

## Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

### «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»

по этапу № 2

Номер Соглашения Электронного бюджета: 075-02-2018-1023, Внутренний номер соглашения 14.610.21.0012

Тема: «Разработка технологии производства, хранения и применения биомедицинских клеточных продуктов для лечения ран»

Приоритетное направление: Индустрия наносистем (ИН)

Критическая технология: Клеточные технологии

Период выполнения: 03.10.2017 - 30.06.2020

Плановое финансирование проекта: 375.00 млн. руб.

Бюджетные средства 250.00 млн. руб.,

Внебюджетные средства 125.00 млн. руб.

Получатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

Индустриальный партнер: Закрытое акционерное общество "Акрус"

Ключевые слова: биомедицинские клеточные продукты, кожа, регенеративная медицина, ожоги, раны, тканевая инженерия, клеточные технологии, криобанк, биобанк

#### 1. Цель проекта

1. Обширные поражения кожных покровов представляют значительную опасность для здоровья и жизни пациента. Наиболее распространенными причинами таких повреждений являются ожоги, ишемические и метаболические нарушения, хирургические раны. Эффективность имеющихся разнообразных ранозаживляющих средств несравнима с эффективностью применения живой донорской кожи. Реализуемый проект направлен на решение задачи разработки клеточных продуктов для лечения ран, в том числе ожогов, язв и других дефектов кожи и соединительной ткани и строительства в дальнейшем современного предприятия по промышленному выпуску разработанных продуктов.
2. Цель проекта - разработка технологии производства, хранения и применения биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе культивируемых клеток человека для последующего внедрения в клиническую практику с целью лечения ран, в том числе ожогов, язв и других дефектов кожи и соединительной ткани.

#### 2. Основные результаты проекта

На первом этапе выполнения работ получены следующие результаты:

1. Проведен аналитический обзор научно-технической, нормативной, методической литературы, затрагивающей проблемы производства, хранения и применения биомедицинских клеточных продуктов для лечения ран, который подтвердил актуальность выбранного направления исследований, а также новизну предлагаемых подходов и методов решения поставленных задач.
  - 1.1. Выбран тип носителей для биологического эквивалента кожи (далее – БЭК) и дермального эквивалента кожи (далее - ДЭК). В качестве носителя выбран материал гистоеквивалент биопластический, имеющий в качестве основных компонентов гиалуроновую кислоту и коллаген.
  2. Разработаны проекты Спецификаций БЭК и ДЭК в части предварительного выбора состава и структуры биомедицинских клеточных продуктов (далее – БМКП). В Спецификации отражены количественный и качественный состав продуктов, их назначение, показания к применению в соответствии с требованиями Приказа от 19 января 2017 года N 14н «Об утверждении формы спецификации на биомедицинский клеточный продукт».
  3. Разработаны проекты лабораторных регламентов изготовления экспериментальных образцов БЭК и ДЭК, в части процесса изготовления и контроля качества БЭК и ДЭК. Описаны способы изготовления экспериментальных образцов, перечислены материалы, реактивы и аппаратное обеспечение для их изготовления и контроля.
  4. Разработана программа доклинических исследований БЭК и ДЭК. Программа включает в себя планы доклинических исследований на острую и хроническую токсичность, онкогенность, специфическую активность. С целью осуществления контроля качества образцов БМКП, передаваемых на доклинические исследования, разработана лабораторная «Методика по

оценке качества готового БМКП для доклинических исследований», регламентирующая выполнение работ, направленных на исследование подлинности, жизнеспособности, стерильности и активности поступивших готовых БМКП. Для изучения фармакологической активности БЭК и ДЭК разработана модель полнослойной шинированной раны мыши, максимально приближенная к моделированию глубокого длительно незаживающего дефекта кожи у человека.

5. Нароботаны клеточные компоненты для изготовления экспериментальных образцов БЭК и ДЭК для доклинических исследований.

6. Проведены патентные исследования по части патентного поиска и определения уровня техники в соответствии с ГОСТ Р 15.011-96. В ходе проведения патентного исследования был обработан информационный массив объеме более одной тысячи патентных, научно-технических и конъюнктурных публикаций, из них для дальнейшего анализа отобраны 18 научно-технических и 126 патентных публикаций, которые наиболее полно отражают уровень техники и тенденции развития клеточных технологий в исследуемой области техники. При анализе предшествующего уровня техники установлено, что на дату проведения патентного поиска в уровне техники отсутствуют сведения о технических решениях, совпадающих в существенных признаках с объектами разработок по ПНИЭР. В связи с чем, на дату проведения поиска можно сделать предварительный вывод о патентоспособности и патентной чистоте создаваемых разработок по ПНИЭР. Основные принципы, заложенные в разрабатываемые технологии получения, хранения и применения БМКП для лечения ран, конкурентоспособны относительно разработанных в мире аналогичных клеточных продуктов и лучших на данный момент коммерчески доступных биоинженерных эквивалентов кожи.

На втором этапе выполнения работ получены следующие результаты:

1. В соответствии с лабораторным регламентом изготовлены экспериментальные образцы БЭК и ДЭК в количестве достаточном для проведения доклинических исследований и контроля качества;

2. Проведены доклинические исследования БЭК и ДЭК. Исследование специфической фармакологической активности (эффективности) БЭК и ДЭК на моделях термического ожога и длительно незаживающей раны соответственно, у животных двух видов, показали, что БМКП - БЭК и ДЭК, обладают регенеративной способностью при лечении ожоговых ран и длительно незаживающих ран соответственно, более эффективной, чем применение для лечения ожогов только носителя – медицинского изделия. Полученные результаты исследования острой токсичности, хронической токсичности, местной токсичности, иммуногенности и иммунотоксичности, онкогенности и туморогенности БЭК и ДЭК подтверждают их безопасность для клинического применения;

3. С целью исследования особенностей клинического применения БЭК и ДЭК, выбора показаний для их применения, оптимальной методики применения, методов и критериев оценки их эффективности для последующего проведения ограниченных (1-2 совмещенная фаза) клинических исследований проводилось исследование клинического применения зарегистрированных аналогов (препаратов сравнения) для лечения ожоговых и длительно незаживающих ран. На основании полученных данных были разработаны предложения по показаниям для применения, методике применения, методам и критериям оценки эффективности применения БЭК и ДЭК в лечении ожоговых и длительно незаживающих ране для последующего включения в клинические исследования.

4. Проведены патентные исследования по части определения патентоспособности, патентной чистоты и конкурентоспособности разрабатываемой технологии в соответствии с ГОСТ Р 15.011-96. Были выявлены и отобраны для детального анализа патентные документы, соответствующих задачам патентных исследований (ПИ). В результате сопоставительного анализа объектов разработок с выявленными соответствующими аналогами (прототипами) были определены совокупности существенных признаков, позволяющие обеспечить их правовую охрану. Из них 9 инновационных решений квалифицируются как изобретения и их патентно-правовая охрана целесообразна. В результате проведенных исследований на патентную чистоту установлено, что в настоящее время отсутствуют патенты и свидетельства исключительного права, которые могут препятствовать применению разработанных объектов на территории РФ. В связи с чем, разработанные БМКП (БЭК и ДЭК), технологии их производства и медицинского применения обладают патентной чистотой в отношении РФ на дату 31.12.2018 г. По результатам проведенных патентных исследований и поисково-исследовательских работ этапа были оформлены и зарегистрированы охранные документы: ноу-хау (секрет производства) и заявки на патенты;

5. По результатам проведенных доклинических исследований были разработаны Спецификации на опытно-промышленные серии БЭК и ДЭК. Были уточнены методы оценки качества готового БМКП;

6. В рамках подготовки к проведению клинических исследований для БЭК и ДЭК были разработаны проекты Протоколов совмещенных клинических исследований 1-2 фазы, которые являются основными документом, регламентирующими ход исследований;

7. Разработано техническое задание на создание комплекса опытно-промышленного производства для изготовления опытно-промышленных серий БЭК и ДЭК с биобанком;

8. Разработаны проекты регламентов производства БЭК и ДЭК;

9. Разработана аппаратурная схемы опытно-промышленного производства БЭК и ДЭК;

10. Разработаны проекты досье на БЭК и ДЭК для подачи заявлений на государственную регистрацию БЭК и ДЭК, содержащие следующие документы:

- о Проект заявления о государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта;
- о Проект спецификации на биомедицинский клеточный продукт;
- о Проект нормативной документации на биомедицинский клеточный продукт;
- о Проекты макетов первичной упаковки и вторичной упаковки биомедицинского клеточного продукта;
- о Отчет о проведенном доклиническом исследовании биомедицинского клеточного продукта;
- о Проект протокола клинического исследования биомедицинского клеточного продукта;
- о Проект регламента производства биомедицинского клеточного продукта;
- о Проект информационного листка пациента;
- о Проект инструкции по применению биомедицинского клеточного продукта.

11. Разработана КД на экспериментальную установку по обработке технологий хранения БЭК и ДЭК;

12. Разработана проектная и рабочая документация на создание комплекса опытно-промышленного производства БЭК и ДЭК, в т.ч. биобанка (работа выполнена индустриальным партнером за счет собственных средств из внебюджетных источников);

13. Разработан перечень необходимого оборудования для комплекса опытно-промышленного производства для выпуска опытно-промышленных серий БЭК и ДЭК (работа выполнена индустриальным партнером за счет собственных средств из

внебюджетных источников);

14. Закуплена часть оборудования (1 очередь) для оснащения комплекса опытно-промышленного производства БЭК и ДЭК (работа выполнена индустриальным партнером за счет собственных средств из внебюджетных источников).

Оценка основных характеристик полученных результатов будет произведена на третьем этапе работ по проекту.

### **3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки**

На втором этапе выполнения работ получены следующие результаты интеллектуальной деятельности (РИД):

1. Изобретение, заявка №2018147061 от 27.12.2018 г., "Способ обогащения культуры кератиноцитов человека стволовыми клетками эпидермиса", РФ
2. Изобретение, заявка №2018147063 от 27.12.2018 г., "Способ моделирования длительно незаживающих ран для оценки ранозаживляющего действия биомедицинских клеточных продуктов", РФ
3. Ноу-хау, приказ №130 от 29.12.2018 г., "Обработка материала биопластического G-derm или другого носителя аналогичного по составу, используемого в качестве носителя клеток с целью повышения его адгезивных свойств", РФ
4. Ноу-хау, приказ №131 от 29.12.2018 г., "Специальная клеточная линия кератиноцитов для создания биомедицинского клеточного продукта - биологического эквивалента кожи (БЭК)", РФ

### **4. Назначение и область применения результатов проекта**

В результате решения поставленных в проекте задач предполагается разработать два биомедицинских клеточных продукта для применения в клинической медицине, и в последующем, после завершения клинических исследований и получения Регистрационных удостоверений на разработанные продукты, организовать их промышленное производство и хранения в построенном опытно-промышленном производственном комплексе, а также создать систему реализации и продвижения продуктов на рынке.

Показаниями к применению разрабатываемых БМКП являются длительно незаживающие раны, ишемические и диабетические трофические язвы, ожоги. Модифицированный продукт в дальнейшем предполагается использовать для реконструкции конечных отделов уретры, закрытия свищей, пластики мочевого пузыря, грыж и т.д.

### **5. Эффекты от внедрения результатов проекта**

Реализация проекта позволит достичь важных медицинских и социально-экономических эффектов, в частности:

1. Снизить смертность пациентов с обширными ожоговыми поражениями, что позволит сохранять ежегодно жизнь 2,5-3 тыс. пациентов, в том числе детей
2. Снизить риск развития вторичных инфекций у пациентов с ожогами и трофическими язвами
3. Снизить экономический ущерб от потерь трудоспособного населения
4. Снизить уровень инвалидизации и ускорить социальную реабилитацию пациентов с ожоговыми, трофическими поражениями
5. Снизить экономические затраты на лечение пациентов с ожоговыми и трофическими поражениями в стационаре (за счет ускорения заживления повреждений)
6. Повысить качество жизни пациентов с хроническими язвами
7. Увеличить число высококвалифицированных рабочих мест
8. Разработать и запустить в перспективе на созданной промышленной инфраструктуре производство новых БМКП (в том числе на условиях контрактного производства) для лечения ранее неизлечимых заболеваний
9. Обеспечить соответствие уровню развитых стран в новейших медицинских технологиях

### **6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта**

После завершения клинических исследований и получения Регистрационных удостоверений на разработанные БМКП, на основе разработанных в процессе ПНИЭР технологий и опытно-промышленных регламентов предполагается организация промышленного производства БЭК и ДЭК индустриальным партнером проекта (ЗАО Акрус), а также создание системы реализации и продвижения продуктов на рынке.

На базе созданных в процессе ПНИЭР клеточных технологий и построенного промышленного производства в дальнейшем предполагается разработать линейку БМКП для реконструкции конечных отделов уретры, закрытия свищей, пластики мочевого пузыря, грыж и т.д.

### **7. Наличие соисполнителей**

В качестве соисполнителей по настоящему проекту на весь период проведения ПНИЭР привлечены:

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова", Биологический факультет
2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский

исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ранее назывался Федеральное государственное бюджетное учреждение "Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр" Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

\_\_\_\_\_  
Директор  
(должность)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
Васильев А.В.  
(фамилия, имя, отчество)

**Руководитель работ по проекту**

\_\_\_\_\_  
Директор  
(должность)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
Васильев А.В.  
(фамилия, имя, отчество)

**М.П.**