



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
ISTITUTO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(11) **CH** **700 138 B1**

(51) Int. Cl.: **A61L** **27/36** (2006.01)
A61L **27/34** (2006.01)

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) **FASCICOLO DEL BREVETTO**

(21) Numero della domanda: 01997/08

(22) Data di deposito: 19.12.2008

(43) Domanda pubblicata: 30.06.2010

(24) Brevetto rilasciato: 14.12.2012

(45) Fascicolo del brevetto
pubblicato: 14.12.2012

(73) Titolare/Titolari:
Industrie Biomediche Insubri S/A, Via Cantonale
6805 Mezzovico (CH)

(72) Inventore/Inventori:
Gianno Pertici, 6953 Lugaggia (CH)

(74) Mandatario:
Riederer Hasler & Partner Patentanwälte AG,
Kappelestrasse 15
9492 Eschen (LI)

(54) **Matrice per impianto osseo e procedimento di preparazione della stessa.**

(57) La presente invenzione è relativa ad una matrice per impianto osseo, comprendente una matrice di base trattata con una miscela rinforzante contenente almeno un polimero.

La matrice per impianto osseo descritta è particolarmente adatta nel campo della chirurgia ricostruttiva ossea in generale, nell'ortopedia ed in particolare nella chirurgia orale, nell'implantologia maxillo-facciale e dentale.

Inoltre viene descritto un metodo per la preparazione della matrice per impianto osseo.

Descrizione

Settore tecnico dell'invenzione

[0001] La presente invenzione è relativa alle matrici per impianto da impiegare nel campo della chirurgia ricostruttiva ossea in generale, nell'ortopedia e in particolare nella chirurgia orale, nell'implantologia maxillo-facciale e dentale.

Stato della tecnica

[0002] La fragilità della struttura ossea è una condizione ben nota a tutti i chirurghi nel campo ortopedico, in particolare nel campo maxillo-facciale e dentale. Le cause sono di vario tipo ma nel complesso abbastanza ben conosciute e comprese. Per quanto riguarda i mezzi disponibili per migliorare e rafforzare le ossa, si può affermare che un'ampia varietà di soluzioni sono state proposte. Infatti, attualmente sono disponibili nello stato dell'arte numerose tecniche che possono essere brevemente distinte nelle seguenti tipologie: a) preparazioni iniettabili nell'osso bersaglio o cementi o altre miscele; b) rafforzamento con supporti artificiali da inserire a livello osseo, essendo detti supporti metallici o polimerici o ceramici; c) ingegneria dei tessuti, approccio in cui vengono utilizzati innesti che sono realizzati in materiali osteoconduttivi e osteoinduttivi, come ad esempio alcuni biovetri; d) medicina rigenerativa, dove matrici artificiali sono utilizzate al fine di ospitare e distribuire cellule viventi nell'area di destinazione e ciò favorisce la formazione di nuovo osso resistente.

[0003] L'introduzione di nuovi materiali da impianto ha permesso un notevole sviluppo nella chirurgia di riparazione e ricostruzione ossea negli ultimi decenni.

[0004] La scelta del materiale da impianto è basata sulle proprietà di osteogenesi, di osteoinduzione e di osteoconduzione del materiale stesso.

[0005] La soluzione più efficace tra quelle attualmente disponibili è rappresentata dall'utilizzo di osso autologo quale materiale da impianto, che implica però alcuni svantaggi e rischi.

[0006] La quantità di materiale disponibile per preparare l'impianto è limitata e inoltre il paziente deve essere sottoposto a un duplice intervento, il primo per il prelievo dell'osso autologo e il secondo per il successivo impianto.

[0007] Secondo le tecniche al momento disponibili, una via alternativa è rappresentata dall'impiego di tessuto omologo, ovvero dall'impiego di matrice ossea demineralizzata (demineralized bone matrix – DBM).

[0008] La DBM è ottenibile da donatore vivente o da donatore cadavere. La DBM di origine umana di derivazione corticale presenta però il medesimo svantaggio riscontrato per l'osso autologo ovvero la quantità di materiale disponibile risulta essere ridotta. Sussistono inoltre dei rischi legati a possibili contagi in particolare di origine virale ed a potenziali problemi di compatibilità, poiché il materiale da impiantare è di natura eterologa. Peraltro l'aspetto psicologico per il ricevente, soprattutto quando il materiale è di derivazione cadaverica, rappresenta un fattore critico non trascurabile.

[0009] Come noto nello stato della tecnica, in alternativa la DBM può essere di origine animale, in particolare bovina. In quest'ultimo caso però un esame al microscopio può rilevare come la porosità della DBM-bovina risulti essere superiore a quella della DBM-umana di derivazione corticale, con una conseguente minore compatibilità ed una ridotta predisposizione all'attecchimento cellulare e alla crescita di nuovo tessuto funzionale integrato.

[0010] La Richiedente ha osservato che la maggiore porosità e la struttura chimica della DBM-bovina si traducono in una minore resistenza meccanica con una conseguente aumentata fragilità della stessa. Tale fragilità risulta particolarmente svantaggiosa sia nella fase pre-impianto, poiché non è facile modellare con l'accuratezza desiderata la matrice in base alla forma della cavità ossea che ospiterà la matrice stessa, sia in fase di posizionamento in situ dell'impianto, a causa della scarsa tenacia della matrice stessa che spesso è soggetta a frattura fragile durante le fasi di serraggio.

[0011] Inoltre, proprio per la fragilità del materiale il posizionamento e l'inserimento di elementi di fissaggio (ad esempio viti) in tale matrice risulta essere difficoltoso e non accurato a sufficienza e, come si è detto, spesso è causa di rottura della matrice stessa.

[0012] Inoltre, durante la fase di modellamento delle matrici attualmente disponibili nello stato della tecnica, quali ad esempio matrici ossee demineralizzate, biovetri, bioceramiche, etc. svantaggiosamente si verifica la formazione di polveri indesiderate. Ad esempio in odontoiatria la fase di modellamento avviene poco prima dell'impianto e le polveri generate si insinuano anche sulla stessa matrice da impiantare.

[0013] Un'altra soluzione proposta è un osteoimpianto composito descritto in US 2008/0 063 684. Tale osteoimpianto comprende un polimero e particelle derivate da osso. Il composito è adattato e costruito in modo da essere lavorabile durante o immediatamente prima di procedere all'impianto e da essere messo a punto dopo il posizionamento chirurgico finale.

[0014] US 7 270 813 descrive un metodo per la preparazione di compositi osso-derivati in cui la porzione minerale dell'osso è trattata con un agente di accoppiamento prima di essere incorporata in una matrice polimerica biocompatibile. Il composito risultante può essere come tale o essere ulteriormente trattato a formare un osteoimpianto.

[0015] Sussiste pertanto la necessità nel campo della chirurgia ossea rigenerativa di individuare nuove matrici per impianto osseo che presentino soddisfacenti caratteristiche di resistenza meccanica e di duttilità alla lavorazione tridimensionale.

Sommario dell'invenzione

[0016] Oggetto della presente invenzione è una matrice per impianto osseo, comprendente una matrice di base trattata con una miscela rinforzante contenente almeno un polimero.

[0017] Forme di realizzazione preferite della matrice per impianto osseo sono definite nelle rivendicazioni da 2 a 16.

[0018] La matrice per impianto osseo oggetto della presente invenzione è adatta per l'utilizzo nel campo della chirurgia ricostruttiva ossea in generale, nell'ortopedia e in particolare nella chirurgia orale, nell'implantologia maxillo-facciale e dentale.

[0019] Forma inoltre oggetto della presente invenzione l'uso della matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 17 e sue forme di attuazione particolari secondo le rivendicazioni 18–19.

[0020] Ulteriore oggetto della presente invenzione è un metodo di preparazione della matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 20 e sue forme di realizzazione preferite secondo le rivendicazioni 20–22.

Elenco delle figure

[0021] Forme di realizzazione particolari dell'invenzione sono qui di seguito dettagliatamente descritte, a titolo esemplificativo e non limitativo, con riferimento alle figure allegate, nelle quali:

- la fig. 1 è un'immagine al microscopio ottico dello strato corticale di osso di origine umana,
- la fig. 2 è un'immagine al microscopio ottico di osso purificato di derivazione bovina,
- la fig. 3 è un'immagine al microscopio ottico di osso di derivazione bovina rinforzato in accordo con una realizzazione preferita dell'invenzione,
- la fig. 4 è un'immagine al microscopio elettronico a scansione (SEM) di una sezione di una matrice per impianto osseo realizzata secondo una realizzazione preferita dell'invenzione che è stata successivamente sottoposta ad un processo di semina cellulare, con cellule del tipo condrociti, mediante la tecnica di micro-seeding. L'immagine è stata ottenuta il terzo giorno successivo alla semina.

Presentazione dettagliata dell'invenzione

[0022] Una matrice per impianto osseo, secondo una forma di realizzazione dell'invenzione, comprende:

- a) una matrice di base trattata con
- b) una miscela rinforzante contenente almeno un polimero.

[0023] Con l'espressione «matrice di base» si intende un corpo tridimensionale sostanzialmente solido destinato, dopo un trattamento descritto qui di seguito, ad essere impiantato in cavità ossee.

[0024] La matrice di base può essere sintetica oppure naturale. Le matrici di base di tipo sintetico possono essere ad esempio matrici polimeriche, metalliche, ceramiche, bioceramiche e biovetri. Mentre le matrici di base di tipo naturale possono essere scelte ad esempio tra matrici ossee demineralizzate, ossee non demineralizzate, polimeriche naturali, minerali.

[0025] Tra le matrici di base di tipo naturale impiegabili nella realizzazione della presente invenzione sono preferite le matrici ossee di derivazione umana da cadavere e particolarmente preferite sono le matrici ossee demineralizzate o non demineralizzate di origine animale, per esempio preferibilmente bovina. Sono inoltre preferite le matrici di base sintetiche di tipo polimerico, in particolare di polimeri biocompatibili.

[0026] Le matrici per impianto osseo possono presentare forme e dimensioni diverse, in modo tale da poter essere adattate in base alla forma e alle dimensioni delle cavità ossee nelle quali dette matrici possono essere impiantate.

[0027] Ad esempio, tali matrici per impianto osseo possono presentare forma parallelepipedica, in particolare cubica.

[0028] Le dimensioni delle matrici per impianto osseo, ad esempio, possono variare da pochi mm fino a qualche dm di lunghezza massima.

[0029] La matrice di base e il/i polimero/i della miscela rinforzante sono vantaggiosamente biocompatibili.

[0030] Inoltre la matrice di base e/o il polimero della miscela rinforzante sono preferibilmente biointegrabili, per poter così meglio favorire la crescita di osso nuovo integrato con il tessuto circostante.

[0031] Inoltre con l'espressione «miscela rinforzante» si intende una miscela comprendente almeno un polimero, ovvero che comprende un solo polimero o, in alternativa, può essere multi-polimerica, ovvero può comprendere contemporaneamente più polimeri.

[0032] In particolare con l'espressione miscela rinforzante si intende una miscela in cui il polimero o i polimeri, sintetici o naturali e vantaggiosamente biocompatibili, sono finemente dispersi.

[0033] Particolarmente preferita è una miscela rinforzante ottenuta a partire da due soluzioni, ciascuna rispettivamente di un polimero solubile, tra di loro immiscibili e rese parzialmente miscibili a seguito dell'aggiunta di un alcool o di un altro solvente opportuno; così da ottenere una sottile dispersione dei polimeri, che durante la fase di evaporazione dei solventi crea un rivestimento (coating) omogeneo e finemente disperso.

[0034] Il polimero della miscela rinforzante può essere scelto ad esempio dal gruppo comprendente polimeri biodegradabili, polimeri non-biodegradabili, copolimeri dei polimeri biodegradabili, copolimeri dei polimeri non-biodegradabili, copolimeri dei polimeri biodegradabili e non biodegradabili.

[0035] In particolare, i polimeri biodegradabili sono scelti tra poli(arilati), poli(acrilati), poli(anidridi), poli(idrossiacidi), poli(esteri), poli(ortoesteri), policarbonati, poli(propilene fumarati), poli(ammide esteri), poli(ammide carbonati), poliammidi, poliamminoacidi, poliacetali, polilattidi, poliglicolidi, poli(diossanoni), poli(drossibutirato), poli(drossivalerato), polivinilpirrolidone, policianoacrilati, poliuretani, polialchilene ossidi, poliammino carbonati, poliestere ammidi, poliestere immidi, amminoacidi poliarilati, amminoacidi policarbonati, polisaccaridi, polietilen-glicole e polimeri a base di tirosina comprendenti poliarilati, poli(acrilati) e policarbonati.

[0036] Tra i polimeri biodegradabili sono preferiti i poliesteri, in particolare acido polilattico (PLA), acido poliglicolico (PGA), policaprolattone (PCL) e loro copolimeri quali ad esempio copolimeri policaprolattone-polilattico (PLA/PCL), copolimeri poli(L-lattide-co-ε-caprolattone).

[0037] Per quanto riguarda i polimeri non-biodegradabili, questi possono essere scelti tra polipirrollo, polianiline, poliotiofene e loro derivati, polistirene, poliuretani, poliuree, poli(etilenvinilacetato), polipropilene, polimetacrilato, polietilene, poli(etilenoossido).

[0038] Inoltre il polimero può essere selezionato dal gruppo comprendente amido, poli(caprolattone), poli(L-lattide), poli(D,L-lattide-co-glicolide), poli(L-lattide-co-D,L-lattide), loro enantiomeri, loro copolimeri e loro miscele.

[0039] Secondo un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la miscela rinforzante può comprendere oltre al polimero o ai polimeri almeno un componente addizionale scelto tra nutrienti cellulari, promotori della crescita cellulare, promotori dell'adesione cellulare, osteo-induttori, osteo-integratori, «friendliness to cell».

[0040] Con l'espressione «friendliness to cell» si intende una sostanza in grado di favorire l'attecchimento e la crescita cellulari, stimolando la proliferazione cellulare e l'integrazione tissutale.

[0041] Secondo un aspetto preferito dell'invenzione il «friendliness to cell» può essere scelto dal gruppo consistente in glicosamminoglicani; polisaccaridi comprendenti agarosio, destrano, chitosano; fibrina, fibrinogeno e loro derivati; collagene di ogni tipo e suoi derivati; acido ialuronico e suoi derivati; vitamine, quale vitamina D; isoflavoni della soia, comprendenti genesteina; farmaci che riducono la distruzione dell'osso e stimolano la ricostruzione delle ossa, ad esempio farmaci impiegati per il trattamento dell'osteoporosi comprendenti ranelato di stronzio e particolarmente preferito è l'impiego di gelatina, in particolare idrolizzata, quale «friendliness to cell».

[0042] La presenza di almeno un «friendliness to cell» favorisce l'attecchimento e la crescita cellulari, poiché è favorita la proliferazione cellulare e l'integrazione tissutale e questo è un grande vantaggio rispetto all'arte nota.

[0043] I solventi utilizzati per la preparazione della miscela rinforzante sono comunemente noti nello stato della tecnica e possono essere per esempio diclorometano, tetraidrofurano, isopropanolo, etc.

[0044] Una forma particolarmente preferita della matrice per impianto osseo comprende una matrice di base che è una matrice ossea demineralizzata di origine bovina trattata con una miscela rinforzante comprendente un copolimero a base poliesterica biodegradabile, quale ad esempio un copolimero policaprolattone-polilattico (PLA/PCL), e gelatina, preferibilmente idrolizzata.

[0045] Secondo un'ulteriore forma particolarmente preferita la matrice per impianto osseo comprende una matrice di base che è una matrice ossea demineralizzata di origine bovina trattata con una miscela rinforzante comprendente un copolimero a base poliesterica biodegradabile, quale ad esempio un copolimero poli(L-lattide-co-ε-caprolattone), e gelatina, preferibilmente idrolizzata.

[0046] In un'altra realizzazione preferita, la miscela rinforzante comprende almeno un poliestere biodegradabile e almeno un «friendliness to cell».

[0047] Secondo una forma di attuazione particolare è inoltre possibile realizzare un kit comprendente la miscela rinforzante in opportuno contenitore separato e la matrice di base da trattare.

[0048] Le matrici per impianto osseo sopra descritte possono essere utilizzate nella chirurgia orale, in quella ossea ricostruttiva e nell'implantologia.

[0049] Dette matrici per impianto osseo sono particolarmente adatte per l'impiego nella chirurgia orale, nella chirurgia ossea ricostruttiva maxillo-facciale e dentale, in particolare per ricostruire e rinsaldare le strutture ossee prima di eseguire l'inserimento di impianti dentali.

[0050] Secondo una forma di impiego preferita dette matrici per impianto osseo sono particolarmente adatte nella chirurgia ossea ricostruttiva a seguito della diminuzione della massa ossea in pazienti affetti da osteoporosi.

[0051] In aggiunta, dette matrici per impianto osseo possono essere utilizzate anche per applicazioni orali, dentali, in odontoiatria, come chips ossei, come matrici di supporto per ospitare cellule e in terapie cellulari.

[0052] Le matrici per impianto osseo possono essere utilizzate sia per uso umano che per uso veterinario.

[0053] Verrà qui di seguito descritto un metodo di preparazione delle matrici per impianto osseo che comprende le seguenti fasi di:

- a) preparazione di una soluzione di una miscela rinforzante contenente almeno un polimero,
- b) immersione di una matrice di base nella miscela, rinforzante preparata come al punto a),
- c) asciugatura e degasaggio della matrice come preparata al punto b), preferibilmente in stufa a 37 °C (± 2 °C) per 24 ore a vuoto, per l'eliminazione degli eventuali solventi residui (ad esempio in aria o preferibilmente in stufa a vuoto).

[0054] L'asciugatura e il degasaggio della matrice per impianto osseo avvengono di solito contemporaneamente.

[0055] A tale metodo può opzionalmente seguire una fase di post-trattamento che comprende ad esempio riscaldamento, condizionamento in atmosfera inerte delle matrici per impianto osseo e degasaggio per rimuovere completamente gli eventuali residui di solventi utilizzati nel processo di preparazione.

[0056] Inoltre al metodo di preparazione della matrice per impianto osseo può seguire un metodo di confezionamento comprendente le fasi di:

- d) impacchettamento in atmosfera inerte e sterile,
- e) sterilizzazione (preferibilmente attraverso irraggiamento con raggi gamma).

[0057] Le matrici note nello stato della tecnica e comunemente utilizzate nel campo della chirurgia ortopedica presentano caratteristiche di scarsa resistenza meccanica e duttilità.

[0058] La Richiedente ha sorprendentemente trovato che trattando una matrice di base con una miscela rinforzante contenente almeno un polimero, come in precedenza descritto, è possibile ottenere matrici per impianto osseo che presentano caratteristiche di duttilità tali da rendere più agevole modellare con l'accuratezza desiderata la matrice per impianto alla forma della cavità ossea che ospiterà la matrice stessa nella fase pre-impianto. Inoltre la resistenza meccanica delle matrici per impianto osseo ottenibili secondo le forme di realizzazione descritte determina una ridotta tendenza alla frattura fragile delle matrici stesse, ciò risulta particolarmente vantaggioso sia in fase di posizionamento in situ dell'impianto sia in fase di posizionamento e inserimento di elementi di fissaggio (ad esempio viti) in tale matrice.

[0059] Le matrici per impianto osseo possono essere sottoposte in fase pre-impianto ad un eventuale processo di semina cellulare.

[0060] Le cellule possono essere seminate utilizzando tecniche di semina note nello stato della tecnica, preferibilmente con tecnica di micro-seeding dopo aver portato la matrice alla temperatura di 37 °C (preferibilmente in incubatore). La matrice per impianto osseo seminata viene quindi ricoperta con un opportuno mezzo di coltura e mantenuta in incubatore secondo le tecniche comunemente note richieste dal tipo cellulare utilizzato.

[0061] Per ogni centimetro cubo di matrice per impianto osseo il carico ottimale di cellule è di circa 300 000-500 000 cellule/cm³.

[0062] La fig. 4 mostra come la matrice per impianto osseo secondo una forma di realizzazione dell'invenzione permetta l'attaccamento cellulare grazie alle caratteristiche di porosità, sia in termini dimensionali che di spazi disponibili.

[0063] Si evidenzia infatti la presenza di una rete formata dai condrociti all'interno degli spazi porosi della matrice.

[0064] I seguenti esempi non limitativi descrivono forme di realizzazione dell'invenzione.

Esempio di realizzazione 1. Metodo di preparazione di una matrice per impianto osseo

[0065] Portare in soluzione 1 g di polimero in 20 ml di diclorometano.

[0066] Preparare 20 ml di soluzione all'1,5% di gelatina porcina idrolizzata.

[0067] Aggiungere 10 ml di isopropanolo alla soluzione di polimero precedentemente preparata.

[0068] Mantenere la soluzione di polimero ottenuta sotto agitazione per 15 minuti.

[0069] Aggiungere alla soluzione di polimero la soluzione di gelatina preparata in precedenza.

[0070] Mantenere la soluzione polimerica così ottenuta ben agitata per almeno 5 minuti.

[0071] Immergere la matrice di base nella soluzione polimerica e mantenere in immersione per almeno 30 minuti.

[0072] Alla fine asciugare il prodotto in aria per almeno 24 ore.

[0073] Opzionalmente, trattare successivamente in stufa per togliere il solvente residuo dalla matrice per impianto osseo (T<40 °C).

Esempio di realizzazione 2. Metodo di preparazione di una matrice per impianto osseo.

[0074] Portare in soluzione 1 g di copolimero PLA/PCL in 20 ml di diclorometano. Mantenere sotto agitazione con l'agitatore magnetico per almeno 45 minuti a temperatura ambiente sotto agitazione a circa 100 rpm.

[0075] Preparare 20 ml di soluzione all'1,5% di gelatina porcina idrolizzata. Versare l'acqua, preferibilmente per iniezione, e agitando moderatamente, aggiungere la gelatina suina idrolizzata. Mantenere sotto agitazione per almeno 1 ora a 37 °C (± 2 °C) sotto agitazione a circa 100 rpm.

[0076] Aggiungere 10 ml di isopropanolo alla soluzione di copolimero PLA/PCL in diclorometano precedentemente preparata.

[0077] Mantenere la soluzione di copolimero così ottenuta sotto agitazione per 20 minuti.

[0078] Aggiungere alla soluzione di copolimero la soluzione di gelatina preparata in precedenza.

[0079] Mantenere la soluzione polimerica così ottenuta ben agitata per 10 minuti a temperatura ambiente sotto agitazione a circa 180 rpm.

[0080] Immergere la matrice ossea demineralizzata nella soluzione polimerica e mantenere in immersione per almeno 30 minuti sotto agitazione (circa 200 rpm).

[0081] Alla fine inserire il prodotto in stufa a vuoto per 24 ore a 37°C (± 2 °C).

Esempio 3. Prove sperimentali

[0082] È stata eseguita la scansione al microscopio ottico di diversi substrati utilizzando ESEM system Evo 50 EP by Zeiss-Cambridge Instruments (Germany).

[0083] Tutte le immagini sono state ottenute con la medesima magnitudine: 30X.

[0084] Inoltre tutte le immagini sono state normalizzate alle medesime proporzioni.

[0085] La fig. 1 mostra un'immagine ottenuta mediante microscopio ottico di uno strato corticale di osso di origine umana che presenta le caratteristiche desiderabili di porosità e di resistenza meccanica.

[0086] La fig. 2 mostra un'immagine ottenuta mediante microscopio ottico di una matrice ossea demineralizzata di origine bovina. È possibile evidenziare nella struttura microscopica notevoli differenze con la struttura dello strato corticale dell'osso umano (fig. 1), in particolare per quanto riguarda la porosità. Quest'ultima appare molto maggiore e scarsamente compatibile con l'attaccamento cellulare.

[0087] La matrice ossea demineralizzata di origine bovina della fig. 2, che rappresenta una «matrice di base» secondo una forma di realizzazione dell'invenzione, è stata sottoposta al trattamento con una miscela rinforzante contenente almeno un polimero, in particolare contenente un copolimero policaprolattone-polilattico (PLA/PCL) e gelatina idrolizzata.

[0088] L'immagine ottenuta mediante microscopio ottico della matrice ossea demineralizzata di origine bovina rinforzata è mostrata nella fig. 3.

[0089] Come osservabile dal confronto tra la fig. 1 e la fig. 3, la struttura microscopica della matrice per impianto osseo della fig. 3 ottenuta secondo una forma di realizzazione dell'invenzione presenta forti affinità con lo strato corticale di osso umano. In particolare per quanto riguarda la porosità, che appare completamente comparabile sia in termini dimensionali sia di spazi disponibili per l'attaccamento cellulare.

[0090] I test preliminari meccanici e di pre-impianto hanno confermato un'adeguatezza della matrice mostrata nella fig. 3 nell'implantologia per uso umano, il comportamento di tale matrice è particolarmente soddisfacente se comparato al comportamento dello strato corticale di osso umano.

Rivendicazioni

1. Matrice per impianto osseo comprendente:
 - a) una matrice di base trattata con
 - b) una miscela rinforzante contenente almeno un polimero.
2. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 1, in cui la matrice di base è sintetica scelta dal gruppo consistente in matrici polimeriche, metalliche, ceramiche, bioceramiche e biovetri o naturale scelta dal gruppo consistente in matrici ossee demineralizzate, ossee non demineralizzate, polimeriche naturali, minerali.
3. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 1, in cui la matrice di base e/o il polimero della miscela rinforzante è biointegrabile.
4. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 2, in cui la matrice di base è ossea demineralizzata o non demineralizzata di origine bovina o di derivazione umana da cadavere.
5. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 2, in cui la matrice di base è polimerica di polimeri biocompatibili.

6. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 1, in cui il polimero della miscela rinforzante è scelto dal gruppo consistente in polimeri biodegradabili, polimeri non-biodegradabili, copolimeri dei polimeri biodegradabili, copolimeri dei polimeri non-biodegradabili, copolimeri dei polimeri biodegradabili e non biodegradabili.
7. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 6, in cui il polimero biodegradabile è scelto dal gruppo consistente in poli(arilati), poli(acrilati), poli(anidridi), poli(idrossiacidi), poliesteri, poli(ortoesteri), policarbonati, poli (propilene fumarati), poli (ammide esteri), poli(ammide carbonati), poliammidi, poliamminoacidi, poliacetali, polilattidi, poliglicolidi, poli(diossanoni), poliidrossibutirrato, poliidrossivalerato, polivinilpirrolidone, policianoacrilati, poliuretani, polialchilene ossidi, poliammino carbonati, poliestere ammidi, poliestere immidi, amminoacidi poliarilati, amminoacidi policarbonati, polisaccaridi, poli-etilen-glicole e polimeri a base di tirosina comprendenti poliarilati, poli(acrilati) e policarbonati.
8. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 7, in cui il poliestere biodegradabile è scelto dal gruppo consistente in acido polilattico (PLA), acido poliglicolico (PGA), policaprolattone (PCL) e loro copolimeri comprendenti copolimeri policaprolattone-polilattico (PLA/PCL), copolimeri poli(L-lattide-co-ε-caprolattone).
9. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 6, in cui il polimero nonbiodegradabile è scelto dal gruppo consistente in polipirrolo, polianiline, politiofene e loro derivati, polistirene, poliuretani, poliuree, poli(etilenvinilacetato), polipropilene, polimetacrilato, polietilene, poli(etilenoossido).
10. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 6, in cui il polimero è scelto dal gruppo consistente in amido, poli(caprolattoni), poli (L-lattide), poli(D,L-lattide-co-glicolide), poli(L-lattide-co-D,L-lattide), loro enantiomeri, loro copolimeri e loro miscele.
11. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 1, in cui la miscela rinforzante comprende un additivo scelto dal gruppo consistente in nutrienti cellulari, promotori della crescita cellulare, promotori dell'adesione cellulare, osteo-induttori, osteo-integratori, oppure «friendliness to cell», ovvero una sostanza in grado di favorire l'attecchimento e la crescita cellulari, stimolando la proliferazione cellulare e l'integrazione tissutale.
12. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 11, in cui il «friendliness to cell» è scelto dal gruppo consistente in gelatina, gelatina idrolizzata; glicosamminoglicani; polisaccaridi, agarosio, destrano, chitosano; fibrina, fibrinogeno e loro derivati; collagene di ogni tipo e suoi derivati; acido ialuronico e suoi derivati; vitamine comprendenti vitamina D; isoflavoni di soia comprendenti genesteina; farmaci che riducono la distruzione dell'osso e stimolano la ricostruzione delle ossa comprendenti ranelato di stronzio.
13. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 1, in cui la miscela rinforzante comprende almeno un poliestere biodegradabile e almeno un «friendliness to cell».
14. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 1, comprendente una matrice ossea demineralizzata di origine bovina trattata con una miscela rinforzante comprendente un copolimero a base poliesterica biodegradabile e gelatina idrolizzata.
15. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 14, in cui il copolimero a base poliesterica biodegradabile è un copolimero policaprolattone-polilattico (PLA/PCL).
16. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 14, in cui il copolimero a base poliesterica biodegradabile è un copolimero poli(L-lattide-co-ε-caprolattone).
17. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 1, per l'uso nella chirurgia ossea ricostruttiva.
18. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 17, per l'uso nella chirurgia ossea ricostruttiva maxillo-facciale.
19. Matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 1, per l'uso nella chirurgia orale.
20. Procedimento di preparazione di una matrice per impianto osseo comprendente le fasi di:
 - a) preparare una soluzione di una miscela rinforzante contenente almeno un polimero,
 - b) immergere una matrice di base in detta soluzione di miscela rinforzante,
 - c) asciugare e opzionalmente degassare per eliminare eventuali solventi residui.
21. Procedimento di preparazione di una matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 20, comprendente inoltre la fase di post-trattamento scelta tra riscaldamento, condizionamento in atmosfera inerte, degassaggio in vuoto.
22. Procedimento di preparazione di una matrice per impianto osseo secondo la rivendicazione 20, comprendente inoltre le fasi di:
 - d) impacchettamento in atmosfera inerte e sterile,
 - e) sterilizzazione.

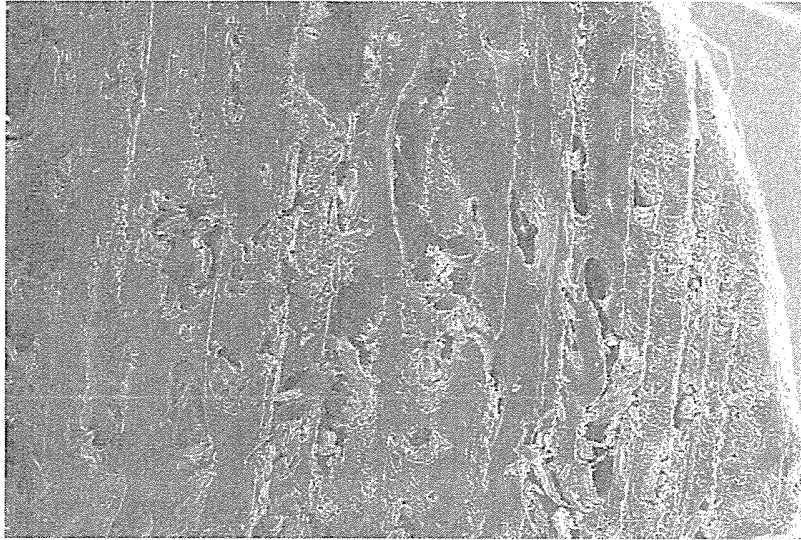


Fig. 1

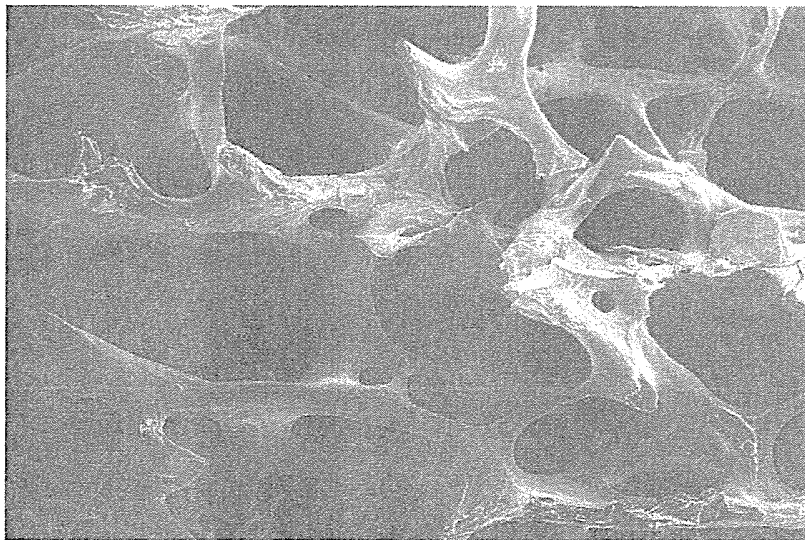


Fig. 2

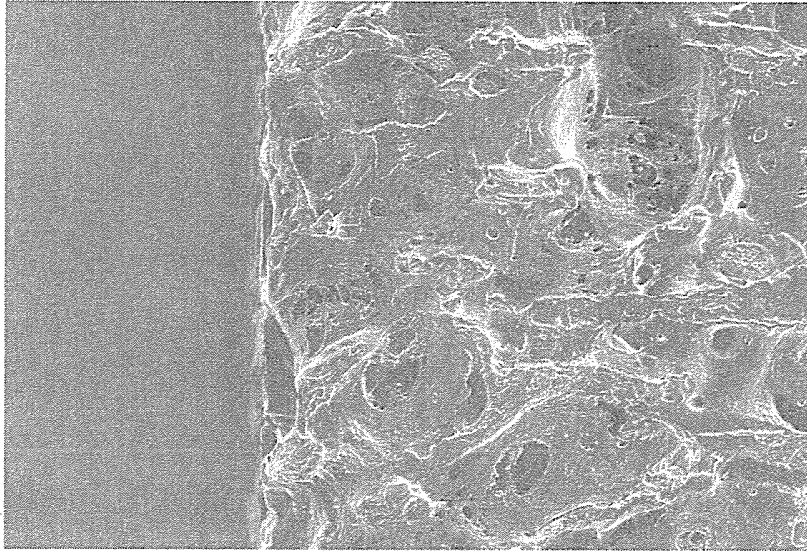


Fig. 3

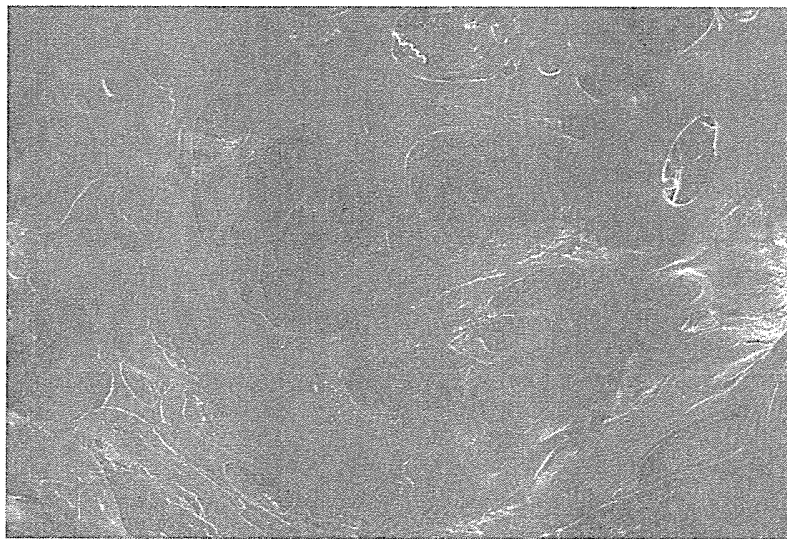


Fig. 4