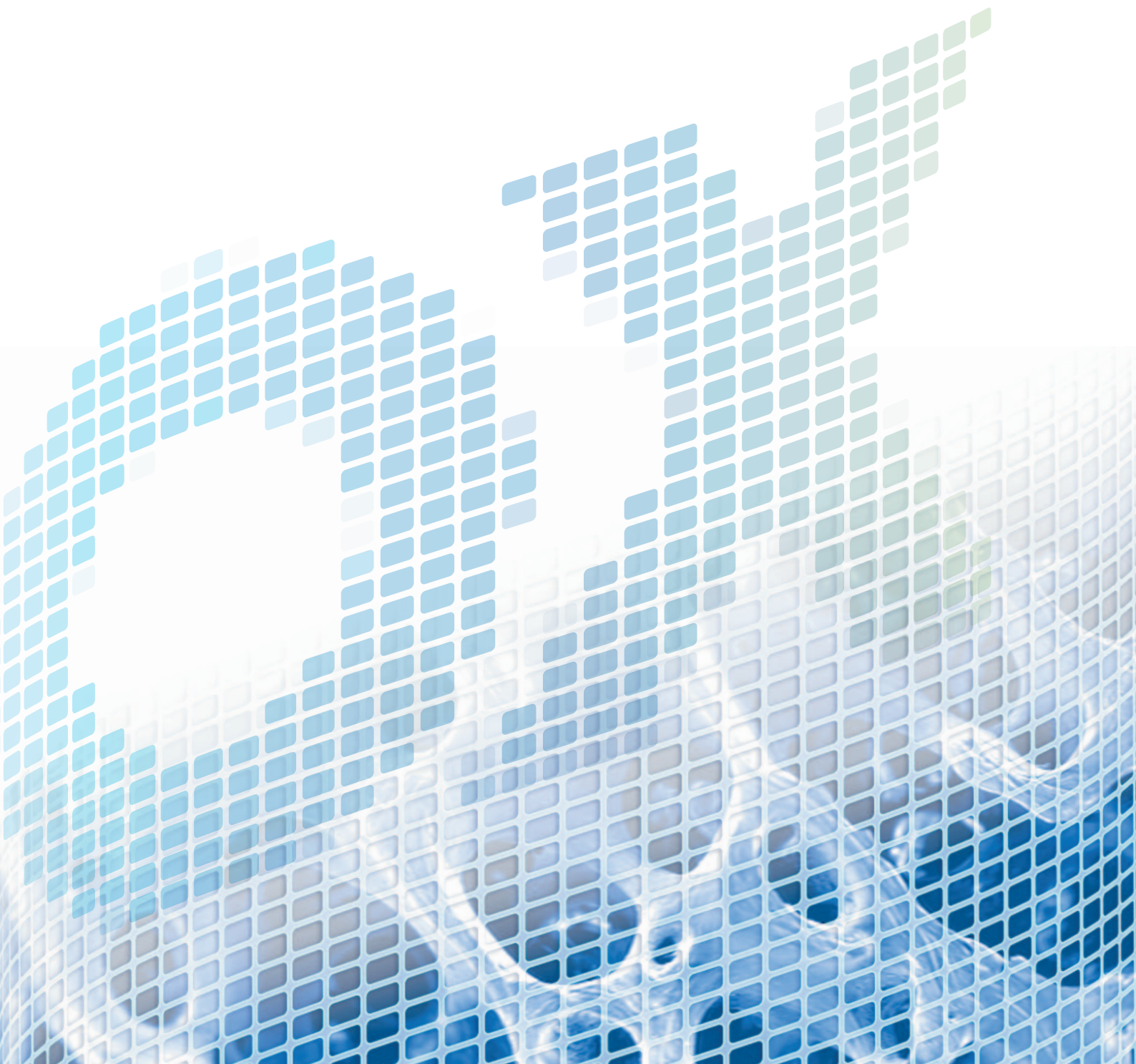




Remodeling the Future

Il nuovo standard
in GBR



Etica, sicurezza, osteoconduttività

15 anni di esperienza clinica al servizio del Chirurgo Odontoiatra

Cos'è

OSTEOXENON® è una linea avanzata di biomateriali per rigenerazione ossea in ambito odontoiatrico. **OSTEOXENON®** nasce dopo 15 anni di esperienza clinica in Ortopedia, dove lo stesso materiale è impiegato per grandi ricostruzioni ossee. Lo stesso know-how biotecnologico e lo stesso processo produttivo sono oggi utilizzati per realizzare innesti di dimensione e formato ideali per l'impiego in Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontoiatria. **OSTEOXENON®** è una linea di dispositivi medici concepiti e realizzati interamente in Italia.

Perché equino

OSTEOXENON® è un materiale eterologo di origine equina. La scelta di questa specie animale non è un caso.

Etica

OSTEOXENON® è accettato dal paziente: in una popolazione multietnica composta da persone di religioni diverse, biomateriali di altra origine (ad esempio bovino e suino), non sarebbero accettati dai pazienti.

Sicurezza

OSTEOXENON® è sicuro: la direttiva 2003/32/CE¹ classifica più sicuri i materiali di origine equina, in quanto non si conoscono malattie trasmissibili all'uomo.

Osteoconduttività

OSTEOXENON® è osteoconduttivo: i Mammiferi hanno una struttura trabecolare ossea molto simile tra loro. Dall'osso equino è possibile ricavare sezioni identiche a quelle umane, con spazi trabecolari delle stesse dimensioni².

Osso umano



Le due sezioni ossee sono sostanzialmente identiche. (Fonte: laboratorio ricerche Bioteck)

OSTEOXENON®



Deantigenazione enzimatica: la biotecnologia al servizio della clinica

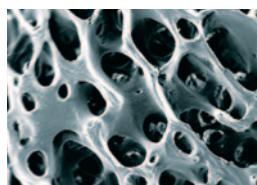
Deantigenare significa eliminare tutti quegli elementi che il sistema immunitario riconoscerebbe come estranei inducendo una reazione indesiderata

Processo produttivo

OSTEOXENON[®] viene ottenuto attraverso un sistema di deantigenazione enzimatica, ideato da Bioteck, azienda leader nel settore della produzione biologica di sostituti ossei.

Il **sistema enzimatico** è un metodo estremamente avanzato, basato sull'impiego di processi biotecnologici di ultima generazione: miscele di enzimi litici, a composizione variabile, privano l'osso animale di tutte le componenti antigeniche, rendendolo completamente biocompatibile.

Microscopia elettronica a scansione

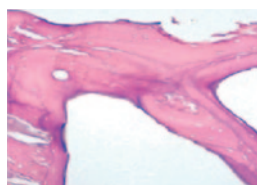


OSTEOXENON[®]

Il metodo enzimatico elimina ogni elemento cellulare.

(Servizio SEM, Dipartimento di Biologia, Università di Padova e Laboratorio Prof. N. Pennelli, Padova)

Istologia ematossilina-eosina



Il sistema di deantigenazione enzimatica possiede inoltre due principali peculiarità: opera a 37°C ed è selettivo. Queste conferiscono ad **OSTEOXENON[®]** **caratteristiche uniche al mondo**, sia in termini di **risposta biologica** che di **esito clinico**:

	Rimodellamento totale	Effetti del collagene
Deantigenazione enzimatica	Gli enzimi utilizzati operano in soluzione acquosa a 37°C (condizioni fisiologiche).	Adattando la composizione della miscela enzimatica il processo può essere reso selettivo (alcune classi di molecole possono essere preservate).
OSTEOXENON [®]	La componente minerale non subisce alcuna modificazione, né chimica, né fisica.	La componente collagenica (collagene osseo di tipo I) è preservata interamente.
Vantaggio biologico	Il materiale non è solo biocompatibile. La componente minerale viene anche riconosciuta dagli osteoclasti come endogena. Nell'arco di 6-12 mesi tutto il materiale innestato è rimodellato in osso del paziente .	Il collagene osseo di tipo I stimola , sia a livello cellulare che subcellulare, un numero estremamente grande di processi alla base della rigenerazione ossea.
Beneficio clinico	Si ottiene una rigenerazione ossea reale : non semplice inserimento di uno scaffold, ma restitutio ad integrum del tessuto perduto. Eventuali impianti osseointegrati saranno posizionati in osso del paziente, privo di residui di materiale esogeno.	La probabilità di successo della chirurgia rigenerativa è maggiore, perché le condizioni biologiche in cui essa avviene sono ottimali.

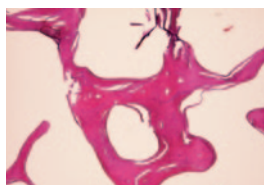
37°C: è davvero importante?

La Natura ci dice di sì...

Preservare la struttura ossea

Alcuni produttori utilizzano la **deantigenazione termica**, che consiste nel portare ad elevate temperature (più di 600°C!) il materiale. In questo modo la parte organica sublima e può essere allontanata facilmente. Tuttavia la struttura ossea subisce modificazioni chimico-fisiche che ne alterano significativamente la morfologia, le proprietà meccaniche e, soprattutto, le proprietà biologiche. I biomateriali ottenuti per via termica, infatti, non solo sono **fragili**, ma soprattutto sono **scarsamente riassorbibili**³, impedendo una vera e propria rigenerazione ossea in senso stretto.

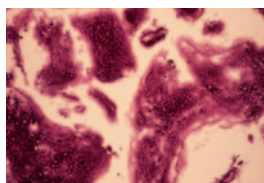
OSTEOXENON®



Il materiale è identico all'osso umano (a meno di tutti gli elementi cellulari, eliminati dalla deantigenazione).

Istologia ematossilina-eosina (20x). Dott. Tshering Dorji, Milano.

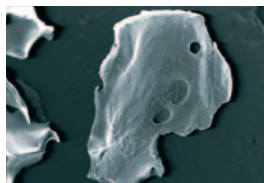
Osso bovino
deproteinizzato
per via termica



La superficie dei granuli appare fortemente alterata, e il loro aspetto è completamente innaturale.

Istologia ematossilina-eosina (20x). Dott. Tshering Dorji, Milano.

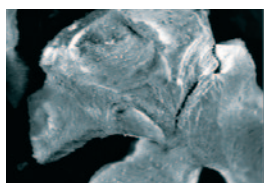
OSTEOXENON®



La superficie dei granuli è omogenea, senza linee di frattura.

Foto in microscopia elettronica a scansione (SEM). Dipartimento di Biologia. Università di Padova.

Osso bovino
deproteinizzato
per via termica



La superficie appare "polverosa", e il granulo è evidentemente friabile.

Foto in microscopia elettronica a scansione (SEM). Dipartimento di Biologia. Università di Padova.

Collagene osseo di tipo I. Quali effetti?

OSTEONON[®] contiene inalterato, all'interno della struttura ossea, il collagene osseo di tipo I

L'importanza del collagene

Innestare collagene nel sito da rigenerare crea una precisa condizione biologica: gli stessi osteoblasti producono infatti una fibra di collagene che viene poi saturata da minerali di calcio⁵.

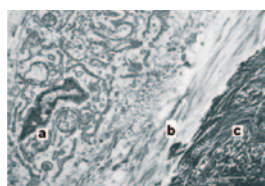
È la stessa struttura tridimensionale del collagene che permette la nucleazione dei cristalli di apatite ossea, attraverso un fenomeno fisico chiamato **epitassia**⁵.

Oltre a questo effetto di natura fisica ve ne sono altri, biologici, ancora più importanti. Il collagene osseo di tipo I, infatti⁶⁻¹⁵:

Vantaggi del collagene

- > interagisce con la subunità beta1 delle integrine della superficie cellulare degli osteoblasti, favorendo l'adesione delle cellule al materiale innestato
- > agisce come coattivatore necessario all'azione delle proteine morfogenetiche (BMPs), favorendo l'azione stimolativa dei fattori di crescita endogeni
- > lega i fattori di crescita solubili convertendoli in fattori insolubili: li protegge così dalla proteolisi e ne aumenta l'emivita, prolungando la durata della stimolazione rigenerativa
- > regola l'accesso dei fattori extracellulari al cristallo osseo in via di formazione, modulando fisiologicamente la mineralizzazione ossea
- > modula la trasduzione del segnale di proliferazione e differenziamento nelle cellule osteoblastiche, regolando il processo di rimodellamento
- > interagisce con le cellule mesenchimali provenienti dal midollo osseo, inducendone l'adesione, la proliferazione ed il differenziamento in osteoblasti
- > promuove la rigenerazione ossea quando innestato in difetti ossei, esercitando un'azione pro-rigenerativa diretta
- > può addirittura stimolare l'espressione dei geni codificanti per il recettore II delle BMP, rendendo più sensibili le cellule ai segnali rigenerativi

Osteoblasti



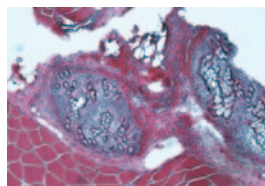
Gli osteoblasti producono un'abbondante matrice di collagene che agisce da **substrato** per la successiva deposizione dei sali di Calcio.

A. porzione di osteoblasto

B. fibre di collagene non ancora mineralizzate

C. fibre collagene mineralizzate

Innesti di OX[®]

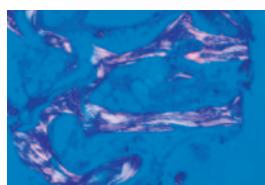


Epitassia della serie OX[®].

Innesti di OX[®] in muscolo di ratto sono in grado di **indurre** la formazione di cristalli di sali di Calcio. Il fenomeno è con ogni probabilità catalizzato dalla presenza del collagene osseo nativo negli innesti.

Dipartimento Scienze Biomediche Sperimentali, Università di Padova.

Collagene osseo



La presenza del collagene osseo in OX[®] è **dimostrata** anche in luce polarizzata: le fibre di collagene, possedendo una struttura regolare, presentano la caratteristica rifrangenza che le fa apparire più chiare.

Laboratorio Prof. N. Pennelli, Padova.

Dai vantaggi biologici al successo clinico

OSTEOXENON® fornisce un razionale biologico al successo clinico

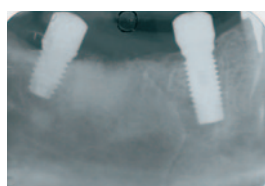
I sostituti ossei della linea **OSTEOXENON®** forniscono al clinico le vere risposte che un sostituto osseo per rigenerazione deve dare:

- > totale sostituzione con tessuto osseo del paziente (rimodellamento)
- > totale mantenimento del volume da rigenerare
- > stimolazione rigenerativa

Sostituzione totale

OSTEOXENON® viene rimaneggiato e riassorbito attraverso l'azione degli osteoclasti. Questo avviene con una cinetica del tutto fisiologica: così come l'osso del paziente si rimodella completamente nell'arco di 8-12 mesi, così accade per **OSTEOXENON®**: trascorso questo periodo è completamente sostituito dall'osso del paziente.

Questo è possibile perché **OX®**, a differenza di altri materiali, è riconosciuto come substrato ottimale dagli osteoclasti che lo riassorbono in modo fisiologico¹⁶: solo in questo caso, infatti, il processo rigenerativo può terminare con la completa sostituzione dell'innesto.



Alveoli post estrattivi contigui innestati con **OX®** (posizione 46) e con osso bovino deproteinizzato (posizione 47). Radiografie e riapertura a 6 mesi. L'osso bovino non si è rimodellato, ed è ancora presente in granuli sparsi. Il sostituto **OX®** ha subito rimodellamento

totale, trasformandosi nel tessuto osseo del paziente. (Dott. M. Ludovichetti, Padova.)

Mantenimento del volume

Se il materiale si rimodella e si riassorbe in modo fisiologico, non vi può essere perdita di volume. Se materiale si riassorbe troppo velocemente (es. fosfato di Calcio) o troppo lentamente (es. idrossiapatiti sintetiche) il volume di nuovo osso endogeno non è pari al volume innestato.

OSTEOXENON®, invece, rimodellandosi per via osteoclastica, permette di mantenere il volume innestato¹⁷.

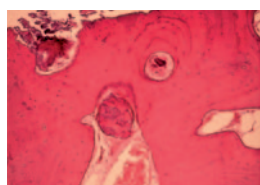
Stimolazione rigenerativa

OSTEOXENON®, contenendo collagene osseo di tipo I, ricrea le condizioni ottimali per la rigenerazione ossea. Ma offre al clinico anche la possibilità di stimolare il processo rigenerativo tramite l'utilizzo di DBM (matrici ossee demineralizzate) osteopromotrici che stimolano il processo di osteogenesi.

Studi in vitro hanno infatti dimostrato che la loro azione si basa sulla **stimolazione** della migrazione delle cellule endoteliali vasali e sulla **induzione** della produzione da parte delle cellule del midollo osseo di fattori di crescita endogeni. Le prime **evidenze cliniche** sembrano indicare un loro effetto di accelerazione della rigenerazione ossea¹⁸.

Di certo permettono, anche nei casi più difficili, di incrementare la probabilità di successo della rigenerazione.

Risultati



Rigenerazione ossea con l'impiego di DBM osteopromotrici aggiunte. Risultati a 6 mesi: la qualità del tessuto osseo ottenuto è facilmente apprezzabile dall'istologia ematossilina-eosina.

(Per gentile concessione del Prof. Danilo Alessio Di Stefano, Milano)

Direttiva 2003/32/CE della Commissione, del 23 aprile 2003
Gazzetta ufficiale n. L 105 del 26/04/2003 pag. 0018 - 0023

Bibliografia

1. Direttiva 2003/32/CE della Commissione, del 23 aprile 2003, recante modalità specifiche relative ai requisiti previsti dalla direttiva 93/42/CEE per i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.
2. Steele, D. Gentry; Claud A. Bramblett (1988). The Anatomy and Biology of the Human Skeleton. Texas A&M University Press.
3. Perrotti V, Nicholls BM, Horton MA, Piattelli A. Human osteoclast formation and activity on a xenogenous bone mineral. J Biomed Mater Res A. 2008 May 21. [Epub ahead of print]
4. Pagnutti S, Maggi S, Di Stefano DA, Ludovichetti M. An enzymatic deantigenation method allows achieving physiological remodeling and even osteopromoting bone grafting materials. Biotechnol. & Biotechnol. Eq. 2007. 21 (4): 491-495
5. John P. Bilezikian, Lawrence G. Raisz. Principles of Bone Biology. Academic Press, 2008.
6. Baslé MF, Lesourd M, Grizon F, Pascaretti C, Chappard D. Type I collagen in xenogenic bone material regulates attachment and spreading of osteoblasts over the beta1 integrin subunit. Orthopade. 1998 Feb;27(2):136-42
7. Sampath TK, Reddi AH. Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. PNAS 1981 Dec;78(12):7599-603
8. Paralkar VM, Nandedkar AK, Pointer RH, Kleinman HK, Reddi AH. Interaction of osteogenin, a heparin binding bone morphogenetic protein, with type IV collagen. J Biol Chem. 1990 Oct 5;265(28):17281-4.
9. Toroian D, Lim JE, Price PA. The size exclusion characteristics of type I collagen: implications for the role of noncollagenous bone constituents in mineralization. J Biol Chem. 2007 Aug 3;282(31):22437-47.
10. Green J, Schotland S, Stauber DJ, Kleeman CR, Clemens TL. Cell-matrix interaction in bone: type I collagen modulates signal transduction in osteoblast-like cells. Am J Physiol. 1995 May;268(5 Pt 1): C1090-103.
11. Liu G, Hu YY, Zhao JN, Wu SJ, Xiong Z, Lu R. Effect of type I collagen on the adhesion, proliferation, and osteoblastic gene expression of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Chin J Traumatol. 2004 Dec;7(6):358-62.
12. Mizuno M, Fujisawa R, Kuboki Y. Type I collagen-induced osteoblastic differentiation of bone-marrow cells mediated by collagen-alpha2beta1 integrin interaction. J Cell Physiol. 2000 Aug;184(2):207-13.
13. Gungormus M. The effect on osteogenesis of type I collagen applied to experimental bone defects. Dent Traumatol. 2004 Dec;20(6):334-7.
14. Gungormus M, Kaya O. Evaluation of the effect of heterologous type I collagen on healing of bone defects. J Oral Maxillofac Surg. 2002 May;60(5):541-5.
15. Regazzoni C, Winterhalter KH, Rohrer L. Type I collagen induces expression of bone morphogenetic protein receptor type II. Biochem Biophys Res Commun. 2001 May 4;283(2):316-22.
16. Perrotti V, Nicholls BM, Piattelli A. Human osteoclast formation and activity on an equine spongy bone substitute. Clin Oral Implants Res. 2009 Jan;20(1):17-23
17. Di Stefano DA, Artese L, Iezzi G, Piattelli A, Pagnutti S, Piccirilli M, Perrotti V. Alveolar Ridge Regeneration with Equine Spongy Bone: A Clinical, Histological, and Immunohistochemical Case Series. Clin Implant Dent Relat Res. 2008 Sep 9.
18. Di Stefano DA, Cazzaniga A. Chirurgia Ossea Ricostruttiva Pre - e Perimplantare. Elsevier 2008.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003L0032:IT:HTML>

Prodotti certificati dall'Istituto Superiore di Sanità con marchio CE (0373)

I sostituti ossei **OX®**, una volta innestati, si allineano alla cinetica di rimodellamento fisiologico del tessuto osseo del paziente, giungendo ad essere completamente rimodellati e sostituiti da osso neoformato in tempi e modi assolutamente fisiologici.



- > **OSP-OX51**
1 pz 10 x 10 x 10 mm
- > **OSP-OX52**
1 pz 10 x 10 x 20 mm
- > **OSP-OX54**
2 pz 10 x 20 x 3 mm
- > **OSP-OX55**
2 pz 10 x 20 x 5 mm



- > **OSP-OX30** Granuli spongiosa
1 flacone da 0,5 gr ~ 1 cc
granuli da 0,5 - 1 mm
- > **OSP-OX31** Mix cortico-spongiosa
1 flacone da 0,5 gr ~ 1 cc
granuli da 0,5 - 1 mm
- > **OSP-OX32** Mix cortico-spongiosa
1 flacone da 1 gr ~ 2 cc
granuli da 0,5 - 1 mm
- > **OSP-OX33** Granuli spongiosa
1 flacone da 1 gr ~ 2 cc
granuli da 2 - 3 mm
- > **OSP-OX34** Granuli spongiosa
1 flacone da 1 gr ~ 2 cc
granuli da 2 - 4 mm
- > **OMC-030** Calcitos
6 flaconi da 0,5 gr ~ 1 cc
granuli da 0,5 - 1 mm



- > **OSP-OX01** Spongiosa
1 pz 25 x 25 x 3 mm
- > **OSP-OX02** Corticale
1 pz 25 x 25 x 2-2,5 mm
- > **OSP-OX05** Cortico spongioso
1 pz 15 x 30 x 5-6 mm



- > **OSP-OX21**
2 siringhe da 0,25 ml
- > **OSP-OX22**
2 siringhe da 0,50 ml
- > **OSP-OX23**
1 siringa da 1 ml



- > **OSP-OX11**
Osteopromotore in gel
2 siringhe da 0,50 ml



- > **BCG-XC30** Collagene
1 membrana 30 x 25 x 0,2 mm
- > **HRT-001** Pericardio
1 membrana 30 x 25 x 0,2 mm
- > **HRT-002** Pericardio
1 membrana 50 x 30 x 0,2 mm
- > **OSP-OX03** Corticale
1 membrana 25 x 25 x 0,2 mm
- > **OSP-OX04** Corticale
1 membrana 50 x 25 x 0,2 mm



- > **OSP-OX06**
2 siringhe da 0,25 ml
- > **OSP-OX07**
2 siringhe da 0,50 ml



- > **OSP-OX14**
Osteopromotore in granuli
1 flacone da 0,5 cc

OSTE **OX** ENON[®]
by BIOACTIVA[®]

BIOACTIVA S.r.l.
tel. +39 0444 963261
fax +39 0444 285132
www.osteoxenon.com
info@osteoxenon.com