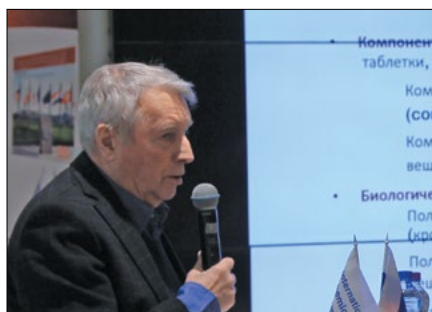


# БИОМАТЕРИАЛЫ

К 2020 году объем рынка биоматериалов достигнет 115 млрд долларов с ежегодным ростом более 10%



**М. И. Шильман, руководитель Учебно-научного центра «Биоматериалы» РХТУ имени Д. И. Менделеева**

VIII Конгресс переработчиков пластмасс в апреле 2017 года. Михаил Исаакович Шильман — руководитель центра «Биоматериалы» РХТУ им. Менделеева. РХТУ является пионером в образовании в области биомедицинских материалов. Специализация по биомедицинским материалам была открыта в 1986 г. А с 2006 она была заменена магистерской программой «Химическая технология полимеров медико-биологического назначения».

**В** мировой литературе материалы, изделия и препараты из которых функционируют в контакте и взаимодействии с живыми тканями, органами и организмами, принято называть «биоматериалами». Технологии их получения, исследования и применения активно развиваются в последние десятилетия и в значительной мере определяют современный уровень развития таких важнейших областей знания, как медицина и фармацевтика, косметология, биотехнология, сельское хозяйство и пищевая промышленность (т.е. наук и технологий, объединяемых понятием life sciences and technologies).

## Публикации

Можно отметить целый ряд научных журналов, касающихся биоматериалов и имеющих, как правило, весьма высокий impact factor: Biomaterials, International Journal of Biomaterials, International Journal of Polymeric

Materials and Polymeric Biomaterials, Journal of Biomaterials, Journal of Biomaterials Science, Journal of Biomedical Materials Research, Journal of Biotechnology and Biomaterials, Journal of Controlled Release, Advances in Materials Science and Engineering, Journal of Functional Biomaterials, Journal of Materials Science: Materials in Medicine и др. Издано несколько международных энциклопедий и справочников, освещающих различные

международные конференции и конгрессы.

## Образование

Область биоматериалов — ярко выраженная междисциплинарная область, в которой используют достижения химии, физики, медицины, биотехнологии, металлургии, электроники. Это определяет особенности подготовки специалистов в данной области.

**Область биоматериалов — междисциплинарная, основанная на достижениях химии, физики, медицины, биотехнологии, металлургии, электроники.**

вопросы, связанные с биоматериалами. Вышло три издания (1996, 2004, 2013) очень качественного учебника Biomaterials Science, рекомендованного для университетов США. Активно работают международные и национальные общества, развивающие это научное направление, проводящие

В настоящее время программы бакалавриата и магистратуры существуют в более чем 250 университетах мира (большой частью в США). Первая в России магистерская программа начала работать в Российском химико-технологическом университете имени Д. И. Менделеева (2006 г.).



Использование СВМПЭ в создании эндопротезов коленного (Mathys Ltd., Швейцария) и тазобедренного (Endo Plus, Ltd., Великобритания) суставов. Белые прокладки между металлическими деталями и чашки, которые вкладываются в вертлужную впадину, изготавливаются из СВМПЭ, который можно перерабатывать только прессованием, но не литьем под давлением в связи с большой вязкостью полимера.



Имплантат для краниопластики на основе полиэфирэфиркетона с титановыми крепежными элементами [С. А. Еолчиан, «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко». 2014].



Имплантаты различного назначения, полученные из силикона.



Тканевый гофрированный бифуркационный (разветвляющийся) эндопротез сосуда, изготовленный из ПЭТФ с добавкой фторлона. Производство ПГТО «Север», Санкт-Петербург.

Протез сосуда Gore-Tex. Получен формованием политетрафторэтилена в условиях сдвига: степень пористости материала достигает 95%, отсутствует характерная для фторопласта хладотекучесть, повышена кристалличность. Эндопротезы данного типа широко представлены в Кардиологическом центре им. Бакулева (Москва).



Эндопротез аортального клапана сердца из углепластика, с оплеткой из полиэтилентерефталата, за которую хирург пришивает имплантат. Слева — двухстворчатый клапан «Карбоникс-1» (СКТБ МТ Кирово-Чепецкого химкомбината), справа — дисковый эндопротез клапана сердца.

В 2017 году Федеральное агентство по санитарному надзору США (FDA) одобрило к применению первый препарат в области генной терапии — Tisagenlecleucel компании Novartis, разовый прием которого позволит излечивать В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (лейкемию).  
На фото: фибробласты, полученные из стволовых клеток костного мозга.  
1 января 2017 года в России вступил в силу федеральный закон, разрешающий использовать клеточную терапию. По прогнозам, первые продукты появятся в РФ в 2018 году и будут предназначены для восстановления хряща, кости, кожи, роговицы, уретры.

Капсулы и таблетки покрывают в дражевалных аппаратах или в аппаратах с кипящим слоем. Специальные покрытия позволяют раствориться таблетке в желудке, или в кишечном тракте, или спустя заданный промежуток времени и т. д.



В учебном плане программы было предусмотрено преподавание магистрантам как химии, физики и методов переработки высокомолекулярных соединений, так и предметов рассматривающих дополнительные главы органической и биоорганической химии, практику применения стандартов GMP, а также основы анатомии и токсикологии. Также магистрантам читается двухсеместровый курс «Применение биоматериалов».

В настоящее время магистерские программы, касающиеся различных аспектов создания и использования биоматериалов, работают в Санкт-Петербургском политехническом университете, Российском государственном университете имени А.Н.Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство), Сибирском федеральном университете (Красноярск).

## Сферы применения

Можно выделить несколько важнейших направлений использования биоматериалов:

- Имплантаты и эндопротезы, включают в себя материалы для операций в сердечно-сосудистой системе: протезы сосудов, клапаны сердца, эндопротезы целого сердца и левого желудочка сердца, материалы для систем вспомогательного кровообращения; материалы для операций в костной системе: для замещения костных элементов, эндопротезирования суставов, крепежные изделия, костные цементы; материалы для замещения мягких тканей: связок, сухожилий; материалы для лечения ран, ожо-

гов; шовные материалы; материалы для офтальмологии; для пломбирования зубов и др.

- Материалы, применяемые при создании систем, обладающих биологической, в частности лекарственной, активностью — компоненты лекарственных форм (трансдермальные системы, таблетки, микро- и наносистемы, лекарственные пленки), компоненты, влияющие на скорость выделения активного вещества (controlled release systems), биологически активные полимеры с собственной биологической активностью (кровезаменители, полиэлектролиты) и выделяющие химически связанное активное вещество.
- Материалы, используемые в биотехнологиях (клеточ-

дать типичными свойствами для биоматериалов, контактирующих с кровью, в первую очередь гемосовместимостью.

- Материалы для биохимических методов анализа и синтеза, используемые, в частности, при создании микрочипов, колонных и электромиграционных методов, носителей для полипептидного и полинуклеотидного синтеза.
- Материалы, применяемые для получения систем, обладающих биокаталитической (энзиматической) активностью, в частности, содержащих иммобилизованные ферменты, органеллы и клетки.
- Материалы, используемые для создания изделий, не контактирующих при применении непосредственно с кровью и лимфой,

**Основной характеристикой биоматериалов является их биосовместимость, а для изделий, контактирующих с кровью, — гемосовместимость.**

ной, тканевой и генной) в качестве носителей и подложек для выращивания новой живой ткани и доставки генетического материала в клетку.

- Материалы, применяемые для создания разделительных (обычно — сорбционных и мембранных систем), находящихся применение в медико-биологических областях, например в аппаратах, используемых в гемодиализных и гемосорбционных, плазмсорбционных, лимфосорбционных, лимфо-плазмсорбционных устройствах. Они используются в аппаратах искусственного сердца- легкого и искусственной почки и должны обла-

например контактные линзы и устройства для внешнего остеосинтеза.

- Биodeградируемые материалы общего назначения. Композиционные материалы с природными полимерами, биodeградируемые полимеры (производные целлюлозы, полилактиды и др.), системы с катализаторами окисления.

Объем рынка собственно биоматериалов (без изделий из них) достигает весьма больших значений и прогнозируется к 2020 году в 115 млрд долларов с ежегодным ростом более 10%.

Разработка, исследование и производство материалов медико-биологического назначения и изделий из них

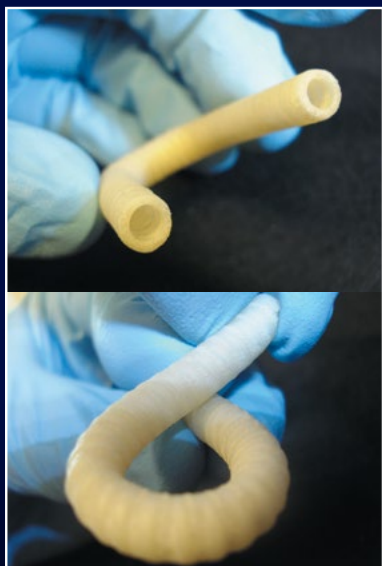
**Диаграмма 1.** Объем рынка биоматериалов





▲ Сухой формой возрастной макулодистрофии, поражающей сетчатку глаза и приводящей к слепоте, в мире страдают около 50 млн человек. Американская Second Sight создала имплантат глаза, состоящий из электронной сетчатки, камеры с процессором и очками. Впервые комплекс был установлен 80-летнему пациенту в 2015 году. Процессор передает изображение из камеры в имплантат по беспроводной сети. Имплантат стимулирует клетки сетчатки, в результате пациент видит формы, движущиеся предметы и свет, в том числе с закрытыми глазами. Устройство стоит около 150 тыс. фунтов.

▲ Примерно такую картину видят пациенты с возрастной макулодистрофией до того, как окончательно ослепнут. В центральной части изображения — большое «слепое» пятно.



◀ Существующие синтетические трансплантаты сосудов имеют низкую эффективность: 50% имплантаций оказываются несостоятельными в течение одного года, большинство трансплантатов требуют 2 послеоперационных вмешательства в год для восстановления функциональности, и более 75% трансплантатов заменяются в течение 2 лет. Несмотря на столь высокие риски, сосудистая трансплантация – неотъемлемая часть диализа, т.к. более 33% пациентов не имеют сосудов, пригодных для проведения диализа. Сосудистый трансплантат компании Oxford Biomaterial изготовлен из натуральных шелковых белковых волокон и, по данным, полученным в ходе исследований *in vivo*, позволит преодолеть негативную статистику.



▲ Orthox Ltd., компания, выделенная из Oxford Biomaterials Ltd. в 2009 году, начав с регенерации мениска колена, применила пористые структуры волокон Spidrex для восстановления хряща и кости. Разработка находится в стадии завершения клинических исследований.

▲ Сотни тысяч пациентов ежегодно получают травмы нервов, в том числе 35 000 — повреждения спинного мозга, которые приводят к параличу или летальным исходам. Рынок медицинских услуг в области восстановления нервных волокон оценивается в 100 млн долларов в год. Компания Neurotex Ltd. использовала результаты работы с волокнами шелка Oxford Biomaterials Ltd. и получила проводник нерва Spidrex, способный привести к регенерации разорванного нерва. Регенерирующие нервные клетки растут вдоль волокон. Технология успешно применяется на периферических нервах, в планах — восстановление спинного мозга.

регулируется стандартами группы GMP (Good Manufacture Practice).

## **Свойства**

В зависимости от конкретной области применения биоматериалы и изделия или объекты, получаемые из них, должны обладать широким набором свойств.

## **Разработка, исследование и производство материалов медико-биологического назначения и изделий из них регулируется стандартами группы GMP.**

Во-первых, обладать механическими свойствами, обеспечивающими эффективность применения – быть твердыми, эластичными или каучукоподобными, обладать растворимостью в воде или быть устойчивыми к действию воды, быть способными к биодegradации (распаду под действием биологических сред) или быть устойчивым к ней.

И конечно, основной характеристикой биоматериалов является их биосовместимость, т.е. способность выполнять заданные функции без оказания отрицательного воздействия на окружающие ткани и организм в целом, и отсутствие токсического действия.

Для изделий, контактирующих с кровью, важнейшим свойством является гемосовместимость, проявляющаяся в инертности по отношению к форменным и молекулярным компонентам крови и тромборезистентности.

## **Методы переработки**

Такое разнообразие в требованиях, предъявляемых к биоматериалам, определяет широкий круг методов их переработки и подходов к созданию изделий из них. Среди них можно отметить различные методы формования, в том числе с получением пористых структур, получение покрытий, волокон, пленок, в том числе формованием из раствора. В ряде случаев конечное изделие образуется в процессе синтеза в соответствующих формах, например, контактные линзы, или при гранульной полимеризации. Наконец, во многих случаях, например, в лекарственных системах конечным изделием является раствор полимера.

## **Полимеры**

Несмотря на то, что среди биоматериалов важную роль играют металлы, неорганические и углеродные матери-

алы, а также композиты на их основе, особое место в этой области занимают полимеры. Это определяется возможностью получения из полимеров изделий и препаратов, обладающих физико-техническими характеристиками, несвойственными другим группам биоматериалов. Причем, как правило, полимерные биоматериалы производятся в относительно небольших объ-

емах, однако по ассортименту и разнообразию свойств и характеристик они значительно превосходят другие группы полимерных материалов.

Наиболее часто в качестве биоматериалов, применяемых для создания различных изделий, используются как синтетические и природные полимеры – полиолефины (полиэтилен высокого давления и сверхвысокомолекулярный, полипропилен), полиэферы (полиэтилентерефталат, способные к биодеструкции полимеры и сополимеры гликолевой и молочной кислот, поликапролактон, полидиоксанон), полиамиды-6, 610, 12, полимеры и сополимеры эфиров акриловых кислот.

Водорастворимые препараты, используемые в медико-биологических областях, получают на основе полимеров и сополимеров N-винилпирролидона, 2-гидроксиметакриламида, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля.

Из природных полимеров, используемых при создании систем медико-биологического назначения

## **В некоторых случаях годовая потребность в полимерах биомедицинского назначения не превышает нескольких килограммов или десятков килограммов.**

с различным спектром действия, следует отметить полисахариды – полисахариды водорослей (альгинаты, каррагинаты, агар), мукополисахариды – гепарин, гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфаты, хитин и хитозан, некоторые производные целлюлозы, декстран, крахмал и продукты их модификации, коллаген, желатин, белковые препараты крови, природные полиэферы (полигидроксипутират, полигидроксивалерат).

Помимо этого для получения некоторых изделий, например, костных имплантатов применяются компо-

зиты с наполнителями на основе неорганических и углеродсодержащих биоматериалов.

Таким образом, спектр полимеров, используемых в медико-биологических областях, чрезвычайно велик, что позволяет широко варьировать свойства получаемых систем и требует грамотного выбора метода получаемых целевых систем.

Причем можно отметить ряд существенных особенностей этого направления, заметно отличающих его от большинства других направлений химии и технологии высокомолекулярных соединений.

Во-первых, большая часть полимеров биомедицинского назначения производится в небольших объемах или является специально приготовленными и тщательно очищенными партиями обычных полимеров. В некоторых случаях годовая потребность в таких полимеров не превышает нескольких килограммов или десятков килограммов.

Во-вторых, производство многих из этих полимеров реализуют в мелкообъемной аппаратуре, часто стеклянной, по принципу гибких производственных схем.

В-третьих, поскольку многие из производимых продуктов используются для непосредственного контакта с живым организмом, организация их производства должна соответствовать требованиям стандартов GMP.

Наконец, в-четвертых, при разработке таких продуктов следует учитывать правила их допуска к применению, определяемые требованиями соответствующих государственных организаций.

Все это накладывает существенные особенности на процесс подготовки специалистов – исследователей и технологов в области полимеров медико-биологического назначения.

Также еще одна важная особенность этой области знания связана с постоянным обновлением и совершенствованием используемых методов применения полимерных материалов и препаратов, что требует серьезной работы по совершенствованию структур и свойств используемых полимеров и разработке новых высокомолекулярных соединений, отвечающих заданным требованиям. ■