

b.Bone™

BEHANDELING VAN BOTDEFECTEN



ALGEMENE PRINCIPES EN
CHIRURGISCHE TECHNIEKEN

GreenBone®
NATURAL BONE HEALING

De beschreven operatietechniek dient alleen ter illustratie.
De daadwerkelijk toegepaste techniek zal in elk geval altijd afhangen van het medische oordeel van de chirurg, die op basis van zijn klinische ervaring en de behoefte van de patiënt moet beslissen welke aanpak het beste toegepast kan worden.
Raadpleeg de gebruiksaanwijzing voor de volledige lijst met indicaties en waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en andere belangrijke medische informatie.

INHOUDSOPGAVE

1. Introductie	4
1.1 Gebruiksaanwijzing	5
1.2 Contra-indicaties	5

2. Productoverzicht	6
2.1 Specificaties	6
2.2. b.Bone structuur	7
2.3 In vitro en in vivo resultaten	10
2.4 Klinisch bewijs	11

3. Configuraties en maatvoering	12
--	----

4. Chirurgische procedure	13
4.1 Algemene vereisten	13
4.2 Bereiding van b.Bone	14
4.3 Implantatie van b.Bone	15
4.4 Overwegingen bij het gebruik van fixatiemiddelen	16
4.4.1 Intramedullaire pennen	16
4.4.2 Compressieplaten	16
4.4.3 Externe fixatie	17
4.5 Postoperatieve behandeling	17

5. Referenties	18
-----------------------	----

INTRODUCTIE

Het reconstrueren van grote botdefecten is een probleem in de gezondheidszorg en een klinische uitdaging op verschillende medische gebieden, waaronder orthopedische, spinale, plastische, tandheelkundige en maxillofaciale chirurgie¹. Botdefecten kunnen het gevolg zijn van fracturen of van het ontstaan van nonunions door fracturen, bottumoren, osteonecrose of infecties^{2,3}.

Onafhankelijk van de onderliggende oorzaak vormen botdefecten in de algehele bevolking een belangrijke bron van invaliditeit en verlies aan kwaliteit van leven³.

Met name grote botdefecten (kritieke grootte) genezen niet spontaan en vereisen een chirurgische ingreep. Bottransplantaten worden dan ook vaak gebruikt als vervangend materiaal voor botdefecten die zijn ontstaan door traumatisch letsel of bij botdefecten die chirurgisch zijn gecreëerd².

Autologe, allograft of synthetische bottransplantaten worden gebruikt als vervangend materiaal voor botdefecten^{4,5}.

Het gebruik van een autoloog bottransplantaat is tot nu toe de voorkeursbehandeling, maar de hoeveelheid geschikt bot hiervoor is beperkt en het afnemen ervan gaat gepaard met pijn, een verhoogd infectierisico, bloedingen, invaliditeit, zenuwbeschadiging en functieverlies^{6,7}.

Daarom zijn biologische verbeteringen ontwikkeld voor betere behandeling⁷.

Synthetische bottransplantaten moeten echter volgens de principes van het zogenaamde "diamanten concept (the diamond concept)" worden toegepast om de botgenezing en resultaten in moeilijke klinische situaties, zoals non-unions ontstaan door fracturen in bijv lange pijpbeenderen, aanzienlijk te verbeteren^{8,9}.

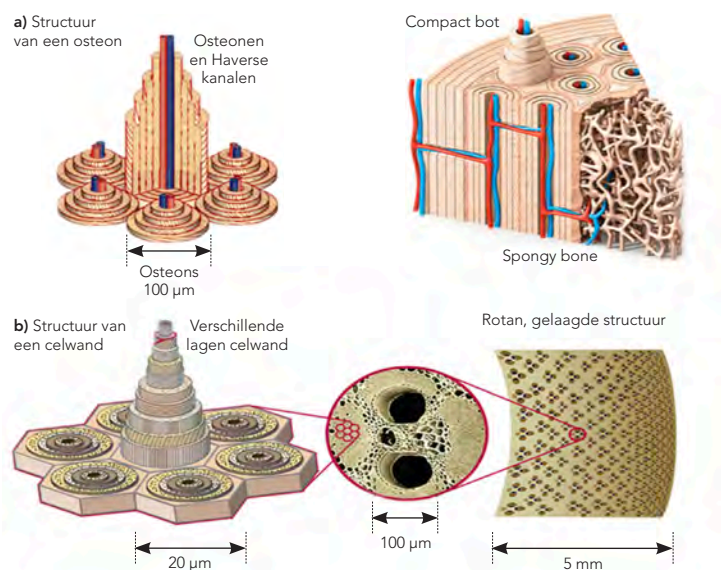
Kort samengevat, omvat het concept het toepassen van een platform/biomateriaal dat dient als een matrix waaraan botvormende cellen worden toegevoegd of waarnaar deze kunnen migreren om onder invloed van groeifactoren (inductieve moleculen) botregeneratie te stimuleren. Tot slot speelt mechanische stabiliteit van de botsegmenten, evenals van de matrix zelf, een cruciale rol bij het verkrijgen van de nodige stabiliteit aan het defect.

b.Bone is een keramische, synthetische en niet gesinterde botvervanger die wordt verkregen door biomorfe transformatie van rotanhout. **b.Bone** kan in verschillende vormen worden geleverd (cilinder, wig, blok, granules). **b.Bone** wordt in vivo langzaam geresorbeerd en wordt tijdens het genezingsproces vervangen door nieuw gevormd bot.

De structuur van rotanhout bevat transportkanalen (soort Haversse kanalen) opgebouwd uit xyleem, die vocht op natuurlijke wijze omhoog en omlaag transporteren, vergelijkbaar met de manier waarop bloedvaten door botweefsel lopen (Afb. 1a,1b).

b.Bone is samengesteld uit hydroxyapatiet en beta tricalciumfosfaat in een unieke, sterk onderling verbonden en hiërarchisch georganiseerde poreuze 3D structuur om de hiërarchische architectuur en morfologie van humaan bot te reproduceren^{10,11}.

De biomimetische en bioactieve structuur van **b.Bone** stimuleert de vorming en het modelleren van nieuw bot. **b.Bone** maakt cellulair infiltratie en vascularisatie door het hele transplantaat mogelijk voor botgenezing, met verbeterde eigenschappen voor absorptie en bioresorptie^{12,13,14}.



Afb. 1 a, b: Structuur van humaan bot en rotan hout

1.1 Indicaties voor gebruik

b.Bone is bedoeld voor gebruik als bottransplantaat voor holtes of openingen die niet essentieel zijn voor de stabiliteit van de botstructuur.

b.Bone is geïndiceerd voor de behandeling van chirurgisch gecreëerde botdefecten of botdefecten als gevolg van trauma.

b.Bone is bedoeld voor implantatie in benige holtes of botverlies in de extremiteiten en het bekken.

1.2 Contra-indicaties

b.Bone is niet ontwikkeld voor enig ander gebruik dan aangegeven.

Gebruik **b.Bone** niet bij contra-indicaties.

Het gebruik van de **b.Bone** is niet geïndiceerd in de volgende situaties:

- Acute en chronische infecties in het operatiegebied waarbij bot of zachte weefsels betrokken zijn
- Maligne tumor(en) van het bot
- Bijkomende besmettelijke systemische ziekten
- Inflammatoire systemische ziekten
- Bijkomende myeloproliferatieve aandoeningen
- Behandeling met systemische immunosuppressiva
- Actieve autoimmuunziekten
- Bekende of vermoede allergie of overgevoeligheid voor componenten in het **b.Bone** product
- Stoornis in het calciummetabolisme (d.w.z. hypercalciëmie)
- Bekende hyperthyreoïdie of autonoom schildklieradenoom
- Ernstige, slecht gecontroleerde diabetes (diabetes mellitus) met verminderde wondgenezing
- Bekende ernstige osteoporose.

b.Bone is bedoeld voor gebruik als botvervanger bij volwassenen. Het effect ervan bij pediatrische patiënten en bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven is niet vastgesteld.

2. PRODUCTOVERZICHT

2.1 Specificaties

b.Bone bestaat uit hydroxyapatiet en bèta-tricalciumfosfaat in een unieke, sterk onderling verbonden en poreuze 3D-structuur vergelijkbaar met de hiërarchische structuur en morfologie van by humaan bot.

Stadium en chemische samenstelling

Hydroxyapatiet (HA) = 85 %

Bèta tricalciumfosfaat (β -TCP) = 15%

Ca/P= 1,60

Aanwezigheid van Magnesium (Mg^{2+}), Strontium (Sr^{2+}), en Carbonaat (CO_3^{2-}) Ionen

Porositeit

b.Bone is zeer poreus met een totale porositeit ≥ 45 Vol %.

De beoordeling van de porositeit bevestigt de aanwezigheid van micro- en macroporositeit.

Porieverdeling: Macroporiën (>10 Micron) $> 30\%$

Macroporiën (<10 Micron) $> 30\%$.



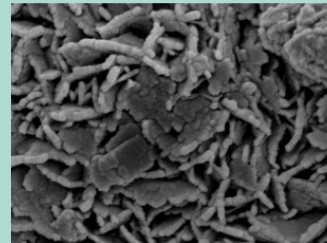
2. PRODUCTOVERZICHT

2.2. b.Bone structuur

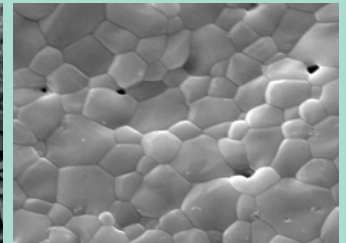
In meerdere fasen transformeert de oorspronkelijke plantstructuur in **b.Bone** zodanig dat het de originele 3D morfologie en hiërarchische architectuur van het rothanhout nabootst.

Dankzij deze gepatenteerde technologie, een proces in water en bij lage temperaturen, heeft de **b.Bone**-kristalstructuur submicrometrische afmetingen, die sterk lijken op die in natuurlijk bot, waardoor de hydroxyapatietkristallen meer bioactief en resorbeerbaar zijn^{13,15} (Afb. 2a, 2b).

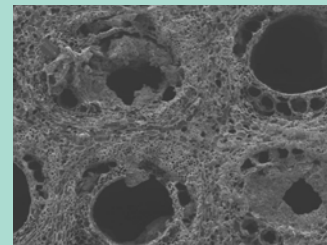
In vergelijking met andere op de markt verkrijgbare synthetische materialen heeft **b.Bone** wat betreft de vorm en structuur van de poriën ook een andere porositeit¹⁶ (Afb. 3 a, 3 b).



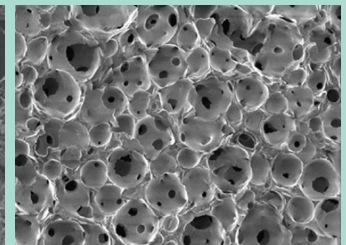
Afb. 2a: HA kristallen. Dimensies van b Bone 100–300nm.



Afb. 2b: Samengevoegde HA kristallen concurrerende botvervanger.

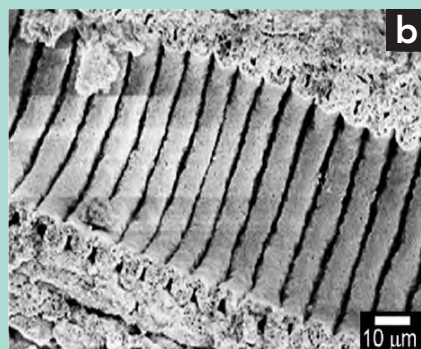
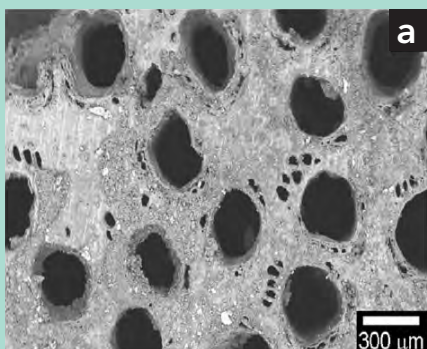


Afb. 3a: Hiërarchische porositeit van b Bone.

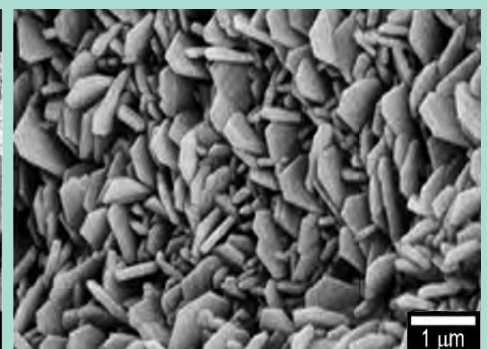


Afb. 3b: Porositeit van een concurrerende botvervanger.

b.Bone is zeer poreus en vertoont een totale porositeit ≥ 45 vol %. De beoordeling van de porositeit bevestigde de aanwezigheid van micro- en macroporositeit. (Afb. 4, 5).



Afb. 4: a) Bovenaanzicht van b Bone dat macroscopisch de longitudinale kanalen laat zien .
b) Transversaal aanzicht van de interconnectie tussen de kleinere kanalen.



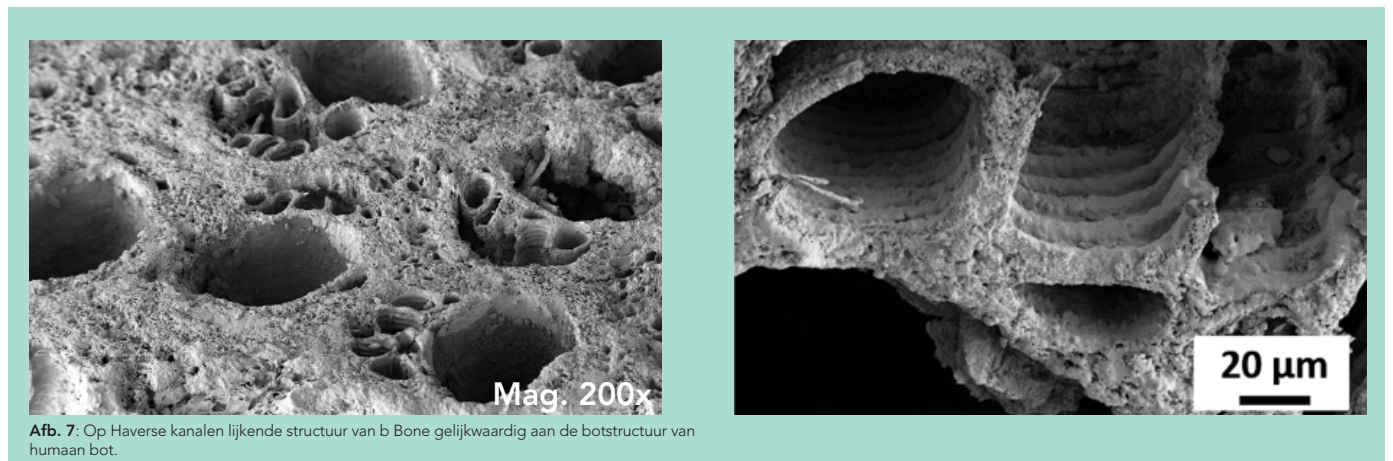
Afb. 5: Vergroting van een foto dat de lamellaire structuur van b Bone laat zien.

2. PRODUCTOVERZICHT

De structuur van **b.Bone** is sterk vergelijkbaar met de structurele hiërarchie die kenmerkend is voor de structuur van compact bot, en de belangrijkste kanalen worden gekenmerkt door een fijnmazige tubulaire morfologie.

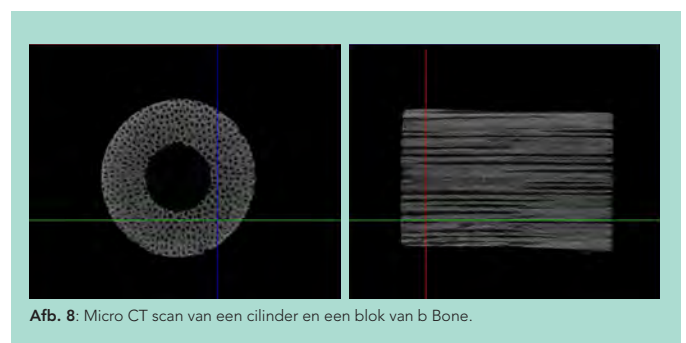
Analyse bij een hogere vergroting onthult prismatische nanokristallen met een hexagonale vorm die een structuur vormen met een sterke interactie tussen de deeltjes, en de vorm nabootst van minerale kristallen in natuurlijk bot.

b.Bone toont open poriën die gelijkmatig zijn verdeeld van macro tot nanoschaal (Afb. 6, 7).



Micro CT beeldvorming bevestigt dat de open kanalen in **b.Bone** zonder onderbrekingen over de gehele lengte van de matrix lopen¹³ (Afb. 8).

Bovendien zijn deze kanalen op meerdere schaalniveau's uitgebreid met elkaar verbonden. Deze kenmerken zijn gunstig voor nieuwe botvorming en vascularisatie in de hele matrix.



2. PRODUCTOVERZICHT

Hoewel het zonder de juiste implantaten niet zelfstandig belastingstabiel is, bezit **b.Bone** vanwege zijn specifieke architectuur een zekere mechanische weerstand tegen compressie die superieur is aan vergelijkbare producten van andere firma's.

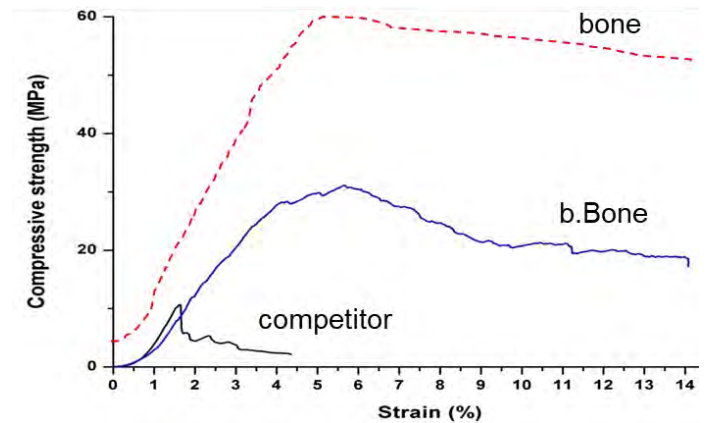
Het heeft een belastbaarheid dat vergelijkbaar is met natuurlijk bot¹⁷.

In de matrix zal geen acute breuk ontstaan zoals bij poreus keramiek.

Het lijkt bepaalde eigenschappen van het oorspronkelijke hout te behouden en past zijn structuur aan, absorbeert mechanische energie en past zich het trauma aan (Afb. 9).

Deze mechanische eigenschappen zorgen ervoor dat **b.Bone** eenvoudig te gebruiken is. De chirurg kan de vorm ervan aanpassen zodat het het botdefect nabootst en daardoor een betere pasvorm heeft.

Verder kan in **b.Bone** gemakkelijk worden geboord zonder dat het zoals andere traditionele keramiek afbrokkelt.



Afb. 9: Grafiek mechanische sterkte

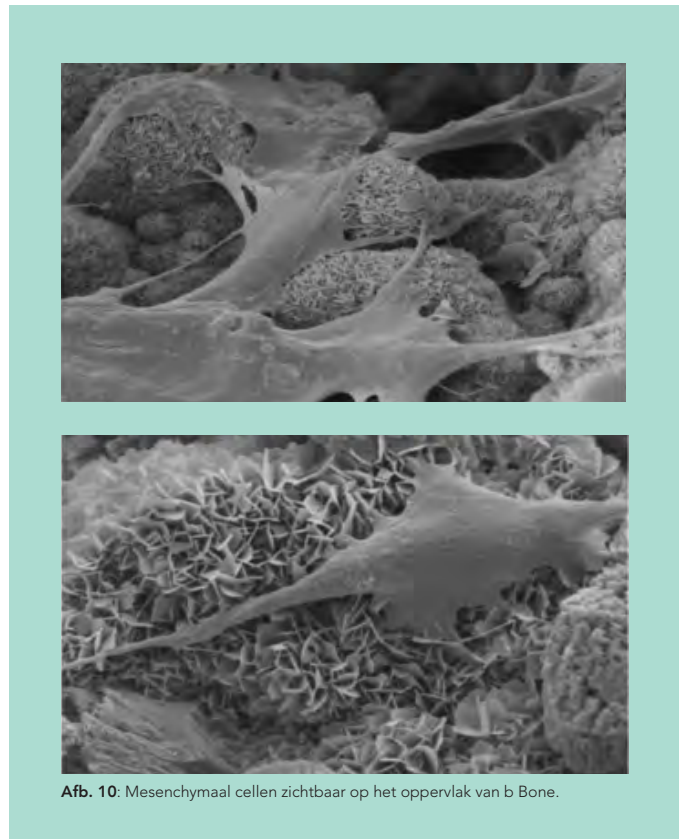
2. PRODUCTOVERZICHT

2.3 In vitro en in vivo resultaten

Mesenchymale stamcellen werden gebruikt voor in vitro experimenten om het gedrag van **b.Bone** te evalueren in een bioreactor.

De biomimetische kenmerken van **b.Bone**™ laten zien dat de cellen na 14 dagen incubatie in een bioreactor in de hele matrix zijn gekoloniseerd, en zich door de hele matrix bevinden en prolifereren.

De morfologie van de cellen vertoont een goede variatie wat duidt op een goede levensvatbaarheid (Afb. 10).

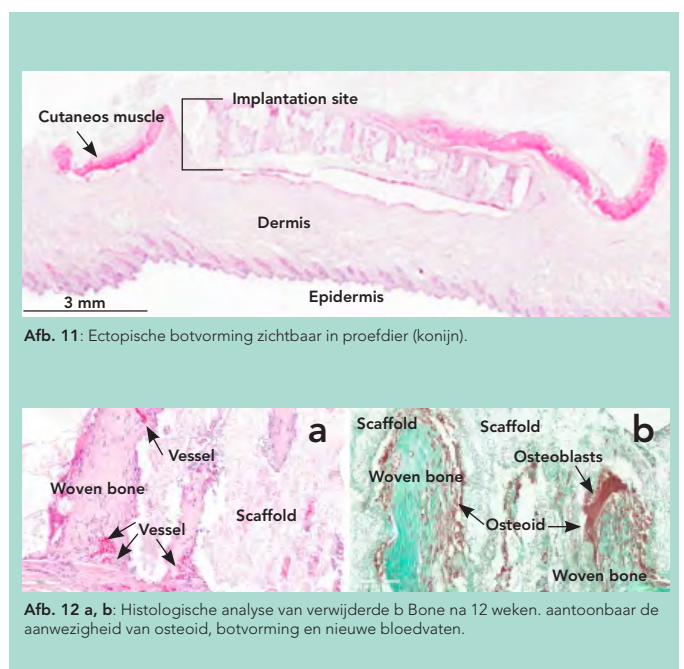


b.Bone werd subcutaan geïmplantieerd in een diermodel (Konijn)¹³ (Afb. 11).

Twaalf weken na implantatie toonde de histologische analyse goed ontwikkeld botweefsel, ook op een ectopische locatie.

Het histologisch onderzoek toonde uitgebreide trabeculaire botstructuren met de aanwezigheid van een neovasculair netwerk dat door de matrix penetreerde, we zien ook overvloedig botweefsel bedekt door talrijke osteoblasten en osteocyten ingebed in de dichte matrix en ook enkele osteoclasten.

Deze resultaten tonen de aanwezigheid van enkele nieuwgevormde bloedvaten, de eerste indicatie van angiogenese activiteit van **b.Bone**¹³ (Afb. 12).



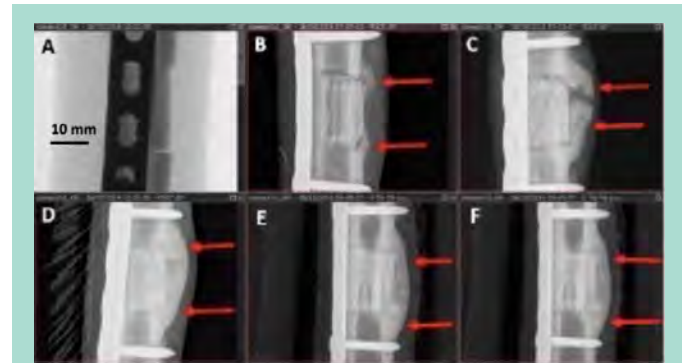
2. PRODUCTOVERZICHT

Er werd een in vivo onderzoek uitgevoerd bij schapen¹⁴ **b.Bone** werd geïmplant in een kritiek corticaal defect met een lengte van 30 mm. **b.Bone** vertoonde in vergelijking met een allograft na 6 maanden meer nieuwe botvorming en een hogere kwaliteit van geregenereerd bot.

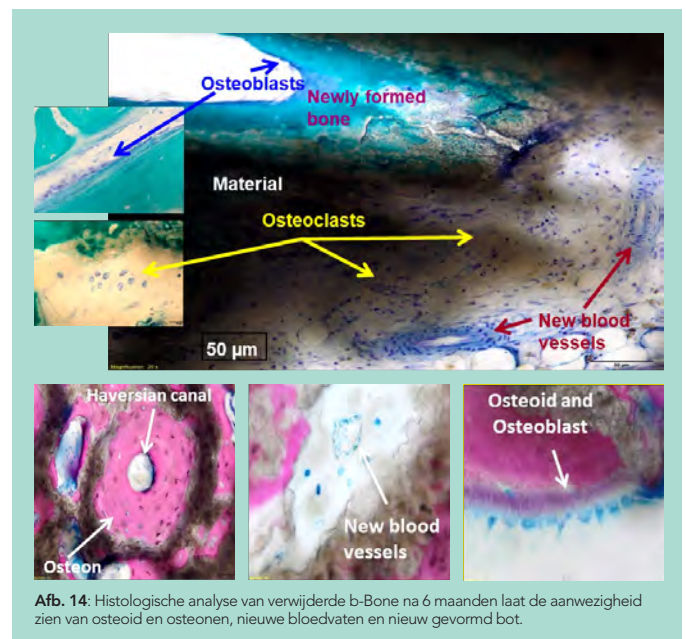
Bovendien werd waargenomen dat aan het oppervlak de dikte van het osteoid, het aantal osteoblasten, en het aantal vaten/microvatjes waren toegenomen (Afb.13).

De matrix werd grotendeels geresorbeerd (ongeveer 70%) door osteoclasten (Afb.14).

Uit een mechanische analyse bleek dat het nieuw gevormde bot mechanisch stabiel en resistent is op een manier die vergelijkbaar is met natuurlijk bot.



Afb. 13: Verschillende fasen in de callusformatie. een serie röntgenopnames bij hetzelfde schaap (A): Direct post op, (B): na 1 maand, callusvorming maar geen brugvorming, (C) na 2 maanden, gedeeltelijke brugcallus, (D) na 4 maanden, complete brugcallus, (E,F) na 5 en 6 maanden, complete onveranderde callusvorming.



Afb. 14: Histologische analyse van verwijderde b-Bone na 6 maanden laat de aanwezigheid zien van osteoid en osteonen, nieuwe bloedvaten en nieuw gevormd bot.

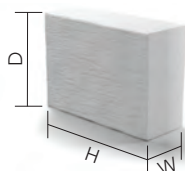
2.4 Klinisch bewijs

In klinische studies en andere 'post- marketing' onderzoeken^{18,19} is klinisch bewijs geleverd voor de veiligheid en prestaties van het product en de voordelen die het biedt, namelijk de regeneratieve en mechanische eigenschappen, die eerder in vitro en in vivo zijn aangetoond.

3. CONFIGURATIES EN MATEN

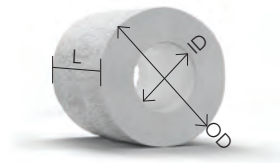
b.Bone is in vier verschillende configuraties verkrijgbaar: cilinders, blok, granules en wiggen.

De beschikbare afmetingen voor elke configuratie staan in afbeelding 15 vermeld.

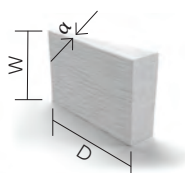


BLOK	PRODUCTCODE	BREEDTE (W)	DIEPTE (D)	HOOGTE (H)
Beschikbare maten	HP401020PS	10 mm	20 mm	40 mm
BLOK	BREEDTE (W) - RANGES	DIEPTE (D) - RANGES	HOOGTE (H) - RANGES	
Op verzoek beschikbaar	5 mm - 10 mm - 15 mm	10 mm - 20mm - 30 mm	20 mm - 30 mm - 40 mm - 50 mm	

CILINDER	PRODUCTCODE	BUITENDIAMETER (OD)	BINNENDIAMETER (ID)	LENGTE (L)
Beschikbare maten	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



CILINDER	LENGTE (L)
Op verzoek beschikbaar	10 mm - 20 mm - 40 mm - 50 mm voor elke buitendiameter



WIG	PRODUCTCODE	HOEK (α)	LENGTE (D)	BREEDTE (W)
Beschikbare maten	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



GRANULES	PRODUCTCODE	BESCHIKBARE MATEN	HOEVEELHEID
Beschikbare maten	GR051005PS	0.5 - 1 mm	5 g
	GR102005PS	1 - 2 mm	5 g
	GR204005PS	2 - 4 mm	5 g
	GR407105PS	4 - 7.1 mm	5 g

Afb. 15: Configuraties en maatvoering

4. CHIRURGISCHE PROCEDURE

4.1 Algemene Vereisten

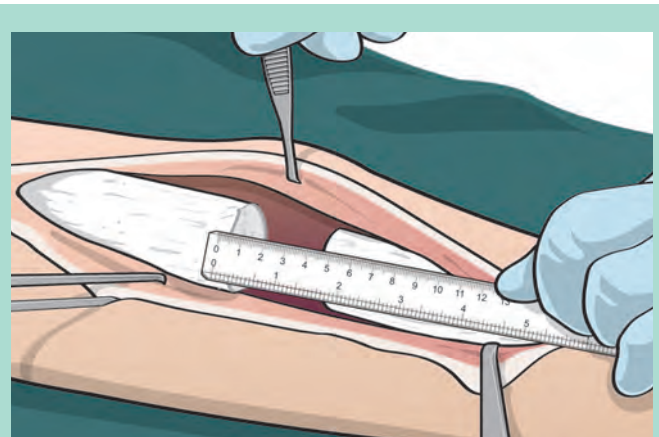
1. Voor meer informatie over het gebruik en de voorbereiding van het product, leest u aandachtig de IFU code n LI 0004.
2. Het gebruik van **b.Bone** is gelijk aan de routinematige toepassing van een botvervanger bij reconstructieve chirurgie voor botdefecten.
3. De lokale botomgeving MOET vrij zijn van infectie. **b.Bone** kan worden toegepast bij botdefecten na controle op infectie, bijv. voor botreconstructie in een 2-stappen Masquelet-procedure zonder aanwijzingen van aanhoudende infectie in stap 2.
4. **b.Bone** moet altijd in direct contact staan met de randen van de holte. Zowel de botranden als het omliggende zachte weefsel moeten gezond en goed gevasculariseerd zijn.
5. Over het algemeen moeten voor de reconstructie van de aangedane extremiteit vóór de implantatie van **b.Bone** voldoende mechanische stabiliteit en repositie van de fractuur zijn verkregen.



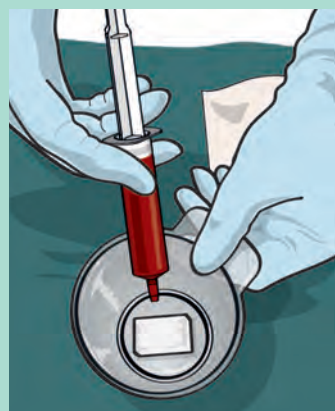
4. CHIRURGISCHE PROCEDURE

4.2 Het voorbereiden van b.Bone

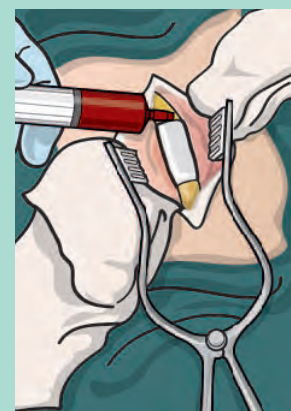
1. Meet het botdefect (Afb.16) en kies de juiste **b.Bone** configuratie en grootte **b.Bone** kan, indien nodig, voorzichtig worden gevormd met een orthopedische zaag voor een betere pasvorm in het aangedane gebied.
2. Als bij het selecteren van een cilinder de maat die overeenkomt met de botdiameter niet beschikbaar is, kies dan een **b.Bone** cilinder met een kleinere diameter om callusvorming rond de **b.Bone** mogelijk te maken.
3. Het wordt aanbevolen om **b.Bone** in bloed of beenmergaspiraart (BMA) te weken, ofwel voorafgaand aan implantatie (Afb. 17) of na implantatie (Afb. 18). De chirurg kan ook overwegen om **b.Bone** in PRP preparaten te weken.
4. **b.Bone** granulaat kan worden gebruikt om het volume van een autoloog bottransplantaat (d.w.z. bekken, RIA-transplantaat) te vergroten. Het wordt aanbevolen om voldoende materiaal te gebruiken zodat de botholte goed gevuld kan worden.



Afb. 16



Afb. 17

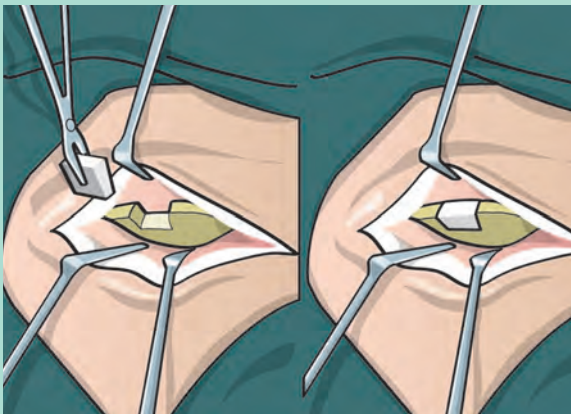


Afb. 18

4. CHIRURGISCHE PROCEDURE

4.3 Het implanteren van b. Bone

1. **b.Bone** moet veilig in de botholte of het defecte gebied, en in direct contact met de botranden, worden geïmplant (Afb. 19a).
 - a. In het geval van het reconstrueren van een bekkenkam wordt pressfit geadviseerd. **b.Bone** kan op maat worden gemaakt, zodat het passend is voor het defect, en voorzichtig onder lichte druk pressfit ingebracht (Afb. 19b).
 - b. Aviveer en stabiliseer bij andere toepassingen het bot van de aangedane extremiteit met het juiste fixatiehulpmiddel. De basisprincipes wat betreft fixatie van het geselecteerde implantaat moeten worden nageleefd.
 - c. Bij het gebruik van granulaat wordt aanbevolen om voldoende materiaal te gebruiken en de botholte zodanig te vullen dat een goede opvulling wordt bereikt en een secundaire inzakkingsfractuur wordt voorkomen.
2. De juiste positionering van **b.Bone** moet met fluoroscopie worden gecontroleerd.
3. Het aanvullen van **b.Bone** met BMA of PRP moet worden uitgevoerd voorafgaand aan het sluiten van de wond, indien dit niet eerder is gedaan.



Afb. 19 a



Afb. 19 b

4. CHIRURGISCHE PROCEDURE

4.4 Overwegingen bij het gebruik van een traumachirurgisch implantaat

4.4.1 Intramedullaire Pennen

1. Bij het kiezen van een **b.Bone**-cilinder moet de binnendiameter minstens 2 mm groter zijn dan de geselecteerde pendiameter, waarbij ook rekening wordt gehouden, met de curvatie van de pen (Afb. 20).
2. Zorg tijdens het inbrengen van de pen voor voldoende stabiliteit en een goede uitlijning (behoud van reductie) naar het proximale en het distale segment van het bot tijdens het inbrengen van de pen. Dit is essentieel voor het behoud van de integriteit van **b.Bone**.

Opmerking: Gebruik voor **b.Bone** GEEN REAMER



Afb. 20

4.4.2 Compressieplaten

1. Positioneer de plaat en plaats de schroeven zonder compressie.
2. Breng **b.Bone** voorzichtig in de holte en zorg ervoor dat het contact maakt met het vitale bot.
3. Controleer de juiste positionering van de plaat en schroeven met behulp van fluoroscopie.
4. Breng vervolgens de compressieschroeven in de plaat om goede stabiliteit van de matrix mogelijk te maken.
5. Voltooi het plaatsen van de schroeven volgens de aanbevolen techniek (Afb. 21).



Afb. 21

4. CHIRURGISCHE PROCEDURE

4.4.3 Externe Fixatie

Het is belangrijk om de externe fixateur aan te brengen alvorens **b.Bone** te plaatsen (Afb. 22).

Voorafgaand aan het implanteren van **b.Bone** moet voor de reconstructie van de aangedane extremiteit optimale mechanische stabiliteit en goede repositie worden bereikt.

Goed contact en compressie tussen **b.Bone** en de botsegmenten is wenselijk om de botgenezing te ondersteunen.



Afb. 22

4.5 Postoperatieve behandeling

De chirurg dient het meest geschikte postoperatieve revalidatieprotocol voor te schrijven, daarbij rekening houdend met de fixatiemethode, de anatomische plaats en het profiel van de patiënt.

5. REFERENTIES

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 Biomorphic, Hierarchically Structured Apatitic Scaffold. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 Sep 27;9:734486
15. Sprio S., Ruffini A. and Tampieri A. Biomorphic 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®

NATURAL BONE HEALING

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