ИМПОРТОЗАМЕЩАЮЩЕЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

IMPORT-SUBSTITUTING HIGH-TECH PRODUCTION OF MEDICAL DEVICES

УДК 617.3, ВАК 05.11.17

А.Соловьев¹, А.Бондарь¹, С.Снытин², О.Юферов² / s.snytin@yandex.ru
A.Soloviev¹, A.Bondar¹, S.Snytin², O.Yuferov²

АО "ВНИИНМ им. А.А.Бочвара" (входит в АО "ТВЭЛ" в составе ГК "Росатом") и ООО "ЗАО ТРЕК-Э Композит" приступили к созданию импортозамещающего высокотехнологичного серийного производства эндопротезов крупных суставов и иных медицинских изделий для ортопедии и травматологии. В проекте объединяются опыт и знания компании "ТРЕК-Э Композит" по серийному выпуску лицензированной медицинской продукции и научно-технологические компетенции ВНИИНМ им. А.А.Бочвара – одного из российских лидеров в области материаловедения, нанесения покрытий и модификации поверхности. Реализация проекта направлена на удовлетворение потребностей российской системы здравоохранения в современных эндопротезах, импортозамещение и вытеснение зарубежных аналогов.

Bochvar VNIINM (member of TVEL group, a part of Rosatom public corporation) and TREK-E Komposit started the creation of import-substituting high-tech serial production of prostheses of large joints and of other medical devices for orthopedics and traumatology. This project combined the experience and knowledge of TREK-E Komposit in mass production of licensed medical products and scientific and technological competence of VNIINM, one of the Russian leaders in the field of advanced materials, coatings and surface modification. The project aims to meet the needs of the Russian public health in modern implants and the import substitution.

Массовое использование эндопротезов в российской медицине имеет важнейшее значение для обеспечения современных стандартов жизни населения. Наиболее востребованной ортопедической операцией является эндопротезирование (замена) тазобедренного сустава. Эндопротезы тазобедренного сустава входят в утвержденный "Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи". В России в 2014 году выполнено около 67 тыс. операций по замене тазобедренного сустава, при этом потребность в таких операциях как минимум в два раза выше. Основная проблема состоит в отсутствии достаточного количества

отечественных эндопротезов и высокой стоимости зарубежных. Сегодня около 95% эндопротезов тазобедренного сустава на российском рынке – импортного производства. Выпуск дешевых и доступных отечественных изделий, не уступающих по качеству лучшим зарубежным аналогам, существенно увеличит количество проводимых в стране операций по эндопротезированию.

Высокая социальная значимость проекта и востребованность продукции обусловили поддержку профильных ведомств – Минпромторга РФ и Минздрава РФ, а также заинтересованность государственной корпорации "Росатом". Вступая в этот проект, ГК "Росатом" расширяет свой медицинский кластер, в который, помимо задач ядерной медицины (радионуклидные фармпрепараты, лучевая терапия, создание томографической техники и

¹ Компания "ТРЕК-Э Композит" / TREK-E Komposit (<http://endoprotex.ru/>).

² АО "ВНИИНМ им. А.А.Бочвара" / Bochvar VNIINM.

систем современной радиационной стерилизации), теперь входит организация серийного выпуска медицинских изделий ортопедического назначения.

На международном форуме "АТОМЭКСПО-2016" компания "ТРЕК-Э Композит" и ВНИИНМ подписали соглашение (рис.1), в котором зафиксировали базовые принципы создания производства. В соответствии с принятой программой развития, на первом этапе партнеры запускают серийное производство полного цикла. В ближайших планах – изготовление до 30 тыс. комплектов в год. В течение 4–5 лет производственную мощность планируется увеличить до 80 тыс. комплектов в год и более.

Параллельно ведутся работы по изготовлению комплектов специального хирургического инструмента для установки эндопротезов всех выпускаемых модификаций и размеров, а также по созданию первых отечественных моделей эндопротезов коленного сустава, на которые в настоящее время в России нет ни одного действующего регистрационного удостоверения, с последующим разворачиванием их серийного производства. Для выполнения этих работ партнеры создают широкую кооперацию высокотехнологичных предприятий в составе "ТВЭЛ", обладающих необходимыми компетенциями в области точного литья и металлообработки.

Рис.1. Подписание соглашения о намерениях создания совместного импортозамещающего высокотехнологичного промышленного производства медицинских изделий на международном форуме "АТОМЭКСПО-2016"

Fig.1. The signing of the agreement of intent to create joint import-substituting high-tech industrial production of medical products at the international forum ATOMEXPO-2016

Производственная программа в полном объеме обеспечена заготовками из титана высокого качества, которые в рамках кооперации "ТВЭЛ" выпускает ЧМЗ (г. Глазов). ВНИИНМ предполагает создать собственное производство кобальт-хром-

The mass use of prostheses in Russian medicine is essential to ensure modern standards of living. The most demanded orthopedic surgery is replacement of the hip joint. Hip prostheses are included in the approved list of medical devices implanted in the human body when providing medical care within the framework of program of state guarantees of free medical aid for citizens. In Russia, in 2014, about 67 thousand surgeries of a hip replacement are executed, but the need for such operations is at least twice higher. The main problem is the lack of domestic prostheses and the high cost of foreign one. Today about 95% of hip prostheses in Russian are imported. The production of cheap domestic products of equal quality to the best foreign analogues, will significantly

increase the amount of prosthetics in the country.

High social importance of the project and the demand for products have led to the support of relevant agencies including the Ministry of industry and trade of the Russian Federation and the Ministry of health of the Russian Federation, as well as to the interest of the ROSATOM state corporation. By joining this project, ROSATOM is expanding its medical cluster, which in addition to the tasks of nuclear medicine (radionuclide pharmaceuticals, radiation therapy, creation of tomographic equipment and systems for radiation sterilization) now includes the organization of serial production of orthopedic devices.

At the international forum ATOMEXPO-2016 the company

TREK-E Komposit and VNIINM signed an agreement (Fig.1), which fixed the basic principles of creation of production. In accordance with the accepted development program, in the first phase partners will start serial production of a full cycle. In the near future it is planned to produce up to 30 thousand sets per year. Within 4–5 years the production capacity will increase to 80 thousand sets per year or more.

In parallel, work on the production of sets of special surgical tools for setting prostheses of all produced modifications and sizes is underway, as well as on the development of the first domestic knee joint prosthesis, which currently in Russia has no valid registration certificate. In the future it is planned to organize serial production of the latter. For these tasks the partners have

молибденового сплава в объеме, достаточном для покрытия потребностей при изготовлении эндопротезов.

Научно-методическое сопровождение проекта осуществляют ЦИТО им. Н.Н.Приорова Минздрава России, Рязанский государственный медицинский университет, Белгородский государственный университет (рис.2).

Первый этап проекта – создание производства эндопротезов тазобедренного сустава (рис.3). При выборе линейки моделей за основу взяты несколько наиболее удачных конструкций ведущих мировых производителей эндопротезов, хорошо зарекомендовавших себя в медицинской практике. Мы делаем полные аналоги этих конструкций по качеству, характеристикам, материалам, вплоть до возможности использования соответствующей технологии выполнения операции и комплекта инструментов.

При производстве ножек эндопротезов тазобедренного сустава применяется собственная уникальная технология изготовления кованых заготовок из высококачественного отечественного титана производства "ТВЭЛ". Эта технология дает возможность получить материал, обеспечивающий изделиям максимальные механические свойства, что обусловило высокие эксплуатационные характеристики эндопротезов. При этом расходы на данный технологический процесс ниже в сравнении с традиционными зарубежными технологиями точной объемной

штамповки, что является фактором повышения конкурентоспособности наших изделий.

Другая важная особенность нашего производства – широкое использование пористых функциональных и биоактивных покрытий. Для нанесения покрытий применяется плазменное напыление в атмосфере защитных газов, а также иные методы. Во ВНИИНМ технологии нанесения покрытий, обработки и модификации поверхности опорной головки эндопротезов разработаны и доведены до промышленного использования. Наличие установок для нанесения покрытий – также важнейший фактор повышения конкурентоспособности наших медицинских изделий.

В настоящее время в рамках первого этапа на основной производственной площадке во ВНИИНМ запущен в эксплуатацию первый участок по нанесению покрытий. Уникальная для России установка, разработанная ВНИИНМ (рис.4), позволяет нанести на эндопротезы функциональное пористое покрытие из титана с переменной по толщине, регулируемой пористостью, которое обеспечивает быструю и надежную остеоинтеграцию.

К покрытиям, используемым при изготовлении эндопротезов и иных медицинских изделий, предъявляются особые биохимические и физико-механические требования:

- отсутствие токсичности и канцерогенности;
- неизменность под воздействием биологических сред;
- отсутствие коррозионных явлений при контакте с живыми тканями;

created a wide cooperation of high-tech enterprises within TVEL with the necessary competencies in the field of precision casting and metal working.

The production program is provided in full by the blanks made of high quality titanium, which, in the framework of the cooperation of TVEL, is produced by the CMP (Glazov). VNIINM is planning to establish its own production of cobalt-chromium-molybdenum alloy in an amount sufficient to cover requirements in the manufacture of prostheses.

Scientific-methodological support of the project is performed by Priorov

CITO of Ministry of Health of Russia (Moscow), Ryazan state medical university, Belgorod state university (Fig.2).

The first phase of the project is the establishment of production of hip joint prostheses (Fig.3). As the basis for a range of models some of the most successful designs of world's leading manufacturers of prostheses, which have proven themselves in medical practice, are used. We make a complete analogues of these devices from the point of view of quality, characteristics of materials, up to the ability to use appropriate technology of surgery and tools kit.

In the manufacturing of the stem of joint our own unique technology for manufacturing of forged blanks of high-quality domestic titanium produced by TVEL is used. This technology makes it possible to obtain a material that ensures products the maximum mechanical properties, which resulted in high performance of the prostheses. The cost of this technological process is lower in comparison with traditional foreign technology of precision die forging, which increases the competitiveness of our products.

Another important feature of our production is the extensive use of functional and bioactive porous

Рис.2. Партнеры по проекту создания серийного производства медицинских изделий

Fig.2. Partners in the project for serial production of medical devices

coatings. For coating the plasma spraying in protective gases, as well as other methods are used. Technologies of coating, processing and modification of the surface of the supporting head of prosthesis are developed and brought to industrial application in VNIINM. The availability of coating systems is also an important factor of improving the competitiveness of our medical products.

Currently, in the first phase of project the first coating section is launched in the main production site of VNIINM. A unique facility, developed by VNIINM (Fig.4), allows deposition of the functional porous

coating of titanium with variable thickness, variable porosity, which provides a fast and reliable osteo-integration.

Coatings used in the manufacture of prostheses and other medical devices must meet specific biochemical and physical-mechanical requirements:

- absence of toxicity and carcinogenicity;
- constancy under the influence of biological environment;
- no corrosive effects in contact with living tissues;
- the proximity of physical-mechanical properties to the parameters of bone tissue;

- osteogenic activity at the surface of the prosthesis;
- low frictional wear and the indifference of wear debris that accumulate in the lymph nodes;
- the ability to stimulate tissue growth or regeneration the underlying tissue;
- conductivity close to the conductivity of living tissue, without release of the ions in the environment.

In case of implementation of these requirements, coatings of prostheses implanted into the bone tissue of the body, help to resolve two main tasks. First, functional metal porous coating promotes osteosynthesis of

Рис.3. Эндопротез тазобедренного сустава компании "ТРЕК-Э Композит": а – чашка (ацетабулярный компонент эндопротеза); б – ножка (бедренный компонент); с – эндопротез в сборе

Fig.3. Hip prosthesis developed by TRACK-E Composite: a – cup (acetabular component of the implant); b – leg (femoral component); c – prosthesis as an assembly

- близость физико-механических свойств к параметрам костной ткани;
- наличие у поверхности эндопротеза остеогенной активности;
- низкий износ в условиях трения и индифферентность продуктов износа, накапливающихся в лимфатических узлах;

- способность стимулировать рост тканей или регенерацию основной ткани;
- электропроводность, близкая к электропроводности живой ткани, без выделения ионов в окружающую среду.

При безусловном выполнении этих требований, покрытия эндопротезов, имплантируемых

implant – its durable connection with the bones – and is involved in optimal distribution of mechanical loads. Technology of deposition of metallic porous coating is critical for making the most effective modern prostheses of cementless fixation. Second, biocompatible, bioactive coating ensures the active integration of non-biological materials into living tissue. The bioactivity of the material is an integral indicator of its ability to integration with the bone tissue at a controlled topography including a platform for deposition and delivery of drugs. Absolutely biocompatible coating should provide the conditions for lifelong implantation. Combining

functional and bioactive coatings, it is possible to obtain qualitatively new implants.

Deposition of functional porous coatings is the most difficult stage of the process of manufacture of prostheses, which have mastered only a few of the world's leading medical device manufacturers. The facility, developed in VNIINM, with the participation of TREK-E Komposit is the only in post-Soviet space, suitable for batch coating with controlled porosity. All modern facilities use different variations of flame spraying.

Since titanium, which is the basic material of high-quality prostheses, actively interacts with oxygen,

spraying is performed in an atmosphere of inert gas without contact with air. The deposited coating should have high adhesion to the base material of the implant and pores of the desired size and geometry. Insufficient adhesion could cause that the bone tissue during extension into the pores will tear the coating from the base material. To achieve a combination of these parameters is a difficult task.

Technology by VNIINM and TREK-E Komposit allows to create a three-layer titanium coating on the surface of the elements of the prosthesis. The first layer deposited to the titanium implant has a density

Рис. 4. Установка ВНИИНМ для нанесения пористых покрытий

Fig. 4. Facility developed by VNIINM for deposition of porous coatings

в костную ткань организма, помогают решить две основные задачи. Во-первых, металлическое функциональное пористое покрытие способствует остеосинтезу импланта – прочному его соединению с костями и участвует в оптимальном распределении механической нагрузки. Технология нанесения металлического пористого покрытия является критической для изготовления наиболее эффективных современных эндопротезов безцементной фиксации. Во-вторых, биосовместимые, биоактивные покрытия обеспечивают активную интеграцию небиологических мате-

риалов в живую ткань. Биоактивность материала является интегральным показателем его способности к процессам интеграции с костной тканью при контролируемой топографии, включая платформы для депонирования и доставки лекарственных средств. Абсолютно биосовместимое покрытие должно обеспечивать условия для пожизненной имплантации. Комбинируя функциональные и биоактивные покрытия, можно получить качественно новые импланты.

Нанесение функционального пористого покрытия представляет собой наиболее сложную

of 93–95% of the theoretical and provides high adhesion of the coating to the implant material. The second layer with a porosity of 80–90% of theoretical density facilitates the penetration and circulation of physiological fluids in its pores. The third layer with a density of 60–75% of the theoretical creates framework for the ingrowth of bone tissue and its life support. The third layer is characterized by the formation of a developed longitudinal (up to 1–3 mm) and transverse pores with a diameter from 250 to 400–450 μm .

Three-layer coating is formed during one deposition cycle with the reciprocating movement of the

plasmatron at a preset rate. The thickness of the sequentially deposited layers is correlated as 1:3:8. In practice, the first layer has a thickness of 40–50 μm , the second – from 120 to 150 μm , and the third – of 800–1200 μm .

Fig. 5 shows that the morphology of pores has a well-developed coral-like structure, and irregularity of titanium coatings is characterized by high adhesion to osteoblasts, which form a continuous cellular layer on the developed surface of the implant.

Technologies of deposition of coatings on elements of the prostheses were chosen based on the

results of experimental studies conducted by us in collaboration with specialized medical institutions. Experiments, including in vivo, confirmed the potential of an integrated approach to surface treatment of implants and instilled confidence in the excellent medical results of the use of our prostheses during their future operation.

The used technologies allow our products to achieve maximum biocompatibility and bio-sustainability that determines long-term trouble-free operation of the implant in the patient's body. ■

Рис.5. Макроструктуры пористого титанового покрытия, полученного методом плазменного напыления

Fig.5. Macrostructures of porous titanium coatings deposited by plasma spraying

стадию технологического процесса изготовления эндопротезов, которую освоили лишь некоторые ведущие мировые производители медицинских изделий. Установка, созданная во ВНИИНМ при участии "ТРЕК-Э Композит", является единственной на постсоветском пространстве, пригодной для серийного нанесения покрытий с регулируемой пористостью. Все современные действующие установки используют различные вариации газоплазменного напыления.

Поскольку титан – основной материал качественных эндопротезов – активно взаимодействует с кислородом, напыление выполняется в атмосфере защитных газов без контакта с воздухом. Наносимое покрытие должно обладать максимально высокой адгезией к основному материалу имплантата и при этом иметь поры требуемого размера и необходимой геометрии. Недостаточная адгезия может привести к тому, что костная ткань, прорастая в поры, отрывает покрытие от основного материала. Достичь сочетания этих параметров – задача непростая.

Технология ВНИИНМ и "ТРЕК-Э Композит" позволяет создать на поверхности элементов эндопротеза трехслойное титановое покрытие. Первый слой, накладываемый на титановый имплантат, имеет плотность 93–95% от теоретической и обеспечивает высокую адгезию покрытия с материалом имплантата. Второй слой с пористостью 80–90% от теоретической плотности обеспечивает проникновение и циркуляцию физиологических жидкостей в своих порах. Третий слой плотностью 60–75% от теоретической создает основу для враста-

ния костной ткани и системы ее жизнеобеспечения. Для третьего слоя характерно формирование развитых продольных (до 1–3 мм) и поперечных пор диаметром от 250 до 400–450 мкм.

Трехслойное покрытие формируется за одну операцию напыления при возвратно-поступательном движении плазматрона с заданной скоростью. Толщина последовательно накладываемых слоев соотносится как 1:3:8. На практике, первый слой имеет толщину 40–50 мкм, второй – 120–150 мкм, третий – 800–1200 мкм.

На рис.5 видно, что морфология пор имеет развитую кораллоподобную структуру, а неровности титанового покрытия характеризуются высокой адгезией к остеообластам, которые образуют сплошной клеточный пласт на развитой поверхности имплантата.

Технологии нанесения покрытий на элементы эндопротезов выбраны с учетом результатов экспериментальных исследований, проведенных нами в сотрудничестве с профильными медицинскими организациями. Эксперименты, в том числе *in vivo*, подтвердили перспективность комплексного подхода к поверхностной обработке имплантатов и вселили уверенность в достижимость отличных медицинских результатов применения наших эндопротезов в отдаленном периоде их эксплуатации.

Применяемые технологии позволяют достигать нашим изделиям максимальных показателей биосовместимости и биоустойчивости, что, в конечном счете, и определяет длительный срок безотказной работы имплантата в организме пациента. ■