



Connecting a World of
Pharmaceutical Knowledge

1 DICEMBRE 2011 - MILANO

Giuseppe Perale, Ph.D., I.B.I. sa President

“New regeneration technologies for bone and cartilage”

Autograft is still playing the role of gold standard in critical sized and non-union bone defects in oral, maxillofacial and orthopaedic surgeries: adequate bone substitutes for remodelling of native bone tissue are a goal yet to achieve. Such bone scaffolds should ensure mechanical stability and strength while their intimate structure should have an adequate interconnected porous network for cells and vessels proliferation. In this framework IBI S/A applied a typical engineering method, developing a bottom-up solution, based on a multi-scale approach: healthy human bone microstructure was understood and mimicked in order to obtain the same macroscopic properties. IBI technology, born from research, was then scaled-up to industrial production. Indeed, a composite solution, bearing cues from both mineral components and polymeric ones, was followed to develop a new three-dimensional bone scaffold, briefly: a bovine derived mineral matrix is reinforced with biodegradable polymers and bioactive agents through a specific nano-emulsion proprietary bath. The bovine derived matrix allows maintaining an adequate 3D-structure and porosity; biopolymers permit to achieve good mechanical properties while bioactive agents promote cell adhesion and proliferation.

Microstructure, evaluated by E/SEM and micro-CT scans, confirmed a strong resemblance with human cortical bone in terms of open mid-sized porosity. Compression tests evidenced a maximum stress capability (20MPa av.) and a Young's modulus (0.2GPa av.) comparable with human ones. Further mechanical investigations showed easy shaping by common surgical instruments and high resistance to screws and fixation manoeuvres, thus being feasible to replicate and replace various bone defects. Biological and histological investigations showed scaffolds to be promising substrates for cell adhesion and growth: biocompatibility and cell viability were positively assessed *in vitro* with standard line cells and on reference animal models. Human adipose tissue derived mesenchymal stem cells were also tested and data showed capability to properly colonize the scaffold and, once induced, to differentiate. Clinical studies are presently undergoing. Collected data confirm the applicability of this novel composite bone substitute.

Caring at safety as much as at innovation, bone scaffolds were designed according to most strict and severe quality standards and nowadays they're produced according to GMP standards, applying only human-use approved components. CE marking is under request as a Class III Medical Device.

IBI S/A is now following the same research & development approach to address the growing need of cartilage substitutes. Micro porous fibres are now under investigation for being used to build flat elastic meshes resembling natural cartilage extracellular structure.



“Nuove tecnologie per la rigenerazione dei tessuti osseo e cartilagineo”

L'autotrapianto rimane ancora il *gold standard* nella ricostruzione chirurgica di difetti ossei di dimensioni sia minori che rilevanti nei vari campi della chirurgia ortopedica: adeguati sostituti artificiali per il rimodellamento del tessuto osseo sono ancora oggetto di ricerca. Tali sostituti ossei dovrebbero, infatti, garantire adeguate proprietà meccaniche, avendo una porosità microstrutturale interconnessa tale da garantire la crescita cellulare e vascolare. In questo contesto IBI S/A ha applicato il metodo ingegneristico del *bottom-up*, utilizzando un approccio multiscala: comprendere la microstruttura dell'osso umano per replicarla al fine di ottenere le stesse proprietà macroscopiche. La tecnologia di IBI S/A, nata dalla ricerca e portata sino alla scala industriale, si basa su una soluzione composita che, coniugando i vantaggi di un componente minerale a quelli dei biopolimeri, ha permesso di ottenere un sostituto osseo di nuova generazione: una matrice minerale di origine bovina viene rinforzata attraverso una nanoemulsione di polimeri biodegradabili e agenti bioattivi. La matrice bovina consente di mantenere un'adeguata struttura tridimensionale e una porosità interconnessa, i biopolimeri permettono di ottenere elevate proprietà meccaniche, mentre gli agenti bioattivi promuovono l'adesione e la proliferazione cellulare. Le analisi E/SEM e micro-TC hanno confermato una microstruttura comparabile a quella dell'osso umano. I test meccanici hanno inoltre confermato la medesima verisimiglianza anche in termini di sforzo massimo a rottura (20MPa) e modulo elastico (0.2GPa). Ulteriori indagini hanno inoltre dimostrato come questo sostituto osseo possa essere sagomato con comuni strumenti chirurgici ed offrire al contempo una elevata tenuta alle viti da osteosintesi, permettendone così l'uso per riempire diverse tipologie di difetti. Indagini biologiche ed istologiche hanno mostrato come questi *scaffolds* favoriscano l'adesione e la crescita cellulare: la biocompatibilità è stata valutata *in vitro* con cellule standard e su modelli animali. Ulteriori esperimenti hanno dimostrato come cellule staminali mesenchimali umane di derivazione da tessuto adiposo possano colonizzare adeguatamente questi *scaffolds* e, opportunamente indotte, differenziarsi. Gli studi clinici sono attualmente in corso. I dati raccolti confermano l'applicabilità di questo composito come sostituto osseo per fini ricostruttivi.

Avendo a gran cura tanto l'innovazione quanto la sicurezza, i sostituti ossei di IBI S/A sono stati progettati secondo i più rigorosi e severi standard di qualità e oggi sono prodotti in condizioni GMP, utilizzando solo materiali approvati per uso umano. La certificazione CE come Dispositivo Medico di Classe III è in corso.

IBI S/A sta seguendo lo stesso approccio di ricerca e sviluppo per affrontare il crescente bisogno di sostituti cartilaginei: si sta valutando l'uso di micro fibre porose per realizzare supporti elastici simili alla naturale struttura della matrice extracellulare delle cartilagini.