ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ БАЗА ДЛЯ РАЗВИТИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ РЕШЕНИЙ В ЗНТЦ HIGH-TECHNOLOGY BASE FOR DEVELOPMENT OF BIOMEDICAL SOLUTIONS IN ZNTC

Д.Гудилин / dug@list.ru
D.Gudilin

В 2013 году в Зеленоградском нанотехнологическом центре (ЗНТЦ) была создана аналитическая лаборатория, на базе которой выполняются разработки инновационных материалов, технологий и оборудования для биомедицинских приложений. Это позволило ЗНТЦ эффективно развивать новое перспективное направление и успешно коммерциализировать прикладные исследования в области медицины и биотехнологий.

In 2013 the Zelenograd Nanotechnology Centre (ZNTC) established an analytical laboratory in the premises of which innovative materials, technologies and equipment for biomedical applications are developed. This makes it possible for ZNTC to effectively promote a new promising area and successfully commercialise the applied research in the fields of medicine and biotechnology.

Аналитическая лаборатория ЗНТЦ оснащена комплексом современного оборудования, который позволяет изучать морфологию и внутреннее строение объектов на микро- и наноуровнях. Для исследований используются современные высокоразрешающие методы, позволяющие получать достоверную информацию об элементном и фазовом составе, морфологических и кристаллографических особенностях наноструктур. Помимо этого, имеется весь необходимый комплекс оборудования для опытного производства медицинских изделий.

Лаборатория входит в систему Центров коллективного пользования и используется не только проектными компаниями ЗНТЦ, но и предоставляет исследовательские услуги сторонним организациям.

ОБОРУДОВАНИЕ

Основными инструментами для изучения характеристик наноразмерных объектов в лаборатории являются сканирующие зондовые микроскопы (СЗМ) Certus Optic I производства российской компании "Нано Скан Технология" и Cypher ES компании Asylum Research (США). Сотрудники лаборатории имеют большой опыт по исследованию биологических клеток, молекул полимеров, наночастиц, тонкопленочных покрытий, полупроводников, диэлектриков

и пьезоэлектриков, а также других объектов и материалов.

Certus Optic I – СЗМ, совмещенный с оптическим инвертированным микроскопом Olympus IX71. Такая интеграция, с одной стороны, облегчает поиск объекта исследования на поверхности образца, с другой – дает возможность изучать поверхность за пределами разрешающей способности оптических систем. Сканирующее основание позволяет позиционировать объект исследований с точностью до нескольких долей нанометра, а сканирующая головка обеспечивает точную установку зонда над выбранным участком. В ходе исследования образец может перемещаться как сканирующим основанием, так и сканирующей головкой, причем и головка, и основание построены по принципу плоскопараллельных сканеров, что исключает искажения, характерные для систем на пьезотрубках.

СЗМ Cypher в расширенной конфигурации ES (Environmental Scanner) позволяет реализовывать широкий спектр методик сканирующей зондовой микроскопии в жидкостях и газах при контролируемых условиях с разрешением вплоть до атомарного. СЗМ укомплектован герметичной ячейкой с держателями кантилевера и образца, в которую могут вводиться жидкости и газы, в том числе агрессивные – органические растворители, кислоты, щелочи – под давлением до 34,5 кПа. Предусмотрена возможность работы с микрока-

плей. Для обмена газов и жидкостей предусмотрено несколько портов. Интегрированный контроль температуры способствует стабилизации условий измерения.

Certus Optic I и Cypher ES могут работать в режимах атомно-силовой микроскопии, нанолитографии, туннельной микроскопии, включая ряд специальных возможностей, например атомно-силового исследования кантилевером с повышенной жесткостью при частоте до 5 МГц для получения изображений высокой точности в Cypher ES.

СИСТЕМА ТРЕХМЕРНОГО АЭРОЗОЛЬНОГО НАПЫЛЕНИЯ

Одним из перспективных проектов, реализуемых в ЗНТЦ с использованием возможностей лаборатории, является разработка системы трехмерного аэрозольного напыления покрытий на различные материалы и объекты. Трехмерное аэрозольное напыление – универсальная технология, которая может применяться как для формирования тонких пленок, так и для получения покрытий большой толщины. По сравнению с вакуумным распылением обеспечиваются следующие преимущества:

- возможность напыления неметаллических материалов, например, биосовместимых полимеров и фоторезистов;
- возможность нанесения покрытия на объекты и области большой площади;

Роман Морозов, исполнительный директор компании "НАОБИС"

Roman Morozov, executive director at NEOBIS

The ZNTC analytical laboratory is equipped with the up-to-date equipment that allows us to study the morphology and internal structure of the objects at the micro- and nanoscale levels. For research, modern high-resolution methods are used to get reliable information on the elemental and phase composition, morphological and crystallographic features of nanostructures. In addition, there is all the necessary equipment for the pilot production of medical devices.

The laboratory is part of a system of common use centres and is not only used by ZNTC's portfolio companies but also provides research services to third parties.

MACHINES AND EQUIPMENT

The main tools for the study of the characteristics of nanoscale items in the laboratory are the scanning probe microscopes (SPM) Certus Optic I made by the Russian company Nano Scan Technology and Cypher ES of Asylum Research (USA). The laboratory staff have gained extensive experience in the study of biological cells, polymer molecules, nanoparticles, thin film coatings, semiconductors, dielectrics and piezoelectrics as well as other items and materials.

Certus Optic U is a scanning probe microscope (SPM) combined with the optical inverted microscope Olympus IX71. On the

one hand, such integration facilitates the search for the research object on the sample surface; on the other, it makes it possible to study the surface beyond the resolving power of optical systems. The scanning base allows you to position a research object within a few fractions of a nanometre, and a scanning head allows accurate adjustment of the probe over the selected area. During the research a sample can be moved by a scanning base and a scanning head, both the head and base being constructed by the principle of parallel plate scanners thus eliminating the distortion typical of the piezo-tube systems.

Certus Optic I, сканирующий зондовый микроскоп, совмещенный с оптическим инвертированным микроскопом
Certus Optic I, a scanning probe microscope combined with inverted optical microscope

- возможность перемещения обрабатываемого объекта в процессе напыления по двум координатам;
- использование простых технологических режимов (не требуются вакуум и высокие температуры);
- низкая стоимость оборудования.

Технология может применяться в микроэлектронике, производстве медицинских изделий, других областях для нанесения функциональных, защитных и декоративных покрытий. В частности, в микроэлектронике трехмерное аэрозольное напыление перспективно для нанесения фоторезиста на кремниевые пластины, так как по сравнению с другими технологиями обеспечивает более равномерную структуру поверхности, отсутствие краевых дефектов, эффективное достижение необходимой толщины слоя, возможность формирования равномерных покрытий на объектах со сложным рельефом, например на МЭМС-структурах.

В настоящее время стартап-компания "НИОБИС" (Наноинженерия органических и биологических интегрируемых систем) разрабатывает в ЗНТЦ первую российскую опытно-промышленную установку для трехмерного аэрозольного напыления. Технология была успешно отработана на лабораторном прототипе Rainbow 2, созданном на базе 3D-принтера.

Новая установка позволит получать пленки, характеризующиеся высокой прочностью, равномерной толщиной и хорошей адгезией к подложке, на полупроводниковых пластинах, полимерных материалах, объектах сложной формы.

The SPM Cypher in the expanded ES (Environmental Scanner) configuration allows you to implement a wide range of scanning probe microscopy methods in liquids and gases under controlled conditions with a resolution down to the atomic. The SPM is equipped with a sealed cell including cantilever and sample holders, in which liquids and gases including the aggressive and organic solvents, acids and alkalis pressurised to 34.5 kPa can be administered. It is possible to work with the microdroplet. There are several ports for the exchange of gases and liquids. Integrated

temperature control helps stabilise the measurement conditions.

Certus Optic U and Cypher ES can operate in the atomic force microscopy, nanolithography and tunnelling microscopy modes including a number of special features, e.g. the atomic force cantilever research with increased stiffness at a frequency of 5 MHz for high precision imaging in Cypher ES.

THE THREE-DIMENSIONAL AEROSOL DEPOSITION SYSTEM

One of the promising projects implemented in ZNTC using the laboratory capabilities is aimed

at developing the three-dimensional aerosol spray coating system for various materials and objects. Three-dimensional aerosol spraying is a versatile technology that can be used for creating thin films and obtaining thick coatings. Compared with a vacuum sputtering, the following advantages can be offered:

- depositing non-metallic materials such as biocompatible polymers and photoresists;
- application of coating to objects and large areas;
- movement of the workpiece during spraying in two coordinates;

Сканирующий зондовый микроскоп Cypher ES
Cypher ES scanning probe microscope

Технология позволяет наносить как растворы, так и дисперсии. Предусмотрено два варианта распылительной головки: с обычной и игольчатой форсункой. Специалистами "НИОБИС" разработана система, которая позволяет уменьшить минимальный диаметр капель с 20 мкм до 1 мкм (в настоящее время она проходит патентование). Применение нагреваемого вакуумного прижимного столика в сочетании с верхним нагревом обеспечивает практически мгновенное высыхание пленки, что важно, например, при нанесе-

Rainbow 2, лабораторный прототип системы трехмерного аэрозольного напыления
Rainbow 2, a laboratory prototype of the three-dimensional aerosol spraying system

нии фоторезиста, так как исключается деформация подложки и сокращается время получения многослойных покрытий.

- use of simple technological modes (it does not require vacuum or high temperatures);
- low cost of equipment.

The technology can be applied in microelectronics, manufacture of medical devices and other areas for the application of functional, protective and decorative coatings. In particular, in microelectronics dimensional aerosol spraying has a potential for applying a photoresist on silicon wafers because in comparison with other technologies it provides a more uniform surface structure, absence of edge defects, effectively reaching the desired thickness,

the ability to create uniform coatings on items with a challenging surface pattern, e.g. on the MEMS structures.

Currently, the start-up company NEOBIS (Nanoengineering of Organic and Biological Integrated Systems) develops the first Russian pilot three-dimensional aerosol spray plant in ZNTC. The technology has been successfully tested with the laboratory prototype Rainbow 2 created on the basis of 3D-printers.

The new unit will allow obtaining films characterised by high strength, uniform thickness and good adhesion to the substrate,

on semiconductor wafers, polymeric materials and items of a complex shape. The technology allows you to apply both solutions and dispersions. There are two versions of the spray head, with a conventional needle and a pintle nozzle. NEOBIS professionals have developed a system that allows you to reduce the minimum droplet diameter from 20 μm to 1 μm (currently it passes patenting). Due to the use of the heated vacuum clamping table in combination with upper heating, film can be dried almost instantly which is important, for example, when photoresist is

Разработчик системы трехмерного аэрозольного напыления
Developer of the three-dimensional aerosol spraying system

При конструировании оборудования используется 3D-печать на принтере PICASO
3D printer PICASO is used in the design of equipment

Установка будет управляться с персонального компьютера с возможностью регулировки около 30 параметров процесса, включая характеристики раствора, параметры перемещения головки и столика, параметры распыления, давления, нагрева и др. Это позволит подбирать оптимальные режимы обработки для разных материалов. Оборудование характеризуется простотой обслуживания и эксплуатации, единственное требова-

ние – размещение в химическом шкафе или ламинарном боксе для защиты оператора от используемого раствора.

"Разрабатываемая установка предназначена для лабораторных исследований, опытно-конструкторских разработок, мелкосерийного производства, – рассказывает исполнительный директор компании "НИОБИС" Роман Морозов. – Основные конкурентные преимущества по сравнению

applied, as the substrate deformation is ruled out and the multilayer coating production time is reduced.

The plant will be operated from a PC with the ability to adjust about 30 process parameters including the solution characteristics and the parameters of movement of the head table, the parameters of spraying, pressure, heating etc. This will make it possible to select optimal treatment modes for various materials. The equipment can be characterised by ease of maintenance and operation, it is only necessary that it should be placed in a chemical

cabinet or a laminar flow unit to protect the operator from the solution used.

"The developed plant is intended for laboratory research, experimental development and small-scale production", Roman Morozov, executive director at NEOBIS said. "The key competitive advantages over foreign counterparts include the significantly lower cost while demonstrating at least no worse performance as well as short delivery times, which is very important for the entities implementing projects in the framework of grants and various state programmes".

ADHESIVE HOMEOSTATIC CELLULAR SCAFFOLD FOR THE ACCELERATED TISSUE REGENERATION

The three-dimensional aerosol spray technology has successfully passed the practical test in several ZNTC projects, in particular in creating an adhesive homeostatic scaffold for the accelerated tissue regeneration.

Scaffold is an absorbent hemostatic agent that is used to seal wounds during the surgical operations involving lungs, liver and other organs. In addition to hemostasis, it should eventually be resorbed (dissolved) in the body,

с зарубежными аналогами – значительно меньшая стоимость при как минимум не худших эксплуатационных характеристиках, а также короткие сроки поставки, что очень важно для организаций, выполняющих проекты в рамках грантов и различных государственных программ".

АДГЕЗИВНЫЙ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЙ КЛЕТочный КАРКАС ДЛЯ УСКОРЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНИ

Технология трехмерного аэрозольного напыления успешно прошла практическую проверку в нескольких проектах ЗНТЦ, в частности, при создании адгезивного гомеостатического клеточного каркаса для ускоренной регенерации ткани.

Клеточный каркас является абсорбирующим гемостатическим средством, которое применяется для герметизации раны при проведении хирургических операций легких, печени и других органов. Помимо гемостаза, он должен со временем резорбироваться (растворяться) в организме, а в идеале – также ускорять регенерацию тканей. Разработанный в ЗНТЦ гомеостатический клеточный каркас обладает всеми перечисленными свойствами.

В процессе реализации проекта разработан уникальный технологический процесс, основанный на взаимодействии наночастиц и послойном нанесении дисперсий. Для предотвращения разрушения наноструктуры биополимеров используются только водные дисперсии (специалистами ЗНТЦ оформлены заявки на российский

Адгезивный гомеостатический клеточный каркас для ускоренной регенерации ткани "Рекупецит"

Recupera, adhesive homeostatic cellular scaffold for accelerated tissue regeneration

and ideally accelerate the regeneration of tissues. The homeostatic scaffold designed in ZNTC has all the above properties.

During the project implementation a unique process based on the interaction of nanoparticles and dispersion layering is developed. To prevent the destruction of the nanostructure of biopolymers only aqueous dispersions (ZNTC experts have executed applications for the Russian and international patents for the methods of preparing stable aqueous dispersions of biopolymers, such as collagen and chitosan) are used. Scaffold has

a five-layer structure, and each layer of material is designed for a special function. On the outer layers the aerosol spraying method is used to create hemostatic and anti-adhesive coatings, the former has a good adhesion to the tissues of the body, and the latter prevents their fusion with each other.

"During the development, we took into account the fact that the cells interact effectively with only those objects that are significantly smaller than them; thus we should talk about nanoscale structures", R.Morozov noted. "The functional layers of the

homeostatic scaffold contain the nanoscale fibres of collagen and chitosan; so unlike its foreign counterpart, our product cannot only be used to stop bleeding and resorbs in the body but also accelerates the tissue regeneration".

For the homeostatic scaffold produced is special inner packaging of a biocompatible plastic, which protects the outer nanostructured hemostatic layer from interaction with the packaging film and mechanical damage. All the major work designed to study biopolymers and obtain products prototypes is carried out in the analytical laboratory of ZNTC.

Оборудование для подготовки нанодисперсных растворов биополимеров

Equipment for the preparation of nano-dispersed biopolymer solutions

и международный патенты на методы получения стабильных водных дисперсий биополимеров, в частности, коллагена и хитозана). Клеточный каркас имеет пятислойную структуру, и каждый слой материала выполняет особую функцию. На внешних слоях методом аэрозольного напыления формируются кровоостанавливающее и антиагезионное покрытия: первое имеет хорошую адгезию к тканям организма, второе предотвращает их срастание друг с другом.

"В процессе разработки мы учитывали тот факт, что клетки эффективно взаимодействуют только с теми объектами, которые на порядки меньше их, то есть речь должна идти о наноразмерных структурах, – отметил Р.Морозов. – Функциональные

слои гомеостатического клеточного каркаса содержат наноразмерные волокна коллагена и хитозана, поэтому, в отличие от зарубежного аналога, наше изделие не только останавливает кровотечение и резорбирует в организме, но и ускоряет регенерацию ткани".

Для гомеостатического клеточного каркаса изготовлена специальная внутренняя упаковка из биосовместимого пластика, которая предохраняет внешний наноструктурированный кровоостанавливающий слой от взаимодействия с упаковочной пленкой и механических повреждений. Все основные работы по исследованию биополимеров и выпуску опытных экземпляров изделия проведены в аналитической лаборатории ЗНТЦ.

Партнерами проекта, который поддержан Минпромторгом РФ, являются Самарский государственный медицинский университет, где проводились исследования на животных, а также НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН (Москва), выполнивший исследования на клетках.

В настоящее время адгезивный гомеостатический клеточный каркас для ускоренной регенерации ткани проходит процедуру регистрации, после чего будет налажено опытное производство.

Разработки для медицины и биологии стали одним из главных направлений работы ЗНТЦ, опровергая устоявшийся тезис, что Зеленоград – город исключительно микроэлектронной промышленности. Впрочем, в производстве современных медицинских изделий все более широко применяются технологии, родственные используемым в электронике, а новая медицинская техника немыслима без последних достижений полупроводниковой отрасли.

The partners of the project, which is supported by the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation, are the Samara State Medical University conducting animal studies and the Ivanovsky Research Institute of Virology of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow) performing the research on cells.

Currently, the adhesive homeostatic scaffold for the accelerated tissue regeneration undergoes registration, after which pilot production will be set up.

ZNTC puts major emphasis on the developments for medicine and biology thus refuting the established thesis that Zelenograd

is the city focusing only on the microelectronics industry. However, in the production of modern health care products the technologies, which are related to those used in electronics, are being more widely used; the new medical equipment is inconceivable without the latest achievements of the semiconductor industry.