

TRATTAMENTO DEI DIFETTI OSSEI



PRINCIPI GENERALI
E TECNICA CHIRURGICA

La tecnica chirurgica mostrata è solo a scopo illustrativo.

La tecnica effettivamente utilizzata in ciascun caso dipenderà sempre dal giudizio medico del chirurgo che dovrebbe decidere l'approccio migliore da seguire in base alla propria esperienza clinica e alle esigenze del paziente.

Si prega di consultare le Istruzioni per l'Uso per l'elenco completo di indicazioni, avvertenze, precauzioni e altre importanti informazioni mediche.

CONTENUTI

1. Introduzione	4
1.1 Istruzioni per l'uso	5
1.2 Controindicazioni	5
2. Panoramica del prodotto	6
2.1 Specifiche	6
2.2 Struttura di b.Bone	7
2.3 Risultati in vitro e in vivo	10
2.4 Evidenza Clinica	11
3. Configurazioni e misure	12
4. Tecnica Chirurgica	13
4.1 Prerequisiti generali	13
4.2 Preparazione di b.Bone	14
4.3 Impianto di b.Bone	15
4.4 Aspetti da considerare quando si utilizzano i sistemi di fissazione	16
4.4.1 Inchiodamento endomidollare	16
4.4.2 Placca a compressione	16
4.4.3 Fissazione esterna	17
4.5 Trattamento Post-operatorio	17
5. Referenze Bibliografiche	18

INTRODUZIONE

La ricostruzione di difetti ossei importanti è un fattore complesso per la sanità pubblica, e presenta difficoltà cliniche in diversi tipi di chirurgia, quali chirurgia ortopedica, spinale, plastica, dentale e maxillofacciale¹. I difetti ossei possono essere una conseguenza di fratture, pseudoartrosi, tumori ossei, osteonecrosi o infezioni^{2,3}. Qualunque sia la causa sottostante, i difetti ossei sono una delle principali cause di disabilità e di impoverimento della qualità della vita per la popolazione generale³.

In particolare, i difetti ossei di grandi dimensioni (dimensioni critiche) non guariscono spontaneamente e richiedono un intervento chirurgico; pertanto, gli innesti ossei sono spesso usati per riempire difetti ossei causati da lesioni traumatiche o indotti chirurgicamente².

Per riempire difetti ossei si ricorre a innesti ossei autologhi, allogenici o sintetici^{4,5}.

L'innesto osseo autologo è ad oggi il trattamento più utilizzato, ma la disponibilità di adeguate quantità è limitata e la resezione è associata a dolore, maggiore rischio di infezione, emorragia, disabilità, danni a carico dei nervi e perdita funzionale^{6,7}.

Le soluzioni di trattamento si sono quindi evolute per una migliore gestione⁷.

Gli innesti ossei sintetici dovrebbero essere utilizzati secondo i principi del cosiddetto "concetto del diamante" per migliorare sensibilmente il processo di guarigione ossea e gli esiti in situazioni cliniche complesse, come la pseudoartrosi delle ossa lunghe^{8,9}.

In breve, il concetto del diamante comporta l'uso di una piattaforma/biomateriale che funge da scaffold (matrice) sul quale cellule di formazione ossea possono essere aggiunte o verso il quale possono migrare, sotto l'influenza di fattori di crescita (molecole induttive) per favorire la rigenerazione ossea. Infine, la stabilità meccanica dei segmenti ossei, e lo scaffold stesso, svolgono un ruolo cruciale nel garantire la stabilità necessaria al sito di riparazione.

b.Bone è un sostitutivo osseo sintetico ceramico, non sinterizzato e ottenuto mediante trasformazione biomorfica del legno di rattan. **b.Bone** è disponibile in diversi formati (cilindro, blocco, cuneo e granuli).

b.Bone presenta un lento riassorbimento in vivo e viene sostituito dal tessuto osseo rigenerato durante il processo di guarigione.

L'architettura del legno di rattan incorpora i canali di trasporto del xilema, che trasferiscono i fluidi verso l'alto e verso il basso, nello stesso modo in cui i vasi sanguigni attraversano le ossa (Fig. 1a, 1b).

b.Bone è costituito da idrossiapatite e beta-tricalcio fosfato, che formano una struttura 3D porosa esclusiva, altamente interconnessa e organizzata gerarchicamente, volta a riprodurre l'architettura gerarchica e la morfologia del tessuto osseo umano naturale^{10,11}.

La struttura biomimetica e bioattiva di **b.Bone** è uno dei fattori di attivazione della formazione e del rimodellamento del nuovo tessuto osseo.

b.Bone consente l'infiltrazione cellulare e la vascolarizzazione attraverso il materiale di innesto per la guarigione ossea, con migliori proprietà di assorbimento e bioriassorbimento^{12,13,14}.

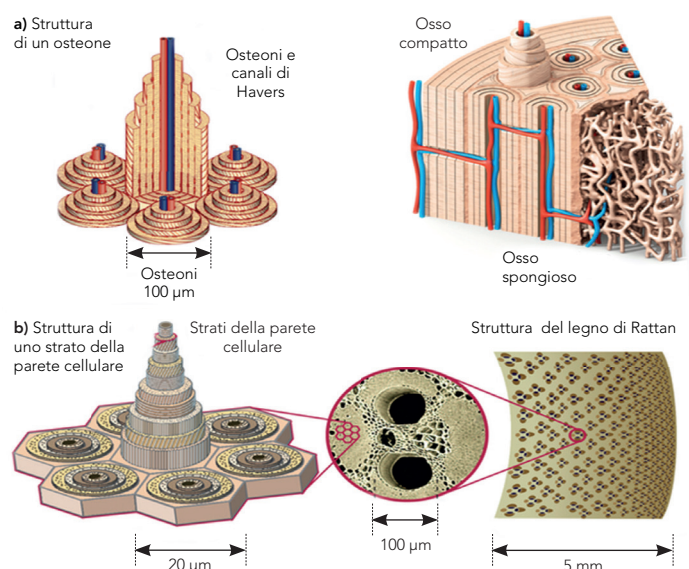


Fig. 1 a, b: Struttura dell'osso umano e del legno di rattan

INTRODUZIONE

1.1 Istruzioni per l'uso

b.Bone è concepito per l'uso come sostituto osseo per il trattamento di cavità e gap ossei non intrinseci alla stabilità della struttura ossea.

b.Bone è indicato nel trattamento di difetti ossei chirurgicamente indotti o causati da traumi.

b.Bone è indicato per l'impianto in cavità o gap ossei a livello degli arti e del bacino.

1.2 Controindicazioni

b.Bone è concepito unicamente per il suo uso previsto. Non utilizzare **b.Bone** se sono presenti controindicazioni.

L'uso di **b.Bone** è **CONTROINDICATO** nelle situazioni seguenti:

- Infezioni acute e croniche nel sito di intervento, a carico dell'osso o dei tessuti molli
- Tumori ossei maligni
- Concomitanza di malattie sistemiche infettive
- Malattie sistemiche infiammatorie
- Concomitanza di disordini mieloproliferativi
- Trattamento con agenti sistemici immunosoppressivi
- Malattia autoimmune attiva
- Allergia nota o sospetta o ipersensibilità ai componenti del dispositivo **b.Bone**
- Disordine del metabolismo del calcio (es. ipercalcemia)
- Ipertiroidismo o adenoma tiroideo autonomo noti
- Diabete grave e scarsamente controllato (diabete mellito) con tendenza alla guarigione rallentata delle ferite
- Osteoporosi severa nota.

b.Bone è indicato per l'uso come sostitutivo osseo nei pazienti adulti. Il suo effetto nei pazienti pediatrici e nelle donne in gravidanza o in allattamento non è stato stabilito.

2. PANORAMICA DEL PRODOTTO

2.1 Specifiche

b.Bone è costituito da idrossiapatite e beta tricalcio fosfato in una struttura 3D unica, altamente interconnessa e porosa, che mima l'architettura gerarchica e la morfologia dell'osso umano naturale.

Composizione chimica e di fase

Idrossiapatite (HA) = 85 %

Beta-tricalcio Fosfato (β -TCP) = 15%

Ca/P= 1,60

Presenza di ioni magnesio (Mg^{2+}), stronzio (Sr^{2+}), e carbonato (CO_3^{2-})

Porosità

b.Bone è altamente poroso e possiede una porosità totale ≥ 45 vol %.
L'analisi della porosità ha confermato la presenza di micro e macro porosità.
Distribuzione dei pori: Macropori (> 10 micron) $> 30\%$
 Micropori (< 10 micron) $> 30\%$



2. PANORAMICA DEL PRODOTTO

2.2. Struttura di b.Bone

Un innovativo processo a più fasi trasforma le strutture vegetali originarie nel materiale **b.Bone**, che imita la morfologia originale 3D e l'architettura gerarchica del legno di rattan.

Grazie a questo processo, che avviene in acqua e a basse temperature, la struttura dei cristalli di **b.Bone** presenta dimensioni submicrometriche, del tutto simili a quelle presenti nell'osso naturale, aumentando la bioattività e la riassorbibilità dei cristalli di idrossiapatite^{13, 15} (Fig.2a, 2b).

Rispetto ad altri materiali sintetici commercializzati, **b.Bone** presenta inoltre una porosità diversa per forma e organizzazione dei pori¹⁶ (Fig.3a, 3b).

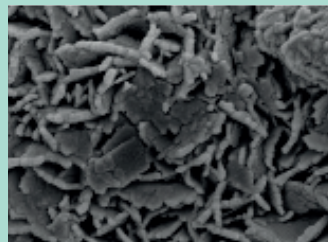


Fig. 2a: Dimensioni dei cristalli idrossiapatite di b.Bone 100 – 300 nm

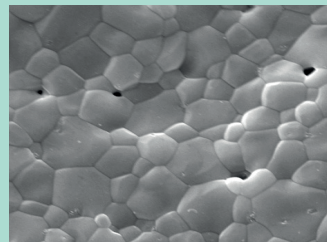


Fig. 2b: Cristalli idrossiapatite di un prodotto equivalente sinterizzato della concorrenza

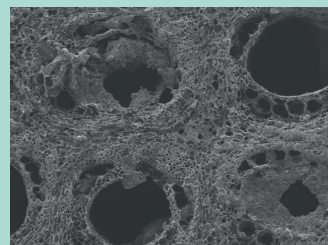


Fig. 3a: Porosità gerarchica di b.Bone

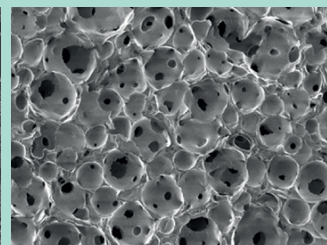


Fig. 3b: Porosità di un sostituto osseo della concorrenza

b.Bone è altamente poroso e possiede una porosità totale ≥ 45 vol %. L'analisi della porosità ha confermato la presenza di micro e macro porosità¹³ (Fig.4, 5).

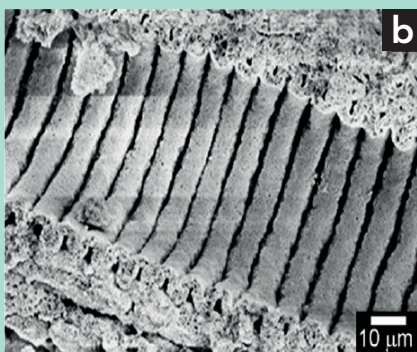
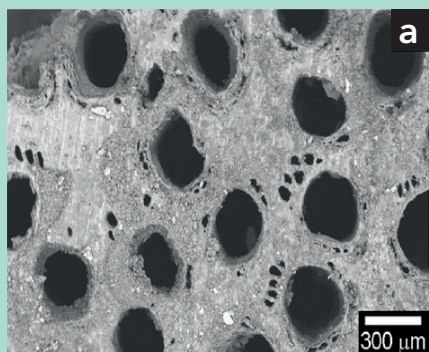


Fig. 4: a) Vista dall'alto dello scaffold con i canali longitudinali macroscopici visibili.
b) Vista della sezione trasversale con i canali più piccoli interconnessi visibili.

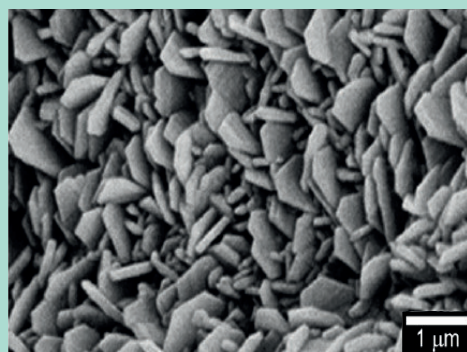


Fig. 5: Immagine ad alto ingrandimento della struttura lamellare dell'idrossiapatite.

2. PANORAMICA DEL PRODOTTO

La struttura imita perfettamente la gerarchia strutturale tipica del sistema osteonico dell'osso compatto, e i canali principali sono caratterizzati da un'intricata morfologia tubolare.

L'analisi ingrandita rivela nanocristalli prismatici con forma esagonale, che costituiscono una struttura che conferisce una solida interazione interparticellare, e che imitano l'organizzazione dei cristalli minerali del tessuto osseo naturale.

b.Bone mostra pori aperti, distribuiti uniformemente dalla macroscale alla nanoscale¹⁶ (Fig.6, 7).

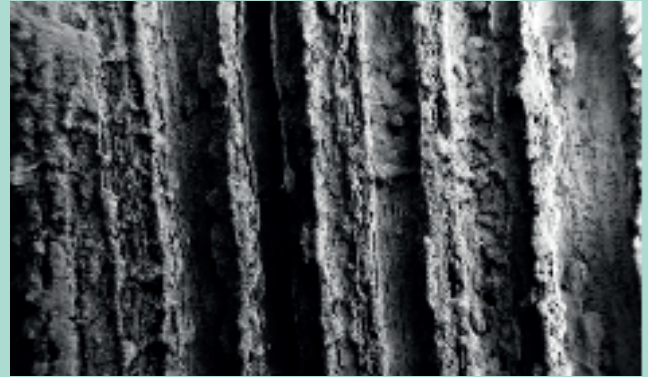


Fig. 6: Canali minori interconnessi

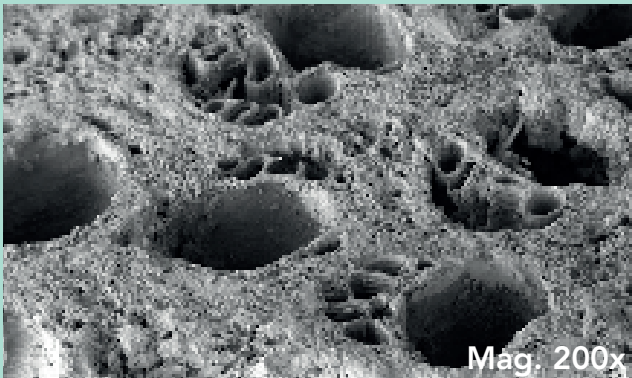
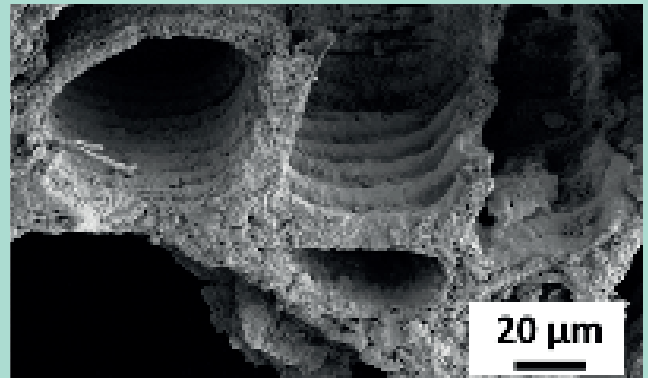


Fig. 7: Struttura a canali che imita la struttura osteonica dell'osso naturale.



L'imaging Micro-TAC conferma che i canali aperti di **b.Bone** percorrono tutta la lunghezza dello scaffold senza interruzioni¹³ (Fig.8).

Inoltre, tali canali sono largamente interconnessi sulla multiscala.

Tali caratteristiche garantiscono la neoformazione ossea e la vascolarizzazione dell'intero scaffold.

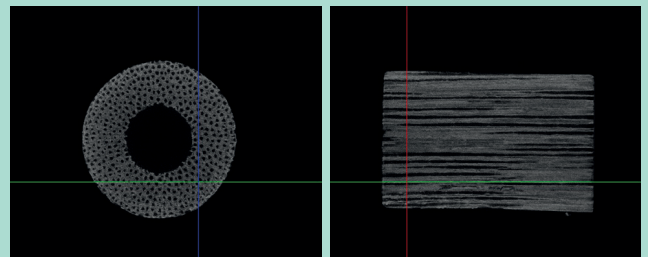


Fig. 8: Scansione Micro-TAC di un cilindro e di un blocco di b.Bone.

2. PANORAMICA DEL PRODOTTO

Nonostante non supporti il carico senza gli adeguati sistemi di fissazione, per via della sua architettura specifica, **b.Bone** garantisce una certa resistenza meccanica alla compressione, superiore a quella dei materiali ceramici della concorrenza. Presenta inoltre un comportamento di tolleranza al danno, similmente all'osso naturale¹⁷.

A differenza delle strutture ceramiche porose, lo scaffold non è soggetto a fratture improvvise; conserva infatti la memoria di determinate proprietà del legno originale, ed è in grado di adattare la propria struttura, assorbendo energia meccanica e adattandosi ai traumi (Fig.9).

Queste proprietà meccaniche rendono **b.Bone** facile da usare, consentendo al chirurgo di personalizzarne la forma per adattarla al difetto osseo e migliorare l'esito. Inoltre, **b.Bone** può essere perforato facilmente senza sgretolarsi, come avviene per i materiali ceramici tradizionali.

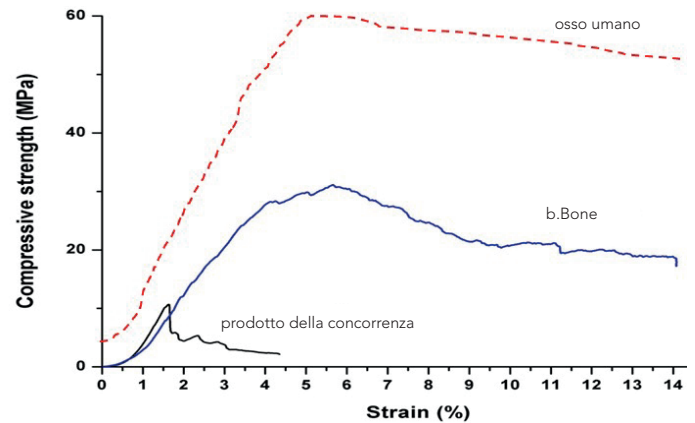


Fig. 9: Grafico della resistenza alla compressione.

2. PANORAMICA DEL PRODOTTO

2.3 Risultati in vitro e in vivo

Gli esperimenti in vitro sono stati eseguiti sulle cellule staminali mesenchimali per valutare il comportamento di **b.Bone**¹³ nel bioreattore.

Le caratteristiche biomimetiche di **b.Bone** mostrano che a 14 giorni dall'incubazione nel bioreattore le cellule proliferano, colonizzando e popolando l'intero scaffold.

La morfologia della cellula è ben distribuita, segno di buona vitalità¹³ (Fig.10).

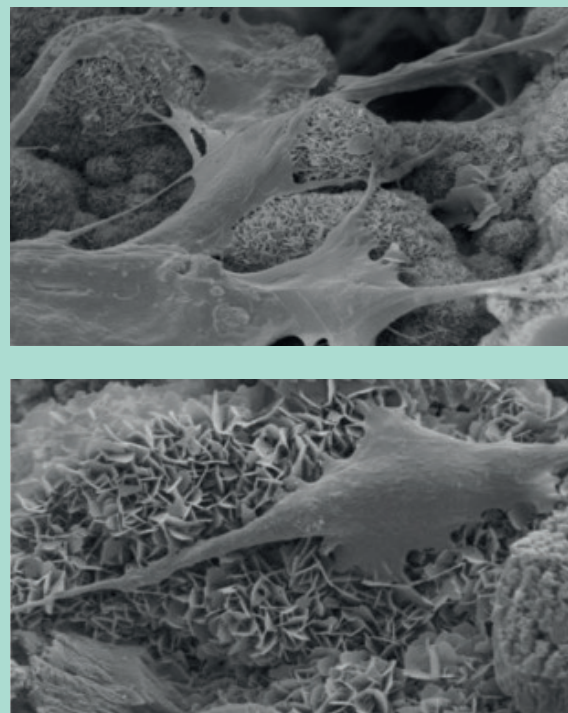


Fig. 10: Cellule mesenchimali disposte su b.Bone.

b.Bone è stato impiantato sottocute in modelli animali (conigli)¹³ (Fig.11).

A 12 settimane dall'impianto, l'analisi istologica ha mostrato tessuto osseo ben sviluppato, anche in un sito ectopico.

L'istologia ha rivelato numerose strutture ossee trabecolari con una rete neovascolare penetrante lo scaffold, abbondante tessuto osteoide coperto da numerosi osteoblasti e osteociti incorporati nella matrice densa, oltre ad alcuni osteoclasti.

Tali risultati dimostrano la presenza della formazione di nuovi vasi sanguigni, a testimonianza dell'attività angiogenetica di **b.Bone** (Fig.12).

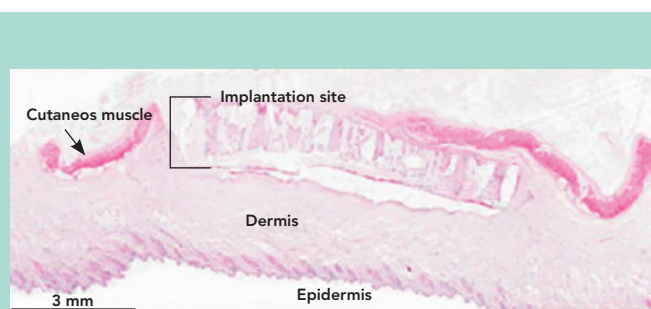


Fig. 11: Sito dell'impianto ectopico nel coniglio.

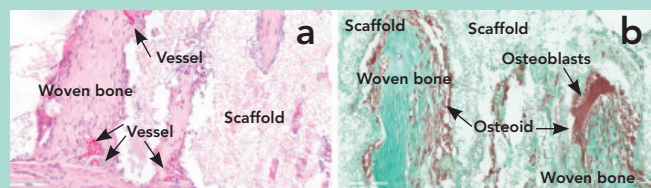


Fig. 12 a / b: Analisi istologica di b.Bone espiantato a 12 settimane, che mostra la presenza di osteoide, osso primitivo e nuovi vasi sanguigni.

2. PANORAMICA DEL PRODOTTO

È stato condotto uno studio in vivo su pecore¹⁴ che ha previsto l'impianto di **b.Bone** su un difetto corticale grave di 30 mm di lunghezza.

Rispetto all'allograft, a 6 mesi **b.Bone** ha mostrato una maggiore neoformazione ossea e una migliore qualità dell'osso rigenerato (Fig.13).

Si sono osservati inoltre una maggiore superficie dell'osteoid, un maggior spessore dello stesso, una maggiore superficie degli osteoblasti e un maggior numero di vasi/microvasi (Fig.14).

Lo scaffold è stato ampiamente assorbito. L'analisi meccanica ha dimostrato che l'osso neoformato è meccanicamente stabile e resistente in modo equivalente all'osso naturale.

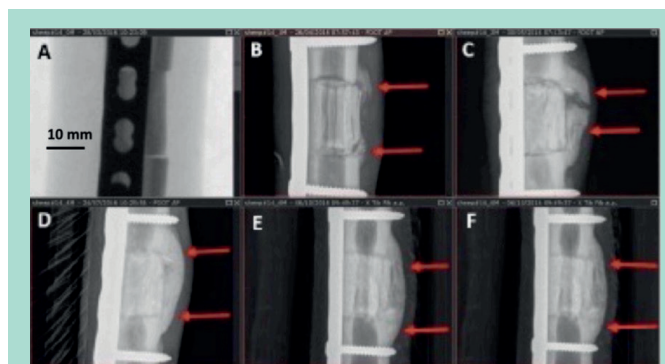


Fig. 13: Diverse fasi di formazione del callo osseo. Radiografie seriali sulla stessa pecora. (A): radiografia post impianto immediata, (B): mese 1, callo non connesso, (C): mese 2, callo parzialmente connesso, (D): mese 4, callo completamente connesso, (E,F): mesi 5,6, congiunzione completa invariata.

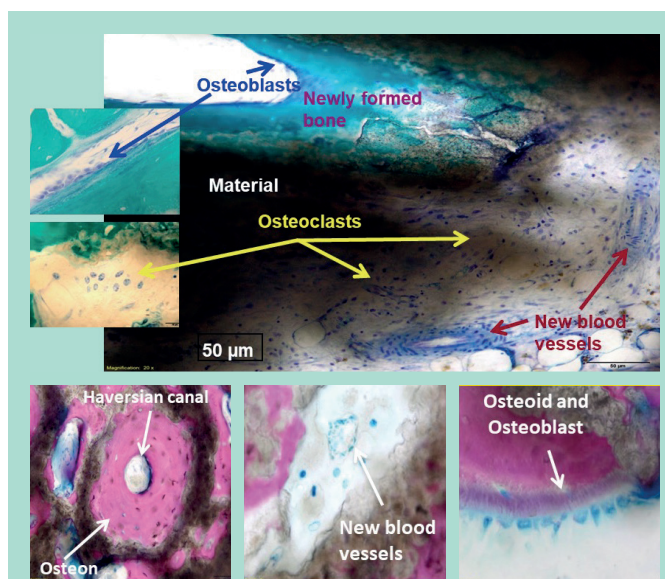


Fig. 14: Analisi istologica di b.Bone espantato a 6 mesi, che mostra la presenza di osteoidi e osteoni, nuovi vasi sanguigni e neoformazione ossea.

2.4 Evidenza Clinica

L'evidenza clinica, raccolta attraverso studi clinici e altre attività di vigilanza post-commercializzazione^{18,19}, dimostra la sicurezza e le prestazioni del prodotto. Inoltre, sostiene i vantaggi offerti, in particolare le sue capacità rigenerative e meccaniche, già dimostrate in vitro e in vivo.

3. CONFIGURAZIONI E MISURE

b.Bone è disponibile in quattro configurazioni: cilindro cavo, blocco, granuli e cuneo.

Le dimensioni disponibili per ciascuna configurazione sono riportate nella Fig.15 seguente.

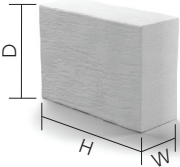
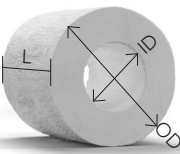
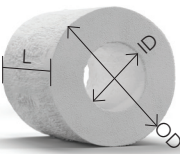
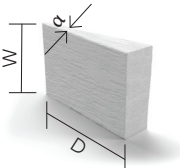
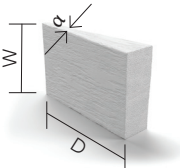
	BLOCCO Misure disponibili	CODICE PRODOTTO	SPESSORE (W)	PROFONDITÀ (D)	ALTEZZA (H)
		HP401020PS	10 mm	20 mm	40 mm
	BLOCCO A richiesta	SPESSORE (W) - GAMMA	PROFONDITÀ (D) - GAMMA	ALTEZZA (H) - GAMMA	
		5 mm - 10 mm - 15 mm	10 mm - 20mm - 30 mm	20 mm - 30 mm - 40 mm - 50 mm	
	CILINDRO Misure disponibili	CODICE PRODOTTO	DIAMETRO ESTERNO (OD)	DIAMETRO INTERNO (ID)	LUNGHEZZA (L)
		HC100030PS	10 mm	0 mm	30 mm
		HC150630PS	15 mm	6 mm	30 mm
		HC201030PS	20 mm	10 mm	30 mm
		HC251330PS	25 mm	13 mm	30 mm
		HC301530PS	30 mm	15 mm	30 mm
		HC100060PS	10 mm	0 mm	60 mm
		HC150660PS	15 mm	6 mm	60 mm
		HC201060PS	20 mm	10 mm	60 mm
		HC251360PS	25 mm	13 mm	60 mm
		HC301560PS	30 mm	15 mm	60 mm
	CILINDRO A richiesta	LUNGHEZZA (L)			
		10 mm - 20 mm - 40 mm - 50 mm per ciascun diametro esterno			
	CUNE0 Misure disponibili	CODICE PRODOTTO	ANGOLO (α)	PROFONDITÀ (D)	SPESSORE (W)
		WE093015PS	9°	30 mm	15 mm
		WE113015PS	11°	30 mm	15 mm
		WE133015PS	13°	30 mm	15 mm
		WE094030PS	9°	40 mm	30 mm
		WE114030PS	11°	40 mm	30 mm
		WE134030PS	13°	40 mm	30 mm
	GRANULI Misure disponibili	CODICE PRODOTTO	INTERVALLO	QUANTITÀ	
		GR051005PS	0.5 - 1 mm	5 g (5.2 cc)	
		GR102005PS	1 - 2 mm	5 g (6.1 cc)	
		GR204005PS	2 - 4 mm	5 g (6.5 cc)	
		GR407105PS	4 - 7.1 mm	5 g (7.8 cc)	

Fig. 15: configurazioni e misure

4. TECNICA CHIRURGICA

4.1 Prerequisiti generali

1. Per dettagli sulla manipolazione e la preparazione del dispositivo leggere attentamente le Istruzioni per l'uso, codice LI0004.
2. L'uso del dispositivo **b.Bone** è il medesimo rispetto all'applicazione di routine di un sostituto osseo nella chirurgia ricostruttiva.
3. È IMPERATIVO che l'ambiente osseo locale sia privo di infezioni.
b.Bone può essere usato nei difetti ossei successivamente al controllo dell'infezione, ad esempio per la ricostruzione ossea durante il trattamento con tecnica di Masquelet a due fasi, escludendo segni di infezione in corso durante la seconda fase.
4. **b.Bone** deve essere sempre a contatto diretto con i lembi del difetto. Entrambi i lembi ossei e i tessuti molli circostanti devono essere sani e ben vascolarizzati.
5. In generale, è necessario ottenere una stabilità meccanica adeguata e l'allineamento della frattura per la ricostruzione dell'estremità interessata prima di procedere all'impianto di **b.Bone**.



4. TECNICA CHIRURGICA

4.2 Preparazione di b. Bone

1. Misurare il difetto osseo (Fig.16) e scegliere la configurazione e la misura appropriate del dispositivo **b.Bone**. Se necessario, sagomare accuratamente **b.Bone** con una sega ortopedica per migliorarne l'inserimento nel gap osseo.
2. Nel caso della configurazione cilindrica, se la misura corrispondente al diametro dell'osso non è disponibile, scegliere un cilindro **b.Bone** con un diametro inferiore, al fine di facilitare la formazione del callo attorno al dispositivo impiantato.
3. Si raccomanda di immergere **b.Bone** in sangue o midollo osseo aspirato (BMA) prima dell'impianto (Fig.17) o una volta che il dispositivo è impiantato (Fig.18). Il chirurgo deve anche prendere in considerazione l'immersione di **b.Bone** in preparazioni PRP.
4. La configurazione in granuli di **b.Bone** può essere utile per espandere il volume dell'innesto osseo autologo (ad es. innesto da bacino, innesto RIA). Si raccomanda di impiegare una quantità di materiale sufficiente a riempire opportunamente la cavità ossea.

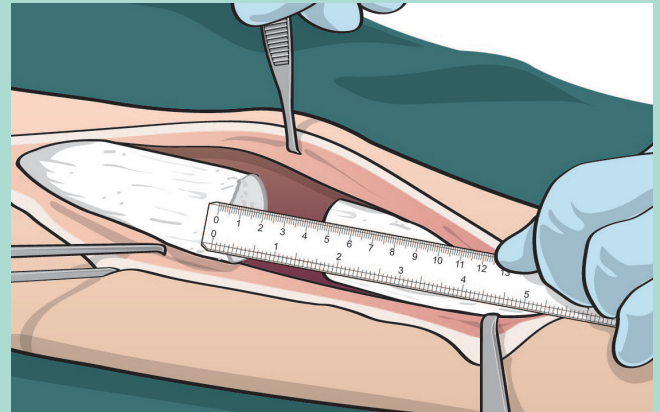


Fig. 16

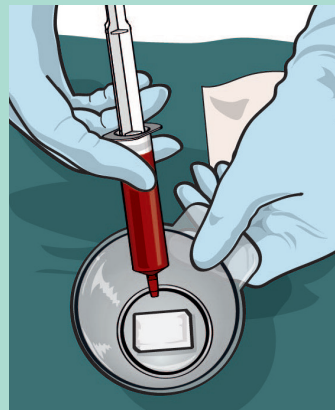


Fig. 17

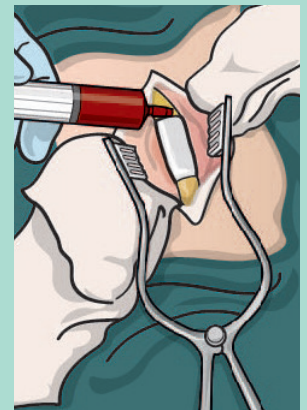


Fig. 18

4. TECNICA CHIRURGICA

4.3 Impianto di b. Bone

1. **b.Bone** deve essere impiantato saldamente all'interno della cavità ossea o del difetto osseo, a diretto contatto con i lembi ossei (Fig.19a).
 - a. In caso di ricostruzione della cresta iliaca si raccomanda l'utilizzo di una tecnica a pressione. Sagomare e tagliare **b.Bone** per adattarlo al difetto e farlo avanzare delicatamente mentre si preme per inserirlo (Fig.19b).
 - b. Per altre applicazioni, ridurre e stabilizzare l'osso dell'estremità interessata con l'apposito dispositivo di fissazione. Attenersi tassativamente ai principi fondamentali di fissazione della stabilizzazione selezionata.
 - c. Per la configurazione in granuli, si raccomanda di impiegare una quantità di materiale sufficiente a riempire opportunamente la cavità ossea e ottenere una buona impattazione al fine di impedire il collasso secondario della frattura.
2. Usare la fluoroscopia per accertare il corretto posizionamento di **b.Bone**.
3. Se non già eseguito, il caricamento di **b.Bone** con materiale biologico (es. BMA, PRP, ecc.) deve essere eseguito prima della chiusura della ferita.

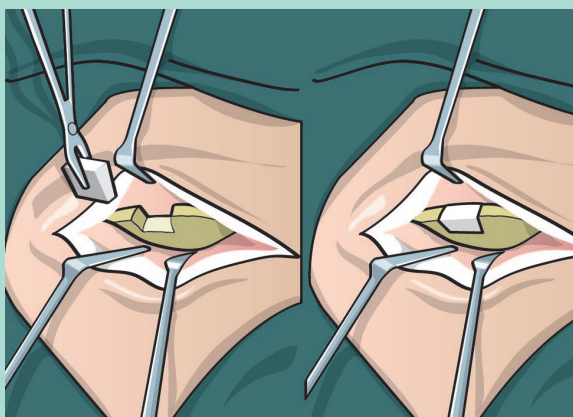


Fig. 19 a

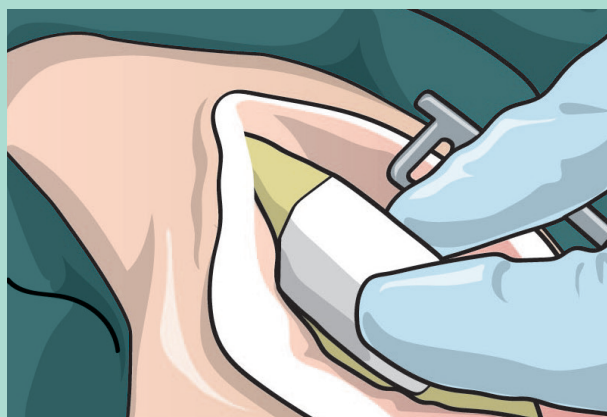


Fig. 19 b

4. TECNICA CHIRURGICA

4.4 Aspetti da considerare quando si utilizzano i sistemi di fissazione

4.4.1 Inchioldamento Endomidollare

1. Per l'utilizzo di **b.Bone** di forma cilindrica, il diametro interno deve essere almeno 2 mm più largo del diametro del chiodo da utilizzare, compresa la curvatura del chiodo (Fig.20).
2. Garantire stabilità e allineamento adeguati (mantenendo la riduzione) al segmento prossimale e distale dell'osso durante l'inserimento del chiodo. Ciò è essenziale per preservare l'integrità di **b.Bone**.

Nota: **b.Bone** non deve essere alesato.



Fig. 20

4.4.2 Placca a Compressione

1. Posizionare la placca e inserire le viti non in compressione.
2. Inserire delicatamente **b.Bone** nel difetto, accertandosi che sia a contatto con l'osso vitale.
3. Verificare il posizionamento corretto della placca e delle viti sotto fluoroscopia.
4. Procedere all'inserimento delle viti di compressione nella placca per facilitare la buona stabilità dello scaffold.
5. Portare a termine l'inserimento delle viti secondo il programma preoperatorio (Fig.21).

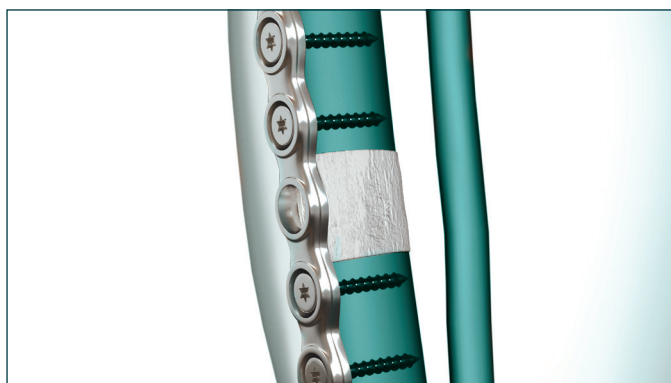


Fig. 21

4. TECNICA CHIRURGICA

4.4.3 Fissazione esterna

È importante applicare il fissatore esterno prima di inserire **b.Bone** (Fig.22).

È necessario ottenere una stabilità meccanica adeguata e l'allineamento della frattura per la ricostruzione dell'estremità interessata prima di procedere all'impianto di **b.Bone**.

Verificare che **b.Bone** e i segmenti ossei siano a contatto e adeguatamente in compressione per garantire la migliore evoluzione della guarigione ossea.

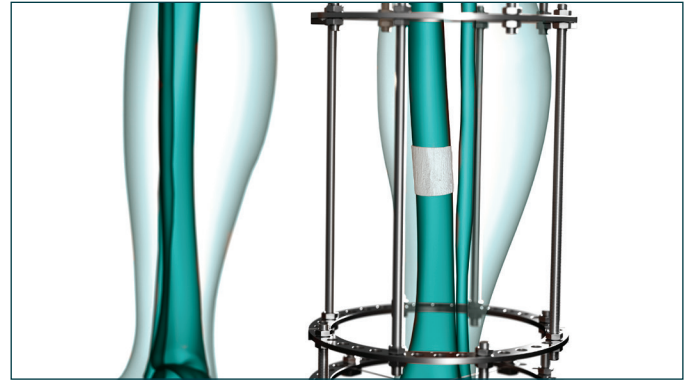


Fig. 22

4.5 Trattamento Post-operatorio

È compito del chirurgo definire il protocollo riabilitativo post-operatorio più appropriato, tenendo conto del metodo di fissazione, del sito anatomico e del profilo del paziente.

5. REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Etchebarne M, Fricain JC, Kerdjoudj H, Di Pietro R, Wolbank S, Gindraux F, Fenelon M. Use of Amniotic Membrane and Its Derived Products for Bone Regeneration: A Systematic Review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 May 11;9:661332.
2. Van Lieshout EM, Van Kralingen GH, El-Massoudi Y, Weinans H, Patka P. Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Feb 2;12:34.
3. Zhang LY, Bi Q, Zhao C, Chen JY, Cai MH, Chen XY. Recent Advances in Biomaterials for the Treatment of Bone Defects. *Organogenesis.* 2020 Oct 1;16(4):113-125.
4. Hanke A, Bäumlein M, Lang S, Gueorguiev B, Nerlich M, Perren T, Rillmann P, Ryf C, Miclau T, Loibl M. Long-term radiographic appearance of calcium-phosphate synthetic bone grafts after surgical treatment of tibial plateau fractures. *Injury.* 2017 Dec;48(12):2807-2813.
5. Kurien T, Pearson RG, Scammell BE. Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice: the evidence for their use. *Bone Joint J.* 2013 May;95-B(5):583-97.
6. Killington K, Mafi R, Mafi P, Khan WS. A Systematic Review of Clinical Studies Investigating Mesenchymal Stem Cells for Fracture Non-Union and Bone Defects. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;13(4):284-291.
7. Rodríguez-Merchán EC. A Review of Recent Developments in the Molecular Mechanisms of Bone Healing. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 14;22(2):767.
8. Andrzejowski P, Giannoudis PV. The diamond concept for long bone non-union management. *J. Orthop. Traumatol.* 2019, 20,21.
9. Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. Fracture healing: the diamond concept. *Injury.* 2007 Sep;38 Suppl 4:S3-6.
10. Ruffini A, Sprio S, Tampieri A. Study of the hydrothermal transformation of wood-derived calcium carbonate into 3D hierarchically organized hydroxyapatite. *Chemical Engineering Journal* 217 (2013) 150-158.
11. Tampieri A, Sprio S, Ruffini A, Celotti G, Lesci IG, Roveri N. From wood to bone: multi-step process to convert wood hierarchical structures into biomimetic hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering. *J. Mater. Chem.*, 2009, 19, 4973–4980.
12. Minardi S, Corradetti B, Taraballi F, Sandri M, Van Eps J, Cabrera FJ, Weiner BK, Tampieri A, Tasciotti E. Evaluation of the osteoinductive potential of a bio-inspired scaffold mimicking the osteogenic niche for bone augmentation. *Biomaterials.* 2015 Sep; 62:128-37.
13. Tampieri A, Ruffini A, Ballardini A, Montesi M, Panseri S, Salamanna F, Fini M, Sprio S. Heterogeneous chemistry in the 3-D state: an original approach to generate bioactive, mechanically-competent bone scaffolds *Biomater. Sci.*, 2019, 7, 307-321.
14. Kon E, Salamanna F, Filardo G, Di Matteo B, Shabshin N, Shani J, Fini M, Perdisa F, Parrilli A, Sprio S, Ruffini A, Marcacci M, Tampieri A. Bone Regeneration in Load-Bearing Segmental Defects, Guided by Biomimetic, Hierarchically Structured Apatitic Scaffold. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 Sep 27;9:734486
15. Sprio S., Ruffini A. and Tampieri A. Biomimetic Transformations: A leap forward in Getting Nanostructured 3-D Bioceramics. *Frontiers in Chemistry*, September 2021, Volume 9, Article 728907.
16. Sprio S., Panseri S., Montesi M., Dapporto M., Ruffini A., Dozio S.M., Cavuoto R., Misseroni D., Paggi M., Bigoni D., Tampieri A. Hierarchical porosity inherited by natural sources affects the mechanical and biological behaviour of bone scaffolds. *Journal of the European Ceramic Society.*
17. Bigoni, D., Cavuoto R., Misseroni D., Paggi M., Ruffini A., Sprio S., Tampieri A. Ceramics with the signature of wood: a mechanical insight. *Materials Today Bio* 5 (2020) 100032.
18. Alt V., Walter N., Rupp M., Begué T., Plecko M. Bone defect filling with a novel rattan-wood based not-sintered hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate material (b. Bone) after tricortical bone graft harvesting – A consecutive clinical case series of 9 patients. *Trauma Case Reports* 44 (2023) 100805.
19. Tosounidis TH, Pape HC. The use of a new grafting material (b.Bone) for the management of severely depressed tibial plateau fractures: Preliminary report of three cases. *Trauma Case Reports* 47 (2023) 100893.



GREENBONE ORTHO S.p.A.

FAENZA - Registered Office
Via Albert Einstein, 8
48018 Faenza (RA) Italy

RONCADELLE
Trav. di Via Martiri della Libertà, 7
25030 Roncadelle (BS) Italy

www.greenbone.it