

Конференция "Реализация ПНИЭР по приоритетному направлению «Науки о жизни» в 2014 году в рамках ФЦП "Исследования и разработки 2014 – 2020"

1-2 декабря 2014 г., Москва



Соглашение № 14.578.21.0031 от 05.06.2014 г.

Разработка композитных имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области у больных травматологического и онкологического профиля

Томский политехнический университет



КОНМЕТ

ООО «КОНМЕТ», г. Москва – индустриальный партнер

- ▶ Средства субсидии: 45 000 000 рублей, в том числе: 2014 г. - 15 000 000 руб., 2015 г. - 15 000 000 руб., 2016 г. - 15 000 000 руб.
- ▶ Внебюджетных средства: 45 700 000 рублей, в том числе: 2014 г. - 15 000 000 руб., 2015 г. - 15 700 000 руб., 2016 - 15 000 000 руб.

▶ Твердохлебов Сергей Иванович, доцент, руководитель проекта.

Цели проекта

- ▶ Разработка экспериментальных образцов имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области на основе каркаса из металлической сетки и высокопористого трехмерного пространственно-структурированного биорезорбируемого композитного материала, сочетающих способность к остеоинтеграции и противорецидивное действие у больных онкологического профиля.
- ▶ Исследование местного и системного воздействия (доклинические медико-биологические исследования) экспериментальных образцов имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области у больных травматологического и онкологического профиля.
- ▶ Разработка рекомендаций по производству и применению имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области у больных травматологического и онкологического профиля.

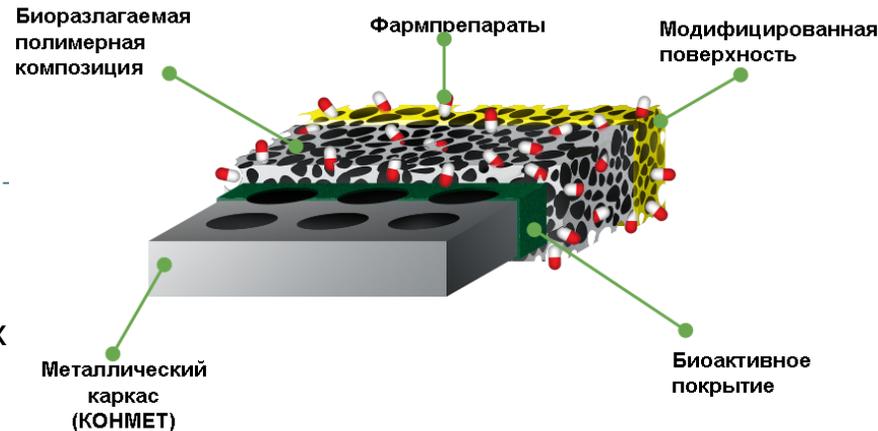
Перечень научных и научно-технических результатов

- 1 Промежуточные и заключительный отчеты о ПНИ.
- 2 Лабораторный технологический регламент изготовления имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области.
- 3 Эскизная конструкторская документация на экспериментальные образцы имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области.
- 4 План исследований экспериментальных образцов имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области у больных травматологического и онкологического профиля.
- 5 Программа и методики исследовательских испытаний физико-химических свойств экспериментальных образцов имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области.
- 6 Программа и методики исследовательских испытаний медико-биологических свойств экспериментальных образцов имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области.
- 7 Методика оценки способности экспериментальных образцов имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области обеспечить онкобезопасность.
- 8 Экспериментальные образцы имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области.
- 9 Рекомендации по производству и применению имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области у больных травматологического и онкологического профиля.
- 10 Проект технического задания на выполнение ОКР по теме «Разработка биodeградируемых полимерных имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области».
- 11 Инструкция по стерилизации имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области у больных травматологического и онкологического профиля.
- 12 Техничко-экономическое обоснование разработки имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области у больных травматологического и онкологического профиля с учетом технологических возможностей и особенностей индустриального партнера – организации реального сектора экономики.

Задачи

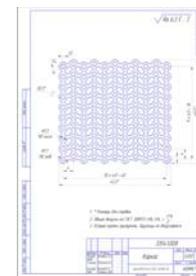
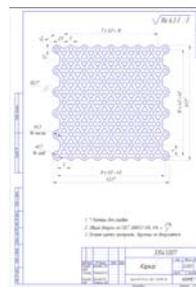
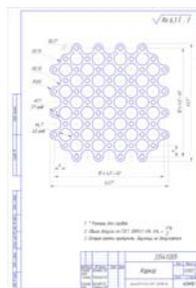
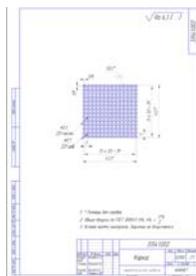
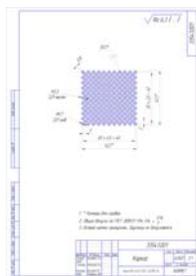
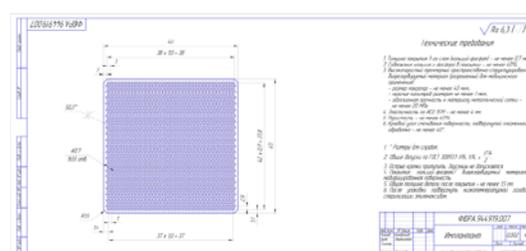
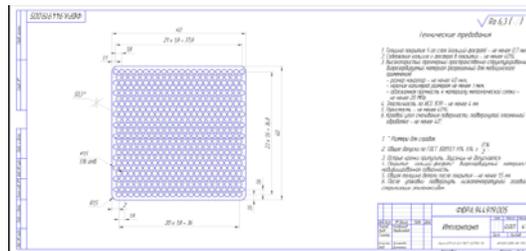
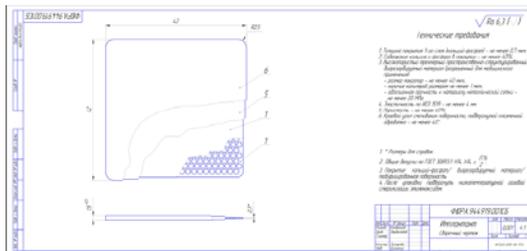
Создание конкурентной импортозамещающей продукции – имплантаты для реконструкции дефектов черепно-лицевой области на основе биodeградируемых пластиков подразумевает последовательное решение следующих научно-технических задач:

- ▶ разработка технологии формирования высокопористого трехмерного пространственно-структурированного биodeградируемого композитного материала, обладающего остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами и обеспечивающего интеграцию имплантата с живыми тканями;
- ▶ разработка технологии модифицирования металлической сетки (каркаса композитного имплантата, металлической арматуры) с целью формирования кальций-фосфатного изолирующего покрытия;
- ▶ разработка технологии интеграции высокопористого трехмерного пространственно-структурированного биорезорбируемого композитного материала и модифицированной металлической сетки с целью изготовления композитного имплантата;
- ▶ разработка технологии плазменной обработки композитного имплантата для придания его поверхности гидрофильных свойств;
- ▶ доклинические исследования по тестированию клеточного состава и цитокинового профиля формирующейся ткани с использованием методов иммуногистохимии, проточной цитометрии, геной и белковой экспрессии;
- ▶ промышленное внедрение результатов ПНИ.



Результаты

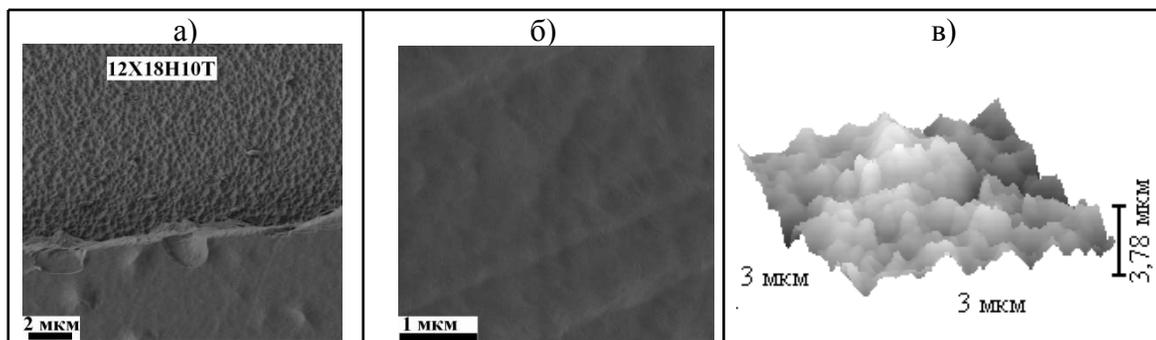
- ▶ Проведен анализ научно-технической литературы, нормативно-технической документации.
- ▶ Проведены патентные исследования.
- ▶ Разработана эскизная конструкторская документация.



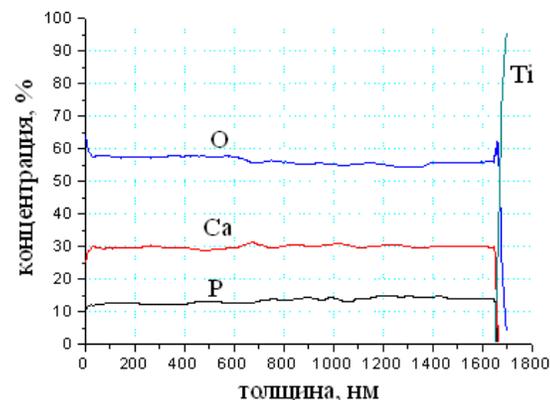
Результаты

Для устранения электрохимической коррозии, развития металлоза, сепсиса, расшатывания имплантата с потерей фиксации требуется наносить многослойные (гибридные) покрытия.

- ▶ Поверхность титана модифицируется, формируется слабо растворимый диэлектрический биоинертный слой.
- ▶ Наносится кальций-фосфатное покрытие методом ВЧМР мишени из гидроксиапатита.



а) КФ покрытие на оксидированной нержавеющей стали,
б) КФ покрытия, в) трехмерное изображение КФ покрытия.

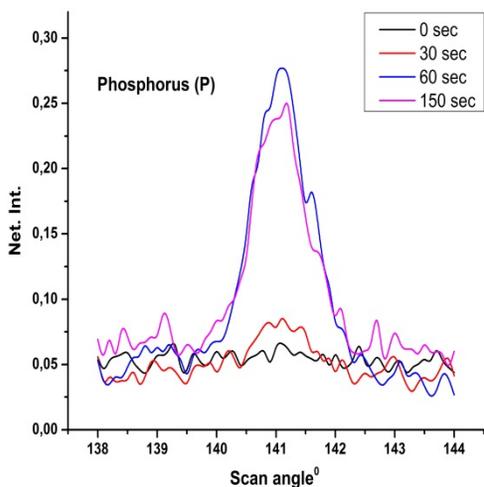


По результатам Оже-спектроскопии концентрация элементов, входящих в состав КФ покрытия, практически постоянна по всей его толщине

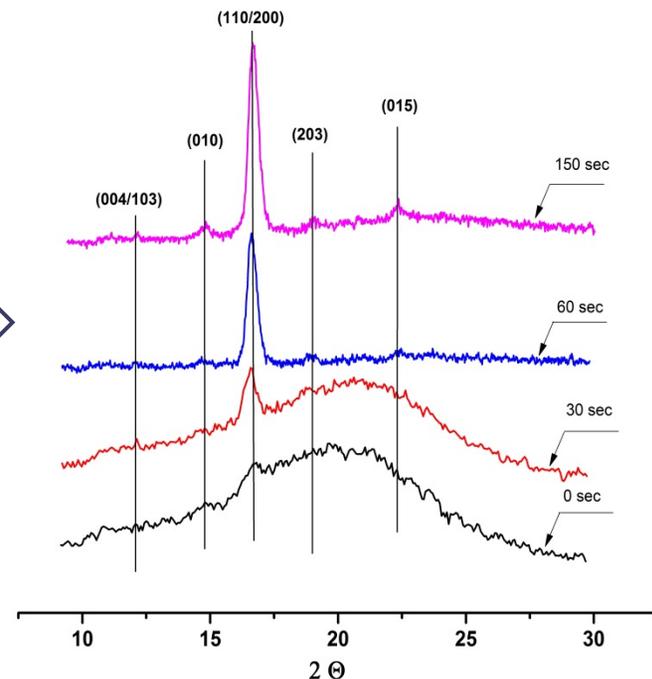
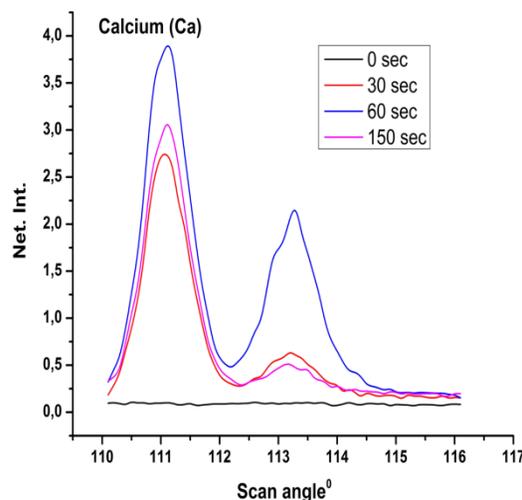
Результаты

Для улучшения интеграции поверхности биорезорбируемых полимерных материалов с костной тканью предложено модифицировать поверхность полимерного материала ВЧМР мишени из гидроксиапатита.

Показано, что модифицирование обогащает поверхность биорезорбируемого полимера ионами распыляемой мишени, стимулирует процессы кристаллизации PLLA.



XRF спектры образцов

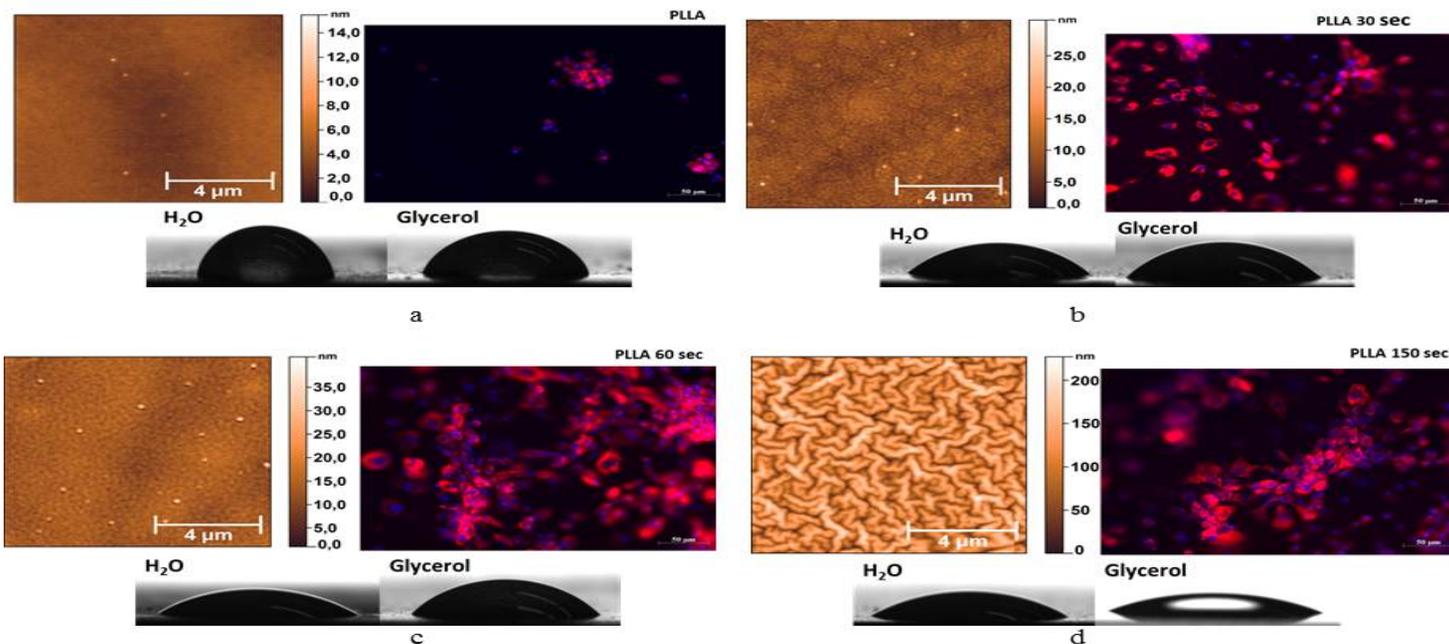


XRD спектры образцов

Результаты

Для улучшения интеграции поверхности биорезорбируемых полимерных материалов (PLLA, PCL) с костной тканью предложено модифицировать поверхность полимерного материала ВЧМР мишени из гидроксиапатита.

Показано, что модификация позволяет увеличивать свободную энергию поверхности стимулируя прикрепление стволовых клеток.



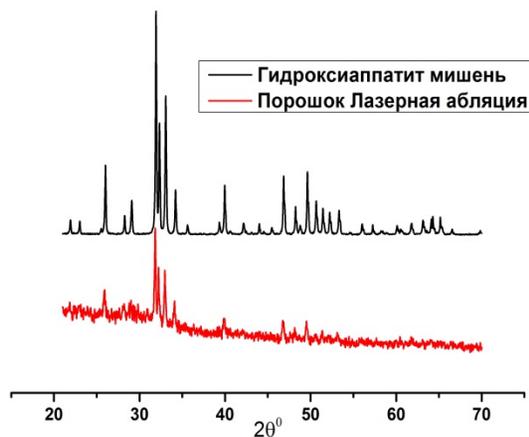
Топология, смачиваемость и адгезия ММСК на модифицированной поверхности L-PLA а) 0 сек б)

30 сек в) 60 сек г) 150 сек

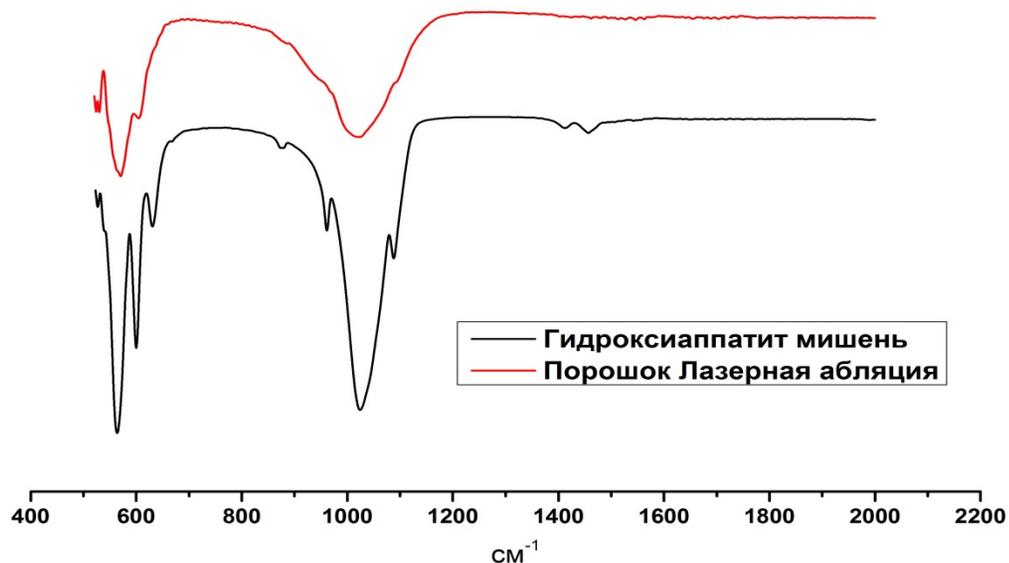
Результаты

Для получения высокодисперсных неорганических биологически активных наполнителей, необходимых для дифференцировки ММСК в остеогенном направлении, предложено использовать метод лазерной абляции.

Показано, что метод лазерной абляции позволяет получать высокодисперсные порошки гидроксиапатита, сохраняя химический и фазовый состав исходной мишени.



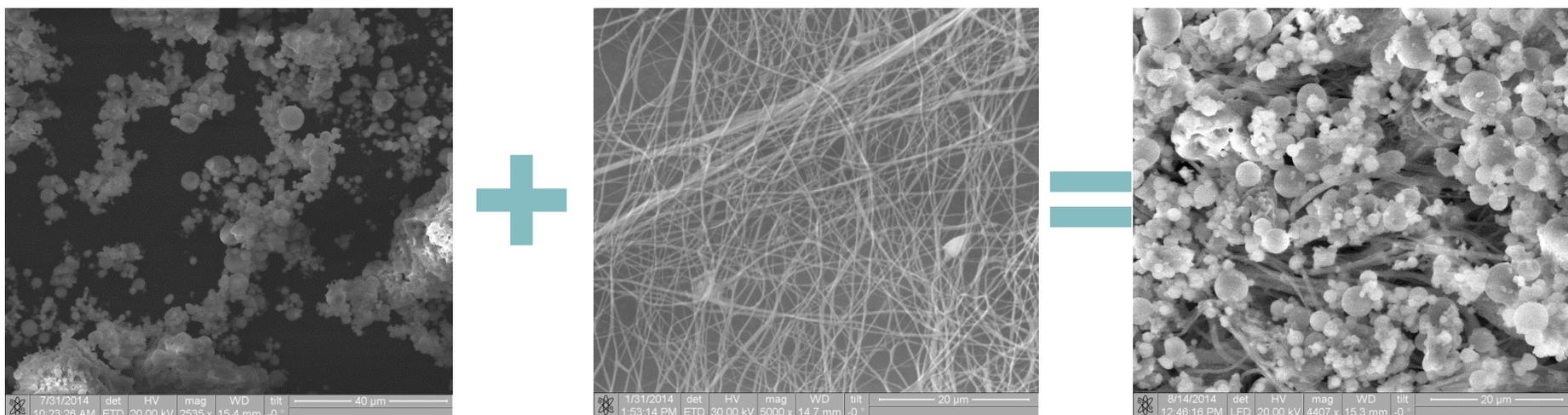
XRD спектры образцов



FTIR спектры образцов

Результаты

Насыщая структуру нетканых материалов дисперсиями фосфатов кальция, полученных методом лазерной абляции из системы “растворитель-нерастворитель”, изготовлены пилотные образцы высокопористых композитных материалов для восстановления костных дефектов.



Соисполнителем проекта (НИИ Онкологии) проводятся исследования в системах *in vitro*, *in vivo*, направленные на изучение остеогенных свойств разработанных композитов.

Результаты соответствуют ТЗ, ПГ, показателям результативности

Публикации по тематике ПНИ, подготовленные в 2014 г.:

- ▶ Surface modification of poly(L-lactide) and polycaprolactone bioresorbable polymers using RF plasma discharge with sputter deposition of a hydroxyapatite target. E.N. Bolbasov, M. Rybachuk, A.S. Golovkin, L.V. Antonova, E.V. Shesterikov, A.I. Malchikhina, V.A. Novikov, Y.G. Anissimov, S.I. Tverdokhlebov // *Materials Letters* 132. – 2014 — pp. 281-284. DOI: 10.1016/j.matlet.2014.06.115.
- ▶ The Influence of Radio Frequency Magnetron Sputtering on Biodegradable Polymers Surface Properties. A.I. Malchikhina, E.N. Bolbasov, S.I. Tverdokhlebov // *Advanced Materials Research* Vol. 1040 (2014) pp. 795-799 doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.1040.795.
- ▶ The Application of Radio Frequency Magnetron Sputtering for Fluoropolymer Surface Modification. A.I. Malchikhina, E.N. Bolbasov, S.I. Tverdokhlebov // *Advanced Materials Research* Vol. 1040 (2014) pp. 790-794 doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.1040.790.
- ▶ Properties of Calcium-phosphate Coatings Formed by Pulsed Laser Deposition. I.D. Lenivceva., I.N. Lapin, E.N. Bolbasov, S.I. Tverdokhlebov, V.A. Svetlicniy // *Advanced Materials Research* (принята к печати).
- ▶ Stimulation of the Bone Tissue Reparative Regeneration by Implants with Bioactive Coating for Diaphyseal Fractures. A.V. Popkov, D.A. Popkov, N.A. Kononovich, E.N. Gorbach, S.I. Tverdokhlebov // *Advanced Materials Research* (принята к печати).
- ▶ Modification of polylactic acid surface using RF plasma discharge with sputter deposition of a hydroxyapatite target for increased biocompatibility. S.I. Tverdokhlebov, E.N. Bolbasov, E.V. Shesterikov, L.V. Antonova, A.S. Golovkin, V.G. Matveeva, D.G. Petlin, Y.G. Anissimov // *Applied Surface Science* (рецензирование).
- ▶ Surface modification of biomaterials based on high-molecular polylactic acid and their effect on inflammatory reactions of primary human monocyte-derived macrophages: perspective for personalised therapy. K.S. Stankevich, A. Gudima, V.D. Filimonov, H. Klüter, E.M. Mamontova, S.I. Tverdokhlebov, J. Kzhyshkowska // *Materials Science and Engineering C* (рецензирование).

Благодарим

▶ **Соисполнителей**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН;

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томский материаловедческий центр коллективного пользования;

Общество с ограниченной ответственностью «Поласвет».

▶ **Индустриального партнера**

ООО «КОНМЕТ», г. Москва.

С 1993 года занимается разработкой и производством титановых имплантатов.

Сертификация BSI (British Standards Institution).

Система менеджмента качества ISO 9001, ISO 13485.

Потребителями являются более 150 государственных лечебных учреждений и более 500 частных клиник в 144 городах России. 3% экспорта российских медицинских изделий.

Спасибо за внимание!

▶ Соглашение № 14.578.21.0031