

“MOSTOWANIE KRĘGOSŁUPA” – STOP TYTANU A POLIMER PEEK W ZASTOSOWANIU NA MIĘDZYTRZONOWĄ STABILIZACJĘ KRĘGOSŁUPA

LECHOSŁAW F. CIUPIK^{1*}, AGNIESZKA KIERZKOWSKA¹,
JACEK STERNA², JERZY PIENIAŻEK³, MONIKA CIEŚLIK-GÓRNA⁴

¹ LFC MEDICAL, UL. KOZUCHOWSKA 41, 65-364 ZIELONA GÓRA

² KATEDRA CHOROBY MAŁYCH ZWIERZĄT Z KLINIKĄ, SGGW,
UL. NOWOURSYNOWSKA 166, 02-787 WARSZAWA

³ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 4 W BYTOMIU,
AL. LEGIONÓW 10, 41-902 BYTOM

⁴ IBEMT INSTYTUT BIOINŻYNIERII I MEDYCZNYCH TECHNOLOGII,
UL. MUCHY 2, 66-016 CZERWIENSK

*E-MAIL: LFC@LFC.COM.PL

Streszczenie

W implantologii kręgosłupowej stosowane są dwa typy implantów: „non-fusion” oraz „fusion”, czyli odpowiednio bez zrostu i ze zrostem kostnym. Większą grupę stanowią stabilizacje ze zrostem kostnym, dla których szybkość oraz jakość osteointegracji ma kluczowe znaczenie dla końcowego efektu leczenia. Najczęściej stosowanymi biomateriałami są stopy tytanu oraz polimer PEEK (polieteroeteroketon) o różnej topografii powierzchni 2D oraz przestrzennej konstrukcji 3D wynikających z zastosowanej obróbki wykańczającej, warstw powierzchniowych, metod wytwarzania. Wykazano, że osteointegracja zależy w dużym stopniu od m.in. odpowiedniej konfiguracji 2D i 3D, topografii, porowatości oraz energii powierzchniowej. W pracy przeanalizowano wpływ rodzaju biomateriału: stop Ti6Al4V ELI, PEEK Optima oraz technologii wytwarzania implantów: ubytkowa (PEEK, Ti), przyrostowa EBT - Electron Beam Technology (Ti-3D-Truss) na osteointegrację. Z zachowaniem analogicznych warunków procesu, jak przy produkcji implantów, przygotowano modele/próbki, które poddano badaniom biologicznym *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach. Pobrane preparaty zwierzęce z modelami implantów oceniano pod kątem osteointegracji z użyciem przemysłowej tomografii rentgenowskiej CT. Wyniki potwierdziły biokompatybilność badanych biomateriałów, a tym samym bezpieczeństwo stosowania w chirurgii kostnej. Implantowe stopy Ti6Al4V ELI w porównaniu z polimerem PEEK są korzystniejszymi biomateriałami na stabilizację międzytrzonową typu „fusion”. Polimer PEEK Optima jest dobrym materiałem w stabilizacjach typu „non-fusion”. Wykorzystanie technologii przyrostowej EBT do wytwarzania implantów z proszków Ti6Al4V ELI pozwala na uzyskanie „wulkanicznych” powierzchni oraz przestrzennych/kratownicowych konstrukcji Ti-3D-Truss o dużym rozwinięciu powierzchniowym, które sprzyjają i przyspieszają przerost/obrost tkanki kostnej przez implant. Dotychczasowe doniesienia kliniczne wskazują na poprawę efektywności chirurgicznego leczenia, polegającego na przyspieszonym zroście kostnym w „mostowaniu” kręgosłupa z wykorzystaniem implantów międzytrzonowych typu Ti-3D-Truss.

Słowa kluczowe: stabilizacja kręgosłupowa, osteointegracja, implant Ti-3D-Truss

[Inżynieria Biomateriałów 133 (2015) 14-21]

“BRIDGING OF SPINE” – TITANIUM ALLOY AND POLYMER PEEK FOR INTERVERTEBRAL STABILIZATION OF SPINE

LECHOSŁAW F. CIUPIK^{1*}, AGNIESZKA KIERZKOWSKA¹,
JACEK STERNA², JERZY PIENIAŻEK³, MONIKA CIEŚLIK-GÓRNA⁴

¹ LFC MEDICAL, R&D, UL. KOZUCHOWSKA 41,
65-364 ZIELONA GÓRA, POLAND

² DEPARTMENT OF SMALL ANIMAL DISEASES WITH CLINIC, SGGW,
UL. NOWOURSYNOWSKA 166, 02-787 WARSZAW, POLAND

³ REGIONAL SPECIALISED HOSPITAL NO. 4 IN BYTOM,
AL. LEGIONOW 10 41-902 BYTOM, POLAND

⁴ IBEMT INSTITUTE OF BIOENGINEERING AND MEDICAL
TECHNOLOGIES, UL. MUCHY 2, 66-016 CZERWIENSK, POLAND

*E-MAIL: LFC@LFC.COM.PL

Abstract

In spinal implantology there are two types of implants: “non-fusion” and “fusion”, that is without and with bone overgrowth, respectively. A larger group consists of stabilization with bone overgrowth, for which speed and quality of osseointegration is crucial for final treatment outcome. The most commonly used biomaterials are titanium alloys and polyetero-eteroketon (PEEK) of different 2D surface topography and 3D spatial structure resulting from the finishing, surface layers or production methods. It has been shown that osseointegration depends largely on suitable configuration of 2D and 3D, topography, porosity and surface energy. The impact of biomaterial type: Ti6Al4V titanium alloy ELI, PEEK OPTIMA and implant production technology: deficient (PEEK, Ti), incremental EBT-Electron Beam Technology (Ti-3D-Truss) on the osseointegration were analyzed. In compliance with corresponding process conditions of implant production, models/samples were prepared and subjected to *in vitro* biological tests and *in vivo* animal tests. Collected animal specimens with implants models were tested for osseointegration with the use of CT tomography. The results confirmed the biocompatibility of tested biomaterials, and thus safety in the bone surgery. Ti6Al4V ELI alloys compared with PEEK polymer are favourable biomaterials for “fusion” interbody stabilization. The polymer PEEK Optima is preferred material for “non-fusion” stabilizations. The use of EBT technology for implant production made of Ti6Al4V ELI powder allows to obtain “volcanic” surfaces and spatial/lattice Ti-3D-Truss structures with a large surface area which accelerate the bone over-/in-growth through the implant. Previous reports indicate improved clinical effectiveness of surgical treatment involving the accelerated bone overgrowth in the “bridging” of spine with the use of Ti-3D-Truss interbody implants.

Keywords: spinal stabilization, osseointegration, Ti-3D-Truss implant

[Engineering of Biomaterials 133 (2015) 14-21]

Wprowadzenie

W implantologii kręgosłupowej stosowane są dwa typy implantów: „*non-fusion*” oraz „*fusion*”, odpowiednio: bez i ze wzrostem kostnym. Większą grupę stanowią stabilizacje „*fusion*” o lokalizacji międzytrzonowej. Głównym ich zadaniem jest chirurgiczne uwolnienie od bólu wywołanego głównie zmianami degeneracyjnymi kości i utrzymanie stabilnego biomechanicznie dystansu między elementami kostnymi. Pooperacyjny, ostateczny efekt leczenia zależy od szybkości i jakości osteointegracji implantu z kością i przejęciu funkcji nośnych przez „biologię” [1]. Trwałe łączenie sąsiednich trzonów poprzez budowanie bloków bio-stabilizatora kostnego wzmocnionych biomateriałem nazwano „mostowaniem kręgosłupa” (opr. LfC, 2012) [2,3].

W implantologii kręgosłupowej najczęściej stosowanymi biomateriałami wciąż są polimery PEEK oraz stopy tytanu ze swoimi przewagami oraz ograniczeniami [1,4]. Rozwój inżynierii biomateriałów jest głównie kierunkowany na poprawę odpowiedzi kostnej na biomateriał i procesy wsparcia biomechanicznego z osteointegracją. Udowodniono, że struktury o wysokim stopniu porowatości posiadają lepszą zdolność stymulacji wzrostu, różnicowania osteoblastów [4,5]. Powierzchnie poddawane są funkcjonalnemu uszlachetnieniu poprzez np. utlenianie, implantację jonową, czy stosowanie powłok hydroksyapatytowych [6-8]. Dużym osiągnięciem było wprowadzenie technologii addytywnych, umożliwiających tworzenie rusztowań i materiałów porowatych [9-13].

Nowoczesne technologie drukowania implantów wymagają szczególnych warunków pro-chirurgicznej „czystości”, które zostały opanowane na poziomie ryzyka akceptowalnego. Wciąż trwają prace badawcze nad opracowaniem technologii dla biomateriałów polimerowych, możliwej do użycia w produkcji implantów klasy II b według Dyrektywy Rady Wspólnot Europejskich 2007/47/WE. Technologie przyrostowe wykorzystują głównie selektywne laserowe spiekanie SLS (*Selective Laser Sintering*) lub selektywne topienie laserowe SLM (*Selective Laser Melting*) proszków metali. Dla stopów tytanu stosowane jest stapianie proszku stopów tytanu wiązką elektronów EBT (*Electron Beam Technology*), w Polsce po raz pierwszy wdrożone do produkcji implantów kratownicowych przez LfC w 2011 roku [14]. Szacuje się, że w roku 2015 około 50% wyrobów medycznych z całego asortymentu implantów kręgosłupowych firmy zostało wykonane technologią EBT.

Technologia EBT rozszerza możliwości projektowania i budowania korzystnych konfiguracji implantów „*fusion*” o skomplikowanych kształtach i unikatowych cechach (RYS. 1):

- „2D” – uzyskiwana jest „wulkaniczna” rozwinięta powierzchnia o odpowiedniej topografii, chropowatości oraz obniżonej energii powierzchniowej stanowiąca sprzyjające podłoże do kontaktu z komórkami kostnymi;
- „3D”-Truss – uzyskiwane są przestrzenne konstrukcje stanowiące rusztowania dla wzrostu kości.

Celem pracy jest ocena wpływu rodzaju biomateriału (metalowy, polimerowy) implantu kręgosłupowego oraz jego konfiguracji 2D i 3D, wynikającej z zastosowanej technologii produkcji na ważną dla „bio-stabilizacji” osteointegrację z kością oraz biogodność tkankową. Badania prowadzono na modelach implantów ze stopu Ti6Al4V ELI. Wyniki odniesiono do modeli ze znanego biomateriału polimerowego PEEK Optima.

Introduction

In the spinal implantology two types of implants: “non-fusion” and “fusion”, respectively without and with bone overgrowth are used. A larger group is consisted of “fusion” stabilization with intervertebral location. Their main objective is the surgical release of pain mainly caused by degenerative bone changes and maintenance a biomechanically stable distance between bone elements. Postoperatively, the ultimate effect of the treatment depends on the speed and quality of bone-implant osseointegration and taking over the supporting function by “biology” [1]. Permanent combining of adjacent vertebral bodies through the building of bio-stabilizer bone blocks reinforced by biomaterial is called “bridging of spine” (dev. LfC, 2012) [2,3].

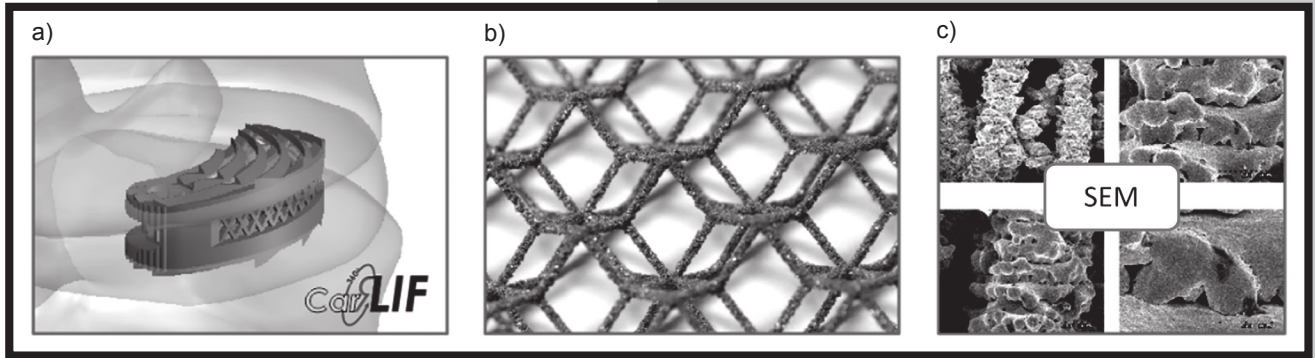
In the spinal implantology the most commonly used biomaterials are still PEEK polymers and titanium alloys with their advantages and limitations [1,4]. The expansion of biomaterials engineering is mainly directed to provide improved bone response on the biomaterial and processes of biomechanical support with osseointegration. It has been proven that the structure with a high porosity has better ability to stimulate the growth, differentiation of the osteoblasts [4,5]. Surfaces are subjected to functional refining for example: oxidation, ion implantation or the use of hydroxyapatite coatings [6-8]. A major achievement was the introduction of additive technology, enabling the creation of scaffold and porous structures [9-13].

Modern implant printing technologies require specific conditions of pro-surgical “purity” which were mastered at an acceptable risk level. Research is still ongoing to develop technologies for polymeric biomaterials, possible for use in the Class IIb implant manufacturing according to European Community Council Directive 2007/47/EC. Incremental technologies primarily use selective laser sintering SLS (*Selective Laser Sintering*) or selective laser melting SLM (*Selective Laser Melting*) of metal powders. For titanium alloys a Ti alloys powder with electron beam melting EBT (*Electron Beam Technology*) is used, in Poland for the first time truss implant were introduced to production by LfC company in 2011 [14]. It is estimated that in 2015 about 50% of medical products of the entire range of company’s spinal implants has been made with EBT technology.

EBT technology extends the capabilities of designing and building a favourable configuration of the “fusion” implants of complex shapes and unique features (FIG. 1):

- “2D” - “volcanic”, developed surface with appropriate topography, roughness and reduced surface energy forming favorable substrate for contact with the bone cells is obtained;
- “3D” -Truss - spatial scaffolds for bone growth are obtained.

The aim of the study is to assess the impact of type of spinal implant biomaterial (metal, polymer) and its 2D and 3D configuration, resulting from the production technique, on osseointegration with bone and tissue biocompatibility important for the biostabilization. Tests were carried out on Ti6Al4V ELI alloy implant models. The results were related to the well-known models from PEEK Optima polymer biomaterial.



RYS. 1. Implant międzytrzonowy CarRLIF™ (LfC®) wykonany technologią przyrostową konstrukcyjnie dostosowany do kręgosłupa z częścią wzmocnioną-litą do przenoszenia obciążeń oraz częścią ażurową wspomagającą przerost/obrost kostny (a); „wulkaniczna” powierzchnia powstała w wyniku stapiania proszków Ti wiązką elektronów - EBT (c) tworząca przestrzenne kratownice 3D (b).

FIG. 1. Intervertebral implant CarRLIF™ (LfC®) made with the use of incremental technology, structurally adapted to spine with reinforced-solid part for load transfer and openwork part promoting bone overgrowth (a); “volcanic surface” as a result of melting of Ti powder with electron beam - EBT (c) constituting spatial trusses 3D (b).

Materiały i metody

Przedmiotem badań były biomateriały, najczęściej stosowane w implantologii kręgosłupowej: polimer PEEK Optima oraz stop Ti6Al4V ELI (Extra Low Interstitial). Próbkę/model do badań wykonano obróbką ubytkową (ozn. PEEK, Ti) oraz dla stopu tytanu technologią EBT, selektywnego spiekania proszków wiązką elektronów (ozn. Ti-3D-Truss/Ti-3D-T). Warunki procesów były analogiczne, jak przy produkcji wszczepionych wyrobów medycznych w postaci implantów kręgosłupowych. Podatność na osteointegrację kostną oceniano na podstawie badań *in vitro* cytotoksyczności i genotoksyczności oraz badań *in vivo* na zwierzętach.

Testy biologiczne przeprowadzono z zastosowaniem hodowli komórek ludzkiego kostniakomięsa Saos-2. Sterylne próbki materiałowe inkubowano przez 48 h w zawieszynie z komórkami z medium wzrostowym w temperaturze 37°C. Kontrolę negatywną stanowiły komórki hodowane bez biomateriałów. Kontrolę pozytywną komórki hodowane w odpowiednim medium zawierającym: 1% Triton X-100 przy cytotoksyczności i miocynę C przy genotoksyczności. Cytotoksyczność oceniano na podstawie proc. średniej żywotności komórek, genotoksyczność na podstawie uszkodzeń chromosomów charakteryzowanych liczbą mikrojąder przypadających na 100 komórek dwujądrowych. Prace zrealizowano w ramach współpracy z ŁRPN-T w Łodzi.

Materiałem badawczym były kozy. Z powodu braku odpowiedniej przestrzeni kostnej w kręgosłupie zwierzęcym, eksperyment przeprowadzono wykorzystując dostosowane do anatomii kratownicowe Ti-3D-T modele implantów CarRLIF. Zachowano odpowiedniość do rzeczywistego implantu w zakresie m.in.:

- parametrów wewnętrznej kratownicy;
- grubości implantu, poprzez który ma nastąpić przerost kostny;
- sposobu kotwienia w kości - fragmenty gwintu wcinające się w kość odpowiadające geometrii płóz prowadzących.

Ekspertym realizowano na podstawie pozwolenia Komisji Etycznej oraz według obowiązujących standardów, w tym standardów dotyczących czystości i sterylności. Ocenę *post mortem* wykonywano po ok. 4 i 6 miesiącach od wszczepienia modeli implantów - *after follow-up*. Pośmiertną ocenę przerostów kostnych – osteointegracji oceniano na podstawie badań rentgenowskich CTt (tomograf dwulampowy GE: 240 kV, 320 W; 180 kV, 15 W, co daje pełny zakres detekcji w skali Housfielda oraz 16-bitowy detektor o rozdzielczości 1024x1024).

Materials and Methods

The subject of the study were biomaterials most often used in spinal implantology: PEEK Optima polymer and Ti6Al4V ELI (Extra Low Interstitial) alloy. Samples/models for studies were made with the use of subtractive manufacturing (marked PEEK, Ti) and for titanium alloy with EBT technology, selective sintering of powders with electron beam (marked Ti-3D-Truss/Ti-3D-T). Applied production conditions were the same as for the production of implantable medical devices, spinal implants. Susceptibility for bone osseointegration on the basis of cytotoxicity and genotoxicity *in vitro* studies and *in vivo* studies on animals was evaluated.

Biological studies with the use of Saos-2 human osteosarcoma cell cultures were performed. Sterile samples were incubated for 48 h in a suspension of cells in growth medium at 37°C. The negative control consisted of cells cultured without biomaterials. For the assessment of the cytotoxicity the positive control were cells cultured in medium containing 1% Triton X-100, but when assessing the genotoxicity cells incubated with mitomycin C. Cytotoxicity was evaluated on the basis of percent of cells viability. To evaluate the genotoxicity micro nucleus test was used for determining chromosomal damage characterized with the number of micronuclei per 100 binucleated cells. The studies were carried out in cooperation with ŁRPN-T in Lodz.

The studies were performed on the goats. Due to lack of proper bone space in animal spine, the research was carried out with the use of Ti-3D-T truss structure models of CarRLIF implants adjusted to goat anatomy. Conformity to the real implant was maintained in terms of i.a.:

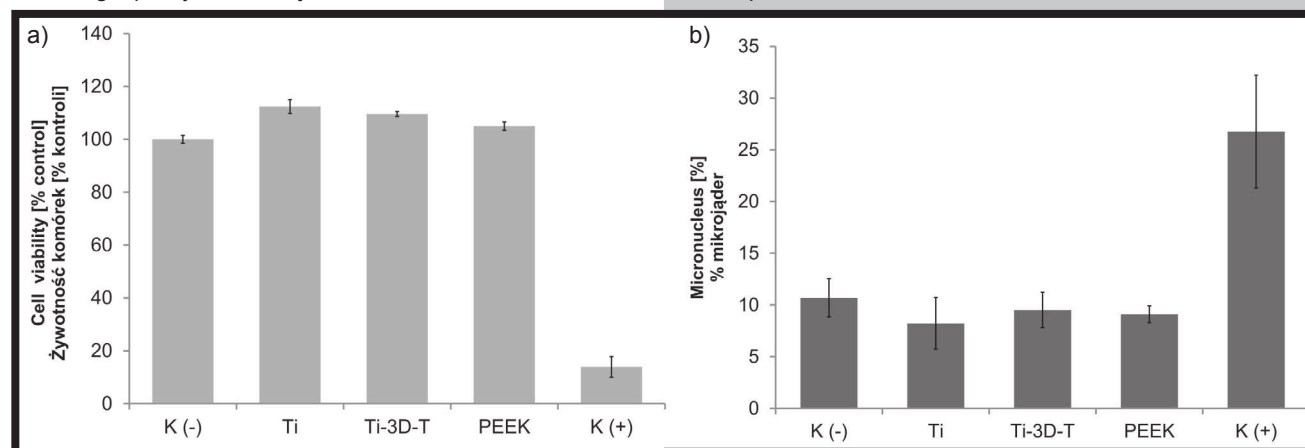
- parameters of internal truss structure;
- thickness of the implant exposed to bone overgrowth;
- type of anchoring in the bone – fragments of thread cutting into the bone corresponding to the geometry of guiding skirts.

The research was carried out under the authorization of the Ethics Committee and in accordance with applicable standards, including standards for cleanliness and sterility. The post mortem evaluation was performed after 4 and 6 months after implantation of implant models – after follow-up.

Post mortem bone overgrowth – osseointegration was evaluated on the base of computed tomography CTt testing (dual-lamp tomograph GE: 240 kV, 320 W; 180 kV, 15 W, which enables full range of detection in Housfield scale and 16-bit detector of 1024x1024 resolution).

Wyniki i dyskusja

Wyniki badań cytotoxycywności dla czterech powtórzeń eksperymentu dla obu typów próbek z Ti6Al4V ELI wykazały ich korzystne oddziaływanie na osteoblasty RYS. 2a. Zanotowano zwiększoną populację żywych komórek na badanych biomateriałach w porównaniu do próby kontrolnej o co najmniej 10%. Dla próbek wykonanych technologią ubytkową (Ti) średnia żywotność wyniosła $112.4 \pm 2.6\%$, dla próbek wykonanych technologią przyrostową (Ti-3D-T) $109.6 \pm 1.0\%$, natomiast dla polimeru była najmniejsza i wyniosła $105.0 \pm 1.6\%$. Genotoksyczność implantowego stopu tytanu Ti6Al4V ELI, charakteryzowana proc. liczbą mikrojąder, kształtowała się na poziomie 8.2 ± 1.5 dla Ti, 9.5 ± 1.1 dla Ti-3D-T i 9.1 ± 0.8 dla PEEK - RYS. 2b. W każdym przypadku była korzystnie niższa od prowadzonej równoległe próby kontrolnej.



RYS. 2. Cytotoksyczność (a) oraz genotoksyczność (b) dla próbek wykonanych z implantowego stopu tytanu Ti6Al4V ELI technologią ubytkową (Ti) i przyrostową EBT (Ti-3D-T) oraz dla polimeru PEEK Optima (PEEK). FIG. 2. Cytotoxicity (a) and genotoxicity (b) of samples made of implantable Ti6Al4V titanium alloy with the use of machining (Ti) and incremental technology EBT (Ti-3D-T) and PEEK Optima polymer (PEEK).

Analizy CTt wykazały dobrą osteointegrację dla modeli Ti-3D-T. „Wulkaniczna” struktura 2D oraz przestrzenna kratownica 3D implantów wykonanych technologią przyrostową EBT sprzyjały w pierwszej fazie przerostom, a następnie obrostom kostnym w relatywnie krótkim czasie prowadzonych obserwacji po 4 i 6 miesiącach (M). Zarówno po 4 i 6 M stwierdzono w obrazach CTt wypełnienie kością wewnętrzną, kratownicowej struktury modelu Ti-3D-T w ponad 95% oraz obrost kości wokół powierzchni implantu nie będącej po wszczepieniu w bezpośrednim kontakcie z kością (RYS. 3). Kość była widoczna na CTt w różnych przekrojach przez implant (RYS. 4), co stanowi pożądany element stabilizacji „fusion”. Zupełnie inaczej zachowywał się biomateriał PEEK Optima, izolujący się od otaczających tkanek żywych poprzez wytworzenie przypowierzchniowej międzywarstwy biomateriał-tkanka (RYS. 5). W przeciwieństwie do próbki ze stopu tytanu, osadzenie próbki polimerowej w kości było luźne. Przyleganie tkanek do powierzchni polimeru bez osteointegracji świadczy o jego korzystnych właściwościach na implanty „non-fusion”.

Użyte w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* biomateriały: Ti6Al4V ELI oraz PEEK Optima wykazały dobrą biogodność. Najkorzystniejszymi właściwościami pod kątem osteointegracji charakteryzował się stop tytanu. Wskazywało na to między innymi: największa liczba żywych komórek w badaniach biologicznych, obrosty i przerosty przez modele implantowe obserwowane w CTt oraz stabilne utwierdzenie próbek w tkance kostnej, wykazane podczas badań makroskopowych *post mortem*.

Results and Discussions

The results of the cytotoxicity for four replicates of the experiment for both types of Ti6Al4V ELI samples showed their beneficial effects on osteoblasts FIG. 2A. An increase of population of viable cells on the test biomaterials compared to the control sample by at least 10% is reported. For samples made by traditional technology (Ti), the average lifespan was $112.4 \pm 2.6\%$, for samples made with incremental technology (Ti-3D-T) was $109.6 \pm 1.0\%$ while for the polymer samples was the lowest and amounted to $105.0 \pm 1.6\%$. Genotoxicity of Ti6Al4V ELI titanium alloy implant characterized by percent of the number of micronuclei stood at 8.2 ± 1.5 for Ti, 9.5 ± 1.1 for the Ti-3D-T and 9.1 ± 0.8 for PEEK - FIG. 2b. In each case, genotoxicity was preferably lower than for the parallel control sample.

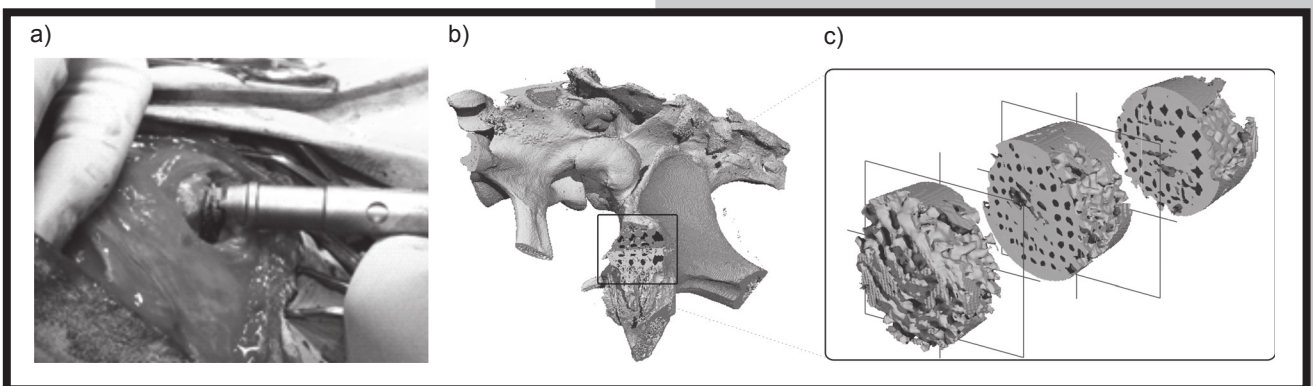
CTt analysis showed good osseointegration for Ti-3D-T models. “Volcanic” 2D structure and 3D spatial lattice of implants made by incremental EBT favored in the first phase of ingrowth, and then bone overgrowth in a relatively short period of observations after 4 and 6 months (M). After 4 and 6 M of implantation over 95% of bone filling in the internal lattice structure of Ti-3D-T model was observed on CTt scans and also overgrowth of the bone around the implant surface, which was not in direct contact with bone after implantation (FIG. 3). The bone was visible on CTt in different sections of the implant (FIG. 4), which is a desirable element of “fusion” stabilization. Quite different was the behavior of biomaterial PEEK Optima, which isolated from surrounding living tissues by producing interlayer on the biomaterial-tissue surface (FIG. 5). In contrary to titanium alloy sample, the seating of polymer sample in the bone was loose. Tissue adhesion to the polymer surface without osseointegration is a beneficial property for a “non-fusion” implants.

Ti6Al4V ELI and PEEK Optima materials used in *in vitro* and *in vivo* studies showed good biocompatibility. Titanium alloy was characterized by the most preferred properties for osseointegration. It was showed by, among others: the largest number of living cells in biological studies, ingrowth and overgrowth through implant models observed in CTt and stable establishing of samples in the bone tissue, shown during macroscopic *post mortem* tests.



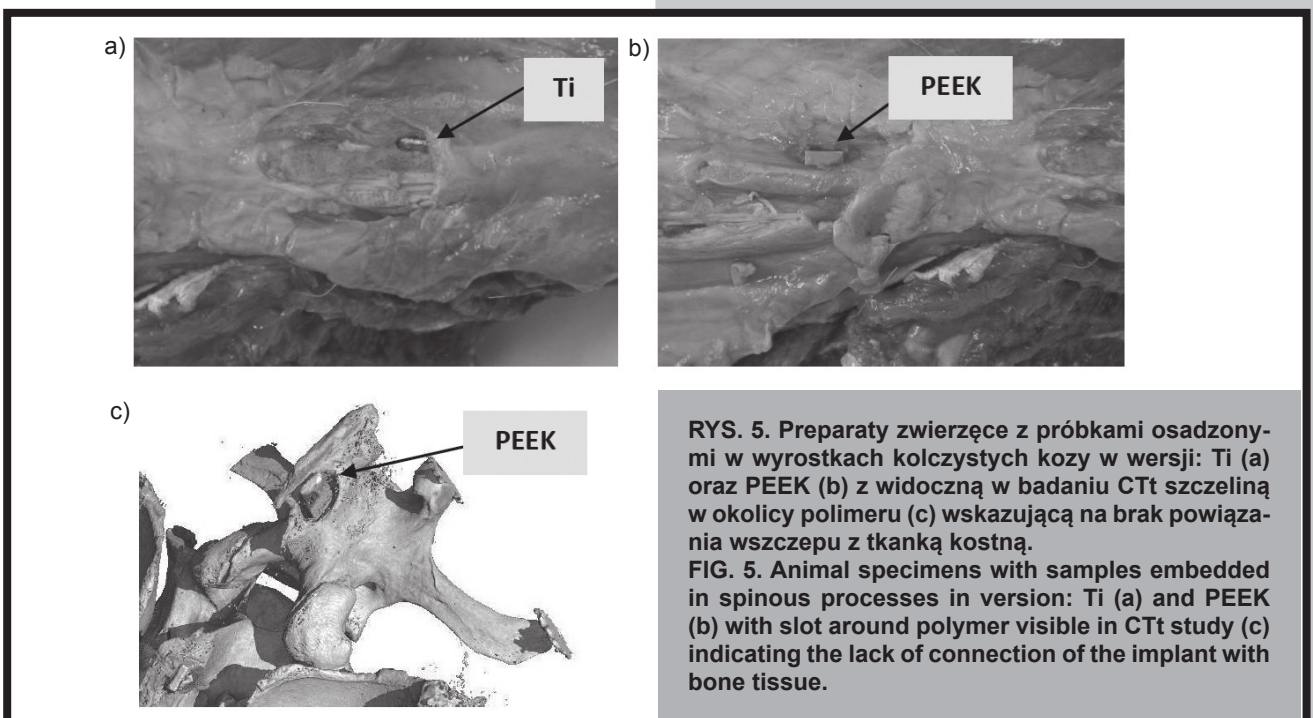
RYS. 3. CTt biostabilizacji (a) z obrostem kostnym implantu chirurgicznie w ok. 80% osadzonego w kości (b) z celowo wypukloną kratownicą Ti-3D-Truss modelu poprzez miejscowe „usunięcie” kości z użyciem funkcji oprogramowania inżynierskiego (c); obszary ciemne – biomateriał, jasne – tkanka kostna.

FIG. 3. CTt of biostabilization (a) with bone overgrowth of implant at approximately 80% embedded in the bone (b) deliberately emphasized Ti-3D-Truss by local „removal” of bone with the usage of engineering software function (c); dark area - biomaterial, clear - bone tissue.



RYS. 4. Faza instalowania modelu implantu Ti-3D-Truss w kości kozio (a); CTt post mortem implantu osadzonego w kości (b) oraz powiększony, wyodrębniony z preparatu zwierzęcego fragment implant-kość, wskazujący w przekrojach poprzecznych na pełen przerost kostny; obszary ciemne – biomateriał, jasne – tkanka kostna.

FIG. 4. Installation phase of Ti-3D-Truss implant model in goat bone (a); post mortem CTt of implant embedded in bone (b) and magnified, extracted from animal specimen fragment of implant-bone, indicating in cross-section full bone overgrowth; dark area - biomaterial, clear - bone tissue.



RYS. 5. Preparaty zwierzęce z próbkami osadzonymi w wyrostkach kolczystych kozio w wersji: Ti (a) oraz PEEK (b) z widoczną w badaniu CTt szczeliną w okolicy polimeru (c) wskazującą na brak powiązania wszczepu z tkanką kostną.

FIG. 5. Animal specimens with samples embedded in spinous processes in version: Ti (a) and PEEK (b) with slot around polymer visible in CTt study (c) indicating the lack of connection of the implant with bone tissue.

Dobór biomateriału implantowego to wciąż kompromis między różnymi własnościami mechanicznymi, technologicznymi i użytkowymi (TABELA 1). Jego wybór na stabilizację chirurgiczną zależy od m.in. cech osobniczych pacjenta, jak np. uczulenie na biomateriał, rodzaju schorzenia, jego umiejscowienia i rozległości oraz przede wszystkim od oczekiwań leczniczych (stabilizacja „fusion” czy „non-fusion”). Stopy tytanu charakteryzują się akceptowalną biogodnością, wysoką wytrzymałością i możliwością śródoperacyjnego dopasowywania do anatomii, a także dużym spektrum możliwości modyfikowania funkcjonalnego powierzchni i nanoszenia powłok. Z drugiej strony stopy tytanu charakteryzują się dużą sztywnością oraz niekorzystnymi własnościami wytrzymałościowymi, powodującymi deformację z pękaniem konstrukcji.

Istotną zaletą jest możliwość wytwarzania z użyciem technologii drukowania dowolnych konfiguracji 3D i projektowania implantów o złożonej przestrzennie budowie, w tym spersonalizowanych. Struktury po EBT pozwalają na uzyskanie korzystnie:

- obniżonego udziału biomateriału w implancie;
- „wulkanicznej” struktury sprzyjającej wnikaniu komórek kostnych z ich proliferacją;
- rozwiniętej powierzchni implantu do przerostu/obrostu kością;
- kratownicowych - „otwartych” – konfiguracji przestrzennych 3D stanowiących rusztowanie do „wciągania” tkanki kostnej.

Selection of implant biomaterial is still a compromise between the different mechanical, technological and functional properties (TABLE 1). Its choice for the surgical stabilization of implants depends on, among others, individual characteristics of the patient, e.g. allergy to the biomaterial, the type of disease, its location and extent, and above all medical expectations (stabilization “fusion” or “non-fusion”). Titanium alloys are characterized by acceptable biocompatibility, high strength and the possibility of intraoperative matching to the anatomy, as well as a large spectrum of functional surface modification and coatings. On the other hand, titanium alloys are characterized by high stiffness and unfavorable strength properties causing the deformation with cracking of the device.

An important advantage is the possibility of manufacturing with the use of printing technology any 3D configuration and implant designs with complex spatial structure, including the personalized ones. The structures of the EBT allow to obtain preferably:

- reduced share of biomaterial in implant;
- “volcanic” surface favoring the penetration of bone cells with their proliferation;
- expansion of the implant surface for bone ingrowth/overgrowth;
- lattice - “open” – spatial 3D configurations constituting the scaffold for bone tissue intake.

TABELA 1. Wpływ rodzaju materiału Ti6Al4V ELI i PEEK Optima na cechy funkcjonalne i produkcyjne implantu kręgosłupowego.

TABLE 1. The impact of type of material Ti6Al4V ELI and PEEK Optima on functional and productive features of spinal implant.

		Stop Ti Ti Alloy	PEEK
Cechy wytrzymałościowe / Strength characteristics			
1.	Wysoka wytrzymałość High durability	+	-
2.	Elastyczność, moduł Younga zbliżony do struktur biologicznych Flexibility, Young's modulus similar to the biological structures	-	+
3.	Gęstość/ciężar Density/weight	-	+
Technologiczność / Producibility			
4.	Obrabialność Machining	-	+
5.	Możliwość modyfikacji powierzchni Possibility of surface modifications	+	-
6.	Cena materiału Material price	+	-
7.	Możliwość budowania struktur 3D-Truss Possibility to build 3D truss structures	+	- (?)
Cechy chirurgiczno-lecznicze / Surgical-therapeutic features			
8.	Integracja z kością Integration with the bone	+	-
9.	Modelowanie śródoperacyjne Intraoperative modeling	+	-
10.	Przezierność radiologiczna Radiolucency	-	+
11.	Odporność na długotrwałe obciążenia fizjologiczne Resistance to long term physiological loading	+ (?)	+ (?)
12.	Preferowane przeznaczenie - typ stabilizacji Preferred appliance - stabilization type	fusion	non-fusion

Wszystkie powyższe korzyści pozwalają na bezpieczne i skuteczne „mostowanie” dysfunkcyjnego kręgosłupa poprzez budowanie wielopoziomowych bloków biostabilizacyjnych. Polimery PEEK są lżejsze, dobrze tolerowane przez organizm. Mają sprężystość zbliżoną do kości zbitęj oraz są przeźierne radiologicznie. Dużą niedogodnością tych materiałów jest niska wytrzymałość i problemy z jednorodnością i przyczepnością pokryw mających wspomóc osteointegrację. Sugeruje to konieczność wieloaspektowego rozpatrywania biomateriałów na implanty do chirurgii kostnej i uwzględniania w konstrukcji trudnych do opisu zjawisk biologicznych, fizycznych i chemicznych, towarzyszących przebywaniu w organizmie żywym.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że poprzez dobór materiału oraz konfiguracji 2D i 3D implantu wynikającej z zastosowanej technologii produkcji można wpływać na procesy osteointegracji implantu z kością, przyspieszać leczenie dysfunkcji kręgosłupa poprzez uzyskanie szybszego zespolenia implantu z kością przy biostabilizacji typu „fusion”, ograniczać osteointegrację lub nawet uniemożliwiać połączenie implantu z kością przy biostabilizacji typu „non-fusion”.

Wnioski

Polimer PEEK Optima charakteryzuje się dobrą biogodnością w tkankach, sprężystością zbliżoną do kości, przeziernością radiologiczną i jest korzystniejszym materiałem w stabilizacjach typu „non-fusion”.

Implantowe stopy tytanu w porównaniu z polimerem PEEK są korzystniejszymi biomateriałami na stabilizację międzytrzonową typu „fusion” ze względu na sprzyjającą w kontakcie reakcję komórek kostnych, ich „przyczepność” i proliferację, a także możliwość zastosowania technologii przyrostowego drukowania.

Technologie przyrostowe, w tym EBT (*Electron Beam Technology*), pozwalają na wytworzenie „wulkanicznych” powierzchni oraz przestrzennych/kratownicowych Ti-3D-Truss konstrukcji o dużym rozwinięciu powierzchniowym, odpowiedniej nośności biomechanicznej i obniżonej masie.

„Wulkaniczna” struktura powierzchni oraz kratownicowa-otwarta konstrukcja Ti-3D-Truss przyspieszają przerost poprzez implant i obrast implantu kością, skracając czas zrostu kostnego o 40÷60 procent.

Pełny przerost kostny po- i wewnątrz implantu pozwala na budowanie bloku bio-stabilizatora kostnego wzmocnionego strukturą Ti-3D-Truss i przenoszenie złożonych stanów obciążeń z implantu na tkanki żywe.

Dotychczasowa praktyka kliniczna wskazuje na poprawę efektywności leczenia, polegającego na „mostowaniu” kręgosłupa za pomocą implantów międzytrzonowych Ti-3D-Truss sprzyjających zrostowi kostnemu.

Podziękowania

W realizacji pracy wykorzystano środki z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Innowacyjna Gospodarka, 2007-2013 (nr projektu POIG.01.04.00-08-001/08-00).

Dane dotyczące badań biologicznych, w tym przedstawione na RYS. 2 uzyskano we współpracy z ŁRPN-T w Łodzi; realizacja w ramach projektu LfC POIG.01.04.00-08-001/08-00.

Badania *in vivo* na zwierzętach, w tym przedstawione na RYS. 5 wykonano we współpracy z SGGW w Warszawie; realizacja w ramach projektu LfC POIG.01.04.00-08-001/08-00.

All of these benefits allow the safe and effective “bridging” of dysfunctional spine by building a multilevel blocks of biostabilization. PEEK polymers are lighter, well-tolerated by the body. They have elasticity similar to cortical bone and they are radiolucent. The main disadvantage of these materials is a low strength and homogeneity and adhesion problems of coatings intended to assist osseointegration. This indicates the need for a multifaceted examination of biomaterials for bone surgery implants and consideration in the design difficult to describe the biological, physical and chemical phenomena accompanying their presence in a living organism.

Results of conducted studies indicate that through material selection and 2D and 3D implant configuration resulting from the used production technique it is possible to influence on the osseointegration process of the implant with bone, to accelerate the treatment of spinal dysfunction by obtaining a faster fixation of the implant with the bone in “fusion” type biostabilization and to limit the osseointegration or even prevent the connection of the implant with the bone in “non-fusion” type biostabilization.

Conclusions

PEEK Optima polymer has a good biocompatibility in tissues, elasticity similar to the bone, radiolucency and it is more favorable material for „non-fusion” stabilization.

Implantable titanium alloys compared to PEEK polymer are more beneficial biomaterials for intervertebral stabilization „fusion” type due to favorable reaction in contact with bone cells, their “adhesion” and proliferation, and also the possibility of appliance of incremental printing technologies.

Incremental technologies, including EBM (*Electron Beam Technology*), allow to generate “volcanic” surfaces and spatial/truss Ti-3D-Truss structures with a large surface expansion, proper biomechanical load-bearing and reduced mass.

„Volcanic” surface structure and lattice-open Ti-3D-Truss construction accelerates ingrowth through the implant and the implant overgrowth with bone, reducing the time of bone growth by 40÷60 percent.

Full bone overgrowth outside and inside the implant allows to build a bone bio-stabilizer block reinforced by Ti-3D-Truss structure and to transfer the loads from implant to living tissues.

Previous clinical practice suggests an improving of treatment effectiveness involving the “bridging” of spine with intervertebral Ti-3D-Truss implants enhancing the bone growth .

Acknowledgments

In the paper results of studies subsidized by European Regional Development Fund within the Programme Innovative Technology, 2007-2013 (nr POIG.01.04.00-08-001/08-00) were used.

Data for biological research, presented on FIG. 2 was obtained in cooperation with ŁRPN-T; LfC project No. POIG.01.04.00-08-001/08-00.

In vivo animal studies presented in FIG. 5 were performed in cooperation with the SGGW Agricultural University; LfC project No. POIG.01.04.00-08-001/08-00.

Pismiennictwo

- [1] Ciupik L.F., Zarzycki D.: Spondyloimplantology of advanced spine treatment with DERO system, Polish DERO Group, Zielona Gora 2005.
- [2] Ciupik L.F.: "Ivy-like" mimetic mechanism of osteointegration LC for 3D-Frame Ti-alloy implants. Abstract, The 2nd International Conference Innovative Technologies in Biomedicine, Krakow 12-14.10.2015.
- [3] Kierzkowska A., Ciupik L.F., Klekiel M., Cecek J., Sterna J., Holper B.: Lumbar intervertebral fixation; acceleration of fusion with a 3D-truss Ti-trabecular implant. Abstract, 41st Congress of the Polish Society of Neurosurgeons, Bydgoszcz 06-09.06.2013.
- [4] Wierzchon T., Czarnowska E., Krupa D.: Surface engineering in manufacturing of titanium biomaterials, Publishing House of Warsaw University of Technology, Warszawa 2004.
- [5] Pilliar R.M., Lee J.M., Maniopoulos C.: Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants. *Clin Orthop Relat Res* 208 (1986) 108-113.
- [6] Yamamoto D., Kawai I., Kuroda K., Ichino R., Okido M., Seki A.: Osteoconductivity of anodized titanium with controlled micron-level surface roughness. *Materials Transactions* 52:8 (2011) 1650- 1654.
- [7] Ma R., Tang T.: Current strategies to improve the bioactivity of PEEK. *Int. J. Mol. Sci.* 15 (2014) 5426-5445.
- [8] Wang G., Zreiqat H.: Functional coatings or films for hard-tissue applications, *Materials* 3 (2010) 3994-4050.

References

- [9] Rao P.J., Pelletier M.H., Walsh W.R., Mobbs R.J.: Spine interbody implants: material selection and modification, functionalization and bioactivation of surfaces to improve osseointegration. *Orthop Surg* 6 (2014) 81-89.
- [10] Bertollo N., Da Assuncao R., Hancock N.J., Lau A., Walsh W.R.: Influence of electron beam melting manufactured implants on ingrowth and shear strength in an ovine model. *J Arthroplasty* 27 (2012) 1429-1436.
- [11] Thomsen P., Malmström J., Emanuelsson L., René M., Snis A.: Electron beam-melted, free-form-fabricated titanium alloy implants: Material surface characterization and early bone response in rabbits. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 90 (2009) 35-44.
- [12] Murr L.E., Gaytan S.M., Martinez E., Medina F., Wicker R.B.: Next generation orthopaedic implants by additive manufacturing using electron beam melting, *International Journal of Biomaterials* (2012) 1-14.
- [13] Fukuda H.: Additive manufacturing technology for orthopedic implants in: M. Niinomi, T. Narushima, M. Nakai, *Advances in Metallic Biomaterials* (2015) 3-26.
- [14] Ciupik L.F., Kierzkowska A.: Technology-biomechanical evaluation of metal biomaterials derived by layer technology. *Engineering of Biomaterials* 93 (2010) 14-18.