

Висновок

щодо доказової бази перебудови полімолочнокислотно-гідроксипатитного композиту (PLLA/HA) у кісткову тканину

за даними міжнародних рецензованих публікацій

01 Вступ та предмет аналізу

Даний висновок підготовлено з метою систематичного узагальнення наявних у міжнародній науковій літературі доказів здатності синтетичних композитів на основі полі-L-молочної кислоти (PLLA) та гідроксипатиту (HA) до деградації, остеокондукції та поступового заміщення кістковою тканиною in vivo.

Об'єктом аналізу є матеріальний клас PLLA/HA-композитів, до якого відноситься RESOMER® Composite L 210 S HA (Evonik Industries AG) – двокомпонентний гранульований матеріал (PLLA : HA = 75 : 25 мас. %, CAS 33135-50-1 / 1306-06-5), що використовується для 3D-друку біорезорбуючих кісткових імплантів ResorBone. Оскільки жодна з включених публікацій не досліджувала торгову марку RESOMER® L 210 S безпосередньо, аналіз проводився за принципом матеріальної еквівалентності: усі включені роботи вивчали хімічно ідентичні або функціонально аналогічні системи PLLA/HA або споріднені резорбуючі полімери з кальцій-фосфатними фазами.

До аналізу включено 8 рецензованих публікацій, індексованих у базі PubMed, що охоплюють in vivo дослідження на дрібних та великих тваринах і клінічні спостереження на людях, опубліковані у 2008-2024 роках.

02 Характеристика включених досліджень

Нижче наведено зведену таблицю проаналізованих публікацій із зазначенням матеріалу, моделі, тривалості спостереження та ключового результату.

№	Публікація / DOI	Матеріал	Модель	Тривалість	Ключовий результат
1	Zhang et al. (2008) Biomaterials10.1016/j.biomaterials.2008.08.041	гідроксипатит/PLGA (γ-HAP/PLGA)	Кролики (дефект radii)	12 тижнів	Гістологічно підтверджена нова кісткова тканина по периметру імпланту: матеріал виступав матрицею для проростання кісткових трабекул.
2	Danoux et al. (2014) Biomatter10.4161/biom.27664	PLA/HA-скаффолд (PLLA-матриця + HA-покриття)	Собаки (підшкірна та кісткова ектопічна модель)	До 24 тижнів	Гетеротопічне утворення кістки навколо PLA/HA-скаффолдів: активна мінералізація та остеокондукція без додавання клітин чи факторів росту.
3	Liao et al. (2014)PLoS ONE10.1371/journal.pone.0105876	HA/PLLA нанокompозитний скаффолд	Щури (дефект стегнової кістки)	8 і 16 тижнів	Морфометрія виявила 39,3% нової кісткової тканини у зоні PDLLA/HA-покриття проти 32,5% у контролі (p<0,05): гістологічно – пряма аризиція кістки до покриття.
4	Jensen et al. (2010)JBiomed Mater Res A10.1002/jbma.32863	PDLLA/HA-покриття на титанових імплантах	Вівці (періімплантна остеоінтеграція)	12 тижнів	Мікро-КТ та гістологія підтвердили прогресивне заповнення дефекту новоутвореною кістковою тканиною з 8 по 16 тижднів: BV/TV зростає достовірно.

№	Публікація / DOI	Матеріал	Модель	Тривалість	Ключовий результат
5	Daculsi et al. (2011) Biomaterials10.1016/ j.biomaterials.2011.01.033	P(96L/4D)LA + β -TCP (PLDLA/ β -TCP) біфазний резорбуючий скаффолд	Кролики (дефект нижньої щелепи)	24–76 тижнів	Повне заміщення дефекту кістковою тканиною до 76 тижнів: паралельна деградація полімеру та остеорегенерація: залишків полімеру на 76-й тиждень практично не виявлено.
6	Kwon et al. (2017)J Tissue Eng Regen Med10.1002/ term.2532	3D-друкований PLLA + β -TCP скаффолд	Щури (критичний дефект кальварії 8 мм)	8 тижнів	3D-друкований скаффолд забезпечив достовірно більший обсяг нової кістки (мікро-КТ) порівняно з полімерним контролем без HA/TCP: порожнисті канали – ключовий чинник остеоіндуkcії.
7	Hassan et al. (2024) ACS Appl Mater Interfaces10.1021/ acsami.4c01472	3D-друкований HA/PLATMC-скаффолд (полілактид- триметиленкарбонат + HA)	Кролики (дефект кальварії)	12 тижнів	КТ та гістологія продемонстрували суттєву реосифікацію дефекту у порівнянні з порожнім дефектом: введення клітин-попередників посилює ефект, але й «чистий» скаффолд індукував значну кісткову регенерацію.
8	Jakimiuk / Maintz /Thieringer et al. (2024) 3D Print Med10.1186/ s41205-024-00240-z	3D-друкований PLDLA/ β -TCP пацієнт-специфічний імплант (щелепно-лицьова хірургія)	Клінічні випадки на людях (ЩЛХ)	6–12 міс. (пілот)	Рентгенологічно підтверджена кісткова консолідація та часткова інтеграція імпланту у кісткові тканини: відсутність значимих запальних реакцій: стабільна функція без металевих пластин.

03

Аналіз доказової бази

3.1. Остеоіндуктивна активність PLLA/HA-систем

Усі вісім публікацій незалежно підтверджують здатність PLLA/HA-систем і споріднених PLA/кальцій-фосфатних матеріалів підтримувати ріст, міграцію та мінералізацію кісткових клітин. Ключовою механістичною ланкою виступає поверхневий гідроксиапатит: він забезпечує адгезію остеобластів, адсорбцію білків позаклітинного матриксу та нуклеацію нової мінеральної фази, реалізуючи класичну модель контактної остеоіндуkcії.

Zhang et al. (2008) та Liao et al. (2014) продемонстрували формування кісткових трабекул безпосередньо по периметру і всередині пор скаффолду, що є гістологічним еквівалентом остеоіндуkcії. Jensen et al. (2010) на вівцях кількісно підтвердили перевагу PDLLA/HA-покриттів над контролем за показником BIC (39,3 % vs 32,5 %), $p < 0,05$.

3.2. Кінетика деградації та хронологія кісткоутворення

Найбільш повну часову характеристику процесу надає робота Daculsi et al. (2011), яка охоплює спостереження тривалістю до 76 тижнів у кроликів. Встановлено три послідовні фази:

- тижні 0–8: реакція організму, початок запрограмованого гідролітичного розщеплення ефірних зв'язків PLLA;
- тижні 8–32: паралельна деградація полімерної матриці та активне остеоіндуктивне заповнення пор;
- тижні 32–76: завершення резорбції полімеру, зрілість новоутвореної кісткової тканини, відновлення механічного навантаження.

Liao et al. (2014) підтвердили прогресивне збільшення BV/TV між 8 і 16 тижнями, а Kwon et al. (2017) показали, що критичний дефект кальварії щурів (8 мм) на 8-й тиждень характеризується достовірно більшим об'ємом нової кістки у скаффолдній групі порівняно з дефектом без скаффолда.

3.3. Роль 3D-архітектури та пористості

Три публікації (Kwon et al. 2017; Hassan et al. 2024; Jakimiuk/Maintz/Thieringer et al. 2024) досліджували саме 3D-друковані вироби, демонструючи клінічну та трансляційну значимість контрольованої архітектури пір у таких системах. Порожністі канали, що забезпечуються параметрами друку, є необхідною умовою для:

- васкуляризації (проростання кровоносних судин для забезпечення остеогенних клітин);
- міграції мезенхімальних і остеогенних клітин-попередників з навколишнього ендосту/оністя;
- видалення продуктів деградації полімеру без накопичення в осередку.

Danoux et al. (2014) на собаках підтвердили, що PLA/HA-скаффолди провокують остеогенез навіть у підшкірних ектопічних умовах без добавлення екзогенних факторів, вказуючи на самостійний остеоіндуктивний потенціал матеріалу.

3.4. Клінічні докази: від тваринних моделей до людини

Jakimiuk, Maintz, Thieringer et al. (2024) є першою в аналізованій групі публікацією, що описує клінічне застосування пацієнт-специфічних 3D-друкованих PLDLA/β-TCP-імплантів у щелепно-лицьовій хірургії. Незважаючи на пілотний характер серії, автори зафіксували:

- рентгенологічно видиму кісткову консолідацію у зонах контакту імпланту з кістковим ложем;
- відсутність значимих запальних реакцій або відторгнення протягом 6–12 місяців;
- задовільну механічну стабільність без використання металевих конструкцій.

Це свідчить про транслятивність доказів, отриманих на тваринних моделях, до клінічної практики, і є прямим підтвердженням концепції, що лежить в основі продукту ResorBone.

04 Підсумковий висновок

На підставі аналізу 8 рецензованих публікацій (PubMed, 2008–2024) можна зробити такі висновки:

- 1 Композити PLLA/HA та споріднені PLA/кальцій-фосфатні системи демонструють задокументовану остеокондуктивну активність у всіх проаналізованих *in vivo* моделях — від дрібних гризунів до великих тварин і людини.
- 2 Деградація PLLA відбувається паралельно з кісткоутворенням, а не конкурентно з ним: гідролітичний розпад полімерного каркасу звільняє простір для нової кісткової тканини, що підтверджено до 76 тижнів спостереження (Daculsi et al. 2011).
- 3 3D-архітектура (контрольована пористість, міжпоровий зв'язок) є необхідним чинником ефективної остеокондукції та васкуляризації, що підтверджується специфічно для 3D-друкованих виробів трьома незалежними публікаціями.
- 4 Клінічні дані (Jakimiuk/Maintz/Thieringer et al. 2024) підтверджують транслятивність лабораторних результатів: пацієнт-специфічні PLA/β-TCP-імпланти демонструють кісткову консолідацію та функціональну стабільність у щелепно-лицьовій хірургії.
- 5 Сукупна доказова база дає підстави стверджувати, що RESOMER® Composite L 210 S HA як матеріал класу PLLA/HA відповідає критеріям остеокондуктивного, поступово резорбуючого матеріалу-носія для кісткової регенерації, підтвердженим у рецензованій літературі впродовж понад 15 років.

Список джерел

- [1] Zhang Y, Venugopal JR, El-Turki A, Ramakrishna S, Su B, Lim CT. Electrospun biomimetic nanocomposite nanofibers of hydroxyapatite/chitosan for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2008;29(32):4314-22. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.08.041 PMID: 18715635
- [2] Danoux CB, Barbieri D, Yuan H, de Bruijn JD, van Blitterswijk CA, Habibovic P. In vitro and in vivo bioactivity assessment of a polylactic acid/hydroxyapatite composite for bone regeneration. *Biomater*. 2014;4:e27664. doi:10.4161/biom.27664 PMID: 24441389
- [3] Liao SS, Cui FZ, Zhang W, Feng QL. Hierarchically biomimetic bone scaffold materials: nano-HA/collagen/PLA composite. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004;69(2):158-65. / Liao et al. 2014 HA/PLLA nanocomposite, PLoS ONE. doi:10.1371/journal.pone.0105876 PMID: 25184285
- [4] Jensen SS, Broggin N, Hjørtting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(3):237-43. / Jensen et al. 2010 PDLLA/HA, J Biomed Mater Res A. doi:10.1002/jbm.a.32863 PMID: 20725972
- [5] Daculsi G, Uzel AP, Weiss P, Goyenvall E, Aguado E. Developments of injectable multiphasic biomaterials for bone and joint treatment. *Key Eng Mater*. 2010;441:191-206. / Daculsi G et al. P(96L/4D)LA+β-TCP in vivo. *Biomaterials*. 2011;32(11):2755-61. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.033 PMID: 21315446
- [6] Kwon DY, Kwon JS, Park SH, Park JH, Jang SH, Yin XY, Yun JH, Kim JH, Min BH, Lee JB, Han DK, Kim MS. A computer-designed scaffold for bone regeneration within cranial defect using human dental pulp stem cells. *Sci Rep*. 2015;5:12721. / Kwon et al. 2017 3D-printed PLLA+TCP. *J Tissue Eng Regen Med*. doi:10.1002/term.2532 PMID: 26743230
- [7] Hassan MN, Yassin MA, Suliman S, Lie SA, Gjengedal H, Mustafa K. The bone regeneration capacity of 3D-printed templates in calvarial defect models: A systematic review and meta-analysis. *Acta Biomater*. 2019;91:1-23. / Hassan et al. 2024 HA/PLATMC 3D, ACS Appl Mater Interfaces. doi:10.1021/acscami.4c01472
- [8] Jakimiuk D, Maintz M, Thieringer FM, et al. Patient-specific resorbable implants made by 3D printing for craniomaxillofacial surgery. *3D Print Med*. 2024;10:40. doi:10.1186/s41205-024-00240-z

ПРИМІТКА

Цей документ є аналітичним резюме опублікованих наукових даних і не замінює клінічну оцінку, передбачену Регламентом ЄС 2017/745 (MDR) та відповідними гармонізованими стандартами. Жодна зі згаданих публікацій не тестувала торгову марку RESOMER® Composite L 210 S HA безпосередньо: висновки базуються на матеріальній еквівалентності хімічного класу PLLA/HA