jawIMPLANT

Patient-specific bioactive, antimicrobial PLA-PGA/titanium implants for large jawbone defects after tumour resection

Programm / Ausschreibung	Produktion der Zukunft, 17. AS PdZ 2016 transnat.(M-Era.Net)	**Status**	abgeschlossen
Projektstart	01.10.2017	**Projektende**	31.03.2020
Zeitraum	2017 - 2020	**Projektlaufzeit**	30 Monate
Keywords	Selective Laser Melting (SLM); Liquid Ceramic Melting (LCM); Atomic Layer Deposition (ALD); Fused Deposition Modelling (FDM); maxillofaziale Implants		

Projektbeschreibung

Die Resektion (Entfernung) des Kieferknochens stellt die notwendige chirurgische Behandlung bei ~5000 Patienten (EU28) mit maxillofazialen benignen und malignanten Tumoren dar. Die daraus resultierenden großen Knochendefekte führen zu entstelltem Gesicht und dem Verlust aller Funktionen des Kiefer-Mund-Bereiches (Kauen, Sprechen), wodurch diese ästhetische und funktionelle chirurgische Rekonstruktion die Basis für die physikalische und physiologische Rehabilitation darstellt. Der derzeitige „Gold-Standard“ in der chirurgischen Behandlung – Nutzung von Autograft-Knochen aus dem Beckenkamm oder Rippen – hat aber entscheidende Nachteile, da einerseits die Menge an transplantierbarem Knochenmaterial eingeschränkt ist und andererseits anschließende hochdosierte Chemo- und Strahlentherapie hohes Risiko in der Nekrose (Absterben) des Knochens birgt.
Daher fokussieren die derzeitigen F&E-Aktivitäten der Projektpartner auf alternative operative Behandlungstechnologien, welche die unmittelbare Kieferknochen-Resektion von der finalen Rekonstruktion nach Abschluss der Chemo- und Strahlentherapie trennen. Für die erste, unmittelbare Phase sind dazu bereits Bestrahlungs-unempfindliche Polymer-Spacer (auch bei Projektpartnern) in Entwicklung, welche mit Chemotherapeutika-abgebenden Medikamenten beladen sind und auch die Degeneration des Weichteilgewebes (Muskelspannung, Haut) verhindern sollen. Die geplanten Aktivitäten in diesem Projekt („jawIMPLANT“) fokussieren speziell auf die zweite Phase (finale Rekonstruktion etwa 6 Monate nach der Tumorentfernung) und die Entwicklung eines patientenspezifisch angefertigten Implantats, welches ohne die Nutzung von Autografts auskommt. Die Neubildung des Knochens im Implantat ist dabei innerhalb des Körpers des Patienten nach der Implantation geplant, wobei dieser Ansatz (Patient = Bioreaktor) den sichersten Ansatz im Tissue-Engineering darstellt. Gegenüber dem Stand-der-Technik bietet das neue Konzept eines Hybrid-Implantats aus dauerhaftem, tragfähigem und korrosionsbeständigem Metallkern und bioresorbierbarer, offenporösem Polymermantel den Vorteil drastisch verbesserter Genauigkeit bei der OP (d.h. Verhinderung des Fehlbisses), hoher mechanischer Belastbarkeit direkt nach der OP, geringer Irritation des umgebenden Gewebes sowie die Möglichkeit für CT-Diagnostik bei anschließenden Vorsorgeuntersuchungen.
Im Detail sind für die Umsetzung dieser Implantat-Entwicklung die folgenden Innovationen durch R&D im Bereich additive Fertigung (AM) und bioaktiver Materialien notwendig, welche durch das erfahrene Team von Industriepartnern (Implantat-Erzeuger und auf AM spezialisierte KMUs (ChM, Lithoz, Haratech, Alphacam)) sowie Forschungspartnern im Bereich Biologie, Medizin, Materialien, Oberflächen und Pharmakologie durchgeführt werden:

(i) AM-Technologien für mechanisch-beständige, patientenspezifische Implantate:
a. Ermüdungs- und Korrosions-beständiger Metall-KERN aus Vanadium- und damit allergiefreien TiAlNb-Legierungen, hergestellt durch selektives Laserschmelzen (SLM) und anschließender Verdichtung durch isostatisches Pressen (TRL 4→6), welcher zudem Gewinde für die Zahnkronen (und das eventuell notwendige Kiefergelenksimplantat) trägt,
b. Bioresorbierbare, offenporiger Polymer-MANTEL mit an Kollagenfasern angepasstem Elastizitätsmodul für vollständige Resorption nach ~12 Monaten in vivo, in welchem währenddessen Knochenneubildung stattfindet. Die Herstellung erfolgt durch Fused Deposition Modelling (FDM) von PLA-PGA-Polymer-Blends mit definierter Kristallinität (TRL 4→6).
c. Keramische Kiefergelenks-Implantate, hergestellt aus Al2O3 durch Lithographie-basierte keramische Formgebung (LCM) (TRL 4→6)

(ii) Biomimetisches CAD-CAM-Implantat-Design ausgehend von CT- und dentalen Röntgenbildern unter Ausnutzung von zu entwickelnden, skalierbaren digitalen Schablonen („Templates“) für die überwiegend auftretenden Knochendefekte. Spezieller Fokus kommt dabei der dauerhaft stabilen Befestigung am gesunden Kieferknochen bzw. am Kiefergelenksimplantat, der torsionsstabilen Befestigung der Polymer-Schale am Metall-Kern, der Einstellung einer optimalen Porenstruktur und –ausrichtung sowie patienten-angepassten OP-Hilfsmitteln zu (TRL 4→6)

(iii) Optimale Bioaktivität:
a. Anti-mikrobieller Schutz der gesamten Oberflächen der offenen Porosität über >12 Wochen (Reduktion von 1E5 auf <1E0 /ml in 24 h nach ISO 22196 für Staph. aureus & epidermidis, E. coli, etc. durch homogen abgeschiedene, medizinisch bereits getestete dünne Mg-Ag-Pt-Beschichtungen, hergestellt durch eine neue Atomic-Layer-Deposition-Technologie (ALD) bei niedrigen Temperaturen (<150°C) (TRL 3→5)
b. Rasche und gezielte Knochenneubildung durch in die offene Porosität infiltrierte Hydrogel-Matrix mit Mikrokapseln für eine definierte Abgabe von CE/FDA-zugelassenen BMP-7 enthaltenden Medikamenten (TRL 3→5)

Die Erzielung dieser Projektziele hat aus materialwissenschaftlicher, technologischer und (bio)medizinischer Sicht entscheidenden Einfluss auf die rekonstruktive maxillofaziale Tumorchirurgie. Die neuen patientenspezifischen Implantate werden zukünftig den Behandlungserfolg und damit die Lebensqualität der Tumorpatienten verbessern, aber auch hohen kommerziellen Nutzung für die teilnehmenden Industriepartner haben. Eine Kommerzialisierung der Ergebnisse ist nach Abschluss der klinischen Studien und Zulassung etwa 2.5 Jahre nach Projektende geplant.

Abstract

Jawbone resection is the final surgical treatment for ~5000 patients in EU28 with maxillofacial benign and malignant tumours. The resulting large bone defects lead to scarred, mangled facial appearance and the loss of mastication and speaking function, requiring facial aesthetic and functional reconstruction as basis for physical and physiologic rehabilitation. Although autologous vascularized bone from fibular or iliac-crest autografts is current gold standard for such reconstruction, the portion of transplantable bone is limited and subsequent high-dose anti-cancer chemo-/radiotherapy often result in tissue necrosis.
Reasonable, our current research focusses on alternative treatment techniques, separating immediate and long-term reconstruction stages: Immediate reconstruction (Stage (i)) targets on drug-eluting, polymer-based spacer implants enabling local high-dose chemo-/radiotherapy without damage of transplanted autografts, conserving muscle tension over ~6 months. Then, the till final reconstruction (Stage (ii)) can then be based on novel patient-specific manufactured maxillofacial

implants without autografts (= R&D target of the jawIMPLANT project). Neoformation of vascularized bone in these implants within the patient’s own body as “bioreactor” is the safest approach in tissue engineering. Compared to the state-of-the-art (autografts, Ti implants), further advances of our concept for novel metal-polymer hybrid implants for the functional (mastication, speaking, etc.) and aesthetical jawbone reconstruction are strongly improved accuracy (dental interocclusion), mechanical strength, antimicrobial protection, low irritation of surrounding tissue and the possibility for CT imaging in oncological re-checks.
In detail, the following innovations and novelties are envisaged by R&D on additive manufacturing (AM) and bioactive materials by the experienced team of successful companies (implant producers and AM specialists (ChM, Lithoz, Haratech, Alphacam) and research partners (biology, medical, material, surface, pharmacology specialists):

(i) AM technologies for mechanically durable, patient-specific implants with
a. a fatigue- and corrosion-resistant metal CORE, achieved by selective laser melting (SLM) of V-free TiAlNb alloys and isostatic pressing (TRL 4→6), providing support for tooth crowns too
b. a bioresorbable polymer scaffold SHELL with in vivo biodegradation duration of ~12 months for bone neoformation within the biomimetic pore structure (>60% porosity) and 1-4 GPa elastic modulus (mimicking natural collagen fibres), achieved by fused deposition modelling (FDM) of PLA-PGA polymer blends with defined crystallinity (TRL 4→6)
c. novel ceramic jaw-joint implants from tough lithography-based Al2O3 ceramics (TRL 4→6)

(ii) Biomimetic CAD-CAM implant design from CT and dental X-ray images with scalable templates for predominating bone defects. Special focus is laid on durable mounting to healthy jawbone, torsion-stable fit of polymer shell on metal core, distinct pore structure and surgical support aids (TRL 4→6)

(iii) Optimal bioactivity:
a. anti-microbial protection over >12 weeks (1E5 to <1E0 /ml in 24 h, ISO 22196 for Staph. aureus & epidermidis, E. coli, etc.) for the whole open porosity by homogenously deposited thin films, achieved by adaptation of medically approved, bioresorbable Mg-Ag-Pt films for novel atomic layer deposition (ALD) at low temperatures (<150°C) (TRL 3→5)
b. fast and targeted bone neoformation by infiltrated microcapsules in hydrogel matrix with controlled drug-release kinetics over 8 weeks of CE/FDA approved BMP7-containing drugs (TRL 3→5)

These comprehensive developments will have crucial impact from a material, technological and biomedical point for maxillofacial tumour surgery and high commercial benefit for the contributing companies and applied research partners with job-lot production facilities. Commercialization is planned within 2.5 years after project finalization.

Projektkoordinator

- JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbH

Projektpartner

- alphacam austria GmbH
- HARATECH GmbH
- Lithoz GmbH
- Medizinische Universität Wien Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie