

George Barnes, PhD

REGENESORB

Material biocompuesto absorbible

Una formulación exclusiva de materiales con una larga historia de uso clínico

Resumen

El material REGENESORB es un nuevo material biocompuesto reabsorbible desarrollado por Smith & Nephew, diseñado para mejorar los materiales reabsorbibles que actualmente se comercializan. La finalidad de este documento es proporcionar una visión general de los materiales que componen REGENESORB, sus antecedentes de empleo clínico y su actividad en el organismo. Además, incluye los resultados de los estudios preclínicos realizados durante el proceso de desarrollo de REGENESORB, que demuestran que el material REGENESORB se absorbe de manera más rápida que el ácido poli L-láctico con hidroxiapatita (PLLA-HA) y que es reemplazado por hueso en 24 meses (Informes N° 15001194 y 15000897 de Smith & Nephew).

Introducción al material

REGENESORB es un nuevo material biocompuesto y bioreabsorbible que comprende el copolímero PLGA (poli (L-láctico co-glicólico)) combinado con dos rellenos: sulfato cálcico y fosfato tricálcico beta (β -TFC), en proporciones 65:20:15, respectivamente. Los dos rellenos cálcicos han demostrado, individualmente, ser osteoconductores.(8, 10) Las tasas de reabsorción por el organismo del sulfato cálcico y el β -TFC difieren sustancialmente, actuando en distintas fases del proceso de reparación y a través de mecanismos de acción diferentes.(7, 11, 14) Todos estos compuestos han sido empleados clínicamente durante muchos años; el PLGA se utiliza en la clínica desde los años 70, el sulfato cálcico desde los años 80 y el β -TFC desde los años 20.(1, 2, 3)

La combinación presente en REGENESORB da lugar a un material biocompuesto, diseñado para permanecer mecánicamente estable durante al menos 6 meses, antes de ser reabsorbido y reemplazado por hueso en 24 meses.

POLÍMERO DE POLI (L-LACTICO CO-GLICÓLIDO) (PLGA)

El material biocompuesto REGENESORB contiene, principalmente, copolímero PLGA, que es una mezcla de dos polímeros, ácido poli L-láctico (PLLA) y ácido poliglicólico (PGA), ambos con una larga historia de uso clínico en dispositivos quirúrgicos implantables. Estos dos polímeros son reabsorbibles y están constituidos por compuestos naturales, el ácido láctico (lactato) y ácido glicólico (glicolato), respectivamente.(4) Los dos pertenecen a la clase de los poliésteres alifáticos lineales biodegradables, los biomateriales poliméricos más antiguos y más frecuentemente empleados que, originariamente, a principios de los años 70, se utilizaron en suturas reabsorbibles para el cierre de heridas.(1) Los polímeros de glicolato-lactato son los copolímeros más estudiados de esta familia de poliésteres; tienen numerosas propiedades, dependiendo de la proporción lactato/glicolato y del isómero óptico del ácido láctico elegido (poli D-ácido láctico, PDLA o poli L-ácido láctico, PLLA).

Los polímeros con una proporción de PLLA:PGA de 50:50 son los que se degradan más rápidamente, mientras que cuando se incrementa la proporción de PLLA en su composición la tasa de absorción disminuye.(4) La proporción de PLLA:PGA del material biocompuesto REGENESORB es de 85:15, lo que produce una mezcla polimérica bioabsorbible en 2 años, según los estudios preclínicos (Informe N° 15000897 de Smith& Nephew).

Tabla 1. Nomenclatura de los polímeros

PLLA	Poli L-ácido láctico o poli L-lactato
PGA	Poli ácido glicólico o poli glicolato
PLGA	Poli L-ácido láctico ácido co-glicólico o poli L-lactato co-glicolato (polímero usado para el material REGENESORB)

Nota: Las formas lactato y glicolato son las sales de los ácidos láctico y glicólico, respectivamente.

FOSFATO TRICÁLCICO BETA (β -TFC)

El fosfato tricálcico beta (β -TFC) pertenece a la gran familia de los ortofosfatos cálcicos. Los rellenos de fosfato cálcico se consideran las sustancias sintéticas más biocompatibles para su uso en la reparación de tejidos duros y han sido utilizados durante más de 40 años.(2, 5) Este alto grado de biocompatibilidad es una característica de los fosfatos cálcicos con diferentes composiciones químicas y es, en gran parte, atribuible a su similitud con el tejido calcificado natural.(5) En 1920, Albee describió la primera reparación satisfactoria de un defecto óseo con estos materiales.(2) Importantes grupos académicos hicieron avanzar esta tecnología hasta su comercialización en los años 70,(1) que condujo a los numerosos productos a base de fosfato cálcico que se comercializan en la actualidad. Los estudios publicados sobre el uso de β -TFC en los injertos sustitutivos óseos han demostrado que el β -TFC es un material osteoconductor y que promueve la formación ósea y el relleno de defectos óseos.(6, 8, 10) Los fosfatos cálcicos también se emplean a menudo en implantes biocompuestos, debido a su capacidad para promover la integración del implante.(6) La exposición del fosfato cálcico en la superficie del implante fomenta la adhesión local de osteoblastos y el crecimiento de hueso nuevo, lo que conduce a un incremento concomitante de la estabilidad del dispositivo.(6) Las dos formas predominantes de fosfato cálcico empleadas en ortopedia son la hidroxiapatita (HA) y el fosfato tricálcico beta (β -TFC). De estas dos formas de fosfato cálcico, el β -TFC se bioabsorbe más rápidamente en el organismo, habitualmente en 18 meses, mientras que la reabsorción completa de la HA puede requerir varios años.(7) Esta tasa de bioabsorción se ajusta mejor a la degradación del PLGA, por lo que actúa como un relleno osteoconductor a largo plazo,

siendo una de las principales razones para la inclusión de β -TFC en la formulación del biocompuesto REGENESORB.(6, 8, 10)

SULFATO CÁLCICO

El sulfato cálcico es una sal de calcio que se ha empleado en la clínica durante muchos años para el tratamiento de lesiones musculoesqueléticas. El sulfato cálcico es uno de los sustitutos más antiguos de los injertos óseos, habiendo sido empleado por primera vez en 1892.(3) El uso comercial contemporáneo del sulfato cálcico como relleno del hueso vacío comenzó en 1996(8). Una de las características del sulfato cálcico es una tasa de reabsorción por el organismo de 4-12 semanas, lo que indica que este relleno actúa, principalmente, en las etapas iniciales de la regeneración ósea.(7)

Las ventajas del sulfato cálcico incluyen una fuerza de compresión similar a la del hueso esponjoso,(9) la liberación de iones calcio a medida que el compuesto se bioabsorbe(9) y su capacidad de mejorar la tasa de formación de hueso nuevo, según publicaciones con revisores independientes.(8, 10) En 1957, por ejemplo, Peltier y Lilo publicaron los resultados de un estudio de implantación de cilindros de sulfato cálcico en defectos óseos de tamaño crítico (es decir, defectos que no se reparan espontáneamente) en el radio de perros.(3) La regeneración completa del hueso ocurrió en los 3 meses siguientes. Éste y otros estudios fueron la base sobre la que se fundamentó la consideración universal del sulfato cálcico como osteoconductor.(3, 8, 10) En otro estudio, que examinó el mecanismo de acción del sulfato cálcico, se demostró que los sustitutos de injertos óseos de sulfato cálcico se asocian a un aumento de las concentraciones de factores de crecimiento locales, en comparación con los defectos no tratados, lo que indica que el sulfato cálcico promueve la formación ósea, en parte, a través de un mecanismo mediado por factores de crecimiento.(11) Específicamente, en 2003, Walsh y cols. publicaron los resultados de la respuesta *in vivo* a gránulos de sulfato cálcico implantados en defectos femorales bilaterales de tamaño crítico en un modelo de oveja adulta. Observó una sólida formación de hueso nuevo en los defectos rellenos con gránulos de sulfato cálcico y un aumento de la inmunotinción para los factores de crecimiento BMP-2, BMP-7, TGF β -1 y PDGF, en comparación con los defectos de los controles no tratados.(11)

PROCESO DE FABRICACIÓN PATENTADO PARA LA DISTRIBUCIÓN HOMOGÉNEA DEL MATERIAL

El material biocompuesto REGENESORB se elabora a partir del polímero PLGA y los rellenos β -TFC y sulfato cálcico, mediante un proceso de fabricación patentado diseñado para garantizar una distribución homogénea de las micropartículas de los rellenos osteoconductores en la matriz polimérica. Además, tras el moldeado los implantes se someten a un tratamiento térmico especial para minimizar la deformación del implante durante su esterilización y transporte.

Figura 1. Imagen de micro-TAC de la distribución de las micropartículas del relleno en el material REGENESORB.



Estudios preclínicos

Durante el desarrollo del material REGENESORB, Smith & Nephew llevó a cabo cuatro estudios preclínicos con este material en ovejas adultas. Las duraciones de estos estudios fueron desde 12 semanas hasta 2 años, e incluyeron dos estudios de compatibilidad y absorción a largo plazo, uno de 18 meses de duración y otro de 24 meses. Además, se realizaron dos estudios independientes de 12 semanas empleando tendón en modelos de reparación ósea, incluido un estudio de reimplantación del tendón rotuliano para utilizar como modelo de la reparación del manguito de los rotadores y un estudio de reconstrucción del LCA. En total, en estos estudios, se implantaron dispositivos de REGENESORB a 82 ovejas, no observándose acontecimientos adversos relacionados con los implantes. Funcionalmente, a las 12 semanas el rendimiento de los implantes de REGENESORB demostró ser mecánicamente equivalente al de los implantes de PLLA-HA, tanto en el modelo de reimplantación del tendón rotuliano como en el modelo de reconstrucción del LCA (Informes de validación N° 15000919 y 15000921 de Smith & Nephew, respectivamente). En base a los resultados de estos estudios, pueden hacerse dos afirmaciones respecto a la bioabsorción del material REGENESORB:

- El material REGENESORB se reemplaza por hueso en 24 meses (Informe N° 15000897 de Smith & Nephew)
- El material REGENESORB es reabsorbido y reemplazado por hueso más rápidamente que el PLLA-HA (Informe N° 15001194 de Smith & Nephew)

EN LOS ESTUDIOS PRECLÍNICOS, REGENESORB FUE REEMPLAZADO POR HUESO EN 24 MESES

(Informe N° 15000897 de Smith & Nephew)

La razón predominante para el empleo de implantes bioabsorbibles es permitir que el organismo pueda absorber y posteriormente reemplazar el implante por tejido nativo. Los materiales biocompuestos están específicamente diseñados para proporcionar un grado de fijación clínicamente suficiente durante el periodo crítico de la curación de la zona reparada, y luego durante un periodo subsiguiente, antes de que sean absorbidos y reemplazados con tejido nativo. En el caso de los implantes óseos, p. ej., los anclajes para suturas o los tornillos de interferencia, este tejido nativo es el hueso nuevo. Actualmente se están desarrollando nuevos biocompuestos para intentar reducir el periodo de absorción y reemplazo, lo que conllevaría una restauración más rápida de la estructura y la función del tejido nativo. Los datos de los estudios preclínicos que realizamos en un modelo ovino de implantación ósea (implantación ósea en el fémur distal o la tibia proximal) en el que se implantaron tornillos de interferencia de 9x10 mm moldeados con el nuevo material biocompuesto, REGENESORB, demostraron que el material REGENESORB es absorbido y reemplazado por hueso nativo en los 24 meses siguientes (Figura 2). Específicamente, la evaluación histológica de los tornillos de interferencia implantados en el hueso 6, 12, 18 y 24 meses después de la implantación demuestra que el dispositivo está totalmente intacto al cabo de 6 meses. A los 18 meses, el material ya ha comenzado a ser bioabsorbido activamente y entre los fragmentos remanentes de material puede visualizarse el hueso de nueva formación. La formación de hueso nuevo progresa hasta la fecha de valoración de los 24 meses, momento en que el material parece haber sido absorbido completamente y reemplazado por hueso nuevo.

Tornillo de interferencia compuesto por REGENESORB de 9x10 mm, evaluado en un modelo óseo directo en ovejas

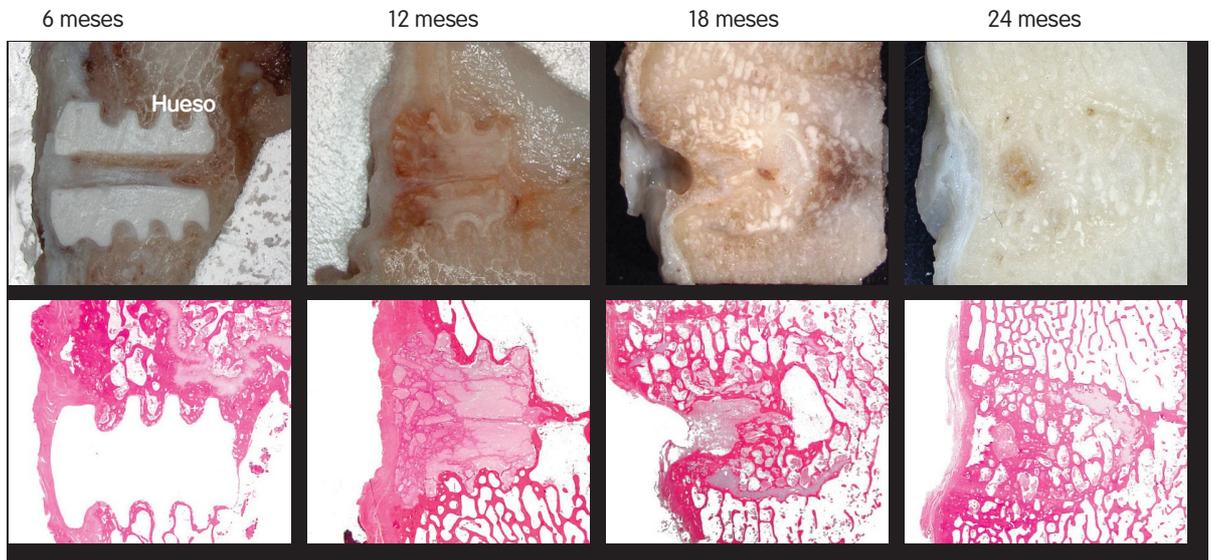


Figura 2. Imágenes histológicas representativas de los tornillos de interferencia de 9x10 mm moldeados con material REGENESORB a los 6, 12, 18 y 24 meses después de la implantación en el hueso (fémur distal o tibia proximal) de ovejas adultas. En la fila superior se muestran imágenes macroscópicas del implante óseo seccionado. En la fila inferior se muestran secciones de las mismas muestras teñidas con hematoxilina y eosina (H&E).

*Los estudios *in vivo* llevados a cabo en animales han demostrado que el material biocompuesto es bioabsorbible y se reemplaza por hueso. Se insertaron implantes (9x10 mm) en hueso esponjoso ovino y se compararon con un defecto vacío (9x10 mm) al cabo de 6, 12, 18 y 24 meses (n=6). Los análisis con micro-TAC demostraron que, a los 24 meses, el crecimiento óseo hacia el interior de este material (289,5 mm³) era significativamente mayor (p<0,05) que el crecimiento óseo hacia el interior del defecto vacío (170,2 mm³) y que el volumen óseo alcanzado no presentaba diferencias estadísticamente significativas respecto al hueso intacto (188,2 mm³). Los resultados de las simulaciones *in vivo* no han demostrado predecir cuantitativamente el comportamiento clínico. Datos de archivo del informe N° 15000897 de Smith & Nephew.

EN LOS ESTUDIOS PRECLÍNICOS, REGENESORB FUE ABSORBIDO Y REEMPLAZADO POR HUESO MÁS RÁPIDAMENTE QUE PLLA-HA (INFORME N° 15001194 de Smith & Nephew)

Un objetivo de los materiales biocompuestos más novedosos es reducir el tiempo durante el que el implante permanece en el organismo, para ajustar mejor la absorción del material y el reemplazo óseo. Previamente, materiales como el PLLA habían demostrado permanecer inertes durante periodos de tiempo prolongados (4–7 años) y frecuentemente no eran reemplazados por hueso.(12, 13) Una teoría sugiere que el organismo mantiene la capacidad de restaurar la zona ósea durante un periodo de tiempo limitado.(12, 13) La creación de materiales compuestos de PLLA que contienen rellenos (p. ej., HA) reduce, en parte, la aparición de este fenómeno, reduciendo el tiempo de degradación a unos 3 años con el fin de ser más conductivo y lograr el reemplazo óseo subsiguiente con mayor rapidez. Los datos de nuestro estudio preclínico en el que se compararon anclajes de sutura de dos materiales compuestos diferentes (PLLA-HA vs. REGENESORB) en un modelo ovino de implantación ósea (implantación en el fémur distal o la tibia proximal) demostraron que en los implantes de material REGENESORB la degradación visible comienza alrededor de 12 meses después de la implantación. A los 18 meses, el implante tiene un aspecto fragmentado típico de la absorción de los implantes de biocompuestos, que se combina con crecimiento de hueso entre y alrededor de dichos fragmentos (Figura 3). Una magnificación histológica mayor muestra un crecimiento significativo de hueso nuevo hacia el interior del implante y la formación de estructuras organizadas de colágeno visibles bajo la luz polarizada, lo que indica la presencia de hueso laminar más maduro. Por el contrario, 18 meses después de su implantación, los anclajes de PLLA-HA no muestran signos histológicos visibles de absorción.

Material REGENESORB vs. PLLA-HA al cabo de 18 meses*

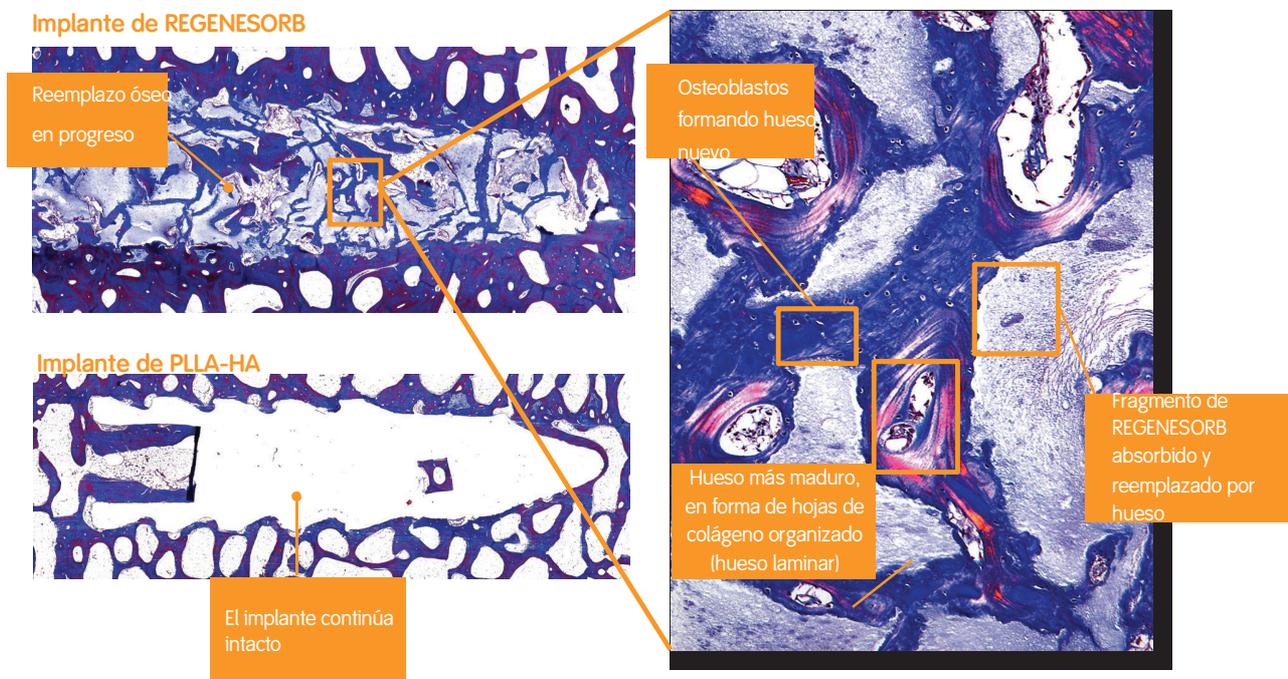


Figura 3. Imágenes histológicas representativas de anclajes de sutura de 2,3 mm moldeados con material REGENESORB o PLLA-HA 18 meses después de su implantación en el hueso (fémur distal o tibia proximal) de una oveja adulta. Una magnificación mayor de la zona del anclaje de REGENESORB del recuadro (figura izquierda) usando luz polarizada muestra los fragmentos remanentes de material REGENESORB, osteoblastos formando hueso nuevo y estructuras de colágeno organizadas, formadas por hueso más maduro, entre los fragmentos de REGENESORB, 18 meses después de su implantación.

*Los estudios *in vivo* realizados en animales han demostrado que el material biocompuesto es bioabsorbible y se reemplaza por hueso. Los resultados de las simulaciones *in vivo* no han demostrado predecir cuantitativamente el comportamiento clínico. Datos de archivo del informe N° 15001194 de Smith & Nephew.

Tabla 1. Resumen de los estudios preclínicos de evaluación del material biocompuesto REGENESORB, que incluyeron dos estudios de implantación a largo plazo y dos estudios a corto plazo, con un total de 82 animales receptores de implantes, sin observarse acontecimientos adversos relacionados con los implantes de REGENESORB.

Descripción	Diseño	N	Principales resultados
Absorción a largo plazo Tornillo de interferencia de REGENESORB sólido, de 9x10 mm	<ul style="list-style-type: none"> Oveja Directo en el hueso Momentos de valoración: 6, 12, 18 y 24 meses 	24	<ul style="list-style-type: none"> REGENESORB fue reemplazado por hueso en 24 meses No hubo acontecimientos adversos
Absorción a largo plazo Anclaje para inestabilidad de REGENESORB, de 2,3 mm	<ul style="list-style-type: none"> Oveja Directo en el hueso Momentos de valoración: 12 y 18 meses 	12	<ul style="list-style-type: none"> REGENESORB fue absorbido más rápidamente que el PLLA/HA No hubo acontecimientos adversos
Reimplantación de tendón Anclaje para inestabilidad de REGENESORB, de 2,3 mm	<ul style="list-style-type: none"> Oveja Tendón rotuliano Momentos de valoración: 6 y 12 semanas 	26	<ul style="list-style-type: none"> Fuerza de la reparación a las 12 semanas comparable a la de los anclajes de PLLA/HA No hubo acontecimientos adversos
Reconstrucción del LCA Tornillo de interferencia de REGENESORB sólido	<ul style="list-style-type: none"> Oveja LCA Momentos de valoración: 6 y 12 semanas 	20	<ul style="list-style-type: none"> Fuerza de la reparación a las 12 semanas comparable a la de los tornillos de PLLA/HA No hubo acontecimientos adversos

Referencias bibliográficas

1. Suchenski M, McCarthy MB, Chowaniec D, Hansen D, KcKinnon W, Apostolakos J, Arciero R, Mazzocca AD. Material Properties and Composition of Soft-Tissue Fixation. *Arthroscopy* (2010) 26(6): 821-831.
2. Albee FH. Studies in Bone Growth, Triple Calcium Phosphate as a Stimulus to Osteogenesis. *Ann Surg* 7 (1920), 32-36.
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):61-69.
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, 399-411, (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):1037-1074.
8. Hak DJ. The Use of Osteoconductive Bone Graft Substitutes in Orthopaedic Trauma. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:525-536.
9. Pietrzak WS, Ronk R. Calcium sulfate bone void filler: A review and a look ahead. *J Craniofac Surg* 2000;11:327-333.
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):38-49.
11. Walsh WR, Morberg P, Yu Y, Yang JL, Hagard 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) 406:228-236.
12. Barber FA, Dockery WD. Long-term Absorption of Poly-L-Lactic Acid Interference Screws. *Arthroscopy* (2006) 22(8):820-826.
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): 1392-1401.
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) 94-101.

Cortesía de Smith & Nephew, Inc.



Endoscopia

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

www.smith-nephew.com

+1 978 749 1000
+1 978 749 1108 Fax
+1 800 343 5717 Atención al cliente de EE.UU.

©2013 Smith & Nephew, Inc.
Reservados todos los derechos.

10/2013 10601161 Rev. A