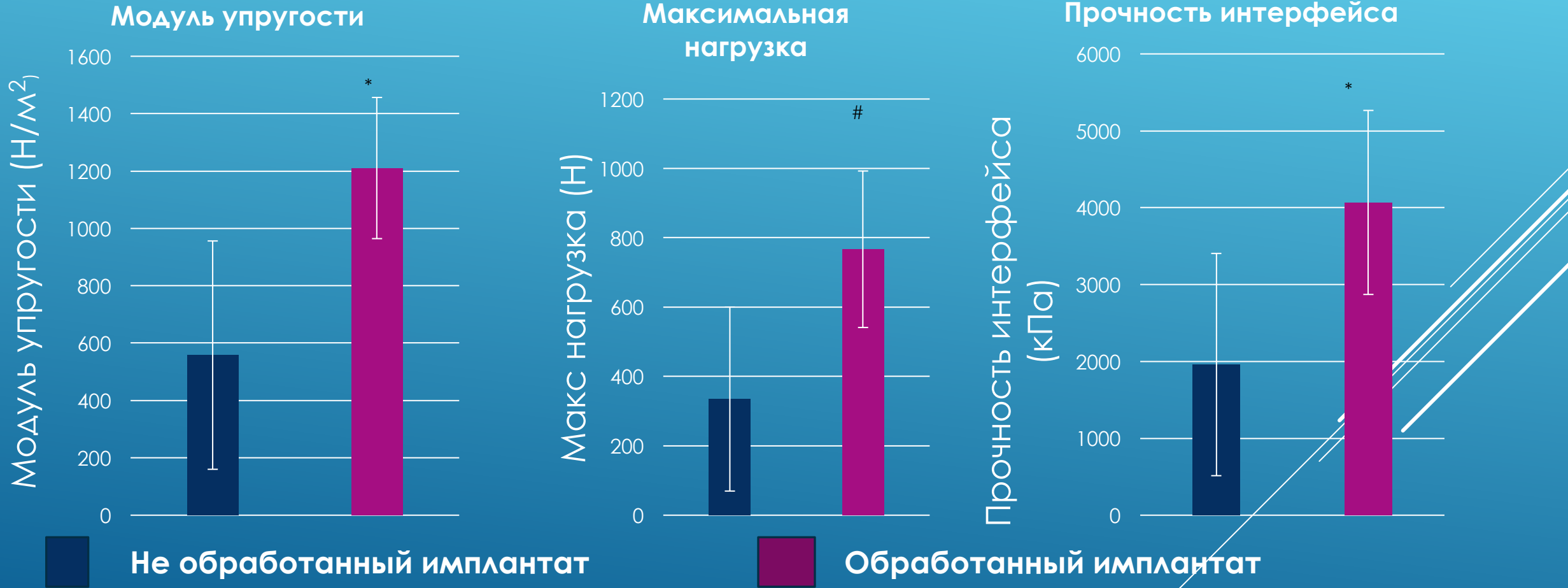
Обработанный NanoAccel



Испытания In Vivo показывает высокую степень остеоинтеграции ПЭЭК

Остеоинтеграция

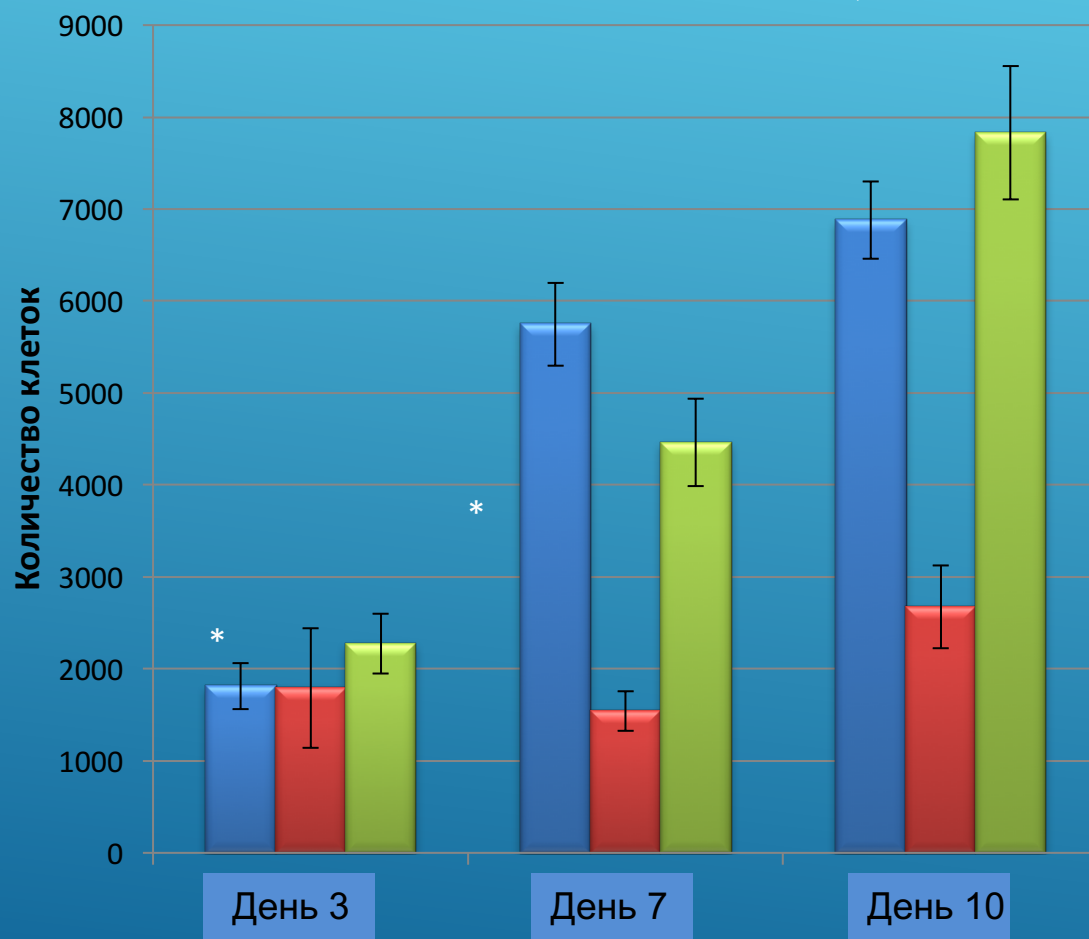
Результаты испытаний In Vivo биомеханических параметров остеоинтеграции имплантата из ПЭЭК (12 недель, бедренная кость)



Прочность интерфейса кость/имплантат после модификации поверхности ПЭЭК возрастает в 2 раза.

Пролиферация клеток человеческого остеобласта на титане и ПЭЭК

Посев клеток остеобласта - 2,000/см²



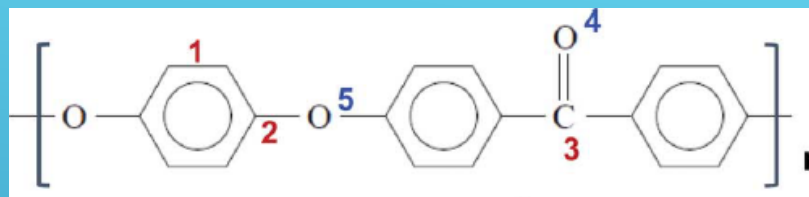
Титан

ПЭЭК без обработки

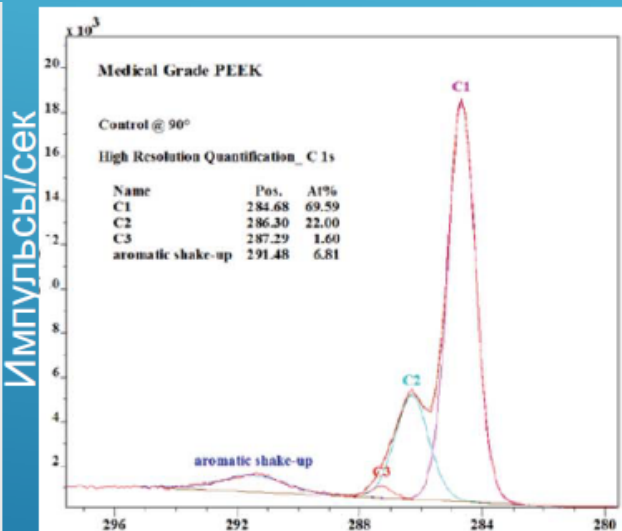
ПЭЭК после обработки

Исследование увеличения функциональных групп на поверхности ПЭЭК в результате ее обработки атомно-кластерным пучком

Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС)

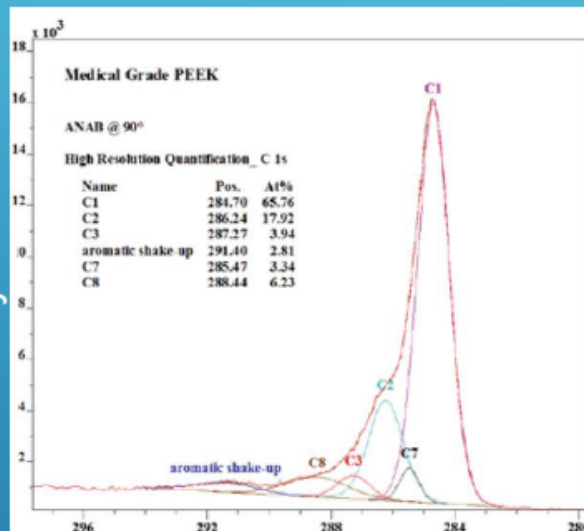


Полиэфирэфиркетон
ПЭЭК, РЕЕК
1,2,3 – углерод (C)
4, 5 – кислород (O)



Энергия связи, eV

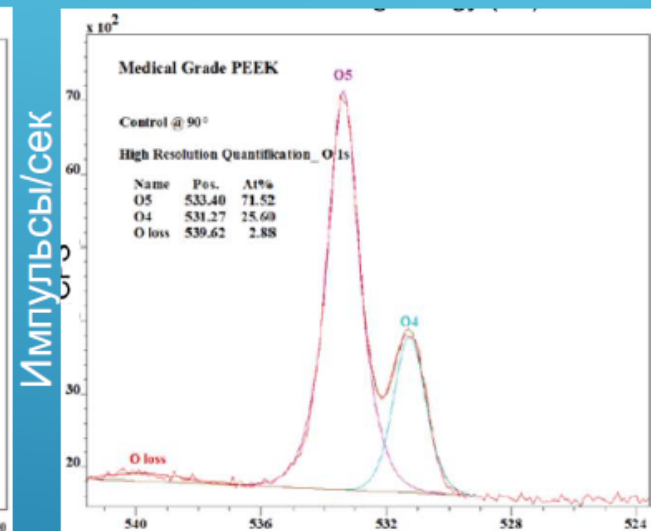
Контрольный образец



Энергия связи, eV

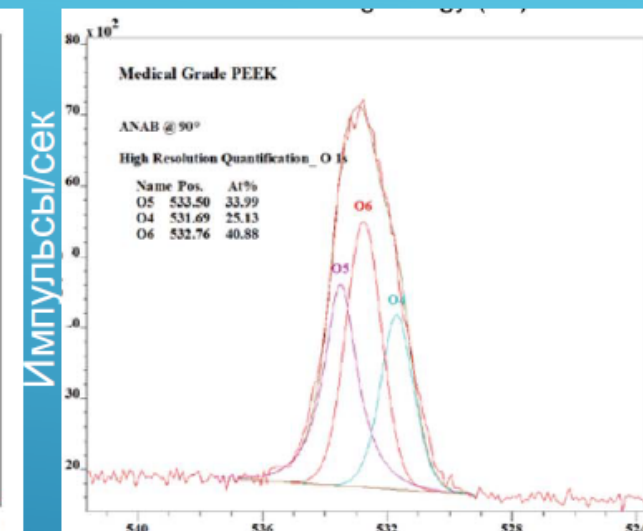
NanoAccel

Спектр C_{1s}



Энергия связи, eV

Контрольный образец

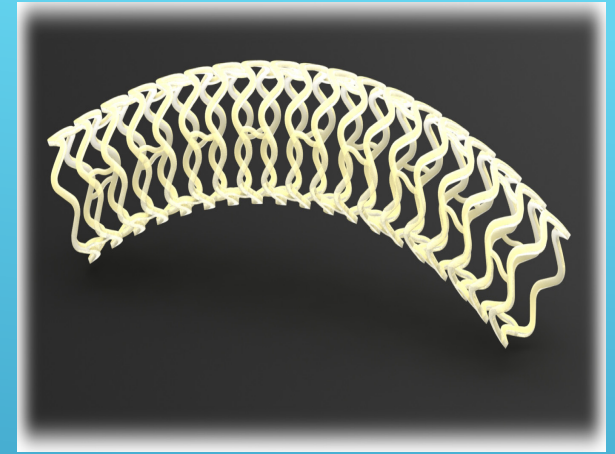
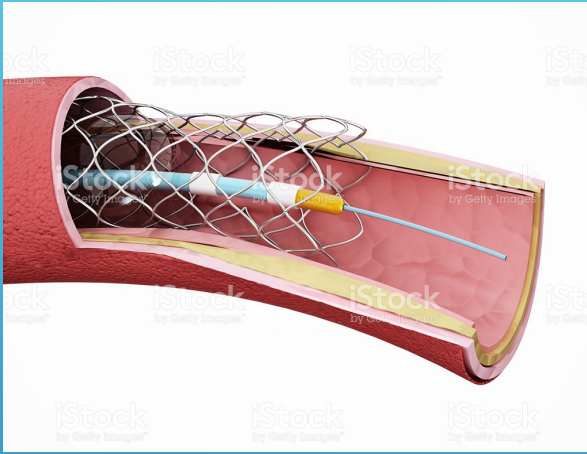


Энергия связи, eV

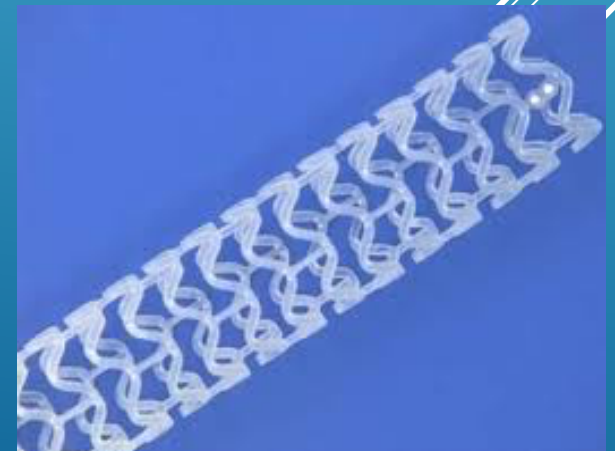
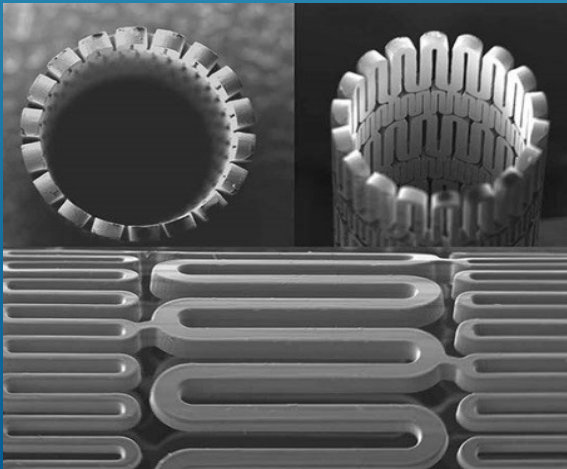
NanoAccel

Спектр O_{1s}

NanoAccel модификация поверхности ПЭЭК приводит к увеличению количества гидроксильных (ОН) и карбоксильных (СООН) групп на ней в 1,2 – 1,3 раза



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



Создание селективных антиадгезивных свойств поверхности

Антиадгезия к тромбоцитам / Адгезия и пролиферация эндотелиальных клеток

До обработки

После обработки NanoAccel



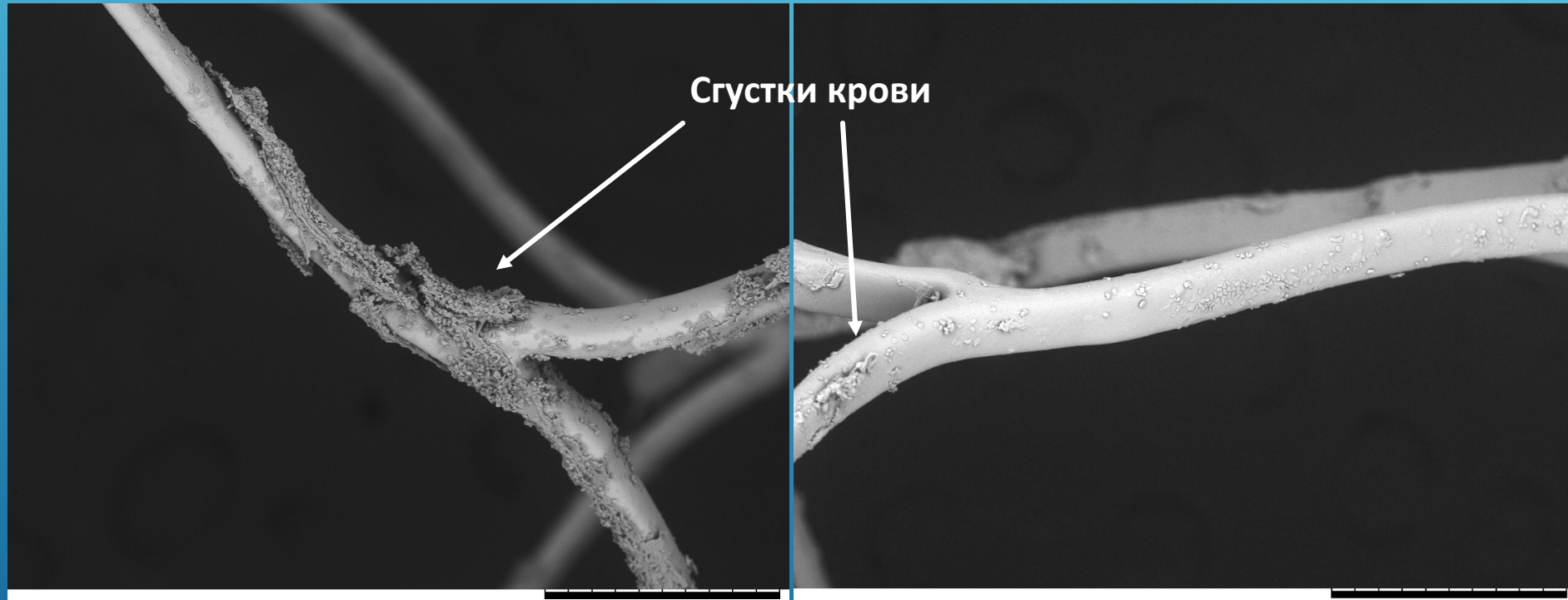
Нитинол

- Модификация поверхности предотвращает образование тромбов.
- Необработанные зоны имели большие области активации тромбоцитов и сгустков крови.
- Пролиферация эндотелиальных клеток значительно улучшается.

Атомно-кластерная модификация поверхности нитинола приводит к антиадгезии тромбоцитов и адгезии и пролиферации эндотелиальных клеток

Модификации поверхности стентов для уменьшения адгезии клеток крови

Нитиновый стент в потоке крови (лабораторные исследования)



Сгустки крови

Контрольный стент

Стент с модифицированной поверхностью

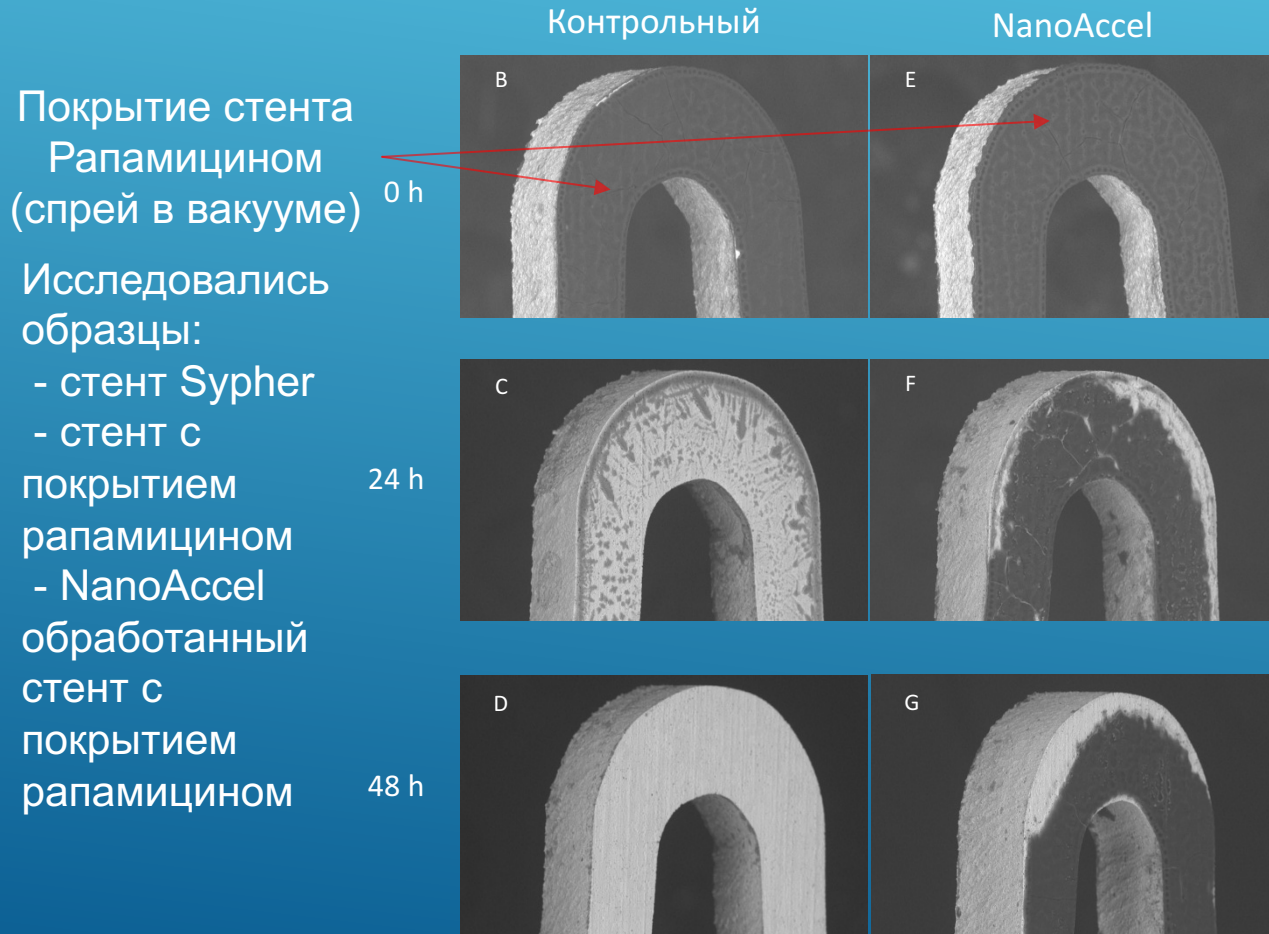
NanoAcseI модификация поверхности стента резко уменьшает вероятность образования тромбов

Контролируемое элюирование лекарственных препаратов

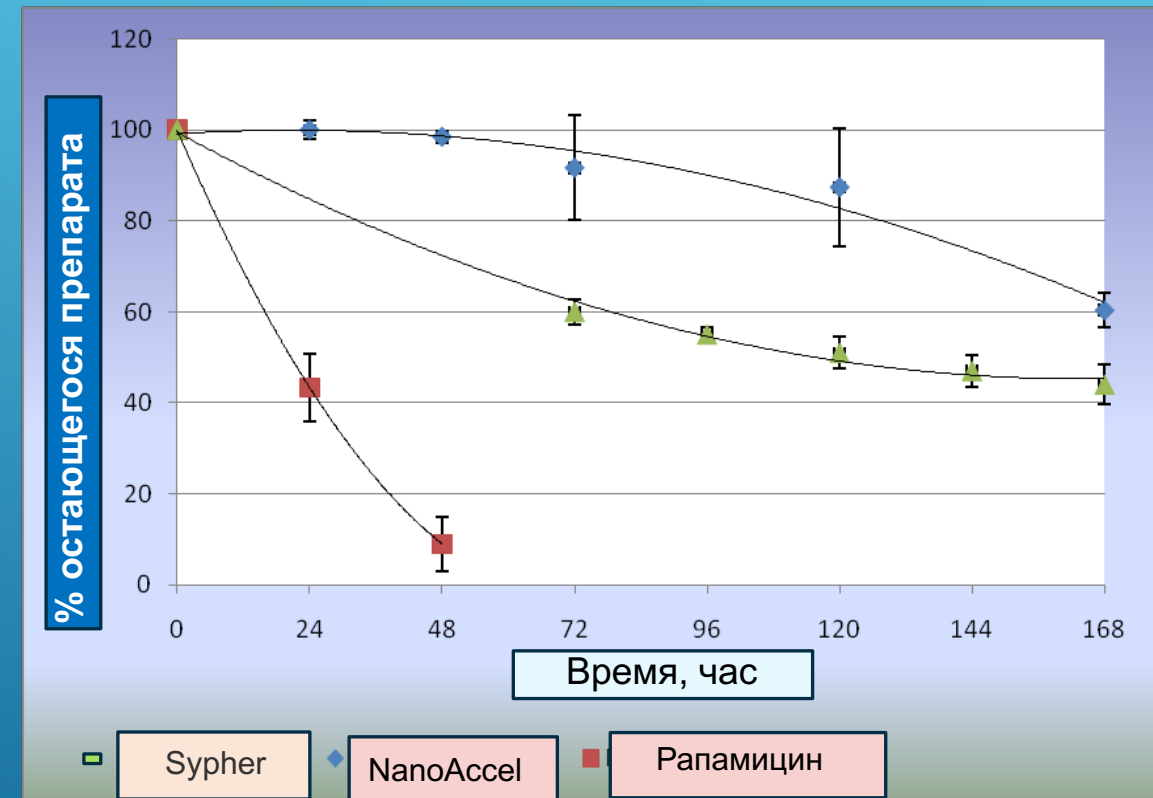
Препарат-элюирующие стенты

сравнение со стентом Sypher, покрытие – полимеризованный рапамицин

Недостаток: после элюирования рапамицина оставшийся полимер иногда вызывает тромбоз сосудов



Состояние поверхности стента в потоке крови

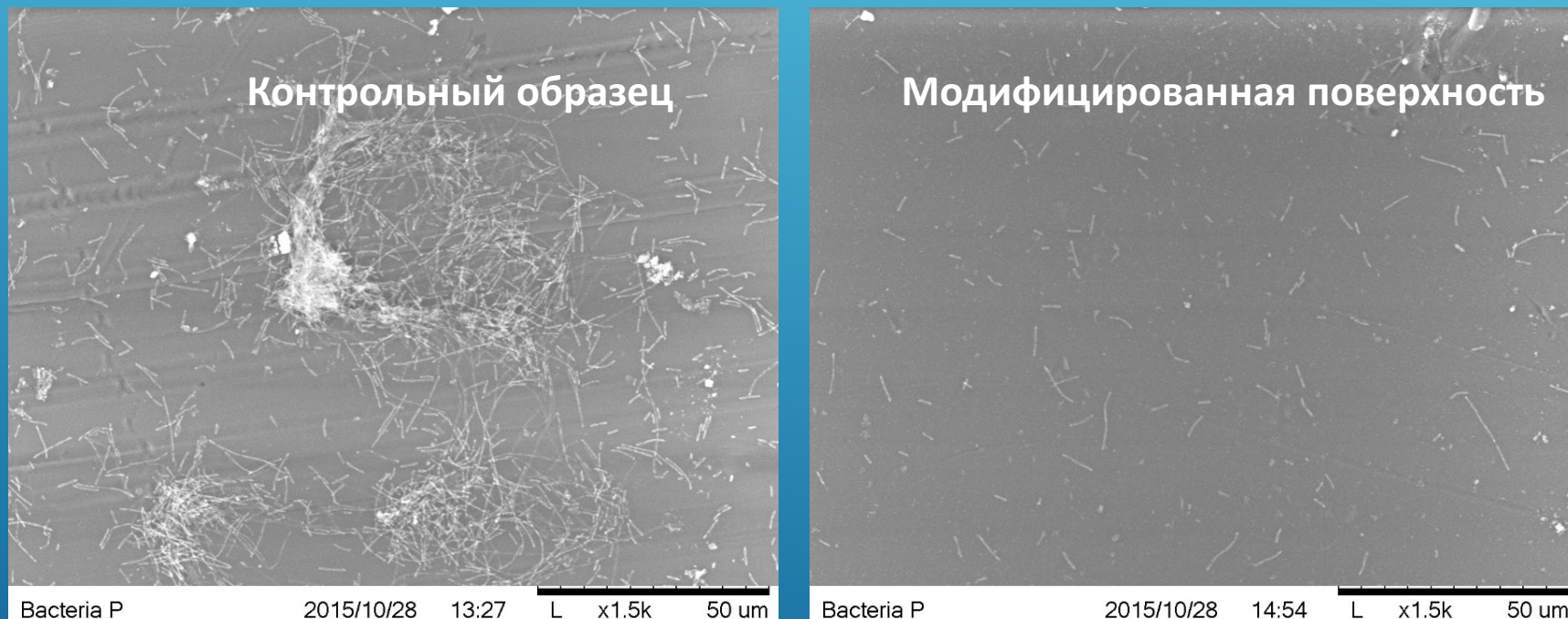


NanoAccel обработка поверхности стента приводит к длительному элюированию рапамицина и не требует нанесения на стент полимера

Влияние модификации поверхности ПЭЭК атомно-кластерным пучком на ингибирование бактериальных клеток

Посев *P. aeruginosa*

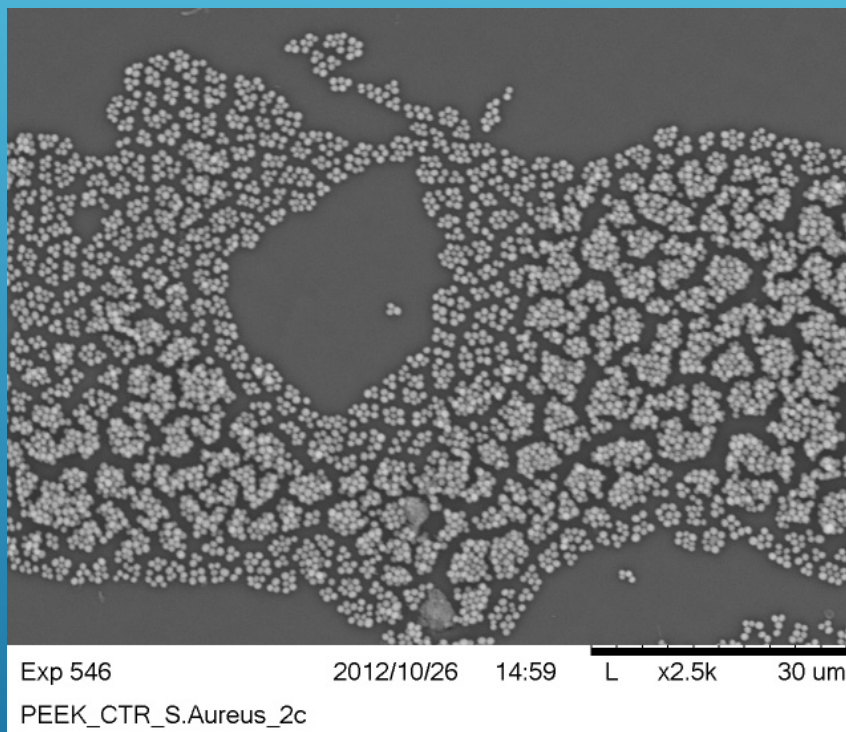
3 часа после посева



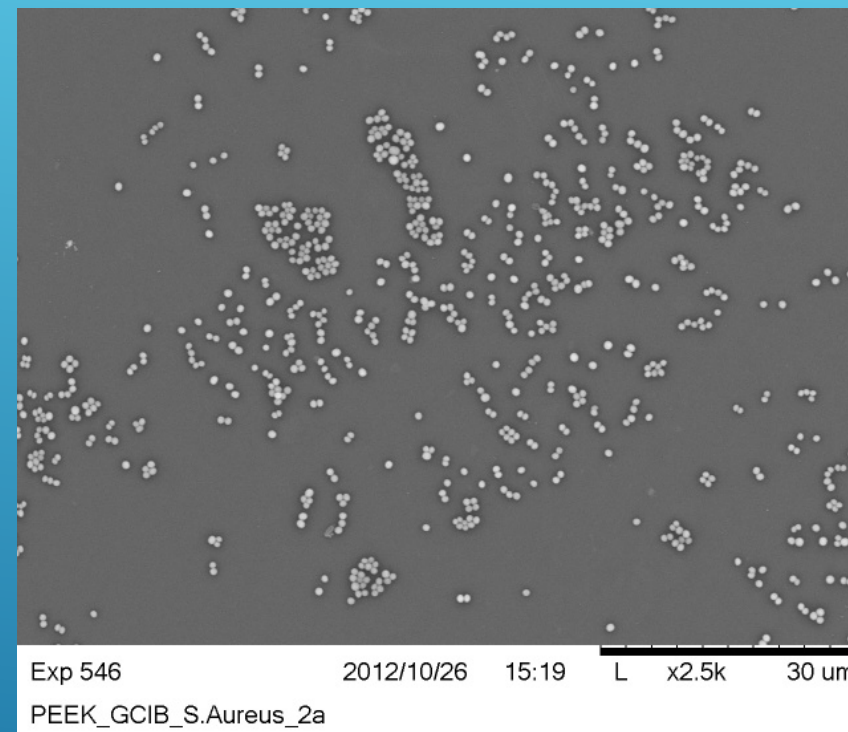
**Обработка NanoAssel приводит к
уменьшению адгезии и пролиферации бактериальных клеток
на модифицированной поверхности ПЭЭК**

Противообрастающие свойства поверхности ПЭЭК после NanoAccel обработки

Bacteria: *S. aureus*

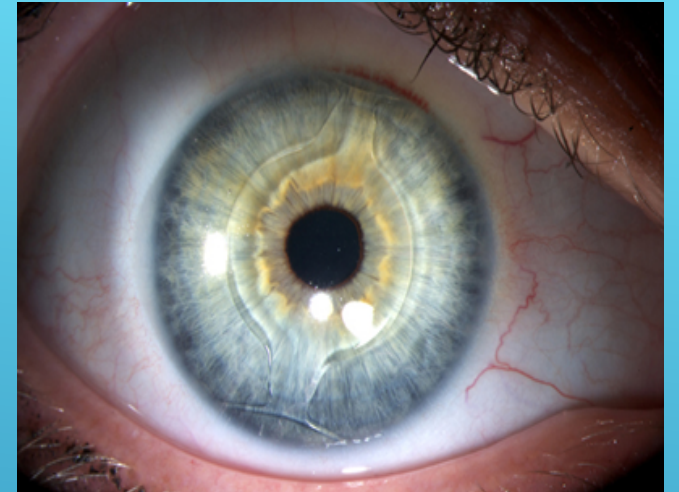


До обработки



NanoAccel

NanoAccel обработка поверхности полимера предотвращает образование и рост биопленок и бактерий без применения добавок или химической обработки поверхности



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

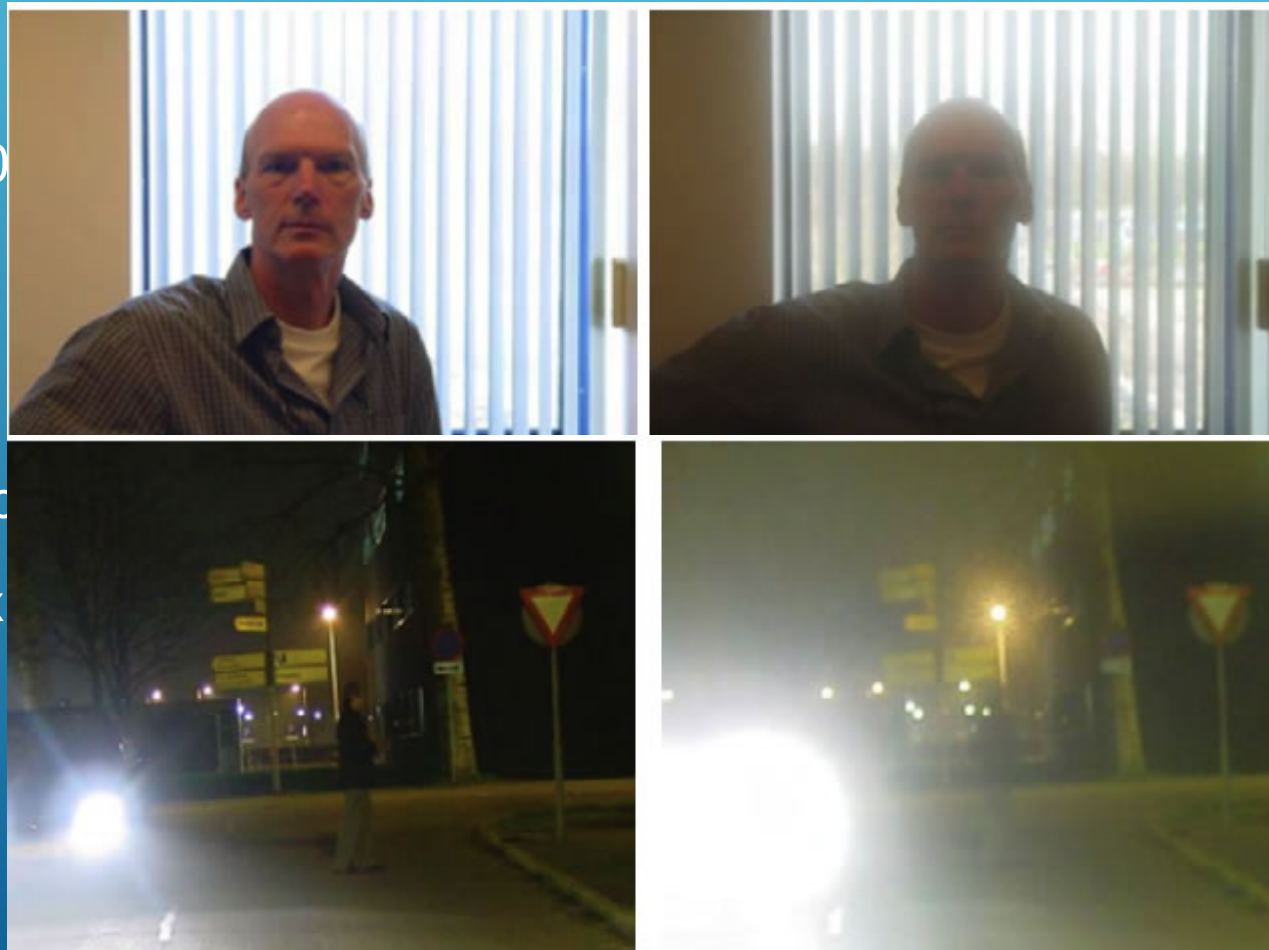


Уменьшение нежелательных оптических феноменов при имплантации интраокулярных линз (ИОЛ)

Интраокулярные линзы (ИОЛ) – внутриглазной имплантат, который является одним из наиболее важных достижений современной офтальмологии.

► В мире сегодня производится примерно 20 млн. операций имплантирования ИОЛ после операции удаления катаракты,

► Статистика показывает, что около 90% пациентов с ИОЛ испытывают появление нежелательных оптических феноменов - отблесков, засветов, ореолов.



Степень проявления нежелательных оптических феноменов от общего количества пациентов оценивается следующим образом:

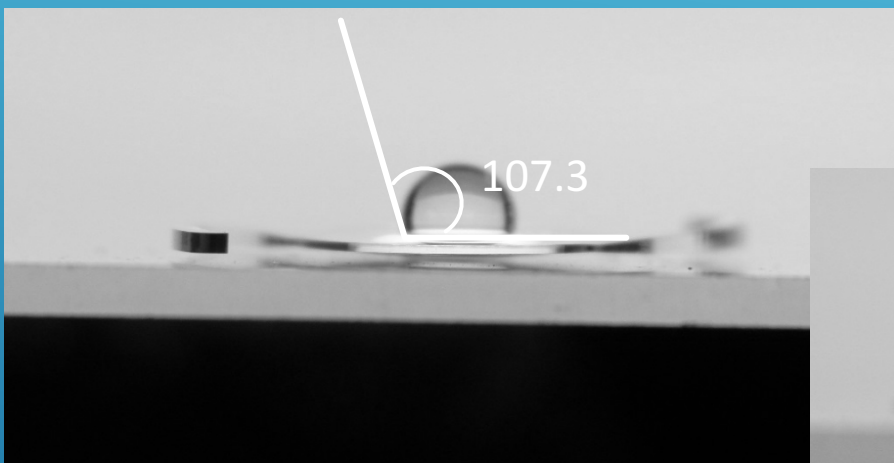
- 62% слабо,
- 16% средне,
- 11% заметно,
- 1% сильно

Источник: International Society for Intraocular Lens Safety (ISIS)

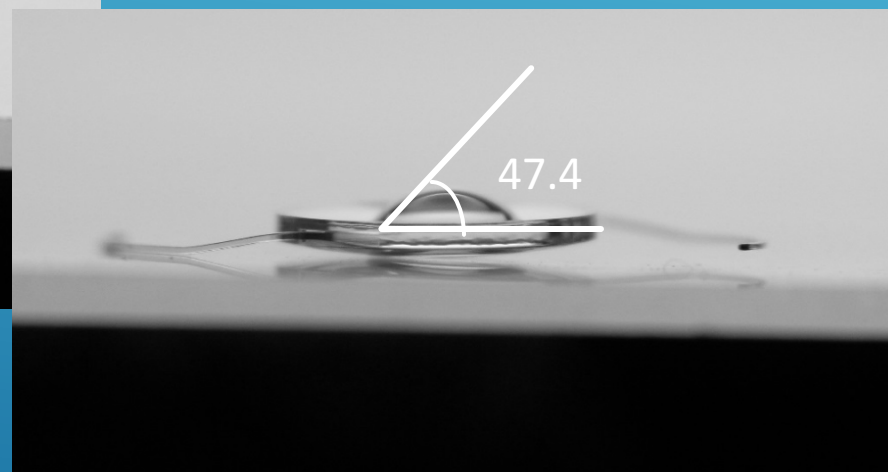
УСТРАНЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЗРЕНИЯ

Интраокулярные линзы Alcon's acrySof

Контрольный образец

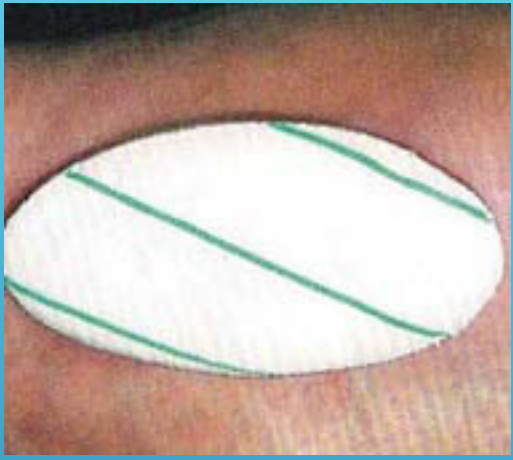


Обработка NanoAccel



Рассматриваемые нежелательные эффекты зрения связывают с появлением на поверхности линз микровезикул (эктосом). Преломление лучей света на границах раздела микровезикул приводят к появлению отблесков, ореолов и т.п. Поверхность линзы обрабатывается с двух сторон.

NanoAccel обработка интраокулярных линз позволяет избавиться от ряда нежелательных эффектов зрения



Накожные применения

Ускоренная регенерация тканей

Поверхностные раны

- незаживающие раны

Косметика

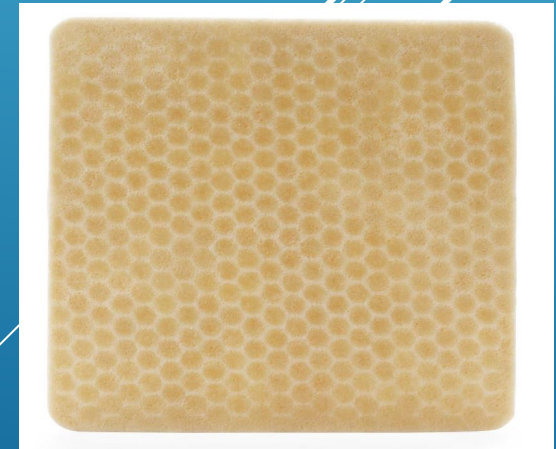
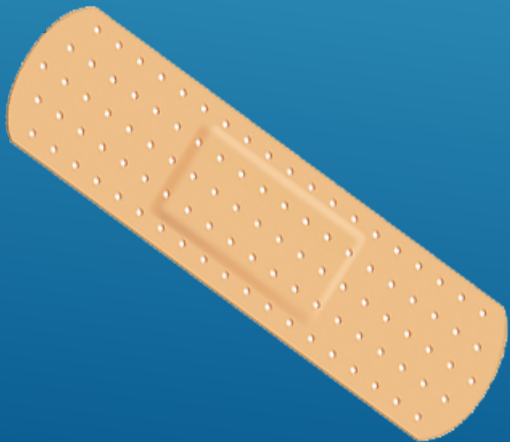
- шрамы

Аппликации

- вращательная манжета плеча
- передняя крестообразная связка

Регенерация нервов

- обертывание нерва



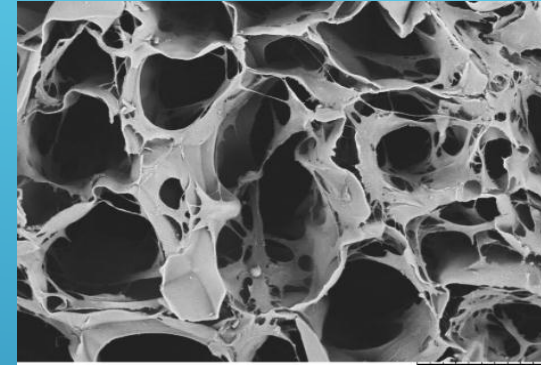
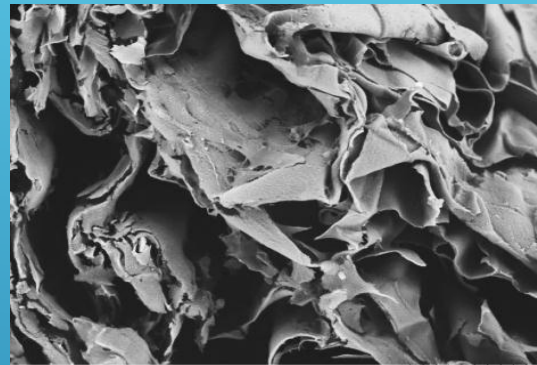
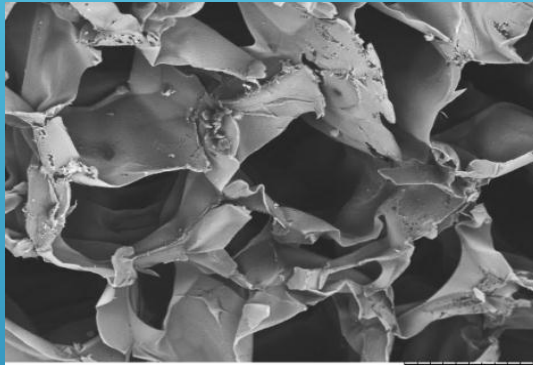
Ремоделирование пористого коллагенового каркаса (Обработка NanoAssel)

День 1

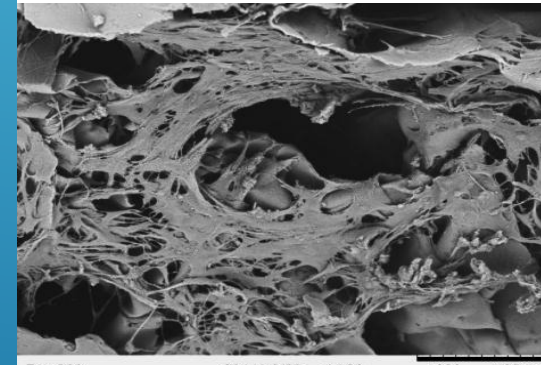
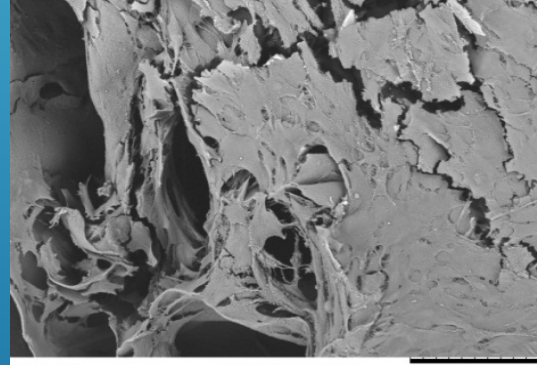
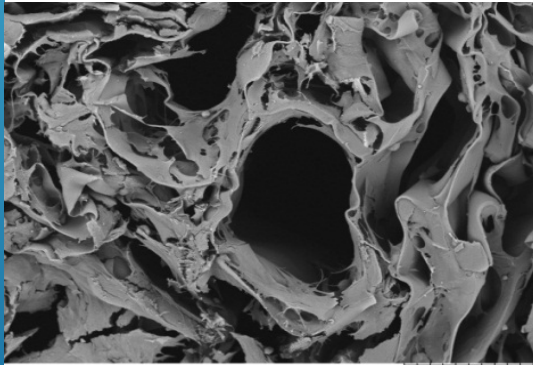
День 3

День 7

Контрольный



NanoAssel

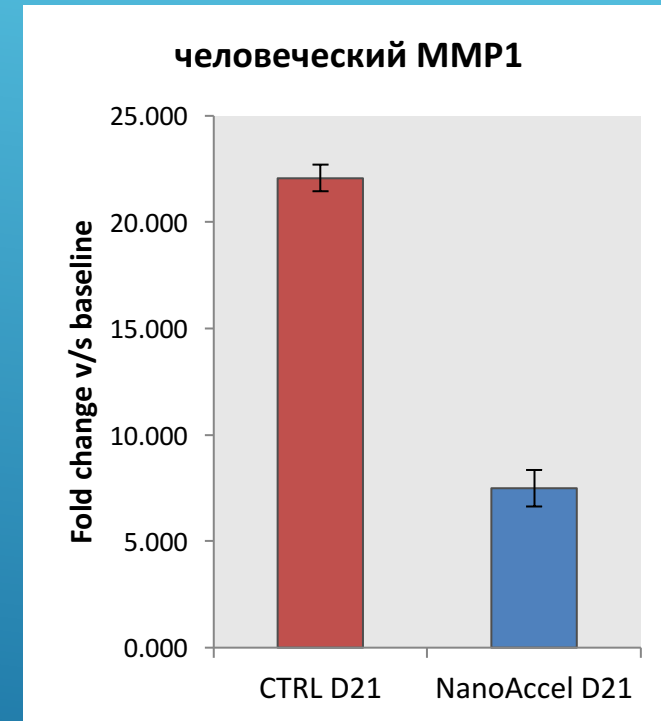
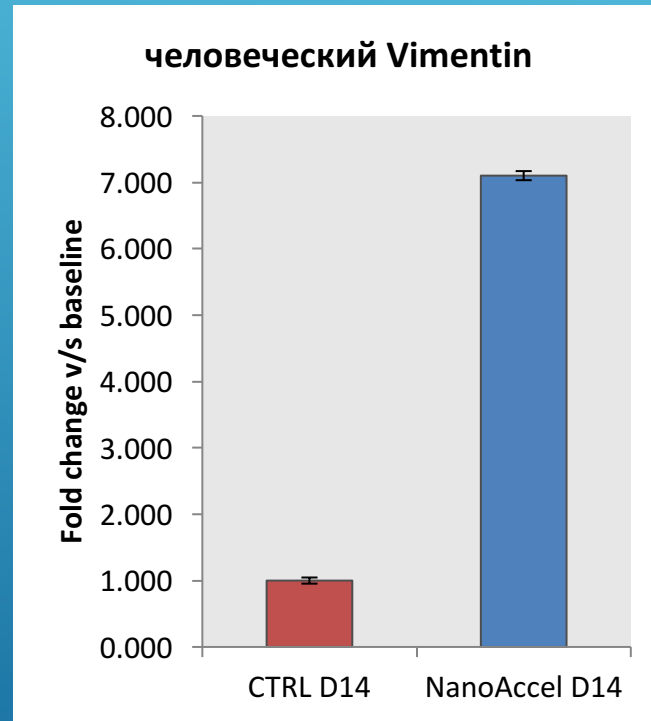
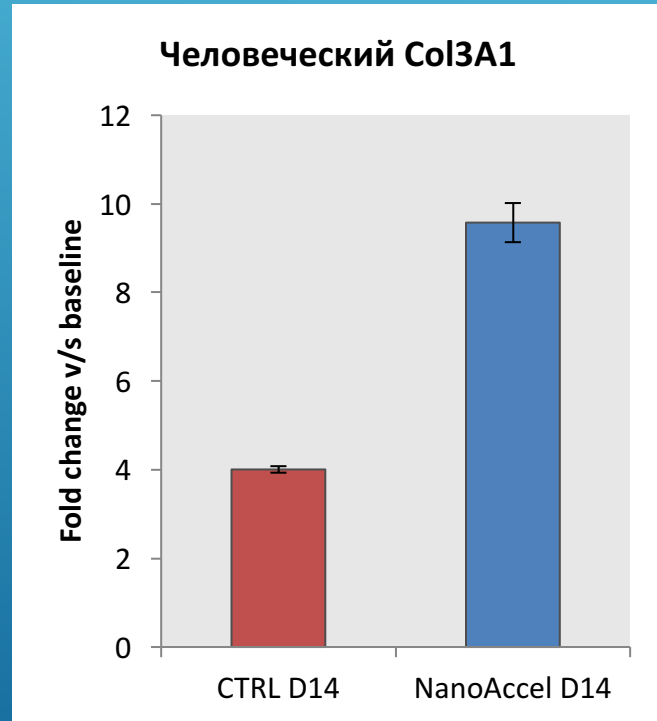


Сканирующий Электронный Микроскоп

**NanoAssel значительно ускоряет процесс
ремоделирования коллагенового каркаса кожи**

Фибробласты на коллагене

Анализ экспрессии генов

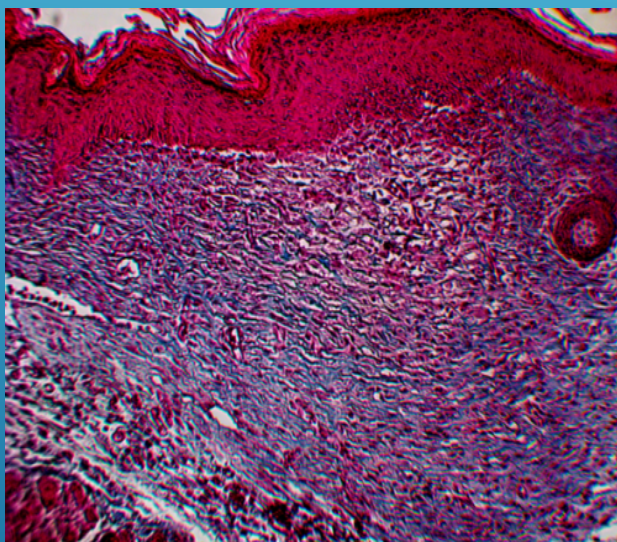


NanoAccel обработка поверхности коллагена приводит к усилению дифференциации фибробластов на его поверхности

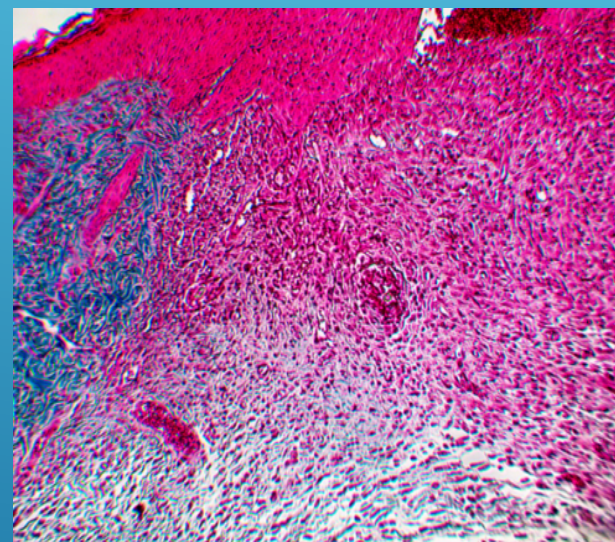
Влияние NanoAccel обработки коллагена на скорость заживления ран

Мышь, день 7 после ранения

Естественное заживление



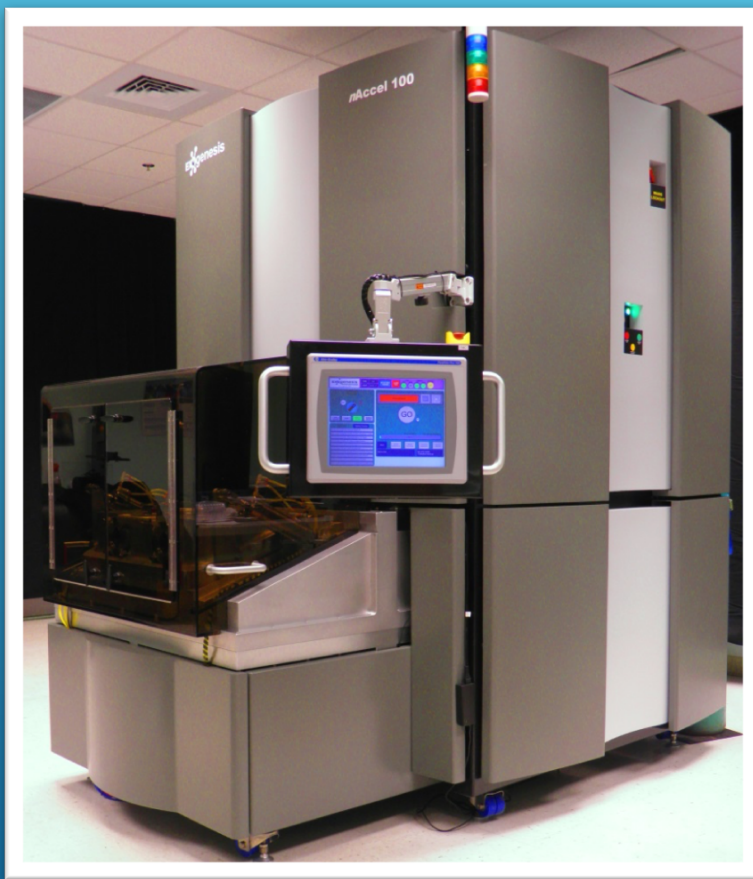
С использованием коллагена
обработанного NanoAccel



При использовании обработанного NanoAccel коллагена происходит быстрое заживление ран

Установка nAccel™ 100

Установка разработана, запатентована и производится компанией Exogenesis Corp.



- ▶ Установка универсальна - генерирует как ионно-кластерные, так и атомно-кластерные пучки
- ▶ Полностью автоматизирована с использованием системы контроля Rockwell Automation
- ▶ Держатель изделия полностью программируется и сканирует площадь 394mm x 368mm
- ▶ Автоматический режим выведения всех данных процесса на дисплей
- ▶ Установка полностью соответствует стандартам S2/S8 SEMI Equipment и стандартам безопасности.

Выводы

- Модификация поверхности полимеров является мощным орудием придания ей новых, часто неожиданных свойств
- В зависимости от режима модификации поверхности полимеров атомно-кластерным пучком можно избирательно как увеличить, так и уменьшить скорость адгезии и пролиферации клеток на ней, сделать гидрофобную поверхность гидрофильной, получить на ней свободные радикалы и т.п.
- Обработка NanoAssel приводит не только к биоактивации поверхности полимеров, но и уменьшает адгезию и пролиферацию бактериальных клеток на модифицированной поверхности
- Технология NanoAssel была запатентована в 2013 г. и разрабатывалась для модификации поверхности металлов, стекол, полупроводников и т.п. для различных применений от микро- и нанoeлектроники до аэрокосмической промышленности
- Применение технологии NanoAssel в биомедицинских целях началось несколько лет тому назад. Поэтому приведенные в презентации данные являются лишь небольшой частью еще многих не исследованных применений этой технологии в производстве медицинских изделий

Благодарю за внимание

