

George Barnes, PhD

REGENESORB

Resorbierbares Biokomposit-Material

Eine einzigartige Formel aus Materialien, die seit vielen Jahren im klinischen Gebrauch sind

Zusammenfassung

REGENESORB ist ein neues, von Smith & Nephew entwickeltes Biokomposit-Material, das gegenüber den derzeit im Handel erhältlichen resorbierbaren Materialien verbesserte Eigenschaften aufweist. Das vorliegende Dokument soll einen Überblick über die Einzelkomponenten von REGENESORB geben, ihre klinische Anwendungsgeschichte und ihre Wirkungsweise im Körper. Außerdem werden die Resultate vorklinischer Untersuchungen vorgestellt, die während der Entwicklung von REGENESORB durchgeführt worden sind. Aus ihnen geht hervor, dass REGENESORB schneller als Poly-L-Lactid-Hydroxylapatit (PLLA-HA) resorbiert und innerhalb von 24 Monaten durch Knochen ersetzt wird (Smith-&-Nephew-Berichte Nr. 15001194 und 15000897).

Das Material im Überblick

REGENESORB ist ein neues bioresorbierbares Biokomposit-Material. Es besteht aus dem Copolymer Poly(L-Lactid-co-Glycolid) (PLGA) in Kombination mit den beiden Füllstoffen Kalziumsulfat und Beta-Trikalziumphosphat (β -TCP) im Verhältnis von 65 : 20 : 15. Für beide Füllstoffe auf Kalziumbasis wurde getrennt die Osteokonduktivität nachgewiesen.^(8, 10) Kalziumsulfat und β -TCP weisen sehr unterschiedliche Resorptionsraten im Körper auf und wirken sowohl in verschiedenen Phasen des Heilungsprozesses als auch über unterschiedliche Mechanismen.^(7, 11, 14) Alle genannten Komponenten werden schon lange klinisch genutzt, PLGA seit den 1970ern, Kalziumsulfat seit den 1980ern und β -TCP bereits seit den 1920ern.^(1, 2, 3)

Die REGENESORB-Mischung führt zu einem Biokomposit-Material, das auf eine mechanische Stabilität von mindestens sechs Monaten ausgelegt ist, ehe es innerhalb von 24 Monaten absorbiert und durch Knochen ersetzt wird.

DAS COPOLYMER POLY(L-LACTID-CO-GLYCOLID) (PLGA)

Das Biokomposit-Material REGENESORB besteht hauptsächlich aus dem Copolymer PLGA, das eine Mischung der beiden Polymere Poly-L-Milchsäure (PLLA) und Polyglykolsäure (PGA) ist. Beide Komponenten finden seit langem in implantierten Medizinprodukten Verwendung. Beide Materialien sind resorbierbar und bestehen aus natürlich vorkommenden Verbindungen, nämlich Milchsäure (Lactid) bzw. Glykolsäure (Glycolid).⁽⁴⁾ Diese Polymere gehören zur Klasse der bioresorbierbaren, linearen, aliphatischen Polyester, der ersten und am häufigsten verwendeten bioresorbierbaren polymeren Biomaterialien. Sie kamen in den frühen 1970ern zuerst als resorbierbares Nahtmaterial für den Wundverschluss zur Anwendung.⁽¹⁾ Die Glycolid-Lactid-Copolymere gehören zu den meistuntersuchten Copolymeren dieser Polyesterfamilie und besitzen eine breite Palette von Eigenschaften, die vom Verhältnis Lactid/Glycolid und dem gewählten optischen Isomer von Milchsäure (Poly-D-Milchsäure, PDLA, oder Poly-L-Milchsäure, PLLA) abhängig sind. Im Verhältnis von 50 : 50 von PLLA zu PGA werden sie im Körper am schnellsten abgebaut. Mit wachsendem Anteil von PLLA in der Mischung sinkt die Resorptionsrate.⁽⁴⁾ Das Biokomposit-Material REGENESORB weist ein Mischungsverhältnis PLLA zu PGA von 85 : 15 auf, was zu einer Polymermischung führt, die gemäß vorklinischen Tests (Smith-&-Nephew-Bericht Nr. 15000897) innerhalb von zwei Jahren bioresorbierbar ist.

Tabelle 1. Polymer-Nomenklatur

PLLA	Poly-L-Milchsäure oder Poly-L-Lactid
PGA	Poly-Glykolsäure oder Polyglycolid
PLGA	Poly(L-Milchsäure-co-Glykolsäure) oder Poly(L-Lactid-co-Glycolid) (im REGENESORB-Material verwendetes Copolymer)

Hinweis: Lactid bzw. Glycolid sind die Salze der Milch- bzw. Glykolsäure.

BETA-TRIKALZIUMPHOSPHAT (β -TCP)

Beta-Trikalziumphosphat (β -TCP) gehört der großen Familie der Kalziumorthophosphate an. Kalziumphosphat-Füllstoffe gelten als die biokompatibelsten synthetischen Substanzen zur Verwendung bei der Hartgewebereparatur und sind seit über 40 Jahren im klinischen Gebrauch.^(2, 5) Dieses hohe Maß an Bioverträglichkeit ist eine Eigenschaft von Kalziumphosphaten in unterschiedlichen chemischen Zusammensetzungen und in hohem Maße ihrer Ähnlichkeit mit natürlichem verkalktem Gewebe zu verdanken.⁽⁵⁾ Die erste erfolgreiche Reparatur eines knöchernen Defekts mit diesen Materialien wurde 1920 von Albee beschrieben.⁽²⁾ Bedeutende akademische Gruppen haben diese Technologie bis zur Kommerzialisierung in den 1970ern vorangetrieben.⁽¹⁾ Heute ist eine große Zahl von Produkten auf Kalziumphosphat-Basis im Handel erhältlich. Veröffentlichte Studien zur Verwendung von β -TCP in Knochenersatzmaterial haben gezeigt, dass β -TCP osteokonduktiv ist und die Bildung neuen Knochens sowie die Auffüllung knöcherner Defekte begünstigt.^(6, 8, 10) Kalziumphosphate werden häufig auch in Biokomposit-Implantaten verwendet, weil sie die Integration des Implantats fördern.⁽⁶⁾ An der Implantatoberfläche freiliegendes Kalziumphosphat unterstützt eine verstärkte lokale Anhaftung von Osteoblasten und die Neubildung von Knochen, was in der Folge die Stabilität des implantierten Medizinprodukts verbessert.⁽⁶⁾ Die beiden in der Orthopädie hauptsächlich klinisch genutzten Formen von Kalziumphosphat sind Hydroxylapatit (HA) und Beta-Trikalziumphosphat (β -TCP). Von diesen beiden Formen des Kalziumphosphats wird β -TCP im Körper schneller bioresorbiert, meist innerhalb von 18 Monaten, während die vollständige Resorption von HA mehrere Jahre dauern kann.⁽⁷⁾ Diese Bioresorptionsrate steht eher in Einklang mit dem PLGA-Abbau und der Wirkung eines längerfristigen osteokonduktiven Füllstoffs, was einer der Hauptgründe für die Einbeziehung von β -TCP in die Formel des Biokomposits REGENESORB ist.^(6, 8, 10)

KALZIUMSULFAT

Kalziumsulfat ist ein Kalziumsalz, das seit langem bei der Behandlung muskuloskelettaler Verletzungen im klinischen Gebrauch ist. Kalziumsulfat ist eines der dienstältesten Knochenersatzmaterialien. Der früheste Bericht über seine Verwendung datiert von 1892.⁽³⁾ Die moderne kommerzielle Verwendung von Kalziumsulfat zum Auffüllen von Knochendefekten setzte 1996 ein.⁽⁹⁾ Eine Eigenschaft von Kalziumsulfat ist die Resorptionsrate von 4 bis 12 Wochen. Dieser Füllstoff entfaltet seine Wirkung hauptsächlich in den frühen Stadien der Knochenheilung.⁽⁷⁾

Zu den Vorteilen von Kalziumsulfat gehören eine vergleichbare Kompressionsfestigkeit wie Spongiosa⁽⁹⁾, die Freisetzung von Kalziumionen bei seiner Bioresorption⁽⁹⁾ und die Fähigkeit, die Bildung von neuem Knochen zu beschleunigen, wie in der von Fachleuten überprüften Literatur berichtet^(8, 10). 1957 haben beispielsweise Peltier und Lilo die Ergebnisse einer Studie zur Implantation von Kalziumsulfat-Zylindern in Defekte kritischer Größe (d. h. nicht spontan verheilte Defekte) bei Speichenknochen von Hunden berichtet.⁽³⁾ Innerhalb von drei Monaten waren die Knochen vollständig regeneriert. Auf Grundlage dieser und anderer Studien gilt Kalziumsulfat weithin als osteokonduktiv.^(3, 8, 10) Eine separate Studie zur Untersuchung des Wirkmechanismus von Kalziumsulfat hat gezeigt, dass Knochenersatzmaterial aus Kalziumsulfat im Vergleich zu unbehandelten Defekten mit höheren Konzentrationen lokaler Wachstumsfaktoren im Zusammenhang steht, also die Bildung neuen Knochens durch einen Wachstumsfaktor-vermittelten Mechanismus fördert.⁽¹¹⁾ Spezifisch berichteten Walsh et al. 2003 über die In-vivo-Reaktion auf Kalziumsulfat-Pellets, die in einen bilateralen distalen Femurdefekt kritischer Größe bei einem Tiermodell (ausgewachsenes Schaf) implantiert wurden. Bei den mit Kalziumsulfat-Pellets gefüllten Defekten wurde die Bildung von robustem neuem Knochen beobachtet. Bei Defekten, die im Vergleich zu unbehandelten Kontrolldefekten nur mit Kalziumsulfat-Pellets gefüllt waren, konnte in der Immunfärbung eine stärkere Konzentration der Wachstumsfaktoren BMP-2, BMP-7, TGF β -1 und PDGF nachgewiesen werden.⁽¹¹⁾

FIRMENEIGENER HERSTELLUNGSPROZESS FÜR EINE HOMOGENE MATERIALVERTEILUNG

Das Biokomposit-Material REGENESORB wird durch Zusammenführung des Polymers PLGA mit den Füllstoffen β -TCP und Kalziumsulfat in einem firmeneigenen Compoundierungsprozess hergestellt, der eine homogene Mikropartikelverteilung der osteokonduktiven Füllstoffe in der Polymermatrix gewährleistet. Zudem durchlaufen die Implantate nach dem Gießen eine spezielle Wärmebehandlung, die eine Verformung des Implantats während der Sterilisierung und des Versands minimiert.

Abbildung 1.
Mikro-CT-Bild von der Verteilung der Füllstoff-Mikropartikel im REGENESORB-Material.



Vorklinische Tests

Während der Entwicklung des Materials REGENESORB hat Smith & Nephew vier separate vorklinische Studien am Tiermodell (ausgewachsenes Schaf) durchgeführt. Die Studien erstreckten sich über mindestens 12 Wochen und bis zu zwei Jahre und beinhalteten zwei langfristige Verträglichkeits- und Resorptionsstudien von 18 bzw. 24 Monaten Dauer. Hinzu kamen zwei unabhängige 12-Wochen-Studien an Modellen für die Refixation der Sehne am Knochen, nämlich eine Studie zur Refixation der Patellarsehne als Modell für die Reparatur einer Rotatorenmanschette und eine Studie zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes. Insgesamt 82 Schafe erhielten im Verlauf dieser Studien Implantate auf REGENESORB-Basis, ohne dass unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit den Implantaten beobachtet wurden. Funktional betrachtet war die Performance des Implantats auf REGENESORB-Basis nach 12 Wochen beim Modell der Refixation der Patellarsehne und beim Modell der Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes mechanisch äquivalent zu der von PLLA-HA-Implantaten (Smith-&-Nephew-Validierungsberichte Nr. 15000919 bzw. 15000921). Hinsichtlich der Bioresorption von REGENESORB können auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studien zwei Feststellungen getroffen werden:

- REGENESORB wird innerhalb von 24 Monaten durch Knochen ersetzt (Smith-&-Nephew-Bericht Nr. 15000897).
- REGENESORB wird schneller als PLLA-HA resorbiert und durch Knochen ersetzt (Smith-&-Nephew-Bericht Nr. 15001194).

IN VORKLINISCHEN STUDIEN WURDE REGENESORB INNERHALB VON 24 MONATEN DURCH KNOCHEN ERSETZT (Smith-&-Nephew-Bericht Nr. 15000897)

Der Hauptgrund für die Verwendung bioresorbierbarer Implantate ist der Wunsch, dass der Körper das Implantat allmählich absorbiert und durch körpereigenes Gewebe ersetzt. Biokomposit-Materialien sind speziell dafür ausgelegt, während der kritischen Heilungsperiode der Reparaturstelle und noch eine gewisse Zeit danach eine klinisch ausreichende Fixierung zu bieten, ehe sie resorbiert und durch körpereigenes Gewebe ersetzt werden. Bei Knochenimplantaten wie z. B. Fadenankern oder Interferenzschrauben handelt es sich bei dem körpereigenen Gewebe um neuen Knochen. Die Entwicklung neuerer Biokomposite zielt darauf ab, den Zeitraum für Resorption und Ersatz zu verkürzen, was zu einer schnelleren Wiederherstellung der körpereigenen Gewebestruktur und Funktion führt. Daten aus unserer vorklinischen Studie am Tiermodell (Schaf) zur Implantation einer aus dem neuen Biokomposit-Material REGENESORB gegossenen 9x10-mm-Interferenzschraube in den distalen Femur oder proximalen Tibiaknochen zeigen, dass REGENESORB innerhalb von 24 Monaten resorbiert und durch körpereigenen Knochen ersetzt wird (Abbildung 2). Spezifisch zeigt die histologische Betrachtung der Interferenzschrauben im Knochen 6, 12, 18 und 24 Monate nach der Implantation nach 6 Monaten noch ein vollständig intaktes Produkt. Nach 18 Monaten hat die aktive Bioresorption des Materials eingesetzt und zwischen den verbliebenen Materialfragmenten ist neu gebildeter Knochen erkennbar. Die Bildung neuen Knochens setzt sich bis zum Zeitpunkt 24 Monate nach Implantation fort, an dem das Material anscheinend vollständig resorbiert und durch neuen Knochen ersetzt ist.

Evaluation einer 9x10-mm-REGENESORB-Interferenzschraube direkt im Knochen am Tiermodell (Schaf)

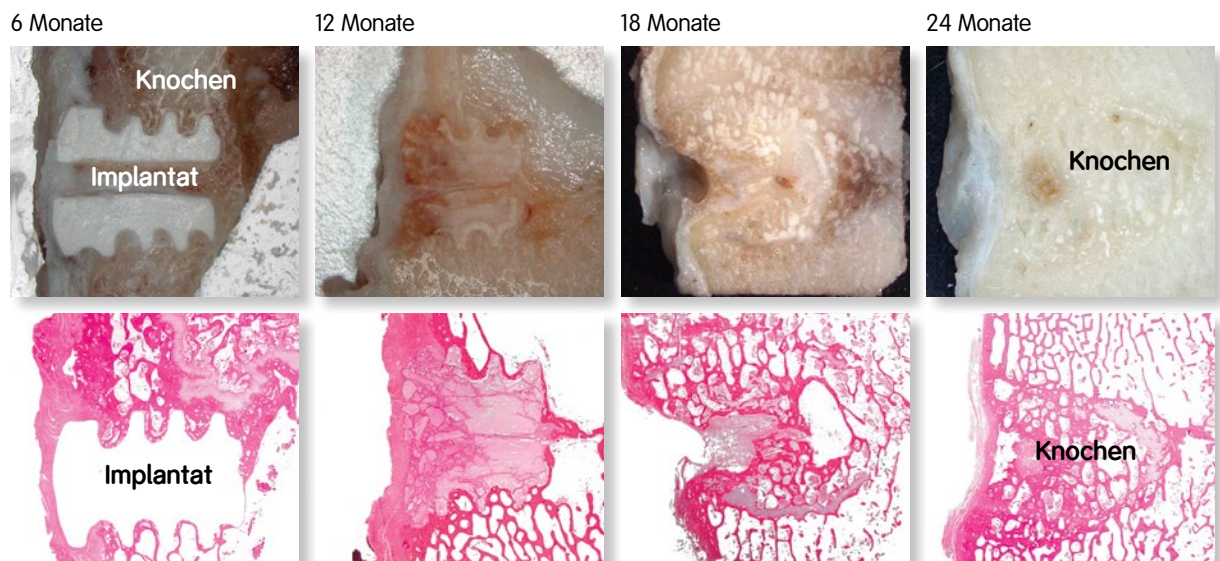


Abbildung 2. Repräsentative histologische Bilder von 9x10-mm-Interferenzschrauben aus dem Biokomposit-Material REGENESORB 6, 12, 18 und 24 Monate nach Implantation in den Knochen (distaler Femur oder proximaler Tibiaknochen) eines ausgewachsenen Schafs. Die obere Reihe zeigt Makroaufnahmen des halbierten Implantats im Knochen. Die untere Reihe zeigt Schnitte der gleichen Proben, eingefärbt mit Hämatoxylin und Eosin (H&E).

* In-vivo-Tierstudien haben gezeigt, dass REGENESORB bioresorbierbar ist und durch Knochen ersetzt wird. Es wurden Implantate (9 x 10 mm) in tierische Spongiosa (Schaf) eingesetzt und 6, 12, 18 und 24 Monate nach Implantation mit einem Leerdefekt (9 x 10 mm) verglichen (n = 6). Die Mikro-CT-Analyse ergab, dass nach 24 Monaten das Einwachsen des Knochens in dieses Material (289,5 mm³) signifikant (p<0,05) ausgeprägter als das Einwachsen des Knochens in einen Leerdefekt (170,2 mm³) war und ein Knochenvolumen erreicht, das sich statistisch nicht von dem eines intakten Knochens (188,2 mm³) unterscheidet. Die Ergebnisse der In-vivo-Simulation erlauben keine quantitative Prognose der klinischen Performance. Daten in den Akten des Berichts Nr. 15000897 von Smith & Nephew.

IN VORKLINISCHEN STUDIEN WURDE REGENESORB SCHNELLER RESORBIERT UND DURCH KNOCHEN ERSETZT ALS PLLA-HA (Smith-&-Nephew-Bericht Nr. 15001194)

Ein Entwicklungsziel bei neueren Biokomposit-Materialien besteht darin, die Verweildauer des Implantats zu verkürzen, um die Resorption des Materials besser auf den Ersatz durch Knochen abzustimmen. Laut früheren Studien bleiben Materialien wie PLLA über lange Zeiträume (4 bis 7 Jahre) inert und werden häufig nicht durch Knochen ersetzt.^(12, 13) Eine Theorie besagt, dass der Körper nur über einen begrenzten Zeitraum seine Fähigkeit behält, das Knochenmaterial im Defekt wiederherzustellen.^(12, 13) Durch die Herstellung von PLLA-Kompositmaterialien mit Füllstoffen (z. B. HA) ist dieses Phänomen seltener geworden. Ihre Abbauzeit liegt bei etwa 3 Jahren, was letztlich den Austausch durch Knochen begünstigt. Daten aus unserer vorklinischen Vergleichsstudie von Fadenankern aus zwei unterschiedlichen Kompositmaterialien (PLLA-HA versus REGENESORB) am Tiermodell (Schaf) anhand der Implantation in den distalen Femur oder proximalen Tibiaknochen zeigen, dass bei dem Implantat auf REGENESORB-Basis rund 12 Monate nach der Implantation ein erkennbarer Abbau der Implantatmasse eingesetzt hat. Nach 18 Monaten stellt sich das Implantat bruchstückhaft dar, was typisch für die Resorption von Implantaten aus Biokomposit-Material ist, und das Einwachsen des Knochens zwischen und um diese Fragmente ist erkennbar (Abbildung 3). Die Histologie unter höherer Vergrößerung zeigt das signifikante Einwachsen neuen Knochens in das Implantat sowie die Bildung geordneter Kollagenstrukturen, die unter polarisiertem Licht sichtbar werden und auf einen weiterentwickelten Lamellenknochen hinweisen. Im Gegensatz hierzu zeigen PLLA-HA-Anker bei der histologischen Analyse nach 18 Monaten keine sichtbaren Anzeichen von Resorption.

REGENESORB-Material versus PLLA-HA nach 18 Monaten*

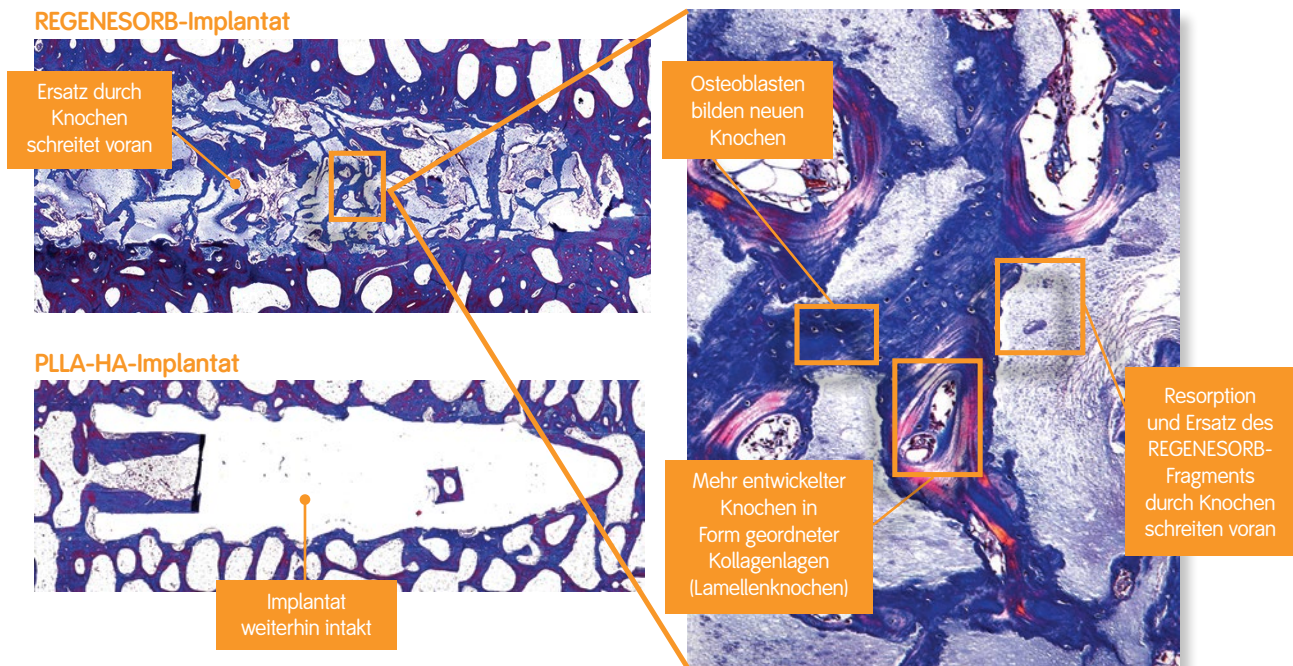


Abbildung 3. Repräsentative histologische Bilder von 2,3-mm-Fadenankern aus REGENESORB bzw. PLLA-HA 18 Monate nach Implantation in den Knochen (distaler Femur oder proximaler Tibiaknochen) eines ausgewachsenen Schafs. Die höhere Vergrößerung im Rahmen zeigt 18 Monate nach der Implantation beim REGENESORB-Anker (links) unter polarisiertem Licht noch vorhandene Materialfragmente aus REGENESORB, neuen Knochen bildende Osteoblasten und zwischen den REGENESORB-Fragmenten geordnete Kollagenstrukturen reiferen Knochens.

* In-vivo-Tierstudien haben gezeigt, dass das Kompositmaterial bioresorbierbar ist und durch Knochen ersetzt wird. Die Ergebnisse der In-vivo-Simulation erlauben keine quantitative Prognose der klinischen Performance. Daten in den Akten des Berichts Nr. 15001194 von Smith & Nephew.

Tabelle 1. Zusammenfassung der vorklinischen Studien zur Evaluierung des Biokomposit-Materials REGENESORB, bestehend aus zwei längerfristigen und zwei kürzeren Implantationsstudien an insgesamt 82 mit Implantaten versehenen Tieren. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit den Implantaten auf REGENESORB-Basis beobachtet.

Beschreibung	Aufbau	N	Wichtige Ergebnisse
Langfristige Resorption Massive 9x10-mm-REGENESORB-Interferenzschraube	<ul style="list-style-type: none"> • Schaf • Direkt im Knochen • Zeitpunkte: 6, 12, 18, 24 Monate 	24	<ul style="list-style-type: none"> • REGENESORB wird innerhalb von 24 Monaten durch Knochen ersetzt • Keine unerwünschten Ereignisse
Langfristige Resorption 2,3-mm-REGENESORB-Stabilisierungsanker	<ul style="list-style-type: none"> • Schaf • Direkt im Knochen • Zeitpunkte: 12, 18 Monate 	12	<ul style="list-style-type: none"> • REGENESORB wird schneller absorbiert als PLLA/HA • Keine unerwünschten Ereignisse
Sehnen-Refixation 2,3-mm-REGENESORB-Stabilisierungsanker	<ul style="list-style-type: none"> • Schaf • Patellarsehne • Zeitpunkte: 6, 12 Wochen 	26	<ul style="list-style-type: none"> • Nach 12 Wochen vergleichbare Festigkeit wie PLLA/HA-Anker • Keine unerwünschten Ereignisse
Rekonstruktion des vorderen Kreuzbands Massive REGENESORB-Interferenzschraube	<ul style="list-style-type: none"> • Schaf • Vorderes Kreuzband • Zeitpunkte: 6, 12 Wochen 	20	<ul style="list-style-type: none"> • Nach 12 Wochen vergleichbare Festigkeit wie PLLA/HA-Schrauben • Keine unerwünschten Ereignisse

Literatur

1. Suchenski M, McCarthy MB, Chowanec D, Hansen D, KcKinnon W, Apostolakos J, Arciero R, Mazzocca AD. Material Properties and Composition of Soft-Tissue Fixation. *Arthroscopy* (2010) 26(6): 821831.
2. Albee FH. Studies in Bone Growth, Triple Calcium Phosphate as a Stimulus to Osteogenesis. *Ann Surg* 7 (1920), 3236.
3. Peltier LF, Bickel EY, Lillo R, Thein MS. The use of plaster of paris to fill defects in bone. *Ann. Surg.* (1957) 146(1):6169.
4. Chih-Chu Chang. 1995. Section IV:44, „Biodegradable Polymeric Biomaterials“. In *The Biomedical Engineering Handbook*. Bronzino JD ed. Hartford: CRC Press.
5. Currey, J.D. Mechanical properties of vertebrate hard tissues. *Proc. Instn. Mech. Engrs.* Vol: 212, Part H, 399411 (1998).
6. Bonfield, W. 1993. Chapter 16, „Design of Bioactive Ceramic-Polymer Composites“. In *An Introduction to Bioceramics*, Hench LL ed. World Scientific Publishing.
7. Costantino PD, Friedman CD. Synthetic Bone Graft Substitutes. *Craniofacial Skeletal Augmentation and Replacement* (1994) 27(5):10371074.
8. Hak DJ. The Use of Osteoconductive Bone Graft Substitutes in Orthopaedic Trauma. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:525536.
9. Pietrzak WS, Ronk R. Calcium sulfate bone void filler: A review and a look ahead. *J Craniofac Surg* 2000;11:327333.
10. Allison DC, Lindberg AW, Samimi B, Mirzayan R, Menendez LR. A Comparison of Mineral Bone Graft Substitutes for Bone Defects. *US Oncology and Hematology* (2011) 7(1):3849.
11. Walsh WR, Morberg P, Yu Y, Yang JL, Hagar W, Sheath PC, Svehla M, Bruce WJM. Response of a Calcium Sulfate Bone Graft Substitute in a Confined Cancellous Defect. *Clin. Orthop. and Rel. Res.* (2003) 406:228236.
12. Barber FA, Dockery WD. Long-term Absorption of Poly-L-Lactic Acid Interference Screws. *Arthroscopy* (2006) 22(8):820826.
13. Milewski MD, Diduch DR, Hart JM, Tompkins M, Ma S-Y, Gaskin CM. Bone Replacement of Fast-Absorbing Biocomposite Anchors in Arthroscopic Shoulder Labral Repairs. *AJSM* (2012) 40(6): 13921401.
14. Ogose A, Hotta T, Kawashima H, Kondo N, Gu W, Kamura T, Endo N. Comparison of Hydroxyapatite and Beta Tricalcium Phosphate as Bone Substitutes after Excision of Bone Tumors. *Wiley InterScience* (2004) 94101.

Courtesy of Smith & Nephew, Inc.



Endoscopy

Smith & Nephew, Inc.
150 Minuteman Road
Andover, MA 01810
USA

www.smith-nephew.com
+1 978 749 1000
+1 978 749 1108 Fax
+1 800 343 5717 U.S. Customer Service

© 2013 Smith & Nephew, Inc.
Alle Rechte vorbehalten.

10/2013 10601161 Rev. A