

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902077356A1

Publication Date

20140210

Applicant

AKIMEDIX S.R.L.

Title

UN PROCESSO PER LA REALIZZAZIONE DI UN RIVESTIMENTO
BIOCOMPATIBILE PER IMPIANTI OSSEI CON MATERIALE BASE ESTRATTO
DA OSSO DI MAMMIFERO, NONCHE' RIVESTIMENTO ED IMPIANTO
OTTENUTI.

DESCRIZIONE

Campo di applicazione

[001] La presente invenzione è generalmente applicabile al settore tecnico dei materiali per impianti ossei destinati all'osteointegrazione e riguarda
5 specificamente un processo per la realizzazione di un rivestimento biocompatibile per impianti ossei contenente ossa di mammifero.

[002] L'invenzione riguarda altresì un rivestimento ed un impianto ottenuti con il suddetto procedimento.

Stato della Tecnica

10 [003] Le protesi e gli innesti artificiali utilizzati per impianti ossei, per il recupero anatomico e/o funzionale di parti atrofiche o traumatizzate, sono noti dai tempi più remoti. Il primo risultato che si desidera ottenere con questo tipo di impianti è la stabilità meccanica della protesi o dell'innesto artificiale, dalla quale dipende il successo dell'intero intervento.

15 [004] Fin dall'inizio degli anni '80, le ricerche pionieristiche di Branemark hanno portato alla scoperta che alcuni materiali, tra i quali il più utilizzato è il titanio, quando innestati in tessuto osseo danno origine ad un particolare fenomeno, detto di "osteointegrazione". Questo processo è influenzato da vari parametri fisici della superficie dell'innesto ed è un processo biologico
20 per cui uno strato osseo intimamente viene connesso alla superficie dell'oggetto innestato, dotandolo di stabilità meccanica e solidità rispetto l'osso circostante.

[005] Le caratteristiche della superficie dell'innesto in grado di influenzare il processo di osteointegrazione sono state accuratamente studiate allo scopo
25 di migliorare ulteriormente l'efficacia dello stesso per aumentare la suddetta

stabilità e, conseguentemente, di rendere possibile l'innesto stabile di tali oggetti anche in condizioni dove il tessuto osseo circostante è limitato, poco denso o atrofico.

[006] Questa ricerca ha portato ad approfondire due aspetti tecnologici: da una parte la produzione di superfici con particolari finitura superficiale, cioè con particolare rugosità e/o forma o dimensione delle micro cavità create nel metallo (e quindi, del conseguente grado di porosità superficiale), soprattutto per facilitare l'adesione cellulare al metallo, dall'altra la stimolazione dell'attività cellulare attorno all'oggetto impiantato attraverso l'interazione meccanica di superficie così come attraverso il rivestimento di dette superfici con materiali differenti dal metallo coinvolto. Questi due tipi di modificazioni superficiali sono spesso utilizzate simultaneamente per massimizzare il risultato finale.

[007] Per quanto riguarda il rivestimento superficiale, sono stati utilizzati sia composti inorganici (ad esempio idrossiapatite per mimare la composizione della componente minerale del tessuto osseo) sia composti organici (ad esempio peptidi, collagene denaturato estratto da derma/tendine, per mimare la componente collagenica del tessuto osseo).

[008] Da WO2011/154171 è noto un impianto endoosseo la cui superficie esterna è ricoperta almeno in parte con collagene, essenzialmente con struttura di collagene nativo osseo di tipo I non denaturato. Il documento descrive inoltre un metodo di preparazione di un impianto endoosseo in cui la deposizione è ottenuta con collagene in polvere e in presenza di acqua, seguito dalla disidratazione dell'impianto mediante liofilizzazione. La deposizione è effettuata o mediante deposizione di una sospensione

acquosa di polvere di collagene sull'impianto oppure mediante deposizione di polvere di collagene sull'impianto bagnato.

- [009]** Sebbene questo impianto presenti caratteristiche di elevata biocompatibilità, esso non fornisce una struttura di rivestimento che
- 5 garantisca la completa corrispondenza del materiale di rivestimento rispetto all'osso circostante, mancando il rivestimento della componente minerale caratteristica dell'osso stesso unita ad elevata biocompatibilità. Inoltre, esso non possiede ancora tutte le specifiche proprietà biologiche favorevoli alla rigenerazione nel sito di innesto.
- 10 **[0010]** Da US 2008/233203 è noto un biomateriale comprendente un impianto poroso biocompatibile rivestito da un estratto osseo che penetra nei pori dell'impianto. Il biomateriale può anche comprendere una gelatina ossea demineralizzata che può essere depositata sul rivestimento di estratto o miscelato con il rivestimento osseo prima di essere applicato all'impianto
- 15 biocompatibile. Sebbene il biomateriale osseo di questo impianto sia caratterizzato da una notevole stabilità, l'estratto d'osso del materiale del rivestimento non è pienamente biocompatibile poiché non contiene tutte le componenti naturali dell'osso allo stato nativo.

Presentazione dell'invenzione

- 20 **[0011]** Scopo del presente trovato è quello di superare gli inconvenienti sopra lamentati, mettendo a punto un rivestimento osseo per impianti endoossei che presenti caratteristiche di completa similitudine fisica, chimica e biologica rispetto all'osso circostante oltre ad un'elevata biocompatibilità.
- [0012]** Uno scopo particolare è quello di concepire un rivestimento naturale

per innesti ossei che possieda specifiche proprietà biologiche favorevoli alla rigenerazione nel sito di innesto.

[0013] Questi scopi, nonché altri che appariranno più chiaramente nel seguito, sono raggiunti da un processo per la realizzazione di un rivestimento
5 biocompatibile per impianti ossei in accordo con rivendicazione 1.

[0014] In particolare, il processo comprende la preparazione di un materiale base estratto da osso di mammifero, deantigenazione ed eventuale demineralizzazione di detto materiale base in modo tale da mantenere inalterata sia quantitativamente che qualitativamente il contenuto di
10 collagene di Tipo I in conformazione nativa.

[0015] La preparazione di detto materiale base comprende almeno le fasi di:

- a) lavaggio del materiale osseo estratto;
- b) taglio del materiale estratto e tagliato in forme desiderate;
- c) delipidizzazione del materiale lavato e tagliato;
- 15 d) deantigenizzazione del materiale delipizzato;

in cui le suddette fasi sono effettuate con reagenti, solventi ed enzimi di tipologia, concentrazione, e con tempi di applicazione scelti in modo da evitare effetti denaturanti nei confronti del collagene di Tipo I in conformazione nativa.

20 **[0016]** Il materiale ottenuto con il processo consente di ottenere caratteristiche tra loro correlate dell'osso di mammifero che sono vantaggiose da un punto di vista clinico.

[0017] La presenza di un rivestimento che contemporaneamente comprenda entrambe le componenti ossee, quella minerale e quella
25 collagenica in forma nativa conferisce al rivestimento proprietà biologiche

pro-rigenerative che favoriscono l'esito favorevole dell'innesto finito.

[0018] Il materiale sostitutivo dell'osso ottenuto con il procedimento secondo l'invenzione a partire da tessuto osseo di mammifero di qualunque specie risulta perfettamente biocompatibile e riassorbibile con modalità e tempi fisiologici, contiene collagene osseo preservato nella sua conformazione nativa ed ha le stesse proprietà meccaniche del tessuto non processato.

[0019] Il processo descrive inoltre un rivestimento ed un impianto endoosseo biocompatibile in accordo con le rivendicazioni 8 e 10.

[0020] Ulteriori forme di realizzazione vantaggiose dell'invenzione sono definite in accordo con le rivendicazioni dipendenti.

[0021] Ulteriori caratteristiche e vantaggi dell'invenzione risulteranno maggiormente evidenti alla luce della descrizione dettagliata di alcuni esempi di realizzazione preferiti ma non esclusivi del rivestimento per innesti ossei.

Descrizione dettagliata di alcuni esempi di realizzazione preferiti

[0022] Il processo per la realizzazione del rivestimento inizia con la preparazione di un materiale base estratto da osso animale, preferibilmente di mammifero. In linea teorica, quindi, il materiale base potrebbe essere estratto anche da osso umano.

[0023] I una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il materiale base è sottoposto alle seguenti fasi:

- a) lavaggio del materiale osseo estratto;
- b) taglio del materiale estratto;
- c) delipidizzazione del materiale lavato e tagliato;
- d) deantigenizzazione del materiale delipizzato;

[0024] Secondo l'invenzione, la fase di deantigenazione destinata ad

eliminare la carica antigenica, comunque eseguito, non deve alterare alcune caratteristiche fondamentali del tessuto di origine. Innanzitutto non deve modificare l'interazione cellula-tessuto: anche dopo il trattamento le cellule del tessuto osseo (osteoblasti e osteoclasti) dovranno essere in grado di sia
5 di aderire al tessuto trattato sia di esercitare la loro azione biologica in modo non differente da quanto esse sono in grado di fare sul tessuto non trattato.

[0025] Inoltre, e non meno importante, il processo di deantigenazione non deve alterare in alcun modo né la quantità né la conformazione nativa del collagene osseo contenuto all'interno del tessuto di origine. Questo perché al
10 collagene osseo si ascrivono, oltre alla proprietà di conferire all'osso alcune delle caratteristiche meccaniche che esso possiede, anche molteplici proprietà biologiche favorevoli ai processi di rigenerazione ossea e quindi di osteointegrazione. Tali proprietà, come è noto, dipendono dall'essere la proteina nel suo stato di conformazione nativa (sarebbero infatti perdute,
15 parzialmente o integralmente, se la proteina fosse parzialmente o completamente denaturata).

[0026] Pertanto, in sintesi la fase di deantigenazione d) dovrà essere effettuate in modo tale da mantenere inalterata sia quantitativamente che qualitativamente il contenuto di collagene di Tipo I in conformazione nativa,
20 oltre che non alterare le proprietà superficiali della componente minerale.

[0027] A tal fine, sarà necessario utilizzare invece dei normali reagenti chimici, siano essi solventi inorganici (acidi o basi), solventi organici (acetone, etc) o enzimi, solo quelli che, per loro natura ed attività chimica, non estraggono il collagene né, tantomeno, ne alterano la conformazione
25 nativa, cioè quelli aventi effetti non denaturanti nei confronti del collagene e

che non hanno effetti di alterazione sulla componente minerale.

[0028] Anche tutte le fasi preparatorie, quali il lavaggio e la delipidizzazione dovranno avvenire in condizioni che non allontanino né denaturino il collagene e senza alterare la struttura tridimensionale della parte minerale.

- 5 Conseguentemente, tutte le fasi dalla a) alla d) dovranno essere effettuate a temperatura fisiologica, preferibilmente minore di 60°C per evitare di denaturare il collagene di Tipo I in conformazione nativa.

- [0029]** Opportunamente, il tessuto osseo reso privo di antigeni, prima di essere applicato sull'impianto da rivestire può essere sottoposto ad una fase
- 10 e) di almeno parziale o completa demineralizzazione. Lo scopo della demineralizzazione è duplice: i) modulare il tempo di riassorbimento del rivestimento una volta che l'oggetto rivestito sarà innestato nel tessuto osseo del paziente (ad una maggiore demineralizzazione corrisponderà un minore tempo di riassorbimento) e ii) esporre in parte o completamente il collagene
- 15 osseo, che nel tessuto osseo è rivestito dall'apatite ossea, al fine di facilitare le azioni biologiche ad esso ascritte descritte in precedenza.

- [0030]** Tale demineralizzazione preferenzialmente si realizza tramite immersione del tessuto in soluzione di HCl a concentrazione nota e stechiometricamente calibrata per ottenere il grado di demineralizzazione
- 20 desiderato, aggiustando infine il pH a neutralità tramite addizione di opportuna soluzione tamponante.

- [0031]** In una realizzazione preferenziale il tessuto osseo così trattato, deantigenato ed eventualmente del tutto o in parte demineralizzato, sarà sottoposto ad una fase di macinazione meccanica per realizzare una polvere
- 25 con granulometria preferibilmente compresa tra 0,1mm e 0,2 mm.

Naturalmente, il risultato non cambierà realizzando una granulometria inferiore, ad esempio compresa tra 100µm e 1000µm

[0032] Successivamente, la polvere sarà dispersa in un solvente o una soluzione fisiologica per ottenere una sospensione

- 5 **[0033]** La polvere sarà sospesa, preferenzialmente ma non necessariamente a saturazione, in acqua per preparazioni iniettabili o, preferenzialmente, in soluzione fisiologica.

- [0034]** La sospensione sarà quindi deposta sulla superficie dell'oggetto da rivestire, ad esempio applicandola a pennello, a spruzzo, immersione o
10 qualsiasi altra modalità applicativa che permetta la ricopertura omogenea dell'oggetto.

- [0035]** L'adesione del rivestimento alla superficie dell'oggetto deve avvenire in condizioni che non alterino né la struttura minerale della componente ossea, né la conformazione proteica del collagene osseo in essa contenuta.
15 Preferenzialmente, l'adesione sarà ottenuta sottoponendo l'oggetto rivestito ad uno o più cicli di liofilizzazione.

- [0036]** Per quanto riguarda il principio di azione di tale rivestimento, il background scientifico si può riassumere in dati inerenti altri rivestimenti di oggetti impiantabili, che mirano a mimare l'osso, rispetto ai quali il presente
20 rivestimento è un significativo avanzamento.

- [0037]** Altre tecnologie, infatti, permettono di rivestire gli oggetti impiantabili destinati ad osteointegrarsi con sostanze che mimano la composizione ossea. Una di queste è certamente l'idrossiapatite la quale è, per composizione chimica e struttura cristallina, simile all'apatite ossea. Tuttavia,
25 a differenza dell'apatite ossea la sua interazione con le componenti cellulari

del tessuto osseo e specificamente la componente osteoclastica è diversa da quella dell'apatite naturale. Ne consegue che i rivestimenti di idrossiapatite sono destinati a riassorbirsi lentamente (con cinetiche non fisiologiche) o a non riassorbirsi affatto.

- 5 [0038] Questo comporta potenziali problematiche quali il permanere di particelle "estrane", per quanto biocompatibili, all'interfaccia osso-impianto, la quale, invece, dovrebbe essere a contatto completamente con tessuto osseo vitale del paziente, e la possibile creazione di un legame stabile tra tessuto osseo del paziente e particella di idrossiapatite, ovvero
- 10 l'osteointegrazione non con la superficie dell'oggetto, che è l'esito desiderato, ma con la particella a questo adesa, con conseguente possibilità a seguito dell'applicazione dei carichi statici e dinamici conseguenti all'impianto – del distacco della particella dalla superficie dell'oggetto e, quindi, del potenziale indebolimento delle forze di legame che tengono ancorato l'oggetto al
- 15 tessuto ricevente.

- [0039] In più i rivestimenti di idrossiapatite non possiedono alcuna componente collagenica, a differenza del rivestimento in oggetto. La presenza del collagene, e per di più del collagene osseo e in conformazione nativa nel rivestimento in oggetto, in grado di esercitare gli effetti biologici ad esso ascritti rappresenta un altro avanzamento sostanziale rispetto i
- 20 rivestimenti in idrossiapatite.

- [0040] Per quanto riguarda gli effetti biologici del collagene nativo di tipo, questi sono ampiamente documentati nella letteratura biologica e medica e spaziano dal mediare positivamente l'adesione cellulare (sia osteoblastica
- 25 che osteoclastica), all'induzione della produzione e della secrezione di diversi

fattori di crescita da parte di entrambi i tipi cellulari, all'incremento dell'espressione e dell'attività di enzimi chiave dell'attività osteoblastica, alla modulazione dell'attività dei recettori per i fattori di crescita stessi, ed altri ancora.

- 5 **[0041]** Non ultimo, il collagene osseo è anche substrato fisico per la mineralizzazione del tessuto osseo stesso, fungendo da insieme di centri di nucleazione per la formazione dei cristalli di apatite ossea.

[0042] Un impianto osseo utilizzante il rivestimento sopra descritto comprende una struttura di supporto con una superficie esterna, almeno
10 parte della quale, destinata a venire a contatto con il corpo umano a seguito della localizzazione in situ, viene ricoperta con il rivestimento e seguendo il processo di realizzazione sopra descritti.

[0043] Di seguito si forniscono alcuni esempi di dispositivi ossei realizzati con il rivestimento secondo l'invenzione.

- 15 **[0044]** Esempio 1 (studio in vitro)

Un dispositivo di titanio è stato rivestito sulla superficie con rivestimento osseo ottenuto come sopra descritto. Quando il dispositivo è stato messo a contatto con cellule estratte da midollo osseo umano, è stato rilevato un aumento di vitalità dose-dipendente (rispetto a un controllo negativo costituito
20 da un dispositivo identico privo di rivestimento), fino a un valore di 1,6 volte (+ 60%).

La vitalità cellulare è stata determinata con un test standard, il cosiddetto saggio MTT ove l'acronimo indica il composto bromuro di 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio. E' un saggio colorimetrico standard per la
25 misurazione dell'attività degli enzimi che riducono l'MTT a formazano

conferendo alla sostanza un colore blu/violaceo; ciò accade prevalentemente nei mitocondri.

[0045] Esempio 2 (studio in vitro)

Un dispositivo di titanio è stato rivestito superficialmente come sopra
5 descritto. Quando il dispositivo è stato messo a contatto con cellule estratte da midollo osseo umano, nelle cellule stesse è stato indotto un aumento del rilascio di fattori pro-rigenerativi (TGF-beta1, TGF-beta2) da parte delle cellule stesse (rispetto a un controllo negativo costituito da un dispositivo identico privo di rivestimento), di 1,35 volte (+35%). La concentrazione dei
10 fattori TGF-beta1 e TGF-beta2 è stata misurata attraverso il test ELISA (Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay) utilizzando kit commerciali

[0046] Esempio 3 (studio in vitro)

Un dispositivo di titanio è stato rivestito sulla superficie come sopra descritto. Quando il dispositivo è stato messo a contatto con cellule osteoblastiche
15 coltivate da prelievo di osso umano da donatore, nelle cellule stesse è stato rilevato un aumento dell'attività dell'enzima fosfatasi alcalina (tipico marker dell'attività metabolica di questo tipo cellulare), rispetto a un controllo negativo costituito da un dispositivo identico privo di rivestimento, pari a 1,7 volte (+70%). L'attività dell'enzima fosfatasi alcalina è stata determinata
20 attraverso un altro test colorimetrico, fornendo alle cellule il substrato PNP (p-nitrofenilfosfato) che viene degradato dall'enzima in p-nitrofenolo, un composto colorimetricamente rilevabile.

[0047] Esempio 4 (studio in vivo su animale)

Un dispositivo di titanio è stato rivestito sulla superficie come sopra descritto.
25 Una volta impiantato in femore di animale da laboratorio (coniglio), esso ha

indotto un aumento della superficie finale di contatto osso-impianto (indicata come BIC, acronimo di Bone Implant Contact) pari a 1,94 volte (+94%) rispetto ad uno stesso dispositivo non rivestito impiantato nel femore controlaterale, cioè di quasi il doppio.

5 **[0048]** Esempio 5 (studio in vivo su animale)

Un dispositivo di titanio è stato rivestito sulla superficie come sopra descritto. Una volta impiantato in femore di animale da laboratorio (coniglio), esso ha determinato un aumento della superficie precoce di contatto osso-impianto (indicata come BIC precoce, e misurata attraverso somministrazione all'animale di specifico fluorocromo il giorno dell'impianto, rilevabile nelle
10 sezioni ossee in resina di metacrilato contenenti il dispositivo in seguito espantato) pari a 3,7 volte (+370%) rispetto ad uno stesso dispositivo non rivestito impiantato nel femore controlaterale. La superficie di contatto osso-
impianto (BIC) è stata misurata eseguendo analisi di sezioni di impianti in un
15 carotaggio a 45 giorni e a 90 giorni di impianti (rivestiti e non) impiantati in animale. Il campione carotato, comprendente l'impianto e uno strato di osso circostante, è stato incluso in resina di metacrilato per poter eseguire sezioni micrometriche che sono poi analizzate al microscopio. Agli animali sono stati
iniettati a tempo diverso marcatori fluorescenti (calcein green, xylenol
20 orange, doxiciclina, ...) che permettono di distinguere la deposizione ossea precoce di quella intermedia da quella a lungo termine. I dati hanno mostrato che l'osteointegrazione precoce dei dispositivi rivestiti, in test su animale, indotta dal rivestimento osseo, permette di ottenere a tempi precoci dall'impianto una superficie di contatto osso-impianto già pari al 78,8%
25 dell'intera superficie di contatto che si otterrebbe al tempo finale dell'espanto

con il dispositivo non rivestito.

[0049] Esempio 6 (studio clinico osservazionale)

A seguito di posizionamento di 500 impianti dentali in titanio rivestiti con rivestimento osseo in pazienti candidati a riabilitazione protesica su impianti,
 5 in presenza di tessuto osseo di qualità D4 (classificazione secondo: Lekholm U., Zarb G. A.: Kieferanatomie. In: Branemark P. I., Zarb G. A., Albrektsson T. (editori) Gewebeintegrierter Zahnersatz - Osseointegration in klinischer Zahnheilkunde. Quintessenz, Berlin Chicago London, 1985, pp. 197-199), o D4 e D5 secondo la classificazione di Misch (Misch C.E., Density of bone:
 10 effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive bone loading, Int. J. Oral Implantol. 1990, 6(2), 23-31) è stata rilevata una percentuale di successo a 4-6 mesi pari al 97,7% (nell'ipotesi più conservativa, attribuendo tutti i fallimenti alla sola mancata osteointegrazione dell'impianto). Analizzando i casi falliti, riconducibili possibilmente a cause
 15 diverse (errore chirurgico, infezione, paziente non-responsivo), la percentuale di successo potrebbe ritenersi pari al 99,1 %.

I parametri di successo (o fallimento) implantare consistono nella prova di percussione (test qualitativo), nella prova di svitamento (test di controtorque) e nella valutazione radiografica secondo quanto descritto da Albrektsson e
 20 Zarb (Albrektsson T., Zarb G., Worthington P., Eriksson A.R., "The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success", Int. J. Oral Maxillofac. Implants 1986, 1, 11-25. L'impianto deve avere stabilità meccanica e l'entità del riassorbimento osseo preimpianto non deve essere maggiore di 1,5 mm il primo anno e di 0,2 mm gli anni
 25 successivi.

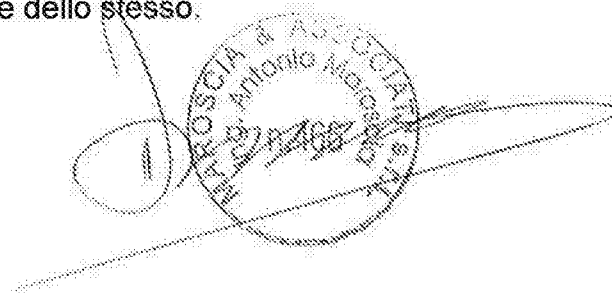
[0050] Esempio 7 (studio clinico)

25 impianti a superficie sabbiata ed acidificata sono stati rivestiti con detto rivestimento osseo e posizionati immediatamente dopo l'estrazione dentaria in siti corrispondenti a denti molari o secondi pre-molari, laddove il

5 posizionamento di impianti post-estrattivi immediati è una delle condizioni associate a maggiore rischio di fallimento implantare. A seguito del posizionamento non si sono osservati effetti negativi causati dal rivestimento osseo applicato. I controlli clinici e radiografici di follow-up eseguiti a 4, 6 e

10 12 mesi di distanza hanno mostrato l'acquisizione dell'osteointegrazione da parte di tutti gli impianti. A 12 mesi il successo implantare era del 95,8% e la sopravvivenza implantare pari al 100%.

[0051] Gli studi mostrano in maniera evidente che l'invenzione ha raggiunto lo scopo di creare un impianto endoosseo perfezionato che permette una migliore osteointegrazione dello stesso.



RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la realizzazione di un rivestimento biocompatibile per impianti ossei, comprendente la preparazione di un materiale base estratto da osso di mammifero, deantigenazione ed eventuale
- 5 demineralizzazione di detto materiale base in modo tale da mantenere inalterata sia quantitativamente che qualitativamente il contenuto di collagene di Tipo I in conformazione nativa.
2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui la preparazione di detto materiale base comprende almeno le fasi di:
- 10 e) lavaggio del materiale osseo estratto;
f) taglio del materiale estratto;
g) delipidizzazione del materiale lavato e tagliato;
h) deantigenizzazione del materiale delipizzato;
- in cui dette fasi sono effettuate con reagenti, solventi ed enzimi di tipologia,
- 15 concentrazione, e con tempi di applicazione scelti in modo da evitare effetti denaturanti nei confronti del collagene di Tipo I in conformazione nativa.
3. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui dette fasi a), b) e c) sono realizzate a temperature fisiologiche inferiori a circa 60°C in modo da conservare inalterata la struttura nativa del collagene di Tipo I.
- 20 4. Processo secondo la rivendicazione 3, in cui detto materiale base è sottoposto almeno parzialmente ad una fase e) di demineralizzazione mediante reagenti chimici con concentrazione, tempi di trattamento e temperature tali da conservare inalterata la struttura nativa del collagene di Tipo I.

5. Processo secondo la rivendicazione 4, in cui detto materiale base estratto, deantigenato, eventualmente demineralizzato è macinato per ottenere una polvere con granulometria compresa tra 0,1mm e 0,2mm.

6. Processo secondo la rivendicazione 5, in cui detta polvere di
5 materiale base è dispersa in un opportuno solvente liquido in modo da ottenere una sospensione applicabile ad almeno parte della superficie esterna di un impianto osseo.

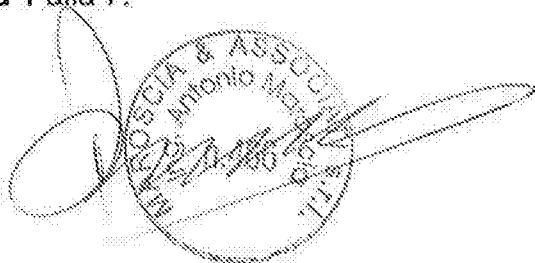
7. Processo secondo la rivendicazione 6, in cui detta sospensione liquida applicata su un impianto osseo è sottoposta a disidratazione
10 mediante liofilizzazione per formare il rivestimento finito.

8. Un rivestimento biocompatibile per impianti ossei, comprendente un materiale base naturale estratto da osso di mammifero sottoposto ad processo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, in cui materiale base tritato in polvere è la parte solida di una sospensione applicabile a
15 pennello, a spruzzo, per immersione o qualsiasi altro metodo ad almeno parte della superficie esterna di un impianto osseo, in cui detto materiale base è opportunamente deantigenato mantenendo sia quantitativamente che qualitativamente inalterato il contenuto di collagene di Tipo I in conformazione nativa rispetto a quello presente nell'estratto di osso di
20 mammifero iniziale.

9. Rivestimento biocompatibile secondo la rivendicazione 8, in cui la sospensione liquida applicata ad almeno parte della superficie esterna di un impianto osseo è liofilizzata in modo da formare il rivestimento finito.

10. Un impianto osseo biocompatibile, comprendente una struttura di
25 supporto con una superficie esterna, in cui almeno parte di detta superficie

esterna destinata a venire a contatto con il corpo umano a seguito della localizzazione in sito è ricoperta con un rivestimento secondo una delle rivendicazioni 8 e 9, utilizzando un processo di realizzazione secondo una o più delle rivendicazioni dalla 1 alla 7.



CLAIMS

1. A process for preparing a biocompatible coating for bone grafts, comprising providing a base material extracted by mammal bone, deantigenizing and optionally demineralizing said base material while
5 maintaining substantially unaltered the content of TYPE I native Collagen both in quantity and quality.

2. Process according to claim 1, wherein the preparation of said base material comprises at least the following steps:

- a) washing the extracted bone material;
- 10 b) cutting the extracted and washed material;
- c) delipidizing the washed and cut material;
- i) deantigenizing the delipidized material;

wherein said steps are carried out with reagents, solvents and enzymes with typology, concentration and application times selected to avoid denaturation
15 of Type I native Collagen.

3. Process according to claim 2, wherein said steps a), b) e c) are performed at physiologic temperatures lower than about 60°C to maintain unaltered the native structure of Type I Collagen.

4. Process according to claim 3, wherein said base material is
20 subjected at least partially to a demineralization step with chemical reagents of predetermined type having concentration and application times for maintaining unaltered the native structure of Type I Collagen.

5. Process according to claim 4, wherein said extracted, deantigenized, optionally demineralized base material is ground to obtain a
25 powder with granulometry ranging from 0,1mm to 0,2mm.

6. Process according to claim 5, wherein said powder of base material is dispersed in an appropriate liquid solvent to obtain a suspension to be coated on at least part of the outer surface of a bone graft.

7. Process according to claim 6, wherein said liquid suspension
5 coated on a bone graft is dried by lyophilization to form a finished coating.

8. A biocompatible coating for bone grafts, comprising a natural base material entracte by mammal bone processed according to one or more of the preceding claims, wherein the ground base material in form of powder is the solid component of a suspension applicabile by brushing, spraying,
10 dipping or any other equivalent method to at least part of the outer surface of a bone graft, wherein said base material is previously deantigenized while maintaining the content of Type I native Collagen both in quantity and quality unaltered with respect to that present in the base initial material extracted from mammal bone.

15 9. Biocompatible coating according to claim 8, wherein the liquid suspension applied to at least part of the outer surface of the bone graft is lyophilized to form the finished coating.

10. A biocompatible bone graft, comprising a support structure with an outer surface, wherein at least part of said outer surface designed to contact
20 the human body is coated with a coating according to any claim 8 and 9 applying a process according to any claim 1 to 7.

