



(51) МПК
A61F 2/02 (2006.01)
A61L 27/14 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61L 27/40 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61F 2/02 (2023.01); A61L 27/14 (2023.01); A61L 27/36 (2023.01); A61L 27/40 (2023.01); A61L 27/50 (2023.01)

(21)(22) Заявка: 2022133173, 16.12.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.12.2022

Дата регистрации:
17.02.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.12.2022

(45) Опубликовано: 17.02.2023 Бюл. № 5

Адрес для переписки:

119991, Москва, ГСП-1, В-49, Ленинский пр-кт,
4, НИТУ МИСИС, отдел интеллектуальной
собственности

(72) Автор(ы):

Сенатов Фёдор Святославович (RU),
Жирнов Сергей Владимирович (RU),
Левин Александр Александрович (RU),
Петров Станислав Владимирович (RU),
Кудан Елизавета Валерьевна (RU),
Каршиева Саида Шамильевна (RU),
Бурцева Анжелика-Мария Андреевна (RU),
Ковалева Полина Александровна (RU),
Хесуани Юсеф Джоржевич (RU),
Мионов Владимир Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Национальный
исследовательский технологический
университет "МИСИС" (RU),
Частное учреждение Лаборатория
биотехнических исследований "3Д
Биопринтинг Солюшенс" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Kim HY, et al. Fabrication and
characterization of 3D-printed elastic, auricular
scaffolds; A pilot study. Laryngoscope. 2019 Feb;
129 (2): 351-357. doi: 10.1002/lary.27344. Epub
2018 Sep 19. US 2017014169 A1, 19.01.2017. WO
2020242694 A1, 03.12.2020. Ruifang Jiang et al.
Three-dimensional bioprinting of auricular
cartilage: A review. Medicine in (см. прод.)

(54) Имплантат ушной раковины

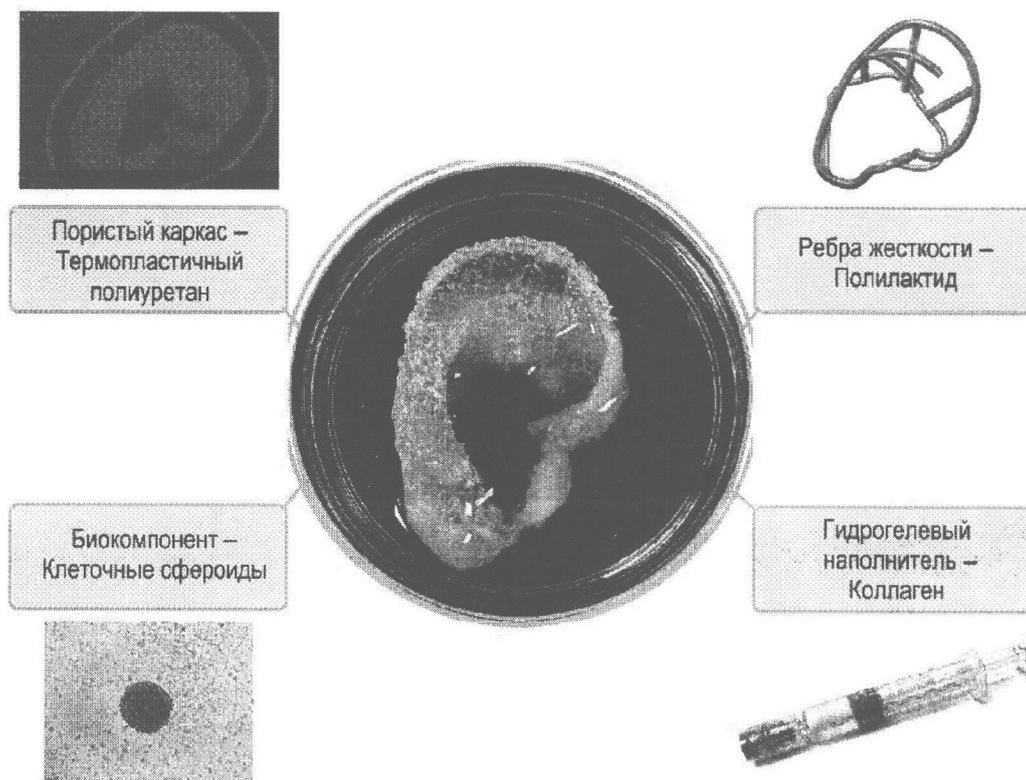
(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины,
а именно к пластической и реконструктивной
хирургии, и может быть использовано для
устранения дефектов ушной раковины.
Имплантат ушной раковины содержит
полиуретановый каркас, повторяющий геометрию
ушной раковины. Каркас имеет гироидную

структуру. Внутри каркаса впечатаны ребра
жесткости в виде козелка, противокозелка и
завитка. Ребра жесткости выполнены из
полилактида. В ячейки гироидной структуры
впечатан коллаген, наполненный сфероидными
аутологичными клетками пациента. Технический
результат, обеспечиваемый настоящим

изобретением, заключается в увеличении регенеративного потенциала и приживляемости имплантата ушной раковины при сохранении имплантатом исходной формы под действием

силы натяжения слоев кожного лоскута во время имплантации, в том числе за счет улучшения кровотока и увеличения жесткости конструкции имплантата. 2 з.п. ф-лы, 10 ил.



Фиг.1

(56) (продолжение):

Drug Discovery 3 (2019) 100016. Junlin Liao MD et al. Auricle shaping using 3D printing and autologous diced cartilage. Laryngoscope. 2019 Nov; 129 (11): 2467-2474.

RU 2790402 C1

RU 2790402 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61F 2/02 (2006.01)*A61L 27/14* (2006.01)*A61L 27/36* (2006.01)*A61L 27/40* (2006.01)*A61L 27/50* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61F 2/02 (2023.01); A61L 27/14 (2023.01); A61L 27/36 (2023.01); A61L 27/40 (2023.01); A61L 27/50 (2023.01)

(21)(22) Application: **2022133173, 16.12.2022**(24) Effective date for property rights:
16.12.2022Registration date:
17.02.2023

Priority:

(22) Date of filing: **16.12.2022**(45) Date of publication: **17.02.2023 Bull. № 5**

Mail address:

**119991, Moskva, GSP-1, V-49, Leninskij pr-kt, 4,
NITU MISIS, otdel intellektualnoj sobstvennosti**

(72) Inventor(s):

**Senatov Fedor Svyatoslavovich (RU),
Zhironov Sergej Vladimirovich (RU),
Levin Aleksandr Aleksandrovich (RU),
Petrov Stanislav Vladimirovich (RU),
Kudan Elizaveta Valerevna (RU),
Karshieva Saida Shamilevna (RU),
Burtseva Anzhelika-Mariya Andreevna (RU),
Kovaleva Polina Aleksandrovna (RU),
Khesuani Yusef Dzhorzhevich (RU),
Mironov Vladimir Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Natsionalnyj issledovatel'skij
tehnologicheskij universitet "MISIS" (RU),
Chastnoe uchrezhdenie Laboratoriya
biotekhnicheskikh issledovanij "3D Bioprinting
Solyushens" (RU)**

(54) AURICULAR IMPLANT

(57) Abstract:

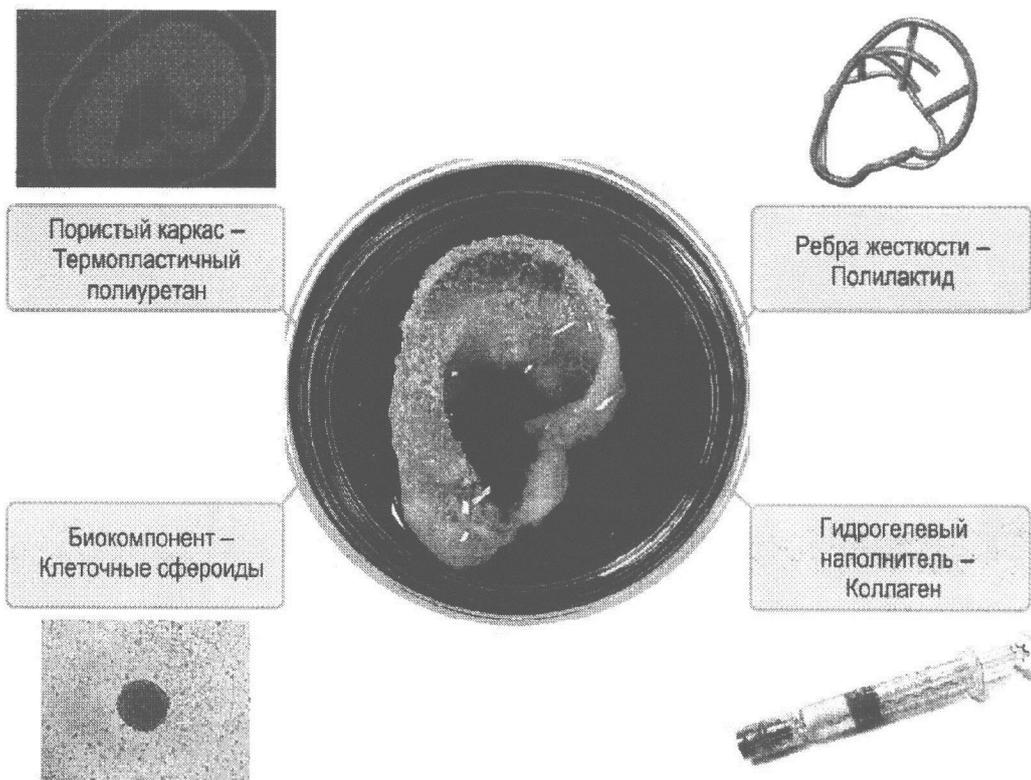
FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to plastic and reconstructive surgery, and may be used for auricular defects elimination. An auricular implant contains a polyurethane framework that replicates the auricle geometry. The framework has a gyroid structure. The inside of the framework is imprinted with stiffening ribs in the form of an ossicle, an anti-ossicle and a curl. The stiffening ribs are made

of polylactide. Collagen filled with patient's autologous cell spheroids is imprinted in the gyroid structure cells.

EFFECT: invention provides for increase the auricular implant regenerative potential and engraftment ability, while maintaining the auricle initial shape under the skin flap layers tension during implantation including improving the blood flow and increasing the implant structure rigidity.

3 cl, 10 dwg



Фиг.1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, а именно к пластической и реконструктивной хирургии, и может быть использовано для устранения дефектов ушной раковины.

5 Уровень техники

По данным ученых, пластические операции ушных раковин сегодня являются одними из самых востребованных. Причиной тому служат повреждения хряща из-за травм, ожогов, опухолей, а также врожденный дефект ушной раковины - микротия. Микротия представляет собой врожденную аномалию развития, которая характеризуется
10 частичным или полным отсутствием ушной раковины или одной из ее частей. Как правило, она сочетается с отсутствием (атрезией) наружного слухового прохода, а примерно в трети случаев - с недоразвитостью лицевой части скелета, например, нижней челюсти. Проблема воссоздания ушной раковины занимает особое место в реконструктивной хирургии, что объясняется сложностью рельефа, наличием тонкой
15 хрящевой пластинки между слоями кожи, а также особенностями прикрепления к черепу. Решить проблему можно двумя способами: с помощью так называемых аутологичных тканей или искусственных материалов.

Из уровня техники известен способ изготовления ушного имплантата на 3D принтере с использованием термопластичного полимера - в качестве наполнителя используется
20 гидрогель с эндотелиальными клетками, выделенными из пуповины человека. Имплантат имеет гироидную структуру. При этом полученный имплантат имеет козелок, противокозелок и завиток. Гироидный каркас позволяет улучшить инфильтрацию сосудов, а также интеграцию биомеханических свойств, которые расширяют применение трехмерных гидрогелей в тканевой инженерии (Lei Zhang et al. 3D direct printing of
25 mechanical and biocompatible hydrogel meta-structures. Bioactive Materials. 2022 Apr; 10: 48-55, доступно онлайн <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8637340/pdf/main.pdf>).

Недостатками указанного имплантата являются высокие риски кальцификации имплантата вследствие деградации полимера и высвобождения использованного авторами гидроксиапатита как компонента чернил. Поликапролактон является
30 пластичным полимером, что может привести к коллапсу ушной раковины при натяжении кожного лоскута. Кроме того, каркас с альгинатом может быть цитотоксичным, так как сшивающим агентом для альгината является CaCl_2 .

Кроме того, известен способ формирования 3D импланта ушной раковины, который формируют на основании КТ (компьютерной томографии) здоровой ушной раковины
35 пациента. Затем на 3D принтере печатают зеркальное отражение полученного на КТ изображения из биоразлагаемых материалов: полигликолевой кислоты (PGA), полимолочной кислоты (PLA) и поликапролактона (PCL). Полученные каркасы заселяют аутологичными хондроцитами пациента. При этом полученный имплант имеет козелок, противокозелок и завиток. Способ позволяет успешно спроектировать, изготовить и
40 воссоздать ухо пациента при помощи 3D печати (Guangdong Zhou et al. In Vitro Regeneration of Patient-specific Ear-shaped Cartilage and ... its First Clinical Application for Auricular Reconstruction. EBioMedicine. 2018 Feb; 28: 287-302, доступно онлайн <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835555/pdf/main.pdf>).

Однако конструкция имплантата, полученного данным способом, не соблюдает
45 истинную биомеханику ушной раковины, а просто демонстрирует форму. При этом мелкая пористость может препятствовать нормальному формированию кровеносных сосудов уха, которые могут достигать 1.2 мм в диаметре.

Также в уровне техники раскрыты способы биопечати каркаса ушной раковины,

включая реконструкцию ушной раковины и концепции 3D-биопечати. Созданный конструктор на основе нанофибриллированной целлюлозы и альгината, загруженный носовыми хондроцитами человека, демонстрирует стабильность формы и размера, а также повышает жизнеспособность и пролиферацию клеток во время культивирования in vitro (Martinez Avila, H., Schwarz, S., Rotter, N., & Gatenholm, P. 3D bioprinting of human chondrocyte-laden nanocellulose hydrogels for patient-specific auricular cartilage regeneration. Bioprinting, Volumes 1-2, March-June 2016, pp. 22-35, доступно онлайн <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405886616300045>).

Недостатком данного имплантата являются недостаточно изученные механические свойства. При печати сплошной конструкции из поликапролактона свойства не могут быть приближены к механическим свойствам нативного хряща.

Кроме того, известен способ получения 3D ушного имплантата посредством печати на 3D принтере с предварительным моделированием макета уха посредством КТ. При этом получают каркас, который заполняют хрящевой тканью формируя контуры ушного импланта расположенные аналогично анатомическим структурам - козелок, противокозелок. Применение данной технологии позволяет создать анатомо-функциональный имплант уха (Junlin Liao MD et al. Auricle shaping using 3D printing and autologous diced cartilage. Laryngoscope. 2019 Nov; 129 (11): 2467-2474, доступно онлайн <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM.C6850318/pdf/LARY-129-2467.pdf>).

Недостатками имплантата, полученного таким способом, является необходимость предварительного забора большого количества хрящевой ткани у пациента. Также использование небiorазлагаемого полиамида вызывало образование фиброзной кисты вокруг имплантата.

В качестве наиболее близкого аналога может быть выбран каркас имплантата уха изготовленный из полиуретана с помощью 3D-печати на основе данных компьютерной томографии (КТ) уха человека. Использовался не рассасывающийся медицинский полиуретан. Для каркасов, напечатанных на 3D-принтере, были созданы два типа микроструктуры: каркасы из пористого ПУ (ЦПУ) и непористого ПУ (НГГУ). Использование каркаса из полиуретана обеспечит форму схожую с натуральным ухом (Kim HY, et al. Fabrication and characterization of 3D-printed elastic, auricular scaffolds; A pilot study. Laryngoscope. 2019 Feb; 129 (2): 351-357. doi: 10.1002/lary.27344. Epub 2018 Sep 19.).

Недостатками указанного имплантата являются несоответствие представленных механических свойств каркасов из полиуретана таковым у нативного хряща, что также может привести к коллапсу ушной раковины при натяжении кожного лоскута. Кроме того, предлагаемый размер пор может быть недостаточен для нормального формирования кровеносных сосудов уха, которые могут достигать 1.2 мм в диаметре.

Технической проблемой, решение которой обеспечивается при осуществлении/использовании настоящего изобретения является обеспечение соответствующих нативной ушной раковине биомеханических характеристик путем комбинации ребер жесткости из полимера с высоким модулем Юнга, полилактида, и каркаса с крупной гироидной пористостью из эластичного полиуретана. Заполнение пористой конструкции коллагеном с клеточными сфероидными обеспечивает лучшую приживаемость имплантата.

Раскрытие сущности изобретения

Технический результат, обеспечиваемый настоящим изобретением при решении вышеуказанной технической проблемы, заключается в увеличении регенеративного потенциала и приживаемости имплантата ушной раковины при сохранении имплантатом исходной формы под действием силы натяжения слоев кожного лоскута во время

имплантации, в том числе за счет улучшения кровотока и увеличения жесткости конструкции имплантата.

Технический результат достигается за счет того, что имплантат ушной раковины содержит полиуретановый каркас, повторяющий геометрию ушной раковины. При этом полиуретановый каркас для обеспечения лучшего кровотока имеет гиридную структуру. Внутрь каркаса впечатаны, выполненные из полилактида, ребра жесткости в виде козелка, противокозелка и завитка, что позволяет приблизить имплантат к нативной ткани по биофизическим характеристикам. В ячейки гиридной структуры впечатан коллаген, наполненный сфероидами аутологичных клеток пациента. Внесение коллагена и сфероидов позволяет достичь более высокой плотности клеточного материала внутри имплантата, близкое к плотности нативной ткани, что увеличивает регенеративный потенциал и приживаемость имплантата. Адгезия разных полимерных слоев полилактида и полиуретана дает целостность конструкции имплантата. Нахождение ребер жесткости внутри каркаса из полиуретана делает их неотделимыми от конструкции, так как они "впечатаны" в нее. Сочетание каркаса из полиуретана, усиленного ребрами жесткости из полилактида, увеличивает жесткость конструкции имплантата, позволяя имплантату сохранять исходную форму под действием силы натяжения слоев кожного лоскута, предотвращая ее коллапс при обтягивании кожей во время имплантации. Полилактид является биорезорбируемым полимером с длительным сроком резорбции; ребра жесткости, выполненные из полилактида, значительно жестче, чем выполненные из термопластичного полиуретана (ТПУ), но не более чем на 20% жестче, чем нативная хрящевая ткань.

Предпочтительно имплантат ушной раковины выполняется индивидуальным посредством 3D-печати на основе компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) здоровой ушной раковины пациента.

Кроме того, аутологичными клетками пациента являются аутологичные хондроциты, выделенные из эластического хряща, и/или ММСК (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки), выделенные из жира, и/или пульпы зуба и/или пуповинной крови и/или ИПСК (индуцированные плюрипотентные стволовые клетки).

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен имплантат ушной раковины, указан его отдельные компоненты и материалы, из которых они выполняются.

На фиг. 2 пошагово представлен технологический процесс формирования имплантата ушной раковины. В эти этапы входят получение модели ушной раковины путем обработки КТ/МРТ изображений; построение пористого каркаса уха с аутологичными ребрами жесткости; формирование сфероидов из аутологичных клеток (хондроцитов/ММСК/ИПСК); подготовка коллагена; единовременная послойная печать имплантата.

На фиг. 3 представлена модель ушной раковины и объемное КТ изображение, на основе которого данная модель была построена.

На фиг. 4 представлена трехмерная модель ушной раковины и расположение внутри нее ребер аутологичных ребер жесткости.

На фиг. 5 представлена модель каркаса ушной раковины с гиридной пористой структурой и аутологичными ребрами жесткости.

На фиг. 6 представлен процесс формирования сфероидов.

На фиг. 7 представлен процесс послойной печати ушной раковины.

На фиг. 8 представлена схема эксперимента по исследованию физико-механических характеристик ушной раковины.

На фиг. 9 представлены профили испытаний физико-механических характеристик

ушных раковин на основе различных материалов и конструкций.

На фиг. 10 представлены результаты испытаний физико-механических характеристик ушных раковин.

Осуществление изобретения

5 Технологический процесс создания имплантата состоит из 5 этапов (фиг. 2):

1. Имплантат ушной раковины является персонализированным индивидуальным объектом, так как за основу модели взята здоровая ушная раковина пациента. Для создания индивидуальной модели используются КТ/МРТ изображения (фиг. 3). С помощью программного обеспечения ImageJ и 3D Slicer на основе КТ/МРТ снимков
10 создается трехмерная модель объекта.

2. Полученная с помощью КТ/МРТ снимков модель ушной раковины является основой для моделирования пористого ушного каркаса. С помощью программного обеспечения Autodesk Fusion 360 и/или КОМПАС-3D в модели ушной раковины были построены ребра жесткости в виде козелка, противокозелка и завитка (фиг. 4). Такая
15 конструкция позволяет приблизить имплантат к нативной ткани по биофизическим характеристикам. Для подготовки модели к печати использовалось программное обеспечение Prusa Slicer и/или Super Slicer, в котором объему модели за исключением ребер жесткости присваивалась пористая гироидная структура (фиг. 5), прочно прилегающая к ребрам жесткости для обеспечения плотного контакта. Такая структура
20 обеспечивает лучший кровоток в каркасе.

3. Для формирования сфероидов использовали аутологичные хондроциты, выделенные из эластического хряща, и/или ММСК (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки) выделенные из жира, и/или пульпы зуба и/или пуповинной крови, и/или ИПСК (индуцированные плюрипотентные стволовые клетки).

25 Клетки культивировали в среде DMEM (Gibco, США), содержащей 2 mM L-глутамин (Панэко, Россия) и 1-кратный раствор антибиотика-антимикотика (Gibco, США) с добавлением 10% (v/v) фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США) при 37°C и 5% CO₂. Для снятия клеток с подложки использовали раствор Версена (Панэко, Россия) и 0.25% раствор трипсина-ЭДТА (Gibco, США).

30 Формирование сфероидов с помощью агарозных форм проводили с использованием микро-молдов для создания агарозных форм (Microtissues, США) согласно протоколу производителя. Готовили 2%-ный раствор агарозы (Хеликон, Россия) в фосфатно-солевом буферном растворе (Gibco, США). Вносили в микро-молды для создания агарозных форм по 450 мкл расплавленной агарозы. После застывания агарозы (~4
35 мин) переворачивали микро-молды и извлекали образовавшиеся агарозные формы. Готовили суспензию клеток в культуральной среде с концентрацией 3.4 млн. кл./мл. В каждую агарозную форму, содержащую 81 ячейку, вносили по 190 мкл суспензии. Таким образом, итоговая концентрация составляла 8000 клеток на ячейку или 8000 клеток на сфероид. Агарозные формы с клетками помещали в ячейки 12-луночных планшетов,
40 содержащие культуральную среду, и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 24 ч для формирования сфероидов (фиг. 6).

4. Разведение и нейтрализацию растворов коллагена производили при температуре +4°C следующим образом: сначала шприц с культуральной средой (DMEM, 10% фетальная бычья сыворотка, 100 mM Трис-HCl) герметично соединяли со шприцем,
45 содержащим равный объем коллагена Viscol. Затем раствор коллагена тщательно смешивали с культуральной средой, в результате чего получался нейтрализованный гомогенный раствор коллагена.

5. Печать имплантата производится 4 компонентами (фиг. 1): полилактид для ребер

жесткости, полиуретан для пористого каркаса, коллаген для заполнения пор и клеточные сфероиды как биокомпонент.

Для ребер жесткости использовался полилактид (Ingeo 4032D, Natureworks LLC).

Полилактид (ПЛА), является биополимером и состоит из мономеров молочной кислоты. Полилактид известен своей биосовместимостью, хорошими механическими свойствами. Для его получения используются возобновляемые ресурсы, такие как пшеница, кукуруза и рис. Кроме того, полимер легок в обработке, а продукты его разложения также не токсичны. ПЛА совмещает в себе физические характеристики и технологичность термопласта. Термопластичные полимеры могут нагреваться и охлаждаться для изменения структуры, кристалличности и морфологии. Полилактид обладает высокими механическими свойствами. Предел прочности на растяжение находится в диапазоне от 48 до 110 МПа, а модуль упругости 3,5-3,8 МПа.

Для пористого обтекаемого каркаса использовался термопластичный полиуретан Elastollan 1170 A 10FC000.

Термопластичный полиуретан (ТПУ) - это полиуретановый эластомер, в структуре которого присутствует чередование жестких сегментов с эластичными, обладающий широким диапазоном свойств и характеристик. Физико-механические свойства термопластичного полиуретана зависят от соотношения и комбинации эластичного и жесткого сегментов в молекулярной и двухфазной структурах. Другими словами, твердая фаза отвечает за прочность, модуль упругости и твердость материала, в то время как мягкий сегмент определяет предел прочности при растяжении и эластомерную природу материала. Elastollan 1170 A - ТПУ на простых полиэфирах устойчив к гидролизу и действию микроорганизмов, биосовместим, обладает хорошей стойкостью к истиранию и высоким пределом прочности при растяжении.

Гироидные поры полимерного каркаса заполняются гелеобразным коллагеном (Вискол, ООО "Имтек", Россия). Коллаген Вискол представляет собой легкорастворимую фракцию коллагена, стерилизованную фильтрованием и полученную путем кислотной экстракции из сухожилий животных с последующей очисткой с помощью осаждения различных солей и ионообменной хроматографии. За счет природного происхождения коллаген обладает исключительной биосовместимостью и часто используется для создания клеточных конструкторов. Кроме того, преимущество коллагена Вискол состоит в том, что его можно использовать для 3D-печати и, соответственно, биопечати.

Для печати (фиг. 7) используется модифицированный FDM принтер «BiZon Prusa i3 Steel» с картезианской кинематикой. Печатающая головка характеризуется двумя жестко соединенными direct-экструдерами, подающим механизмом типа VMG с передаточным соотношением 3:1.

Принтер располагается под ламинаром в стерильных условиях, локальная температура вблизи модели от 4 до 37°C. Предварительно экструдеры принтера разогреваются до 200°C, столик разогревается до 50°C. Далее послойно производится печать сначала полилактидом, затем полиуретаном, обеспечивая впечатывание двух полимеров друг в друга. По мере формирования каркаса отдельной форсункой в него впечатывается коллаген, в который помещаются клеточные сфероиды. Полученная модель инкубируется до имплантации.

В результате указанных манипуляций формируют имплантат ушной раковины, который содержит полиуретановый каркас, повторяющий геометрию ушной раковины. При этом полиуретановый каркас для обеспечения лучшего кровотока имеет гироидную структуру. Внутри каркаса впечатаны, выполненные из полилактида, ребра жесткости в виде козелка, противокозелка и завитка, что позволяет приблизить имплантат к

нативной ткани по биофизическим характеристикам. В ячейки гироидной структуры впечатан коллаген, наполненный сфероидными аутологичными клетками пациента.

Полученный каркас имплантата ушной раковины был испытан на сопротивление мембранной деформации:

5 Для этого использовалась испытательная машина, состоящая из подвижной траверсы и неподвижной платформы (фиг. 8). На неподвижной платформе расположен кольцевой захват, в котором закрепляется мембрана, представляющая собой эластомерную латексную пленку толщиной 0.5 мм. На подвижной траверсе закреплен каркас имплантата с помощью приклеивания на цианакрилатный клей, при этом нижняя
10 поверхность каркаса должна быть расположена плоскопараллельно поверхности мембраны.

Суть испытания состоит в продавливании каркасом имплантата мембраны до заранее заданной величины перемещения траверсы, при котором каркас испытывает сжимающую деформацию, а площадь контакта мембраны и каркаса непрерывно
15 возрастает. По достижении определенной величины перемещения (глубины продавливания) производится фотографирование контура деформированной мембраны в боковой продольной проекции относительно каркаса, после чего методом фотограмметрии определяются следующие величины: площадь проекции деформированного участка, максимальная глубина деформации (фиг. 9). Испытание
20 проводится при постоянной скорости перемещения траверсы 0.5 мм/с.

В процессе эксперимента проводили сравнение физико-механических деформаций каркасов ушной раковины из различных материалов: жесткого полимера (PETG), термопластичного полиуретана, термопластичного полиуретана с ребрами жесткости из полилактида и коммерческого образца ушной раковины MEDPOR, выполненного
25 из полиэтилена, значение модуля Юнга которого ниже, чем у полилактида. Площадь контура мембраны, деформированной жестким полимером, была взята за абсолютное значение, так как при давлении на мембрану такой каркас испытывает пренебрежимо малую деформацию. Относительно абсолютного (эталонного) значения по полученным
30 данным были рассчитаны коэффициенты деформации для ушных раковин из различных материалов (фиг. 10). Каркас из ТПУ при испытаниях деформировался на 50% (коэффициент 0,5), при этом наблюдалось изменение профиля ушной раковины. Это говорит о том, что такой каркас имеет низкие физико-механические характеристики и способен терять форму под действием силы натяжения слоев кожного лоскута. При
35 этом разработанная конструкция с ребрами жесткости из ПЛА показала коэффициент деформации 0.72, и при этом сохранила профиль деформации. Такая конструкция является более биомеханически точной реконструкцией ушной раковины, в определенных участках она сохраняет эластичность, присущую нативному хрящу, и, одновременно, способна сохранять форму под действием сжимающих напряжений. Для сравнения приведено значение коэффициента деформации для коммерческого
40 аналога MEDPOR, который соответствует эталонному жесткому полимеру, а значит, не соответствует биомеханике нативной ушной раковины.

Таким образом, адгезия разных полимерных слоев полилактида и полиуретана дает целостность конструкции имплантата. Выполнение полиуретанового каркаса с гироидной структурой обеспечивает лучший кровоток. Нахождение ребер жесткости
45 внутри каркаса из полиуретана делает их неотделимыми от конструкции, так как они "впечатаны" в нее. Сочетание каркаса из полиуретана, усиленного ребрами жесткости из полилактида, увеличивает жесткость конструкции имплантата, позволяя имплантату сохранять исходную форму под действием силы натяжения слоев кожного лоскута,

предотвращая ее коллапс при обтягивании кожей во время имплантации. Полилактид является биорезорбируемым полимером с длительным сроком резорбции; ребра жесткости, выполненные из полилактида, значительно жестче, чем выполненные из термопластичного полиуретана (ТПУ), но не более чем на 20% жестче, чем нативная хрящевая ткань. Внесение коллагена и сфероидов позволяет достичь более высокой плотности клеточного материала внутри имплантата, близкое к плотности нативной ткани, что увеличивает регенеративный потенциал и приживаемость имплантата.

(57) Формула изобретения

1. Имплантат ушной раковины, отличающийся тем, что содержит полиуретановый каркас, имеющий гиридную структуру и повторяющий геометрию ушной раковины, с впечатанными внутрь каркаса ребрами жесткости в виде козелка, противокозелка и завитка, выполненными из полилактида, при этом в ячейки гиридной структуры впечатан коллаген, наполненный сфероидами аутологичных клеток пациента.

2. Имплантат по п. 1, характеризующийся тем, что выполнен индивидуальным посредством 3D-печати на основе КТ или МРТ здоровой ушной раковины пациента.

3. Имплантат по п. 1 или 2, в котором клетками являются аутологичные хондроциты, выделенные из эластического хряща, и/или мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), выделенные из жира, и/или пульпы зуба, и/или пуповинной крови, и/или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК).

25

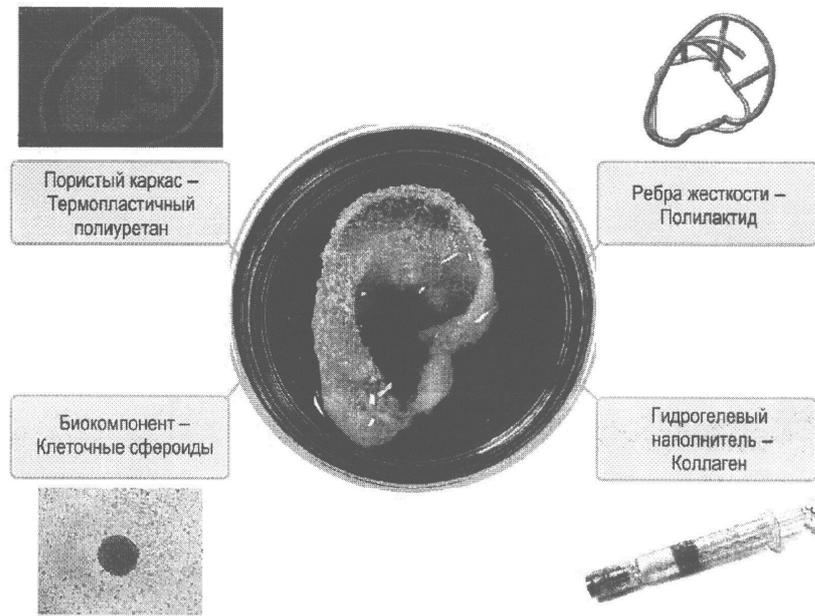
30

35

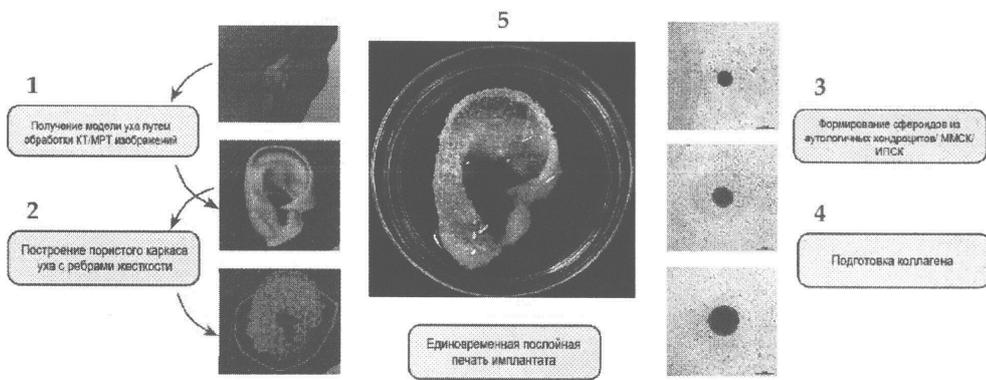
40

45

1



Фиг.1

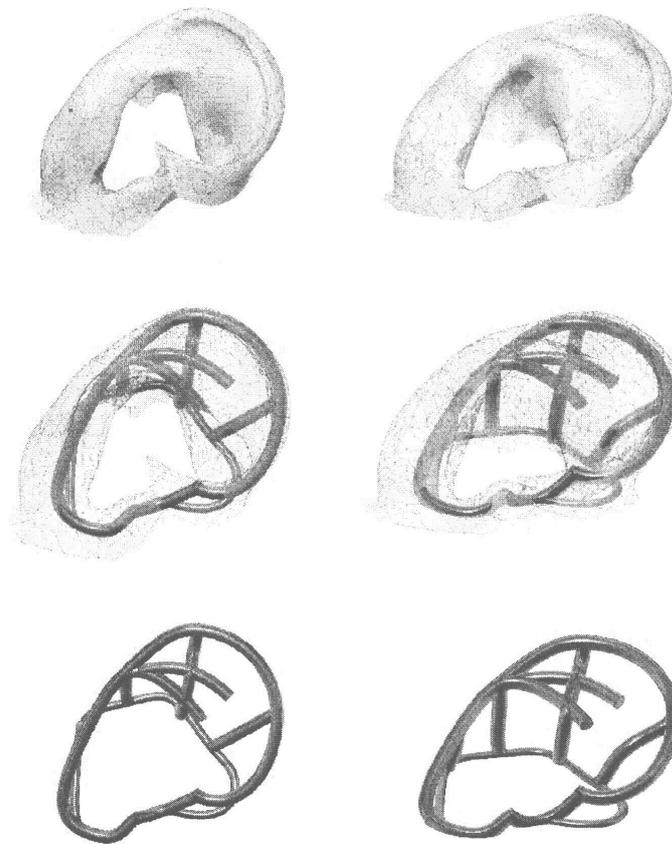


Фиг.2

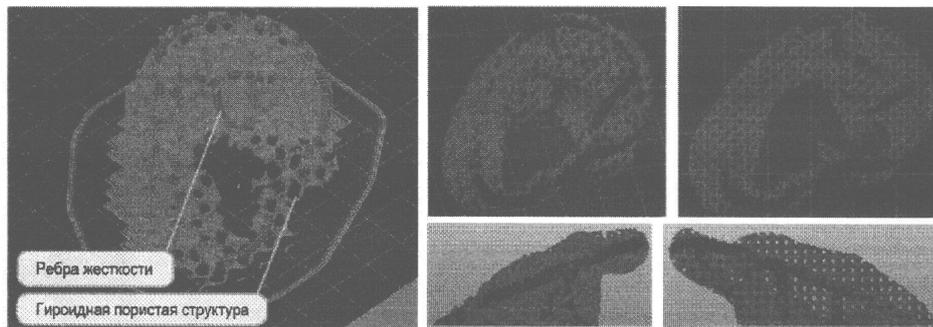
2



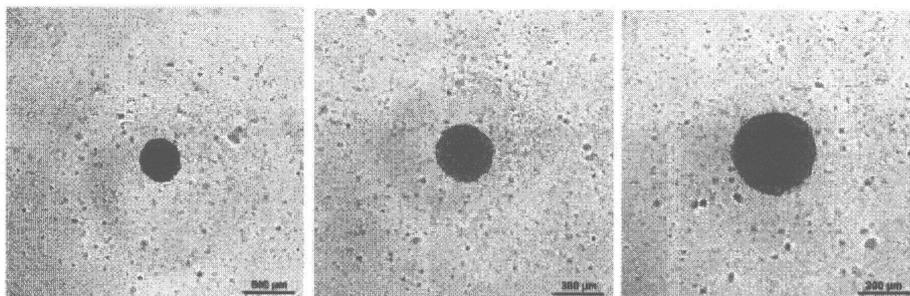
Фиг.3



Фиг.4

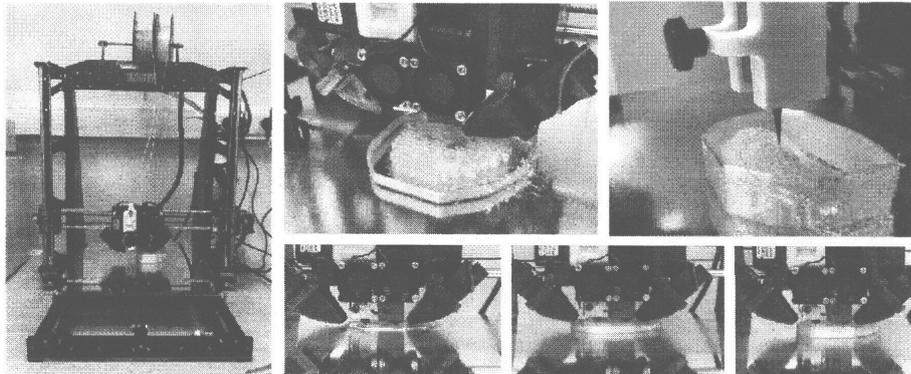


Фиг.5



Фиг.6

1 Внешний вид 3D-принтера 2 Печать полимерного каркаса 3 Печать коллагена со сфероидами

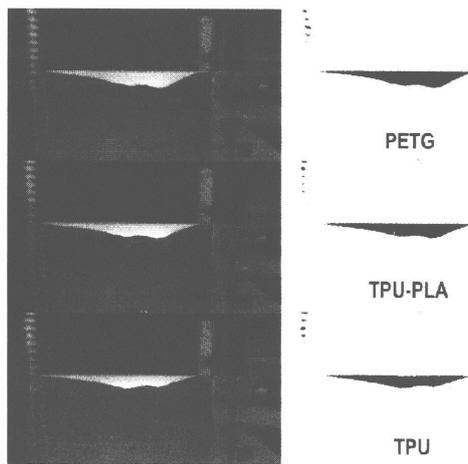


Послойная печать двумя экструдерами

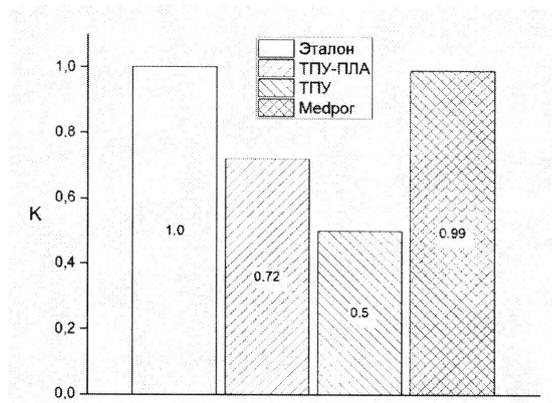
Фиг.7



Фиг.8



Фиг.9



Фиг.10