

# BioComposite™ parafusos de interferência

Uma **FORTE** virada na reconstrução do LCA/LCP



Pesquisa científica e desenvolvimento

# Parafusos de interferência BioComposite Arthrex para reconstrução de LCA e LCP

Pesquisa e desenvolvimento Arthrex

## Introdução

A Arthrex desenvolveu um novo parafuso de interferência absorvível composto para fixação do enxerto em procedimentos de reconstrução do LCA e LCP, que combina as características de degradação inerentes de um polímero biocompatível com a bioatividade de uma cerâmica. O parafuso de interferência BioComposite é uma combinação de 70% de (L-lactida-co-D, L- Lactida) (PLDLA) e 30% de fosfato de cálcio bifásico (FCB).

## Composição material

Materiais poliméricos biodegradáveis, como polilactida (PLA) e de ácido poliglicólico PGA, têm sido utilizados em aplicações ortopédicas desde a década de 1970, quando as suturas feitas a partir desses materiais foram aprovadas pelo FDA. Ambos os materiais são facilmente degradados no organismo - PLA em ácido láctico e PGA em ácido glicólico. O PLA é um material cristalino com uma taxa de reabsorção lenta, enquanto o PGA é amorfo e reabsorve muito mais rápido. Os materiais de PLA e PGA podem ser combinados em proporções diferentes para produzir polímeros poli(lactida-co-glicólido) (PLGA) com taxas variáveis de degradação. O PLA existe em duas formas isoméricas, L-lactida e D-lactida. A L-lactida é mais comum e semicristalina, enquanto que a D-lactida é muito menos comum e amorfa. Mesmo combinando apenas esses isômeros PLA por separado, também pode haver alteração no tempo de degradação e na resistência mecânica. A proporção de 70:30 L:DL no material de PLDLA no nosso parafuso de interferência BioComposite resulta na retenção de 1/2 da sua resistência à tensão após 32 semanas e 1/2 da sua resistência ao cisalhamento depois de 45 semanas in vitro [1]. Pinos implantados feitos a partir de 70:30 PLDLA, como em nosso produto, foram completamente substituídos por osso novo aos 36 meses in vivo em uma fratura osteocondral [2], enquanto a completa degradação in vitro ocorreu por volta de 18 meses [3]. Sistemas de tela para coluna vertebral feitos a partir da mesma combinação de 70:30 PLDLA foram completamente degradados in vivo por 12 meses [4]; o que pode ser atribuído à localização do implante na coluna vertebral em comparação com um defeito osteocondral. A degradação da PLDLA ocorre entre a poli(L-lactida-co-D-lactida) (PLDA), com um tempo de degradação de 12-16 meses, e a poli(L-lactida) (PLLA), com um tempo de degradação de 36-60 meses [5].

Cerâmicas, tais como hidroxiapatita (HA) e beta-fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP) são normalmente usadas como materiais preenchedores de defeitos ósseos devido à sua excelente biocompatibilidade óssea e semelhança do conteúdo mineral com o osso natural. No entanto, tal como observado com os polímeros, esses materiais têm problemas capacidade de reabsorção. A HA é cristalina e tem uma taxa de reabsorção lenta ao longo de anos [6], o que é ideal para manter a estrutura, mas pode levar à ingestão de partículas de cerâmica pelos tecidos circundantes. O  $\beta$ -TCP é amorfo e reabsorve rapidamente, não permitindo tempo suficiente para que o osso

novo substitua o material no local do defeito. A combinação das taxas de reabsorção da HA e do  $\beta$ -TCP seria o ideal. Uma nova classe de materiais cerâmicos, fosfatos de cálcio bifásicos (BCPs) [7], pode ser criada através da combinação de HA e TCP, em proporções diferentes, o que resulta em uma gama de perfis de reabsorção controláveis. As formulações comerciais típicas podem variar em termos de proporção de HA: $\beta$ -TCP de 60:40 a 20:80. A proporção de cálcio para fósforo (Ca/P) nos ossos e na HA é 1,67, sendo considerada “ótima”. O BCP cálcio-deficiente tem uma proporção de Ca/P inferior a 1,67. Essa proporção é controlada pela quantidade de HA para  $\beta$ -TCP no material de base após a sinterização a uma temperatura elevada, para converter esse material em uma mistura das duas cerâmicas. Já foi demonstrado que o uso de um pó homogêneo de HA deficiente em cálcio para formar BCP, em oposição à combinação física dos pós de HA e  $\beta$ -TCP, resulta em resistência mais elevada e menor degradação in vivo [8]. A combinação física dos pós podem criar espaços vazios no material final, levando à diminuição da resistência e ao aumento da degradação. O BCP também tem a capacidade de suportar a formação de osso novo muito melhor do que a HA ou o  $\beta$ -TCP por separado, uma vez que estudos mostraram a formação de osso novo, sem uma camada de tecido fibroso, mais precocemente com o uso do BCP em comparação com a HA ou o  $\beta$ -TCP separadamente [9]. A proporção bifásica de 60:40 de HA: $\beta$ -TCP no nosso Parafuso de Interferência BioComposite mostrou boa resistência mecânica em um modelo de defeito segmentar em coelhos em comparação com a HA pura [10] e demonstrou excelente biocompatibilidade sem uma interface fibrosa em um modelo de defeito da calota craniana em ratos [11].

Um material osteocondutor facilita a formação, propagação e crescimento do osso e proporciona uma resistência mecânica apropriada quando células, factores de crescimento e outros sinais adequados se encontram nas proximidades. Um estudo comparando parafusos de interferência de PLDA e PLDA- $\beta$ -TCP com parafusos de interferência de titânio demonstrou que os parafusos compostos apresentavam maior resistência à tração e rigidez em comparação com os parafusos metálicos [12]. A combinação das cerâmicas HA e BCP com materiais de PLA-uretano também resulta em módulos mais dinâmicos [13]. À medida que aumenta o conteúdo de BCP em materiais de PLDLA, a resistência à tração diminui, mas ainda está dentro da faixa aceitável para materiais de fixação óssea [14]. Um sistema de tela para coluna vertebral de 70:30 PLDLA, que contém partículas de BCP numa proporção de 60:40 HA: $\beta$ -TCP e combinado com células-tronco derivadas de tecido adiposo, mostrou formação de osso novo e atividade dos osteoclastos no BCP após 4 semanas [15], de acordo com os achados de estudos que usaram esses materiais separadamente. Se as propriedades ideais de PLDLA e BCP podem ser combinadas em uma aplicação na coluna vertebral, como mostrado acima, resultados similares podem ser teorizados para reconstrução de LCA e LCP.

## Arthrex versus parafusos compostos da concorrência

A Tabela 1 mostra a composição do material do parafuso de interferência BioComposite Arthrex versus os parafusos compostos de nossos concorrentes. A proporção de polímero para cerâmica em um material composto deve ser otimizada para resistência mecânica e comportamento do material. Tanto a redução quanto o aumento da quantidade de polímero e/ou de material cerâmico pode afetar a resistência na interface, tornando o parafuso quebradiço ou maleável, ou possivelmente aumentando a reabsorção pela acidose. A degradação muito rápida do polímero pode levar a uma queda de pH, aumentando assim a atividade dos osteoclastos [16] no que se refere à reabsorção de tecido e material do parafuso e enfraquecimento da interface.

Fabricante	Nome de Produto	Composição do Material
Arthrex	Parafuso de interferência BioComposite	70% PLDLA e 30% BCP PLDLA - 70 PLLA/30 PLDA BCP - 60 HA/40 $\beta$ -TCP
DePuy Mitek	Milagro	70% PLGA & 30% $\beta$ -TCP PLGA - 85 PLLA/15 PGA
DePuy Mitek	BioCryl	70% PLLA & 30% $\beta$ -TCP
Smith & Nephew	BioRCI-HA	95% PLLA & 5% HA
ConMed Linvatec	Matryx	75% self-reinforced (SR) 96/4 PLDA e 25% $\beta$ -TCP
Stryker	BiOsteon	75% PLLA e 25% HA
ArthroCare	BiLok	75% PLLA e 25% $\beta$ -TCP

Tabela 1

## Solubilidade controlada

Estudos sobre as propriedades do material do parafuso de interferência BioComposite mostram que o peso molecular (MW, Figura 1a) e a viscosidade inerente (IV, Figura 1b) caem lenta e uniformemente desde o momento 0 até 12 semanas; no entanto, a resistência mecânica é equivalente nos dois momentos.

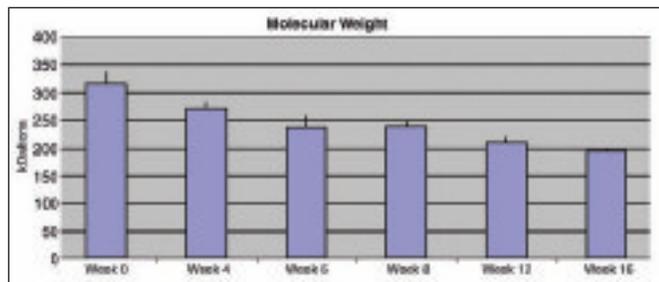


Figura 1a

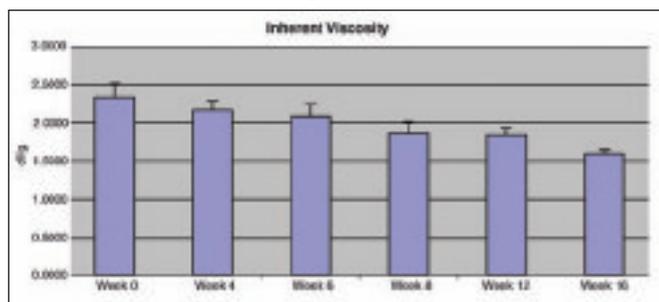


Figura 1b

A caracterização por métodos de imagem do parafuso de interferência BioComposite mostra dispersão uniforme do material cerâmico na estrutura do parafuso (Figura 2). A mancha verde fluorescente representa o material cerâmico inorgânico dentro do parafuso, indo da parte canulada central do parafuso até as roscas (setas brancas).

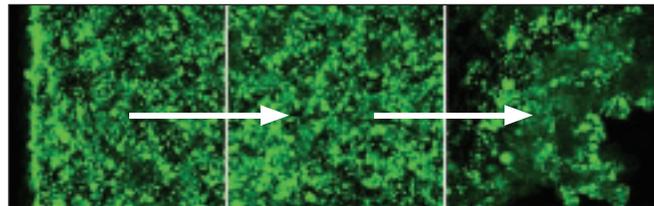


Figura 2

## Testes mecânicos

Os testes demonstraram que os parafusos BioComposite Delta 10 mm, utilizando uma chave para parafuso sextavado, tiveram menor deslocamento cíclico e limite de resistência a carga mais alto em comparação com os parafusos Milagro (Tabela 2) com torques de inserção semelhantes em ambos. É importante notar que esses parafusos não foram testados lado a lado no mesmo estudo. Também é importante notar que o número de parafusos Milagro testados foi baixo, mas a tendência inicial indica maior torque de inserção para os parafusos Milagro em comparação com os parafusos de interferência BioComposite.

	Milagro 10 mm (n=2)	BioComposite Delta 10 mm (n=6)
Torque de inserção (em lbf)	29 ± 11	28 ± 4
Deslocamento cíclico (mm)	4.6 (n=1)	3.5 ± 1.5
Desempenho de resistência a carga (N)	728 (n=1)	1053 ± 378
Máxima resistência a carga (N)	877 ± 8	1206 ± 248

Tabela 2

## Testes *in Vitro*

Estudos *in vitro* show mostram quantidades semelhantes de adesão de osteoblastos humanos após 24 horas (Figura 3a) e de proliferação após 48 horas (Figura 3b) nos parafusos de interferência BioComposite em comparação com os parafusos Milagro. Os osteoblastos humanos foram cultivados em todas as superfícies, incluindo cultura de tecido em poliestireno (TCP) como controle, a uma densidade de 20.000 células/cm<sup>2</sup>. Aderência após 24 horas foi determinada por contagem usando um contador Coulter, enquanto a proliferação em 48 horas foi determinada pela medição da incorporação da timidina.

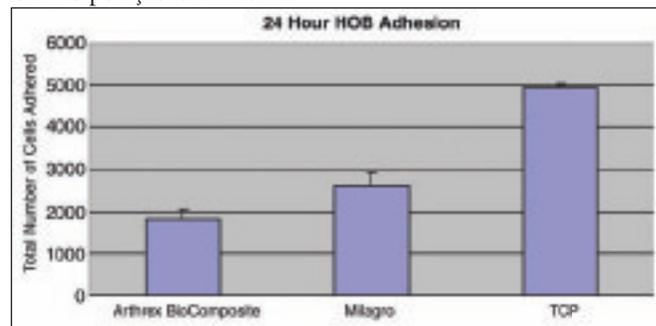


Figura 3a

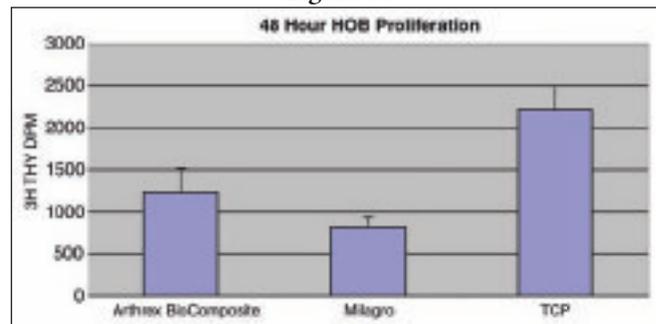


Figura 3b

### Testes em animais - 12 semanas

Dados de tomografia computadorizada (TC) não indicam degradação substancial *in vivo* na reconstrução do LCA em um modelo de ovinos em 12 semanas, tanto no parafuso de interferência BioComposite (Figura 4a) quanto no parafuso Milagro (Figura 4b) no local de inserção tibial. A análise histológica com hematoxilina/cosina (H&E) em 12 semanas mostra uma reação inflamatória mínima, tanto para o parafuso de interferência BioComposite (Figura 5a) quanto para o parafuso Milagro (Figura 5b), também em um local de inserção tibial.

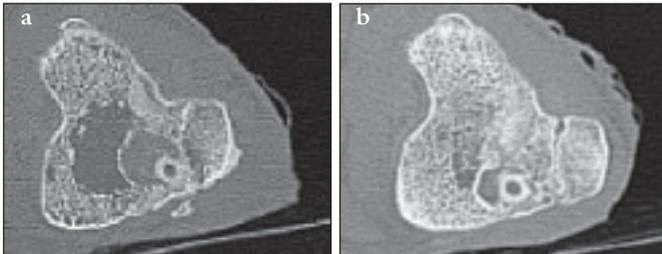


Figura 4

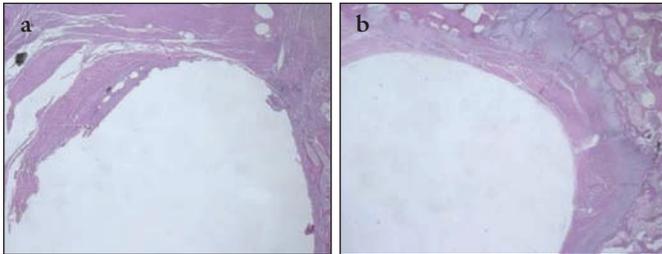


Figura 5

### Testes em animais - 26 semanas

Dados de TC a 26 semanas não mostram nenhuma degradação significativa para qualquer um dos tipos de parafuso. No entanto, a integração óssea inicial no local da inserção tibial está presente nos parafusos de interferência BioComposite (Figura 6a), enquanto que a integração óssea é mínima ou inexistente nos parafusos Milagro (Figura 6b). A análise histológica da interface tendão-osso no local da inserção tibial mostra fibras de Sharpey (setas pretas) entre o tendão e o osso usando os parafusos de interferência BioComposite (Figura 7a), enquanto houve contato direto próximo, sem fibras de Sharpey entre o tendão e o osso, usando os parafusos Milagro (Figura 7b). Osso novo (setas pretas) foi observado no local do parafuso tibial com os parafusos de interferência BioComposite (Figura 7c). Os parafusos Milagro também têm alguma quantidade mínima de osso novo dentro do local do parafuso tibial (Figura 7d, seta preta). Os dois tipos de parafusos também tiveram uma camada de tecido fibroso na interface parafuso-tecido (não ilustrado).

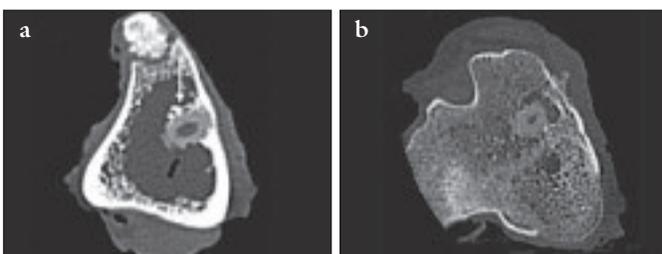


Figura 6

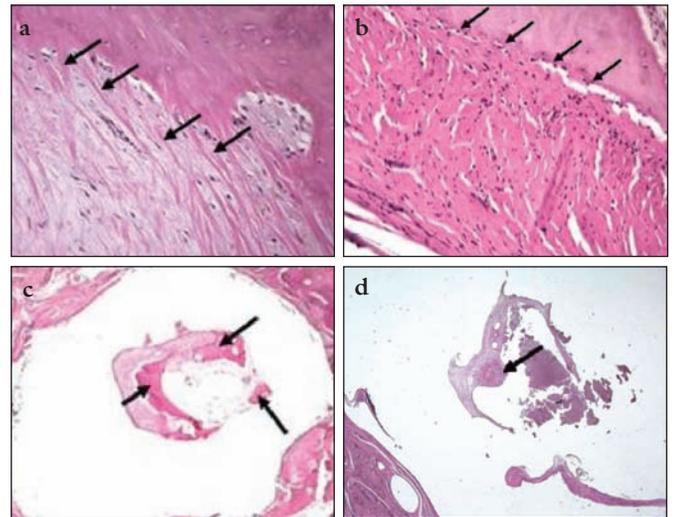


Figura 7

### Testes em animais - 52 semanas

Os dados de TC a 52 semanas no local de inserção tibial mostram que o parafuso de interferência BioComposite mantém sua forma e está bem integrado ao osso cortical (Figura 8a), com alguma aposição de osso esponjoso. O parafuso Milagro (Figura 8b) está começando a perder a forma e não se integra bem ao osso circundante. A análise histológica no local da inserção tibial mostra que o parafuso de interferência BioComposite apresenta osso novo (seta preta) no local do parafuso (Figura 9a), com um pouco de tecido fibroso. O parafuso Milagro (Figura 9b) também tem um traço fino de osso novo (seta preta), juntamente com um pouco de tecido fibroso, no local do parafuso. No local do túnel femoral, o parafuso de interferência BioComposite (Figura 9c) e o parafuso Milagro (Figura 9d) mostram quantidades variáveis de tecido fibroso na interface parafuso-tecido.

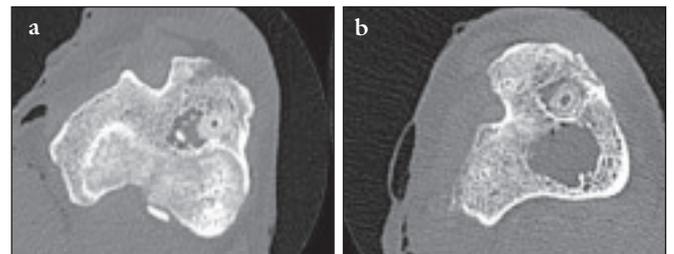


Figura 8

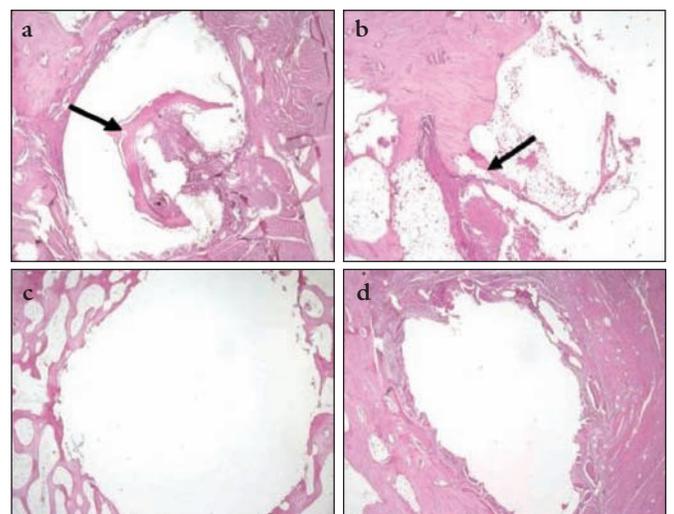


Figura 9

## Testes em animais - 104 semanas

Neste momento se observa o maior número de diferenças no comportamento do material para todo o estudo. Na Figura 10a, no local de inserção tibial, o parafuso de interferência BioComposite ainda era facilmente identificado com TC (seta branca), com boa aposição óssea próxima ao parafuso. Isso foi verificado através da maior resolução da interface parafuso-osso com micro TC (Figura 10b). Na Figura 10c, o parafuso Milagro, no local de inserção tibial, fotografado com TC, parece ter se degradado e ter sido preenchido com tecido (seta branca). A Figura 10d mostra uma imagem de alta resolução com micro TC. A imagem não mostrou nenhuma evidência do parafuso e mostrou a maior parte do espaço vazio preenchido com tecido.

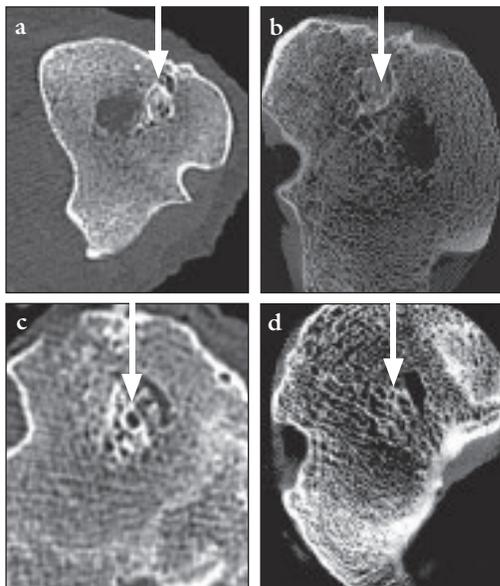


Figura 10

A Figura 11a mostra o parafuso de interferência BioComposite no local de inserção tibial. O parafuso de interferência BioComposite sempre tem um anel de osso que rodeia completamente o orifício do parafuso, o que é visto nas imagens de TC e micro TC. Pequenos pedaços de osso e medula podem ser identificados dentro do orifício do parafuso. Os orifícios estão sempre rodeados por osso trabecular. Alguns orifícios também foram rodeados por tecido com tendência à formação de cartilagem ou tecido osteoide, indicando um comportamento semelhante a um calo de fratura. No entanto, o tecido inflamatório nunca foi identificado dentro do local do parafuso. A análise histológica do parafuso de interferência BioComposite parece ser bastante previsível, com osso novo sempre rodeando o parafuso, sem uma reação inflamatória negativa.

A Figura 11b mostra o parafuso Milagro no local de inserção tibial. Uma reação diferente é nitidamente observada. Um orifício de parafuso vazio não está visível. Em vez disso, o tecido no interior do orifício do parafuso parece ter uma forma circular. Presumivelmente, o parafuso sofreu degradação e foi substituído por tecido. Um pouco de osso trabecular pode ser identificado no orifício do parafuso. No entanto, há muito mais tecido fibroso no interior do espaço vazio com o parafuso Milagro comparado ao orifício do parafuso de interferência BioComposite. Um pouco, mas não todo, esse tecido fibroso é empregado na formação óssea ou de cartilagem. A reação histológica do parafuso Milagro parece mostrar uma reação inflamatória devido à degradação do material, sem muita formação de osso novo.

Uma reação histológica semelhante também foi observada no local femoral. A Figura 11c mostra um anel de osso que envolve completamente o orifício do parafuso de interferência

BioComposite. Como anteriormente, uma grande quantidade de osso trabecular é visto cercando o orifício do parafuso. Alguns fragmentos de osso e medula isolados também estão dentro do orifício do parafuso. No entanto, não há evidências de uma reação inflamatória significativa, semelhante ao local tibial. A Figura 11d mostra um pouco de osso novo e uma grande quantidade de tecido fibroso no interior do orifício do parafuso Milagro, semelhante ao local tibial. Mais uma vez, há uma resposta inflamatória significativa aqui, com tecidos empregados na formação fibrosa, óssea e de cartilagem, assim como menos osso do que o que é visto no local tibial

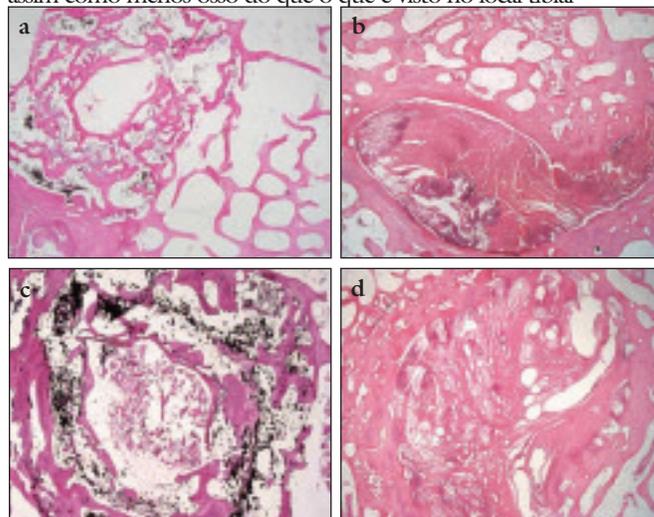


Figura 11

A degradação do parafuso de interferência BioComposite não está completa aos 2 anos de uso. Um pouco de osso novo é evidente, com pouca ou nenhuma reação inflamatória. A PLDLA nos parafusos de interferência BioComposite é parcialmente amorfa e presumivelmente se degrada entre 12 e 36 meses, tal como mencionado acima. O BCP 60:40 não se degrada completamente até 52 semanas [17]. Portanto, pode-se deduzir que a degradação não estará presente aos 2 anos.

A reabsorção completa do parafuso ocorreu aos 2 anos com o parafuso Milagro, com um pouco de osso novo e uma grande quantidade de tecido fibroso. Como observado na Tabela 1, a composição da PLGA amorfa no parafuso Milagro é de 85% de PLLA e 15% de PGA. Com essa combinação, o polímero leva cerca de 5-6 meses para se degradar completamente in vivo [5]. Os implantes cerâmicos  $\beta$ -TCP implantes foram completamente degradados até as 86 semanas in vivo em porcos pequenos [18]. Portanto, pode-se deduzir que a combinação desses materiais levaria à completa degradação em um período de tempo entre 24 e 86 semanas. A análise histológica do parafuso Milagro a 52 semanas mostra que alguma degradação do parafuso começou a ocorrer. A 104 semanas, não há nenhum sinal do parafuso. Portanto, a degradação do parafuso ocorreu entre 52 e 104 semanas neste modelo. No entanto, o tecido substituído por degradação do parafuso contém uma grande quantidade de tecido fibroso e pouco osso.

## Conclusão

*Este estudo de 2 anos em modelo animal mostrou os perfis de reabsorção do parafuso de interferência BioComposite versus o parafuso Milagro em um modelo de ovelhas, bem como a capacidade do parafuso de facilitar a formação de tecido novo no túnel. O parafuso de interferência BioComposite produziu osso novo, pouca ou nenhuma reação inflamatória e alguma degradação do parafuso. O parafuso Milagro produziu osso novo, assim como tecido fibroso e uma reação inflamatória. Se o parafuso Milagro produz tecido fibroso com pouco osso, tendríamos uma resposta previsível melhor com o parafuso de interferência BioComposite.*

#### Referências:

1. Moser et al, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 75B: 56–63, 2005.
2. Prokop et al, *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, 75B: 304–310, 2005.
3. Ignatius et al, *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 12:185-94, 2001.
4. Smit et al, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17:1237–1244, 2006.
5. Middleton and Tipton, *Biomaterials*, 21: 2335-2346, 2000.
6. Itokawa et al, *Biomaterials*, 28: 4922–4927, 2007.
7. LeGeros et al, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 14: 201-209, 2003.
8. Gauthier et al, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 10: 199-204, 1999.
9. Daculsi et al, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 14: 195-200, 2003.
10. Balcik et al, *Acta Biomaterialia* 3: 985–996, 2007.
11. Plachokova et al, *Clinical Oral Implants Research*, 18: 244–251, 2007.
12. Zantop et al, *Arthroscopy*, 22: 1204-1210, 2006.
13. Rich et al, *Journal of Biomedical Materials Research: Applied Biomaterials*, 63: 346–353, 2002.
14. Bleach et al, *Biomaterials*, 23: 1579–1585, 2002.
15. Helder et al, *Tissue Engineering*, 13: 1799-1808, 2007.
16. Komarova et al, *PNAS*, 102: 2643-2648, 2005.
17. Jensen et al, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Appl Biomater*, 90B: 171-181, 2009.
18. Wiltfang et al, *Journal of Biomedical Materials Research (Appl Biomater)*, 63: 115-121, 2002.

