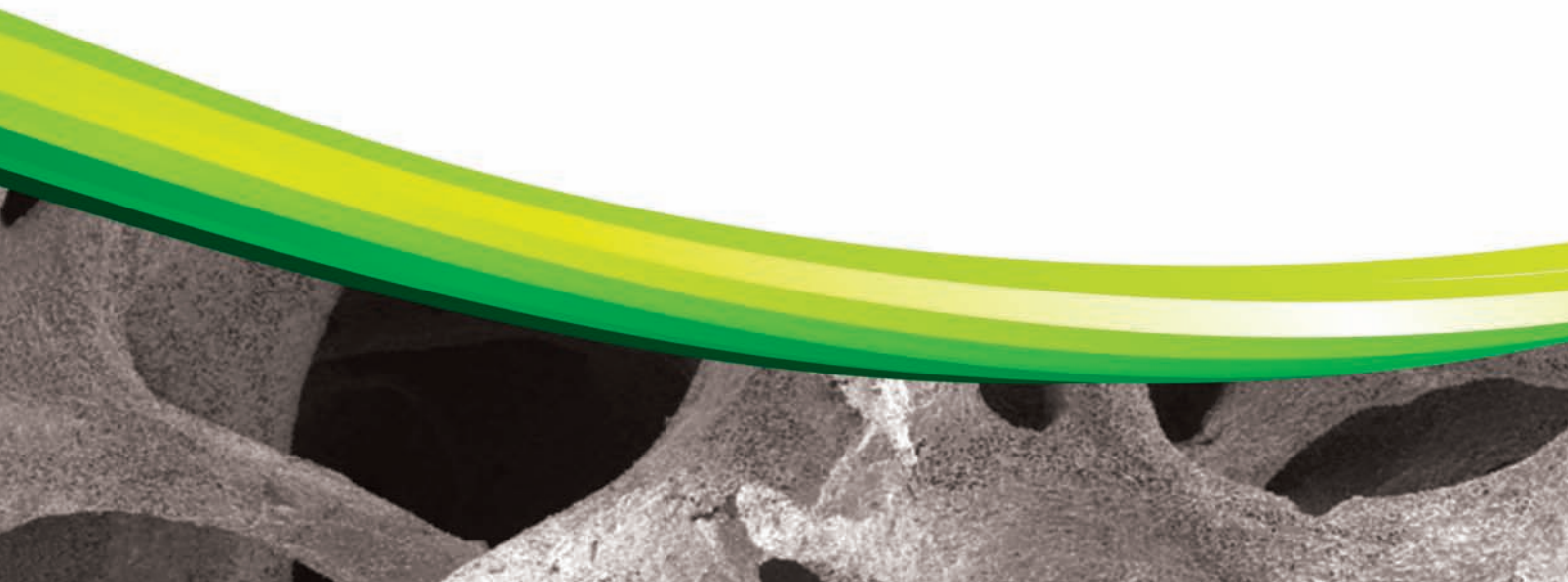


NORAKER
INNOVATIVE BIOMATERIALS

ActiviOSSTM

Bioactive bone substitute
Osteostimulative bone regeneration granules

Dossier Clínico y Científico



INDICE

<i>Prefacio</i>	<i>P.7</i>
1. Glosario	P.8
2. Introducción	P.10
3. Requisitos para el éxito de la intervención quirúrgica	P.10
3.1. Ingeniería de tejidos	P.10
3.1.1. Estructura ósea	P.10
3.1.2. Medicina regenerativa	P.11
3.1.3. Regeneración ósea natural	P.11
3.2. Propiedades deseadas en el biomaterial ideal	P.12
3.3. Problemas - Soluciones	P.14
4. Datos técnicos del bioactivo G45S5	P.15
4.1. Tecnología innovadora	P.15
4.2. Compuesto sintético	P.15
4.3. Biocompatibilidad	P.16
4.4. Bioactividad	P.17
4.5. Osteoestimulación	P.18
4.6. Biorreabsorbible	P.19
4.7. Antibacteriano	P.19
4.8. Antiinflamatorio	P.20
4.9. Cicatrizante	P.21
4.10. Hidrofilia, cohesión y facilidad de uso	P.21
4.11. Mecanismo de acción	P.22
5. Activioss™	P.24
5.1. Ventajas	P.24
5.2. Indicaciones	P.26
5.3. Aplicación del material	P.27
6. Estudios in vitro	P.28
6.1. Información general	P.28
6.2. Modo de acción	P.29
6.3. Estudios comparativos	P.32
6.4. Efecto antibacteriano	P.35
7. Estudios in vivo	P.37
7.1. Relleno de defectos óseos periodontales	P.37
7.2. Elevación del suelo sinusal	P.40
7.3. Estudio histológico	P.41
8. Seguimiento clínico	P.43
9. Preguntas más frecuentes	P.52
10. Conclusión	P.55
Bibliografía	P.57

<i>Figura 1: Esquema de la estructura y composición de un hueso.</i>	P.10
<i>Figura 2: Principales biomateriales existentes en medicina regenerativa.</i>	P.13
<i>Figura 3: Esquema del riesgo de contaminación.</i>	P.15
<i>Figura 4: Comparación de la rapidez del crecimiento óseo con el uso de hueso autógeno solo y de hueso autógeno junto con el bioactivo G45S5.</i>	P.17
<i>Figura 5: Clasificación de los sustitutos óseos en función de su bioactividad.</i>	P.17
<i>Figura 6: Diagrama de bioactividad en función de la composición de las cerámicas.</i>	P.18
<i>Figura 7: Comparación cuantitativa del porcentaje de síntesis ósea en defectos óseos entre 1 y 12 semanas después del uso de Activioss™ e hidroxiapatita sintética.</i>	P.18
<i>Figura 8: Biorreabsorción proporcional a la remodelación ósea natural.</i>	P.19
<i>Figura 9: Efecto de Activioss™ sobre 29 patógenos (3 = crecimiento bueno, 2 = crecimiento moderado, 1 = crecimiento débil y 0 = sin crecimiento).</i>	P.20
<i>Figura 10: Hidrofilia. Prueba comparativa: depósito de 6 gotas de sangre en tres sustitutos óseos.</i>	P.21
<i>Figura 11: Cohesión. Prueba comparativa: cohesión con la sangre (6 gotas) de tres sustitutos óseos.</i>	P.21
<i>Figura 12: Corte histológico a las 26 semanas de un relleno del suelo sinusal en humanos.</i>	P.23
<i>Figura 13: Mecanismo de acción del bioactivo G45S5.</i>	P.23
<i>Figura 14: Preparación y aplicación del biomaterial Activioss™.</i>	P.27
<i>Figura 15: Quantitative comparison of the percentage of bone growth into the bone defect from 1 to 24 weeks owing to bioactive G45S and sintered HA particules.</i>	P.32
<i>Figura 16: Comparison of the percentage of bone penetration owing to bioactive G45S and sintered hydroxyapatite.</i>	P.33
<i>Figura 17: comparison of compression resistance of three bone substitutes. Compression resistance of bioactive G45S5 decrease because it's replaced by new bone. Compression resistance of Bio-Oss is not modified because it's not replaced by new bone.</i>	P.34
<i>Figura 18: Bioactive G45S efficiency in open debridement.</i>	P.38
<i>Figura 19: Histological section in the implantation area of Activioss™ at 4 weeks.</i>	P.41
<i>Figura 20: Histological section in the Activioss™ implantation area at 12 weeks.</i>	P. 41
<i>Figura 21: Histological section in the Activioss™ implantation area at 24 weeks.</i>	P.42

Lista de tablas

<i>Tabla 1: Respuesta biológica inducida por los diferentes iones liberados.</i>	<i>P.16</i>
<i>Tabla 2: Porcentaje de bacterias muertas en ensayos in vitro con el bioactivo G45S5.</i>	<i>P.19</i>
<i>Tabla 3: Ventajas e inconvenientes principales de los biomateriales de regeneración ósea.</i>	<i>P.25</i>
<i>Tabla 4: Guía de indicaciones.</i>	<i>P.26</i>
<i>Tabla 5: Allograft and Bioactive G45S5 Comparison.</i>	<i>P.37</i>
<i>Tabla 6: Efficacy of Bioactive G45S5 in the treatment of bone defects.</i>	<i>P.39</i>
<i>Tabla 7: Percentage of trabecular bone formed.</i>	<i>P.40</i>
<i>Tabla 8: Bioactive G45S5 efficiency in sinus lift elevation.</i>	<i>P.40</i>
<i>Tabla 9: Matriz comparativa.</i>	<i>P.56</i>



*NORAKER is a French privately held manufacturing company
of tissue engineering technologies, specialised in research,
development and innovation of Bioactive G45S5 for medical applications.
www.noraker.com*

Cirugía ortopédica, craneomaxilofacial y de implantes. El bioactivo G45S5 estimula la regeneración del hueso y es reemplazado gradualmente por el hueso natural del paciente.

La medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos están emergiendo hoy en día como alternativas válidas para el tratamiento de los defectos óseos. En los últimos años ha surgido un gran número de proyectos de investigación sobre biomateriales para atender la necesidad de relleno óseo y la estimulación de la regeneración ósea. Entre los así denominados biomateriales de regeneración ósea osteoestimuladores, el bioactivo G45S5 ha demostrado clínicamente su eficacia en la reparación de defectos óseos en cirugía ortopédica y de implantes en más de 1 millón de pacientes. NORAKER está convencido del enorme potencial del bioactivo G45S5 para convertirse en el producto de referencia entre los sustitutos óseos osteoestimuladores en el campo de la medicina regenerativa.

El bioactivo G45S5 presenta una mayor bioactividad en el cuerpo humano que los biomateriales de regeneración ósea convencionales. Tras reaccionar con los líquidos biológicos, el bioactivo G45S5 forma rápidamente uniones directas con el hueso proporcionalmente a la degradación del biomaterial. Con el tiempo, el bioactivo G45S5 se degrada completamente y de manera biocompatible con el fin de activar el mecanismo de regeneración ósea y ser completamente sustituido por hueso nuevo. Así, el bioactivo G45S5 es un biomaterial de relleno óptimo, ya que rellena el defecto óseo, se degrada y es sustituido por hueso natural del paciente.

La empresa NORAKER está ubicada en Francia, en el corazón de la región farmacéutica y médica. Cada día nos comprometemos con la innovación en el campo ortopédico y dental con la intención de mejorar la comodidad del paciente.

Como fabricante especializado en la fabricación del bioactivo G45S5, creemos que cada paciente, en cualquier lugar del mundo, debería poder disfrutar de las mejores tecnologías en medicina regenerativa para el relleno de defectos óseos. A partir de los descubrimientos científicos y los estudios clínicos de los productos fabricados, llevamos a cabo programas de investigación que pueden ser la semilla de la tecnología innovadora e incluso suponer una diferencia real en términos de salud humana.

Estamos orgullosos de compartir nuestros conocimientos con los especialistas en salud dental, que se comprometen a ofrecer a sus pacientes el mejor tratamiento.

Sabemos que una mejor sonrisa, una mejor expresión, una mejor salud bucodental (simplemente la capacidad de comer normalmente) permite mejorar considerablemente la vida de las personas. Proporcionar una atención de nivel mejora la calidad de vida del paciente y la reputación profesional del médico. Para NORAKER, el cuidado del paciente representa un compromiso a largo plazo, tanto con los profesionales de la salud como con los pacientes.

Atentamente,

Michel Domenget
Director general

Yann Fredholm, Ph.D.
Responsable de I + D

1. Glosario (1) (2)

Aloinjerto:

Injerto óseo de origen humano obtenido de un donante vivo o cadavérico. El injerto óseo se somete a diferentes tratamientos de liofilización o de desmineralización para que su implantación sea segura. Sin embargo, existen riesgos de incompatibilidad y de transmisión de agentes patógenos (por ejemplo, *Clostridium cadaveris*) que pueden causar reacciones inflamatorias, infecciones locales e incluso dolor en el área del implante.

Angiogénesis:

Proliferación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.

Antibacteriano:

Propiedad que permite luchar contra las bacterias. La actividad antibacteriana puede ser bactericida, es decir, que causa la muerte de las bacterias, o bacteriostática, que detiene su proliferación.

Antiinflamatorio:

Propiedad que ayuda a luchar contra el riesgo de inflamación. La inflamación de un sitio quirúrgico es un conjunto de reacciones generadas por el cuerpo en respuesta a la agresión que supone la intervención.

Autoinjerto:

Taking a bone graft from a healthy part of the body of the patient, most commonly from the area of the iliac crest, the ramus, the chin or the skull, in order to be implanted in an implant site.

Bioactivo G45S5 = Bioactive Glass 45S5:

Biomaterial compuesto de sales minerales presentes naturalmente en el cuerpo y capaces de estimular la regeneración ósea natural con la formación de una unión biológica con el hueso y la estimulación de la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos. Este tipo de reacción entre las dos superficies requiere un material con actividad biológica controlada y cuya disolución se pueda dominar (disolución proporcional a la formación de hueso nuevo con el fin de alcanzar un equilibrio dinámico). El producto Activioss™ está formado por un 100 % de bioactivo G45S5.

Bioactividad:

Propiedad de un biomaterial de inducir la formación de un enlace directo en su interfaz con los tejidos y estimular la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos, principales actores de la regeneración ósea. Depende directamente de las propiedades biológicas del material en contraposición con el biomaterial inerte.

Biocompatibilidad:

Propiedad de un material de ser tolerado por el organismo. Cuanto más biocompatible sea un material, menos reacción celular, especialmente inflamatoria, nefasta para su integración en el hueso, provoca su implantación.

Biomaterial:

Cualquier material destinado a estar en contacto con tejidos vivos o líquidos biológicos cuya función es evaluar, tratar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo.

Célula madre:

En biología, una célula madre es una célula indiferenciada que se caracteriza por su capacidad de engendrar células especializadas por diferenciación celular y de mantener su presencia en el organismo por proliferación (autorrenovación).

Cicatrizante:

Propiedad que favorece la cicatrización, es decir, la regeneración natural del área lesionada de un tejido u órgano.

Matriz ósea desmineralizada (MOD):

Injerto óseo de origen humano cuyo tratamiento consiste en eliminar la parte mineral dejando solo la matriz orgánica.

Hidrofilia:

Un compuesto es hidrófilo por su capacidad para crear enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua y, por lo tanto, con todos los líquidos acuosos. Contrasta con los compuestos hidrófobos, que son insolubles en agua.

Hidroxiapatita:

Cerámica inerte poco reabsorbible compuesta de fosfato de calcio y de hidróxido de calcio. Su fórmula química es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Inerte:

Propiedad de un biomaterial biocompatible de no estimular ninguna actividad celular ni mineral. Con frecuencia provoca la encapsulación mediante la formación de tejido fibroso (por ejemplo, hidroxiapatita o β -TCP).

Iones/iones minerales:

Los iones son una especie química (átomo o molécula) con carga eléctrica y se denominan iones minerales cuando proceden de elementos minerales. Son imprescindibles para el buen funcionamiento del organismo, ya que intervienen en un gran número de reacciones metabólicas.

Osteoblastos:

Células madre diferenciadas en células óseas presentes en el tejido conjuntivo o el tejido cartilaginoso en vías de osificación. Son los responsables de la formación del hueso.

Osteoclastos:

Células madre diferenciadas en células óseas que actúan sobre la reabsorción ósea, es decir, el proceso natural de la osteogénesis. Intervienen, junto con los osteoblastos, en la remodelación ósea (el reemplazo continuo del tejido óseo).

Osteoconducción:

Propiedad de un material inerte de albergar en su estructura porosa o intergranular el crecimiento óseo derivado de la invasión vascular y celular que se produce desde el tejido óseo receptor al entrar en contacto con este material.

Osteogénesis o formación de hueso:

Fenómeno continuo del cuerpo humano consistente en la reconstrucción de la matriz ósea por parte de las células formadoras de hueso (osteoblastos) con el fin de equilibrar la destrucción natural del hueso causada por los osteoclastos.

Osteointegración:

Contacto directo entre el hueso maduro y los gránulos del biomaterial sin formación de tejido fibroso.

Osteoestimulación:

Capacidad de un biomaterial para estimular la diferenciación de células indiferenciadas y pluripotentes en osteoblastos con el fin de sintetizar hueso en el seno de un defecto óseo. La osteoestimulación forma parte de una de las dos etapas de la bioactividad.

Fosfato tricálcico β (β -TCP):

Cerámica inerte compuesta de sal de calcio del ácido fosfórico. Su fórmula química es $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Reabsorción/disolución:

Se dice que un biomaterial es reabsorbible cuando, una vez implantado en el organismo, puede ser completamente degradado en productos simples e inocuos. El término reabsorción designa la pérdida de morfología y la pérdida de masa del material. En el caso de los sustitutos óseos, la reabsorción del sustituto debe estar en equilibrio con la formación de hueso nuevo para así poder mantener el volumen de hueso y conservar las propiedades mecánicas del hueso natural.

Sales minerales:

Óxidos compuestos de elementos químicos simples y presentes naturalmente en el cuerpo humano y el entorno cercano (tierra, plantas, alimentos, etc.). Las sales minerales desempeñan varias funciones importantes en el cuerpo humano.

Sustituto óseo:

Biomaterial de origen humano, animal, vegetal o sintético que se implanta en el ser humano para remodelar la matriz ósea mediante el fortalecimiento de la estructura ósea o el relleno de un defecto.

Xenoinjerto:

Injerto óseo en el que el donante y el receptor pertenecen a dos especies biológicas distintas (p. ej., un humano y un animal). Al igual que el aloinjerto, está expuesto al riesgo de rechazo y de transmisión de agentes patógenos que pueden causar reacciones inflamatorias, infecciones locales e incluso dolor en el sitio del implante. Los xenoinjertos pueden ser de origen animal, como la hidroxiapatita bovina o porcina y los corales, o de origen vegetal como las algas marinas.

2. Introducción

Activioss™ es un sustituto óseo sintético bioactivo diseñado para ayudar a la regeneración ósea en cirugía maxilofacial. Desde la primera utilización de un injerto óseo hace 150 años, se han desarrollado biomateriales para ofrecer alternativas seguras a los odontólogos y pacientes.

Las distintas generaciones de biomateriales han permitido desarrollar sustitutos óseos inertes y, hoy en día, la tecnología médica evoluciona hacia biomateriales bioactivos, que promueven la regeneración ósea natural.

Activioss™ es el nuevo producto de la última generación de sustitutos óseos de regeneración ósea. Se ha diseñado para ofrecer un rendimiento y propiedades superiores, así como un proceso de curación más rápido y seguro.

3. Requisitos para el éxito de la intervención quirúrgica

3.1. Ingeniería de tejidos

3.1.1. Estructura ósea

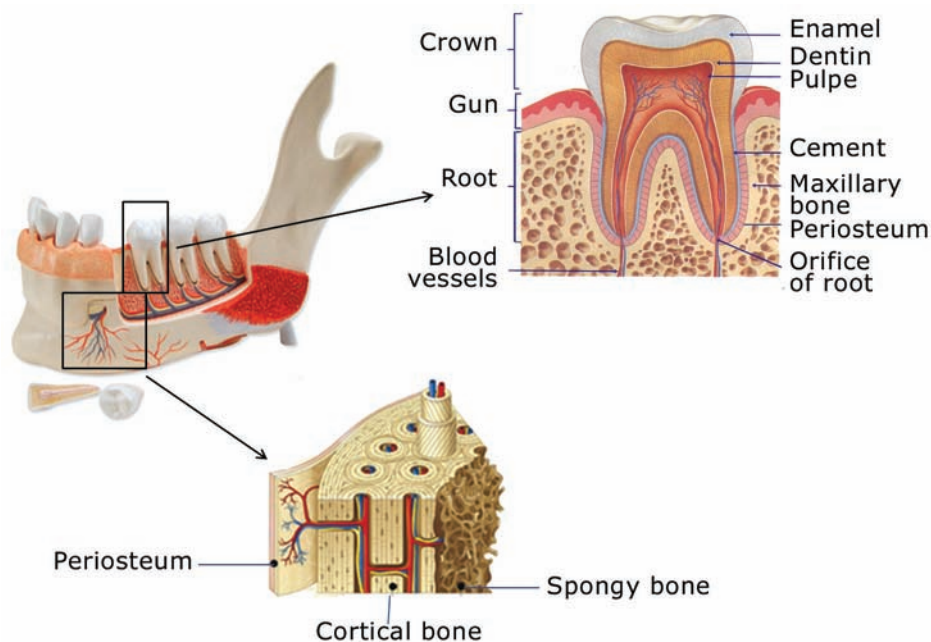


Figura 1: Esquema de la estructura y composición de un hueso¹.

¹Fuentes: Les secrets du corps humain, une structure en constante évolution. Les dents, Description

El periostio es una membrana fibrosa que recubre el hueso cuya función es fijarlo en el alvéolo (ubicación del diente).

El hueso compacto o hueso cortical (80-85 % del hueso) es una envoltura resistente formada por la yuxtaposición de osteonas cilíndricas de 200 a 300 µm de diámetro.

El hueso esponjoso es la parte interna porosa del hueso. Ofrece gran resistencia a la compresión gracias a su estructura, similar a una esponja, hecha de trabéculas óseas.

Esmalte: material que recubre los dientes para protegerlos.

Dentina: componente mayoritario del diente.

Pulpa: parte más interna del diente.

Cemento: tejido que recubre la raíz del diente.

Hueso maxilar: hueso par (superior e inferior) en cuyos bordes se implantan los dientes.

3.1.2. Medicina regenerativa

El envejecimiento de la población, el aumento del número de implantes dentales, la creciente necesidad de la odontología estética y el inicio de los tratamientos con productos de regeneración ósea hacen aumentar el número de intervenciones quirúrgicas de regeneración ósea. Así, cada año aparecen en el campo de la sustitución ósea nuevos biomateriales más innovadores en cuanto a la forma, composición y, por lo tanto, rendimiento en vistas a una regeneración ósea completa. El objetivo es mejorar la calidad de vida de las personas con defectos óseos. Dos aspectos importantes de la investigación en este campo son la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos. (3) (4)

La ingeniería de tejidos se puede definir como «la ciencia que permite convencer al cuerpo de que debe curarse a sí mismo con sus mecanismos de reparación intrínseca.» (5)

La medicina regenerativa es un mecanismo de reparación que permite mantener la estructura original de los tejidos en contraposición con la fibrosis, que es la reparación del tejido con cicatrices. Se puede definir como «el crecimiento inducido de un tejido en su ubicación anatómica cuando este ha perdido su función, ya sea accidentalmente o como resultado de un traumatismo, de una intervención quirúrgica o de una enfermedad crónica». (6)

3.1.3. Regeneración ósea natural

El hueso es un tejido vivo sometido a un ciclo continuo de formación y destrucción. Este fenómeno se denomina «remodelación ósea». Permite reemplazar el hueso «viejo», cuyas propiedades mecánicas están degradadas, por tejido óseo nuevo.

El proceso de remodelación ósea se realiza en seis etapas principales: activación, reabsorción, reversión, formación, mineralización y latencia.

Durante la fase de activación, las células óseas dañadas envían señales que activan la diferenciación de células madre en osteoclastos. Los osteoclastos se fijan entonces en la matriz ósea y secretan sustancias de pH básico para reabsorber el hueso viejo: es la fase de reabsorción. A continuación, los osteoclastos dejan paso a los osteoblastos durante la fase de reversión. Estos depositan material colágeno y factores de crecimiento en el hueso durante la fase de aposición. Se inicia entonces la fase de mineralización ósea, que dura varios meses.

La última fase es una fase de reposo o latencia, durante la cual la estructura ósea está completamente formada hasta que un nuevo proceso de remodelación la reemplaza. (7)

3.2. Propiedades deseadas en el biomaterial ideal

El primer injerto óseo se llevó a cabo hace más de 150 años. Desde entonces cada vez más cirujanos realizan rellenos óseos.

Durante varias décadas se han desarrollado numerosos biomateriales para ofrecer a los odontólogos y a sus pacientes alternativas seguras a los primeros sustitutos óseos, que presentaban riesgos de intolerancia o infección. Los biomateriales incorporan mejoras constantes con el fin de reunir la mayor cantidad de propiedades del material ideal.

El biomaterial ideal debe tener varias características:

Biocompatible:

Debe ser tolerado por los tejidos y líquidos biológicos a fin de no inducir reacciones inflamatorias o reacciones de rechazo. Los materiales de origen humano, animal o vegetal pueden inducir reacciones inflamatorias, ya que contienen antígenos.

Osteointegrado:

Los gránulos deben ser capaces de crear una unión biológica con el hueso para permitir la regeneración ósea completa y sin la formación de tejido fibroso alrededor del sustituto óseo.

Bioactivo:

Es decir, capaz de inducir dos etapas principales: el anclaje biológico en el seno del defecto óseo y la osteoestimulación para estimular la osteogénesis natural. La primera fase es la formación de una capa mineral enriquecida con fosfato de calcio que permita el anclaje entre el biomaterial y el hueso. La segunda y más importante es la liberación de un índice óptimo de silicio, que permitirá estimular genéticamente la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos, actores principales de la remodelación ósea. Solamente los biomateriales bioactivos pueden garantizar esta propiedad. El bioactivo G45S5 es un biomaterial bioactivo.

Biorreabsorbible:

Debe degradarse de forma natural y, a ser posible, proporcionalmente a la síntesis ósea que induce.

Osteoconductor:

Debe ser capaz de soportar la colonización vascular y celular gracias a sus poros o espacios intergranulares, lo que permitirá la regeneración ósea.

No debe ser causa de transmisión de agentes patógenos:

Un compuesto sintético tiene la ventaja de no transmitir infecciones bacterianas o víricas. Por lo tanto, garantiza la seguridad del paciente.

Fácil de usar en las condiciones del quirófano: esto puede traducirse como una buena cohesión y una buena maleabilidad durante la implantación. Para ello, la hidrofilia desempeña un papel importante al permitir una buena interacción con la sangre y otros líquidos biológicos con el fin de obtener una masa fácilmente manipulable y que evite los micromovimientos de los gránulos en el sitio de la implantación.

Antibacteriano:

Para impedir así la proliferación bacteriana en el sitio del implante y reducir por consiguiente el riesgo de complicaciones infecciosas.

Producido de manera fiable y reproducible:

Para garantizar un resultado fiable y óptimo.

Se han comparado los principales biomateriales existentes en medicina regenerativa con los criterios del biomaterial ideal.

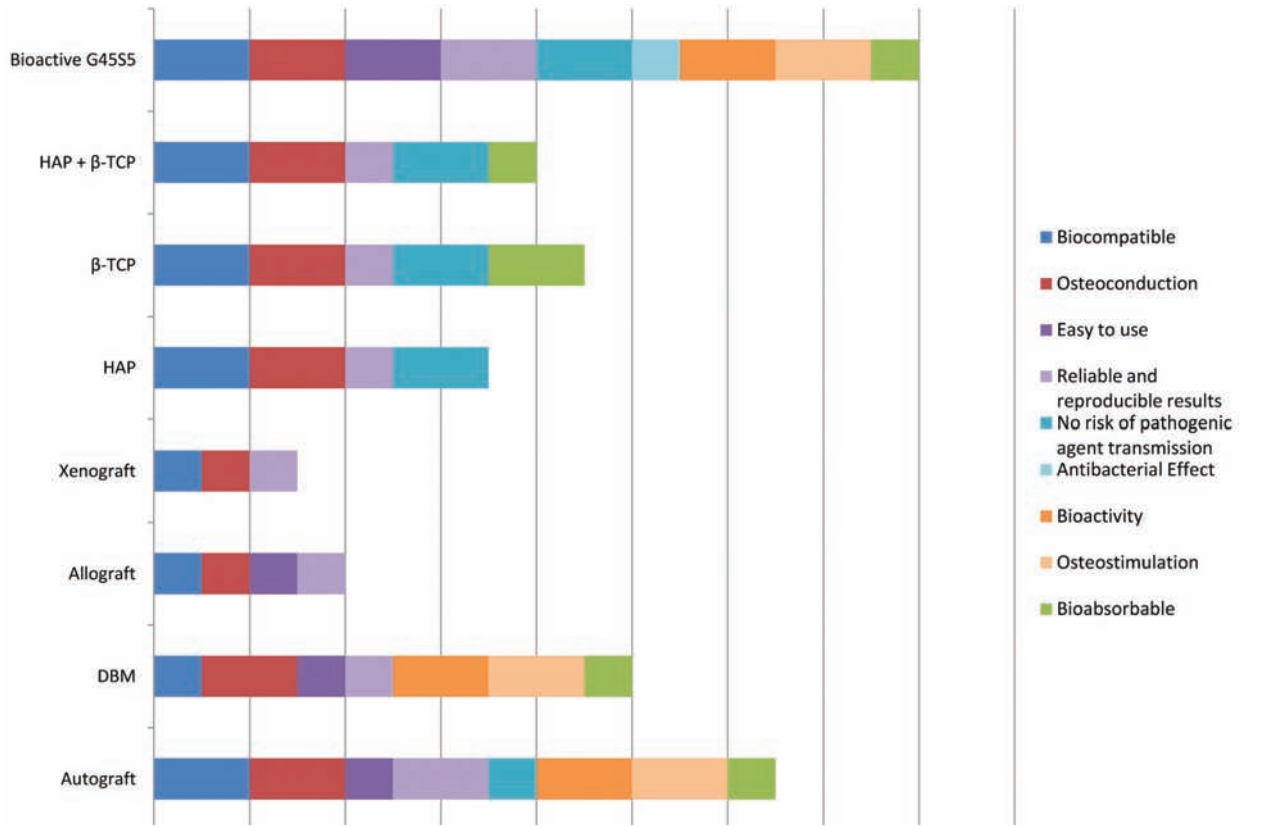


Figura 2: Principales biomateriales existentes en medicina regenerativa.

En este diagrama se destacan las propiedades de cada uno de los biomateriales de regeneración ósea. El bioactivo G45S5, junto con el autoinjerto, forma parte de los biomateriales con mayor número de propiedades ideales esperadas por los cirujanos.

3.3. Problemas – Soluciones

El bioactivo G45S5 posee características que le permiten superar los problemas planteados por los otros productos disponibles en el mercado.

Riesgo de contaminación:

Aunque el riesgo de transmisión de infecciones bacterianas o víricas es bajo durante la implantación de aloinjertos y xenoinjertos, no es despreciable. De hecho, se han dado casos de contaminación por *Clostridium cadaveris*, una bacteria detectada en cadáveres. Activioss™ es un biomaterial totalmente sintético, por lo que está libre del riesgo de transmisión de infecciones, inflamación y dolor en el sitio quirúrgico.

Activioss™ se sintetiza de manera fiable y reproducible a diferencia de los aloinjertos y xenoinjertos, de procedencia muy diversa y para los cuales el tratamiento no puede garantizar la ausencia total de agentes patógenos (por ejemplo, priones).

Activioss™ posee además propiedades antibacterianas locales al implantarlo en el defecto óseo, lo que reduce el riesgo de contaminación bacteriana.

Riesgo de inflamación después de la operación:

Las complicaciones son principalmente de dos tipos. En el contexto de un autoinjerto de hueso, los pacientes suelen experimentar dolor en el sitio de extracción del hueso sano, que puede persistir más de seis meses después de la operación. El segundo tipo de riesgo es el de inflamación, especialmente cuando el organismo tolera mal el sustituto óseo. De hecho, existe riesgo de alergias o intolerancias a las proteínas animales o vegetales.

Activioss™ presenta una tolerancia excelente debido a su composición, que incorpora sales minerales presentes de forma natural en el cuerpo. La liberación de iones durante su reabsorción causa la formación de mediadores antiinflamatorios. Así, al contrario que los productos de origen animal o humano, no causará reacciones inflamatorias.

Biorreabsorción:

Una reabsorción demasiado rápida (por ejemplo, con el β -TCP) no permitirá la regeneración ósea suficiente. El hueso nuevo no tendrá matriz de soporte para colonizar el defecto óseo. Por tanto, se producirá una pérdida de volumen en el defecto óseo.

Una reabsorción demasiado lenta (si se utiliza hidroxiapatita) no permitirá que el hueso se regenere correctamente. En última instancia, el defecto será una amalgama de materiales y de una matriz fibrosa que no

proporciona la misma sensación al perforar para colocar el implante.

Activioss™ permite, gracias a su composición, la disolución del biomaterial en los líquidos biológicos, con la consiguiente reabsorción proporcional a la síntesis ósea, garantizando así un mejor relleno del defecto óseo.

Biomaterial inerte:

Durante muchos años los sustitutos óseos se desarrollaron para que fueran inertes, ya que no se podían controlar sus interacciones con el cuerpo humano. Por tanto, los materiales eran simples estructuras porosas a través de las cuales el hueso podía regenerarse. No estimulaban la regeneración ósea y, en consecuencia, el relleno del defecto óseo no era ideal. Hoy en día los cirujanos buscan biomateriales bioactivos que funcionen a la vez como soporte para el hueso nuevo y, sobre todo, como osteostimuladores para favorecer la osteogénesis natural.

Riesgos vinculados a un relleno insuficiente:

Es fundamental que el biomaterial rellene el defecto óseo completamente. En caso de relleno insuficiente existe el riesgo de reabsorción demasiado rápida, lo que no permitiría una regeneración ósea suficiente. En ese caso no se podría garantizar el mantenimiento del volumen óseo.

Las instrucciones de uso del producto Activioss™ recomiendan un relleno ligeramente en exceso, sin compactar el biomaterial.

Dificultad de colocación:

para poder rellenar el defecto óseo de forma adecuada, es importante poder depositar el biomaterial con facilidad. Para ello, la cohesión del biomaterial con sangre o suero fisiológico desempeña un papel importante. Cuanto más hidrófilo es el biomaterial, mayor es la cohesión.

La hidrofilia de Activioss™ es muy elevada, lo que permite una buena cohesión y facilita, por lo tanto, su asentamiento en el defecto óseo.

4. Datos técnicos del bioactivo G45S5

4.1. Tecnología innovadora

Las propiedades innovadoras del bioactivo G45S5 se derivan de un proceso de fabricación que requiere una gran experiencia debido a los muchos parámetros que hay que controlar. El primero consiste en seleccionar óxidos y otros precursores de alta calidad en términos de pureza y estabilidad química. A continuación, un ciclo térmico muy preciso garantiza la perfecta homogeneidad de la mezcla; la exactitud de la temperatura y la duración de los niveles de temperatura son de suma importancia.

Se sucede una etapa de solidificación por enfriamiento controlado en la que se obtiene el bioactivo G45S5 en forma de gránulos de alta pureza, que luego se separan en función de las indicaciones/aplicaciones específicas deseadas. El control de todos estos parámetros permite el desarrollo de un ciclo de producción de gran reproducibilidad para garantizar la calidad óptima del producto.

4.2. Compuesto sintético

El biomaterial G45S5 es un sustituto óseo sintético innovador. Combina las ventajas de los injertos óseos y de los sustitutos sintéticos:

- Ausencia de dolor posoperatorio en el sitio de extracción (al contrario que con el autoinjerto).
- Gran cantidad disponible.
- Ausencia de riesgo de agentes patógenos (véase la figura 4).
- Resultados fiables y reproducibles.

La biocerámica bioactiva G45S5 se fabrica en Francia con tecnología médica innovadora. Pertenecce a la familia de las cerámicas bioactivas compuestas de elementos minerales como el silicio, el calcio, el fósforo y el sodio en las siguientes proporciones:

- 45 % de óxido de silicio,
- 24,5 % de óxido de calcio,
- 24,5 % de óxido de sodio,
- 6 % de óxido de fósforo.

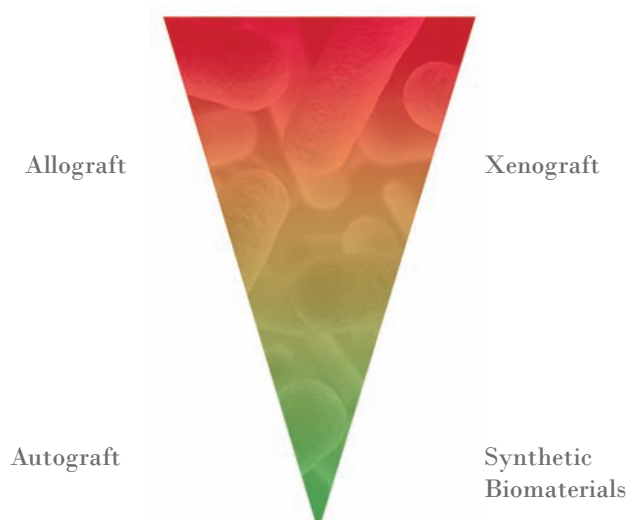


Figura 3: Esquema del riesgo de contaminación.

Esta biocerámica se obtiene tras un tratamiento térmico con el fin de obtener gránulos capaces de liberar, a una velocidad controlada, los iones necesarios para estimular el mecanismo natural de regeneración ósea. Son biomateriales eficientes para el relleno de pérdidas óseas, utilizados desde hace muchos años en el campo de la ortopedia craneomaxilofacial, de la columna vertebral y en la cirugía dental.

Todos los iones minerales que forman parte del bioactivo G45S5 están presentes de forma natural en el cuerpo humano y se sabe que desempeñan papeles fisiológicos en el proceso de la formación y mineralización del hueso:

Ion	Respuesta biológica in vivo/in vitro	Referencias
Silicio	■ Estimula la formación de colágeno y la diferenciación osteoblástica. ■ El silicio acuoso induce la precipitación de una capa mineral. ■ Esencial para los procesos metabólicos, la formación y calcificación del tejido óseo. ■ Aumenta la densidad mineral ósea.	(9) (10) (11) (12) (13)
Calcio	■ Favorece la proliferación y la diferenciación osteoblástica y la mineralización de la matriz extracelular (MEC). ■ Activa los receptores dependientes del calcio en los osteoblastos y aumenta la expresión de los factores de crecimiento (IGF-I o IGF-II).	(14) (15) (16)
Fósforo	■ Estimula la expresión de la matriz proteica, un regulador de la formación de hueso.	(17)

Tabla 1: Respuesta biológica inducida por los diferentes iones liberados. (8)

4.3. Biocompatibilidad

Debido a su composición de iones minerales presentes naturalmente en el cuerpo humano, el biomaterial G45S5 se asimila totalmente y presenta una biocompatibilidad excelente. Además, los cambios en el pH debidos a la liberación de iones minimizan el daño celular que se podría originar durante la cirugía. (18)

La empresa NORAKER probó la biocompatibilidad del producto de acuerdo con la serie de la norma europea EN ISO 10993 para la evaluación de la toxicidad de los residuos de la degradación. Todas las pruebas de biocompatibilidad demuestran que el producto de regeneración ósea Activioss™:

- no es citotóxico,
- no produce irritación,
- no induce hipersensibilidad retardada,
- no induce toxicidad sistémica aguda,
- no es tóxico ni mutágeno,
- no es pirógeno.

Esta excelente biocompatibilidad se justifica por la composición del bioactivo G45S5 y la presencia de iones minerales, y explica la buena tolerancia del producto cuando se implanta, lo que reduce el riesgo de reacción inflamatoria posoperatoria.

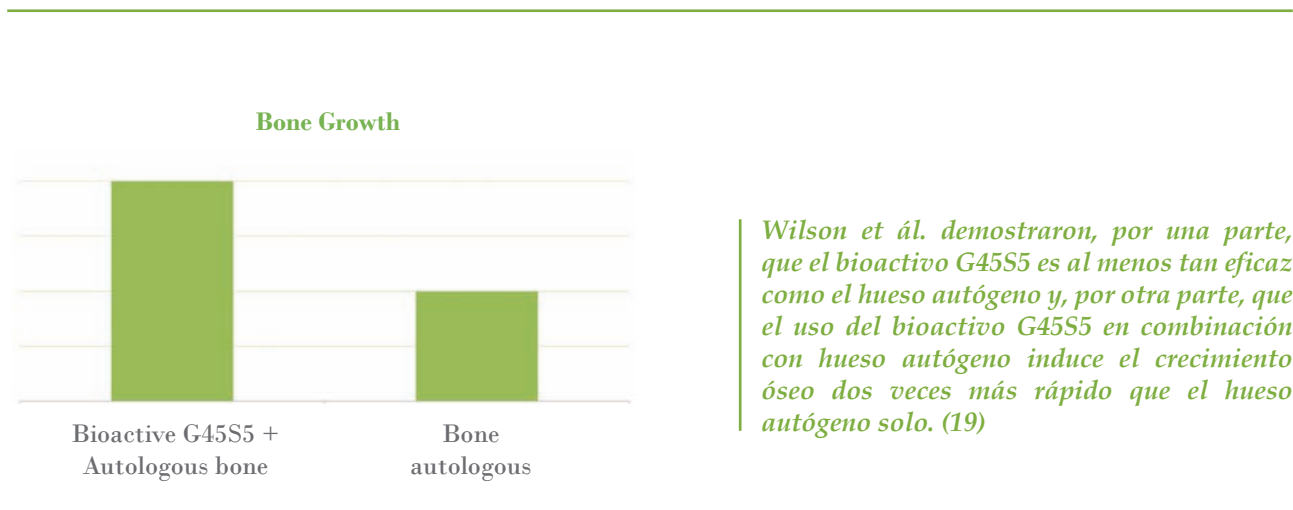


Figura 4: Comparación de la rapidez del crecimiento óseo con el uso de hueso autógeno solo y de hueso autógeno junto con el bioactivo G45S5.

4.4. Bioactividad

La bioactividad se logra a través de dos pasos fundamentales. El primero es la formación de una capa mineral de fosfato de calcio que permitirá el anclaje biológico entre los gránulos del biomaterial y el hueso. Este anclaje evitará los micromovimientos de los gránulos, que producirían una encapsulación, lo que impediría la osteointegración (20)(22)(27)(39).

El segundo y más importante es la liberación de un índice óptimo de silicio, que permitirá estimular genéticamente el reclutamiento y la proliferación de células madre, y la diferenciación y proliferación de los osteoblastos, actores principales de la osteogénesis. Se trata de la osteoestimulación. (18)(33)(38)

Las propiedades intrínsecas del bioactivo G45S5 le confieren la capacidad de promover el proceso natural de regeneración ósea gracias a la liberación de iones minerales. Esta innovadora tecnología ofrece la solución más segura y eficaz para los odontólogos y sus pacientes. (36)

Los demás biomateriales, tales como la hidroxiapatita (figura 6), se consideran prácticamente inertes, ya que solo tienen propiedades osteoconductoras. (21)

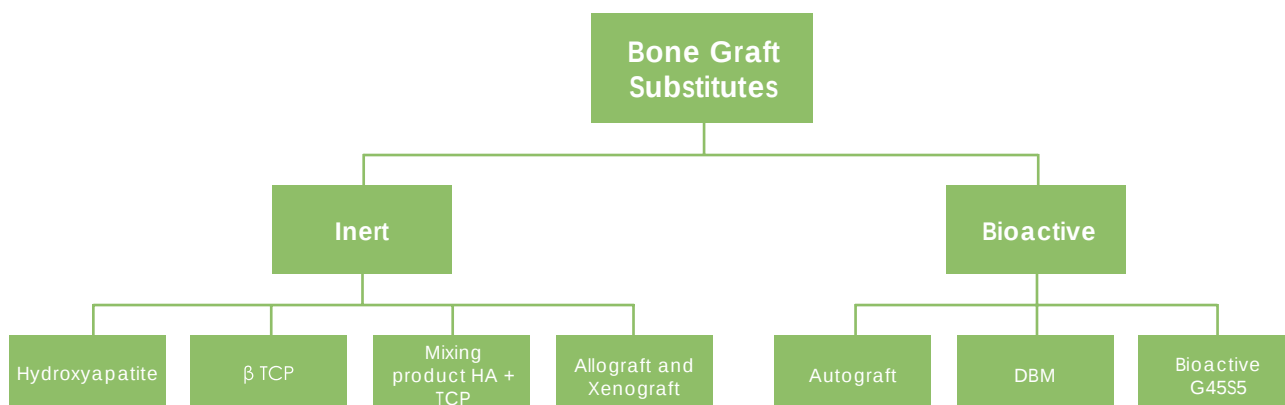
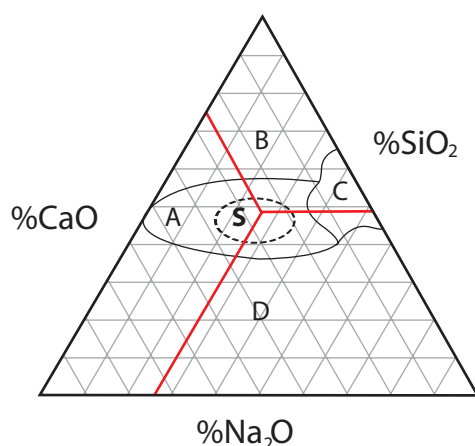


Figura 5: Clasificación de los sustitutos óseos en función de su bioactividad.

4.5. Osteoestimulación

Tras la implantación del producto en el defecto óseo se produce la libre circulación de líquidos biológicos, proteínas, nutrientes y factores de crecimiento a través de los espacios intergranulares. Por lo tanto, todos los actores del metabolismo natural de la regeneración del hueso están presentes en el defecto óseo y comienza el proceso de osteoestimulación. (18)(33)(37)



La liberación de un índice óptimo de silicio permite estimular genéticamente la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos, actores principales de la osteogénesis. (36)

La tasa óptima de silicio se sitúa entre el 40 y el 60 % en masa de la composición del biomaterial. (20) Unas tasas inferiores no permiten la estimulación genética y unas tasas superiores no permiten la fijación óptima al hueso (6). Solamente los biomateriales bioactivos como el producto de regeneración ósea Activioss™ pueden garantizar esta propiedad.

- 6% P_2O_5
 = Bioactive G45S5
 S = Perfect Bioactivity:
 Osteostimulative + Osteoconductive
 A = Osteoconductive
 B = Bioactivity too low
 C = Bioactivity too high
 D = No glass forming
 S = Soft tissue bonding

Figura 6: Diagrama de bioactividad en función de la composición de las cerámicas. (20)

Los gránulos del bioactivo G45S5 proporcionan un entorno favorable para la colonización de las células óseas y la revascularización del defecto óseo. El nuevo hueso y los capilares se forman rápidamente entre los gránulos, recuperando las propiedades biológicas y mecánicas del hueso natural a los 4-6 meses de la implantación. El crecimiento óseo es aproximadamente dos veces más rápido en comparación con el crecimiento óseo observado durante el uso de otros sustitutos óseos, como la hidroxiapatita (figura 7). Las partículas residuales se degradan gradualmente mediante el proceso natural de remodelación ósea.

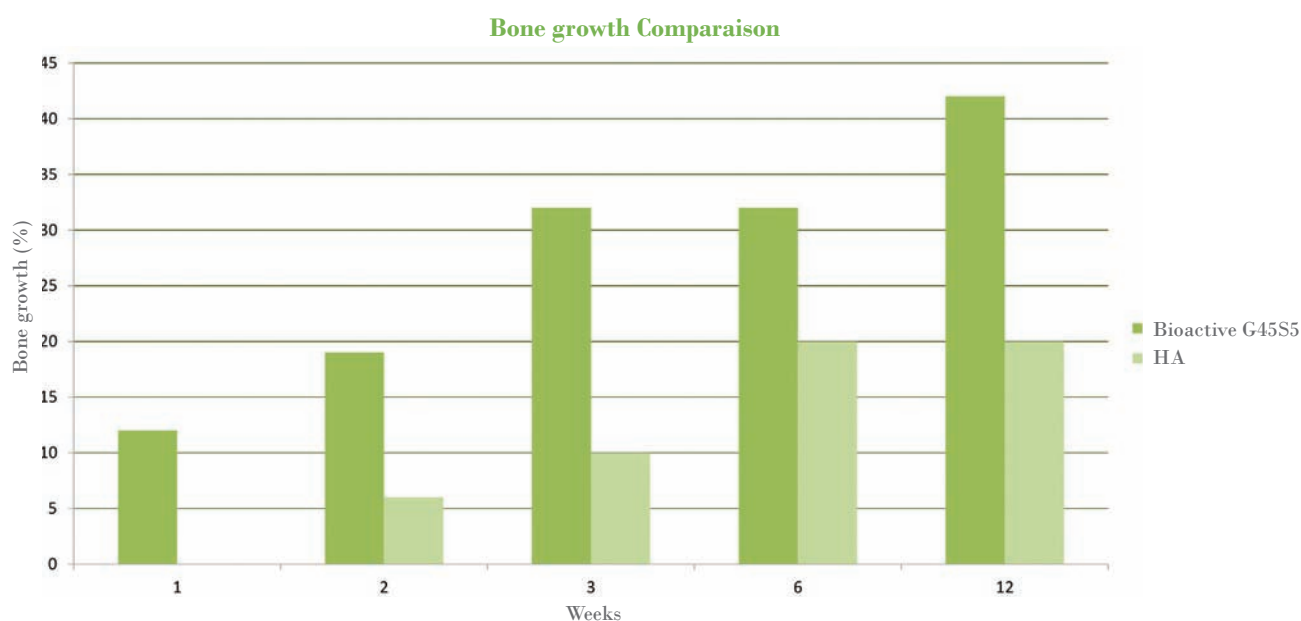


Figura 7: Comparación cuantitativa del porcentaje de síntesis ósea en defectos óseos entre 1 y 12 semanas después del uso de Activioss™ e hidroxiapatita sintética. (21)

4.6. Biorreabsorbible

Una de las propiedades fundamentales del bioactivo G45S5 es su reabsorción natural. Algunos biomateriales también tienen esta propiedad, pero se disuelven demasiado rápido o demasiado despacio. Un material que se disuelva demasiado rápido no permitirá la colonización de los osteoblastos, con lo que la regeneración ósea no será suficiente, mientras que un material que se disuelva demasiado despacio no permitirá la regeneración completa de los tejidos. (22)

El bioactivo G45S5 se reabsorbe por disolución en los líquidos corporales, liberando iones que estimularán la remodelación ósea. Por tanto, la reabsorción es proporcional a la regeneración ósea que induce. (21) Esto garantiza el mantenimiento de un volumen colmado.

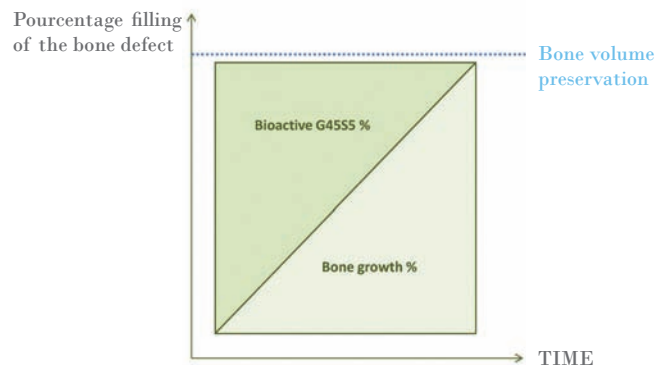


Figura 8: Biorreabsorción proporcional a la remodelación ósea natural.

4.7. Antibacteriano

Se ha demostrado en numerosas publicaciones (23)(24)(25)(26)(27)(28) que el biomaterial bioactivo G45S5 posee una actividad antibacteriana significativa, lo que reporta un beneficio importante a pacientes y cirujanos. La implantación de esta cerámica bioactiva aumenta el éxito de la cirugía.

Este efecto antibacteriano local es bacteriostático y bactericida al mismo tiempo, y se ha demostrado tanto en bacterias libres en un líquido biológico (planctónicas) como en bacterias agrupadas en forma de película (biopelículas). Por tanto, afectará a la mayoría de las bacterias supragingivales y subgingivales con una eficacia que dependerá de la especie.

	Bacteria	Kill of bacteria (%)
Anaerobics	P. gingivalis	91.2
	E. nucleatum	95.0
	P. intermedia	100
	A. actinomycetemcomitans	98.6
Aerobics	S. sanguis	71.1
	S. mutans	83.1
	A. viscosus	72.7

Tabla 2: Porcentaje de bacterias muertas en ensayos in vitro con el bioactivo G45S5. (23)

Esta actividad antibacteriana se debe principalmente a dos efectos. El primero es la elevación del pH del medio mediante la liberación de iones. El segundo es la elevación de la presión osmótica (fuerza ejercida por los iones que permite retener el agua en el medio) del entorno causada por la precipitación de los iones.

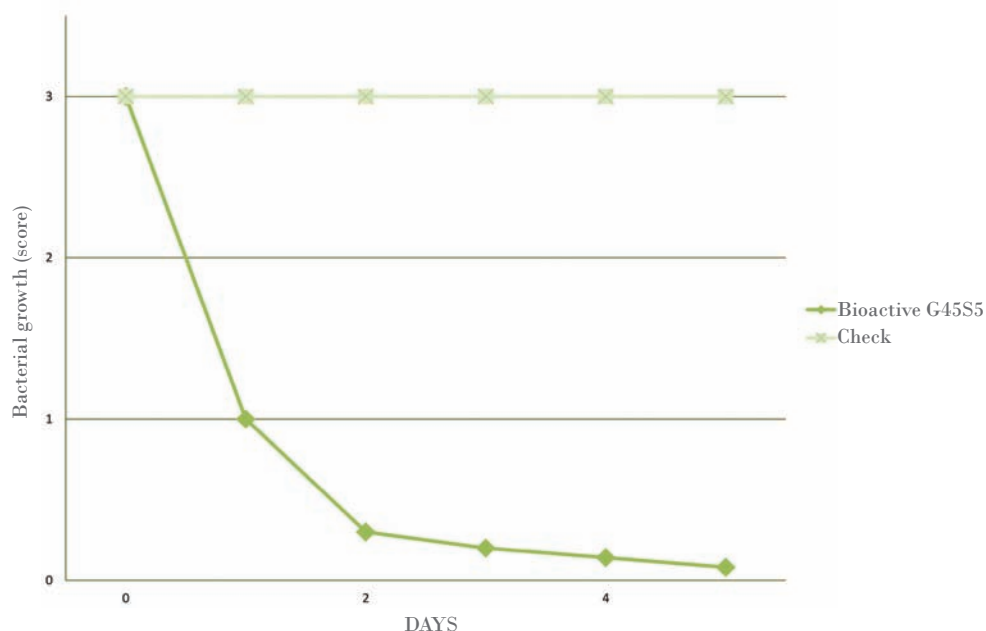


Figura 9: Efecto de Activioss™ sobre 29 patógenos (3 = crecimiento bueno, 2 = crecimiento moderado, 1 = crecimiento débil y 0 = sin crecimiento). (25)

El efecto antibacteriano depende de la cantidad y tamaño de los gránulos. El uso de gránulos de tamaños pequeños permite aumentar la superficie de contacto del bioactivo G45S5 y, por lo tanto, aumentar la liberación de iones. (27)

El producto Activioss™ no puede, sin embargo, reemplazar el tratamiento antibiótico pre o posoperatorio. Activioss™ proporciona seguridad adicional al cirujano.

4.8. Antiinflamatorio

La cerámica bioactiva G45S5 reduce, por mediación de los iones que libera, los signos de inflamación gracias a la inducción genética de la síntesis de mediadores antiinflamatorios. (24)(29)(30)(33) Por lo tanto, eliminará temporalmente la respuesta antiinflamatoria, en particular mediante la reducción de la síntesis de interleucinas, mediadoras de la inflamación. Esta propiedad favorece la biocompatibilidad del bioactivo G45S5.

4.9. Cicatrizante

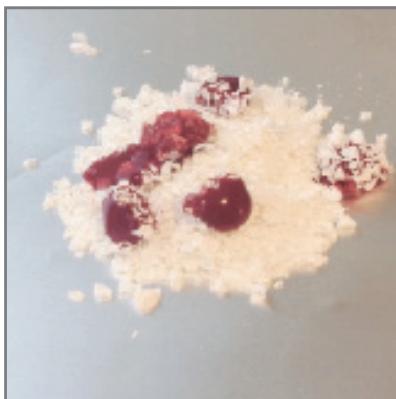
El biomaterial tiene actividad cicatrizante local. De hecho, tiene la capacidad de promover la proliferación y la actividad de los fibroblastos, lo que impulsará la síntesis de factores de crecimiento del endotelio (capa fina celular de la superficie interior de los vasos sanguíneos). Esto acelerará la vascularización (angiogénesis) y promoverá la regeneración del tejido. (31)(32)

Esto causa una reducción en el tiempo de cicatrización y una mejora significativa en la apariencia estética del sitio quirúrgico.

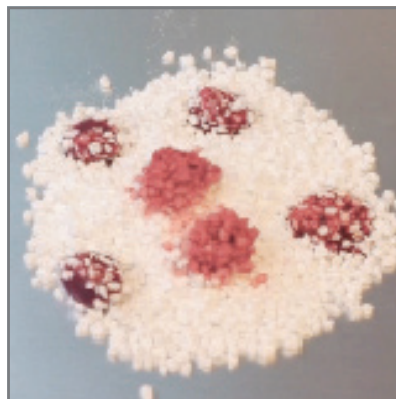
4.10. Hidrofilia, cohesión y facilidad de uso

El bioactivo G45S5 es muy hidrófilo, por lo que presenta una gran afinidad por los líquidos orgánicos. Cuando se mezcla con la sangre del paciente o con suero fisiológico, se forma una masa cohesiva que hace que sea fácil de manejar y de implantar en la boca del paciente.

La prueba comparativa que se muestra a continuación demuestra la hidrofilia y cohesión del sustituto óseo Activioss™ en comparación con otros biomateriales como los xenoinjertos (hidroxiapatita bovina) o las cerámicas inertes como el fosfato tricálcico (β -TCP).



**Hydroxyapatite
(Bovine Origin) - 0.5cc**



Tricalcium phosphate - 0.5cc



Activioss™ - 0.5cc

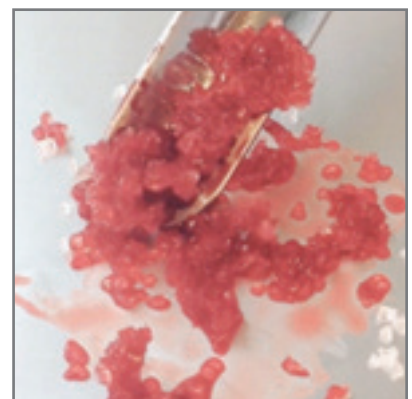
Figura 10: Hidrofilia. Prueba comparativa: depósito de 6 gotas de sangre en tres sustitutos óseos.



**Hydroxyapatite
(Bovine Origin) - 0.5cc**



Tricalcium phosphate - 0.5cc



Activioss™ - 0.5cc

Figura 11: Cohesión. Prueba comparativa: cohesión con la sangre (6 gotas) de tres sustitutos óseos.

4.11. Mecanismo de acción

Se han llevado a cabo numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* para determinar con precisión el mecanismo de acción del bioactivo G45S5, en el que se suceden las siguientes cinco etapas principales (33)(34)(35)(36)(37):

1. Gracias a su hidrofilia y a la vascularización del defecto óseo, el biomaterial se disuelve gradualmente en los líquidos biológicos, con los que intercambia iones. Desde el primer momento tras la implantación se ve favorecida la libre circulación de iones minerales, proteínas, nutrientes y factores de crecimiento en los espacios intergranulares. Los iones minerales liberados, presentes de forma natural en el cuerpo humano, facilitan la biocompatibilidad del biomaterial.

2. La segunda etapa se caracteriza por la formación de una capa mineral de fosfato de calcio, anclaje biológico real entre el bioactivo G45S5 y el tejido óseo receptor, y cuya composición y estructura son esencialmente idénticas a las de la fase mineral del hueso humano, formando una unión directa entre los gránulos y el hueso. Este anclaje biológico favorece la osteointegración impidiendo los micromovimientos de los gránulos, que son la causa de la formación de tejido fibroso.

3. El aumento de la concentración de iones de silicio y de fósforo en la capa mineral provoca la activación genética de la regeneración ósea. Estos iones estimulan el reclutamiento de células madre, su diferenciación en osteoblastos y su proliferación dentro del defecto. Esta etapa es la osteoestimulación, y durante la misma se produce el reclutamiento de factores de crecimiento óseo y de componentes de la matriz extracelular. (38)(39)

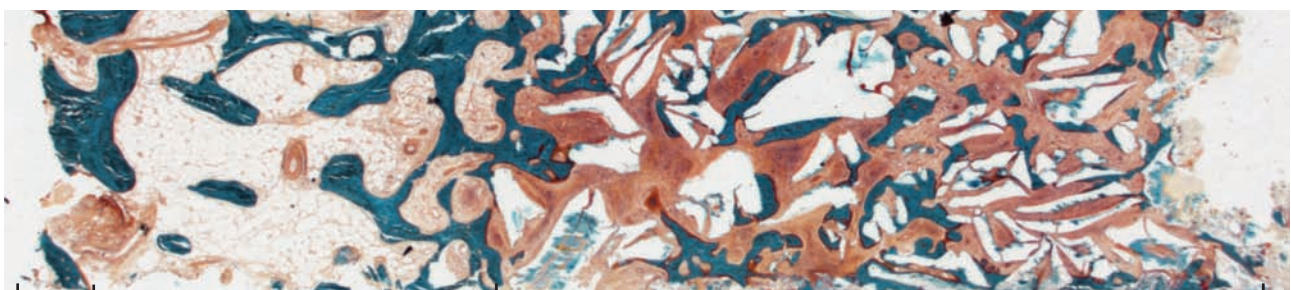
La propiedad bioactiva de un biomaterial se caracteriza por las etapas de anclaje biológico y osteoestimulación.

4. Al mismo tiempo, la alta concentración de iones provoca un aumento local del pH y la presión osmótica, lo que favorece la acción antibacteriana del biomaterial. También activa la angiogénesis y la producción de mediadores antiinflamatorios y cicatrizantes, aportando seguridad real para el cirujano y el paciente durante la intervención.

5. Después de la implantación del bioactivo G45S5, los osteoblastos inducen la remodelación ósea natural hasta la formación de la matriz de colágeno y la mineralización del hueso recién formado.

La disolución del bioactivo G45S5 acelera el reclutamiento de las células osteoblásticas, lo que permite el mantenimiento del volumen óseo hasta la obtención del hueso maduro. Oonishi, H et ál. demostraron que el bioactivo G45S5 se resorbe y sintetiza el nuevo hueso más rápido que la hidroxiapatita. (21)

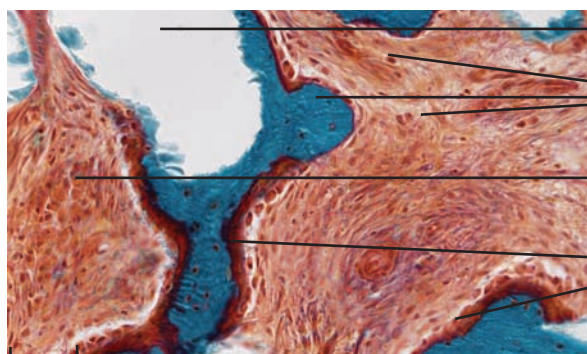
Magnification x1.25



500 µm

Biomaterial-free area consisting of lamellar mature bone with well vascularized adipocytes-rich marrow.

Area with fibroblasts-rich bone marrow and ripped out biomaterials particles, consisting of area of newly formed mineralized bone tissue of fibrous texture. In some areas mineralized tissue surrounds completely the biomaterial particles.



Biomaterial ripped out during section cutting

Osteocytes

Medullary space

Osteoid tissue lined by osteoblasts

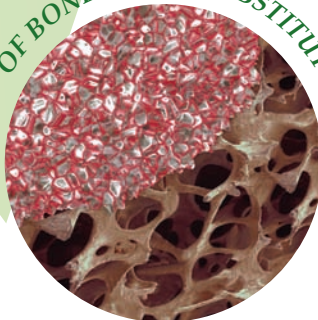
50 μm

Figura 12: Corte histológico a las 26 semanas de un relleno del suelo sinusal en humanos.

Natural bone remodelling:

The osteoblasts induce natural bone remodelling up to the formation of the collagen matrix and the mineralisation of the neoformed bone.

IMPLANTATION OF BONE GRAFT SUBSTITUTE



Ionic exchanges:

With the hydrophilic property and vascularization of the bone defect: the biomaterial will be gradually resorbed resulting in ionic exchanges with biological fluids. The free movement of mineral ions, proteins, nutrients and growth factors in the inter-granular spaces is favored.

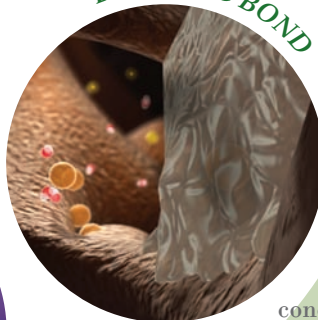
RESORPTION



PRESERVATION OF BONE VOLUME



BIOLOGIC BOND



Formation of mineral layer:

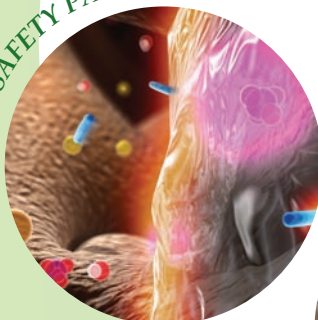
The increase of ionic concentration in the defect leads to the formation of a mineral layer of calcium phosphate, real biologic bond between Bioactive G45S5 and bone host tissue.

Parallel effects:

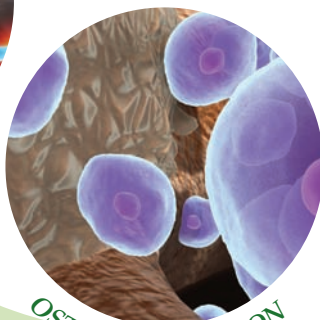
The increase in the ionic concentration in the vicinity of the biomaterial causes :

- A local increase in the pH and in osmotic pressure, promoting an antibacterial effect,
- the activation of angiogenesis and the production of antiinflammatory and healing mediators.

SAFETY PATIENT



OSTEOSTIMULATION



Genetic activation:

The increase in the concentration of silicium and phosphorus ions in the vicinity of the biomaterial promotes the recruitment and proliferation of stem cells, their differentiation in osteoblasts and finally osteoblasts proliferation inside the defect.

Figura 13: Mecanismo de acción del bioactivo G45S5.

5. Activioss™

5.1. Ventajas

Activioss™, sustituto óseo innovador, sintético y bioactivo, presenta numerosas ventajas (tabla 3 y tabla 9).

- Antibacteriano por la liberación de iones que induce.
- Antiinflamatorio gracias a la estimulación de la síntesis de mediadores antiinflamatorios.
- Cicatrizante por sus propiedades angiogénicas.
- Osteoestimulador por la acción de sus iones, que estimulan la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos, actores principales en la regeneración ósea.
- Osteoconductor a través de los espacios intergranulares, de modo que sirve como soporte para la regeneración ósea.
- Excelente bioactividad, muy próxima a la bioactividad del propio hueso humano.
- Reabsorbible de forma natural y proporcional al nuevo hueso formado.
- Sintético para garantizar la fiabilidad, una cantidad ilimitada y la seguridad de empleo.
- Excelente biocompatibilidad: sus productos de degradación son minerales que se encuentran naturalmente en el cuerpo humano y por ello se toleran bien.
- Fácil de usar debido a su carácter hidrófilo, que permite una excelente cohesión con los líquidos hidrófilos y, por lo tanto, facilita la implantación.
- Disponible en 3 tamaños de gránulo y en envase en forma de cúpula, listo para usar para facilitar su aplicación.

El sustituto óseo Activioss™ está formado en un 100 % por el bioactivo G45S5.



Material	Ventajas	Inconvenientes
Autoinjerto	■ Biocompatibilidad excelente ■ Osteointegración muy buena ■ Poder osteoestimulador ■ Injerto óseo bioactivo (presencia natural de factores de crecimiento)	■ 2 intervenciones simultáneas ■ 2 posibles sitios de infección ■ Aumento de la duración de la intervención ■ Anestesia general ■ Dolor posoperatorio en el sitio sano de la extracción ■ Cantidad de injerto limitada ■ Técnicas accesibles a cirujanos especializados
Alloinjerto	■ Injerto de origen humano, lo que facilita la biocompatibilidad ■ Buena osteoconducción	■ Posible transmisión de enfermedades bacterianas o víricas (Clostridium cadaveris) ■ Posibles reacciones inmunitarias, inflamatorias y dolor ■ Coste de los injertos ■ No reabsorbible ■ Cantidad de injerto limitada
Matriz ósea desmineralizada (MOD)	■ Injerto disponible en cantidades ilimitadas ■ Buena osteoconducción ■ Bioactivo ■ Buena osteointegración	■ Posible transmisión de enfermedades bacterianas o víricas (Clostridium cadaveris) ■ Posibles reacciones inmunitarias, inflamatorias y dolor ■ Coste de los injertos ■ No reabsorbible
Xenoinjerto	■ Injerto disponible en cantidades ilimitadas ■ Estructura porosa que facilita la osteoconducción	■ Riesgo inmunológico importante ■ Posibles reacciones inmunitarias, inflamatorias y dolor ■ Resorción muy limitada ■ Inerte, bioactividad inexistente ■ No reabsorbible ■ Hidrofilia muy limitada ■ Cohesión muy limitada
Hidroxiapatita sintética: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	■ Estructura porosa que facilita la osteoconducción ■ Injerto disponible en cantidades ilimitadas	■ Inerte, bioactividad inexistente ■ Ausencia de osteoestimulación ■ Ausencia de reabsorción ■ No se igualan las propiedades mecánicas del hueso ■ Hidrofilia muy limitada
Fosfato tricálcico: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	■ Estructura porosa que facilita la osteoconducción ■ Injerto disponible en cantidades ilimitadas	■ Ausencia de osteoestimulación ■ Resorción demasiado rápida ■ Inerte, bioactividad inexistente ■ Riesgo de no mantenimiento del volumen óseo ■ Hidrofilia muy limitada
Bioactivo G45S5	■ Bioactivo: Osteoestimulante y osteoconductor ■ Osteointegrado en 4 meses ■ Muy buena biocompatibilidad ■ Reabsorbible proporcionalmente al nuevo hueso formado ■ Ausencia de transmisión de agentes patógenos ■ Antibacteriano, antiinflamatorio, cicatrizante ■ Facilidad de uso gracias a la hidrofilia, que implica una cohesión óptima ■ Injerto disponible en cantidades ilimitadas	■ Presentación únicamente en forma de gránulos ■ Proceso de fabricación complejo y altamente especializado: innovación tecnológica

Tabla 3: Main advantages and disadvantages of the bone regeneration biomaterials.

5.2. Indicaciones

El sustituto óseo sintético y bioactivo Activioss™ está indicado para el relleno temporal de defectos de origen traumático, patológico o quirúrgico hasta que el hueso se regenere de forma natural:

- Aumento de la cresta ósea (cirugía antes y durante la colocación del implante).
- Engrosamiento del suelo sinusal (elevación del seno maxilar —Sinus Lift o técnica de Summers).
- Lesiones periodontales intraóseas.
- Relleno de lesiones óseas como quistes o granulomas dentales.
- Mantenimiento del volumen en el sitio de la extracción.

	INDICACIONES							
	Prevención de la retracción de la cresta ósea en zona	Prevención de la retracción de la cresta ósea en zona posterior	Cirugía peri implantaria	Aumento de piso de seno	Aumentación vertical	Aumentación horizontal	Relleno de lesiones óseas como quistes o granulomas dentales	Lesiones periodontales infraóseas
ACT-GS0.5 Talla de los gránulos: 0.04-0.05mm Volumen: 0.5cc								✓
ACT-GS1.0 Talla de los gránulos: 0.04-0.5mm Volumen: 1.0cc								✓
ACT-GM0.5 Talla de los gránulos: 0.5 - 1.0mm Volumen: 0.5cc	✓	✓	✓				✓	
ACT-GM1.0 Talla de los gránulos: 0.5 - 1.0mm Volumen: 1.0cc		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
ACT-GL1.0 Talla de los gránulos: 1.0 - 3.0mm Volumen: 1.0cc		✓		✓	✓	✓		

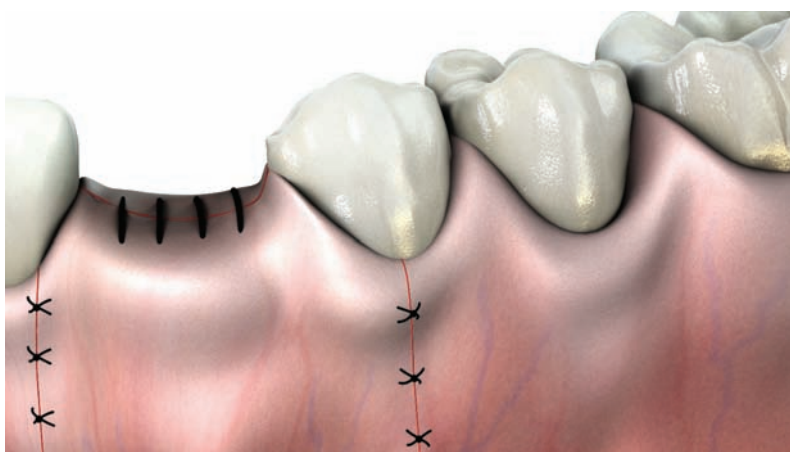
Tabla 4: Guía de indicaciones.

Atención: Activioss™ no debe utilizarse en aplicaciones con carga inmediata. Es mejor esperar entre 5 y 6 meses después de la operación antes de someter la zona a carga mecánica. La carga inmediata del implante durante la aplicación del sustituto Activioss™ es responsabilidad del cirujano.

Activioss™ viene envasado en un doble blíster estéril, listo para su uso. La fecha de caducidad es de 5 años tras la esterilización del producto.

5.3. Aplicación del material

Tras la preparación del sitio del defecto óseo que hay que rellenar de acuerdo con los procedimientos quirúrgicos habituales:



1. Humidifique Activioss™: puede mezclarse con solución salina, sangre, PRF (plasma rico en fibrina), médula ósea o hueso autógeno.
2. Para favorecer una mejor vascularización del sitio, realice un raspado de las paredes óseas corticales receptoras.
3. Introduzca el sustituto con una espátula en el defecto óseo: debe rellenarse en exceso y compactarse ligeramente.

El cirujano deberá seguir posteriormente los procedimientos de tratamiento posoperatorio y rehabilitación asociados con los injertos óseos habituales.

Para más información, consulte la guía del usuario.

Figura 14: Preparación y aplicación del biomaterial Activioss™.

6.1. Información general

The Story of Bioglass.

Autor: Hench L. - Publicación: J Mater Sci: Mater Med (2006) ; 15: 967-978

Historically, the function of biomaterials has been to replace diseased or damaged tissues. First generation biomaterials were selected to be as bio-inert as possible and thereby minimise the formation of scar tissue at the interface with host tissues. Bioactive glass was discovered in 1969 and provided for the first time an alternative; second generation, interfacial bonding of an implant with host tissues. Tissue regeneration and repair using the gene activation properties of bioactive glass provide a third generation of biomaterials. Bioactive glass bonds to bone with a mechanically strong interface and has a clinical effectiveness. Bioactive materials used for either tissue replacement or tissue regeneration must possess controlled chemical release kinetics that synchronises with the sequence of cellular changes occurring in wound repair. If dissolution

rates are too fast, the ionic concentrations are too high to be effective; if the rates are too slow, the concentrations are too low to stimulate cellular proliferation and differentiation.

In order for new bone to form, it is essential for osteoprogenitor cells to undergo mitosis. Within a few hours of exposure of human primary osteoblasts to the soluble chemical extracts of 45S5, several families of genes are activated, including: genes encoding nuclear transcription factors and potent growth factors, especially IGF-II which is the most abundant growth factor in bone.

Bioceramics.

Autor: Hench L. - Publicación: J Am Ceram Soc (1998); 81: 1705-172

Ceramics used for the repair and reconstruction of diseased or damaged parts of the musculo-skeletal system, may be bio-inert (alumina and zirconia), resorbable (tricalcium phosphate), bioactive (hydroxyapatite, bioactive glasses, glass-ceramics) or porous for tissue in growth (hydroxyapatite-coated metals).

Bone density decreases because bone-growing osteoblasts become progressively less productive in making new bone and repairing micro-fractures. The lower density greatly deteriorates the strength of the porous bone, called trabecular or cancellous bone.

Survivability of a bioceramic requires the formation of a stable interface with living host tissue. When biomaterials are almost inert and the interface is not chemically or biologically bonded,

there is relative movement, and progressive development of a non-adherent fibrous capsule occurs in both soft and hard tissues. Bioactive glasses attach directly by chemical bonding with the bone (bioactive fixation).

Bonding of bone bioactive glasses involves 12 reaction stages. The first five stages occur very rapidly on the surface of most bioactive glasses because of fast ion exchange of alkali ions from body fluids, network dissolution, silica-gel polymerisation and chemisorptions and crystallisation of the carbonated hydroxyapatite (HCA) layer. The surface reactions lead to the biochemical adsorption of growth factors and the synchronised sequence of cellular events that result in the rapid formation of new bone.

6.2. Modo de acción

Historic and current strategies in bone tissue engineering: Do we have a hope in Hench ?

Autores: Gentleman E, Polak J. - Publicación: J Mater Sci: Mater Med (2006) 17: 1029-1035

The Tissue Engineering and Regenerative Medicine Centre (TERM) discovered that the dissolution of 45S5 glasses have osteoblast stimulation properties. It has been hypothesised that its osteoinductive capabilities arise from a combination of both cell-substrate contact as well as through the release of soluble ions. The dissolution products alone

stimulate cell proliferation and the up-regulation of a number of genes, including bone mitogenic growth factor.

Bioactive glass would seem an ideal substrate for enhancing bone growth and directing cell differentiation.

Differentiation of fetal osteoblasts and formation of mineralized bone nodules by 45S5 Bioglass conditioned medium in the absence of osteogenic supplements.

Autores: Tsigkou O, Jones J, Polak J, Stevens M. - Publicación: Biomaterials 30 (2009) 3542-3550

This study demonstrates that the dissolution products of 45S5 create an extracellular environment that is capable of supporting osteoblast phenotype expression and extracellular matrix deposition and mineralisation in vitro in human foetal osteoblasts. The gene expression profile of the extracellular proteins indicates that

BGCM/15 and BGCM/20 induce foetal osteoblast differentiation in the absence of supplements. BGCM/15 and BGCM/20 (two solutions of different Si concentration) significantly enhance extracellular matrix deposition and mineralisation by inducing OCN and Col I protein synthesis and the deposition of calcium.

Gene activation by bioactive glasses

Autores: Jell G, Stevens M. - Publicación: J Mater Sci: Mater Med (2006) 17: 997-1002

Bioactive glasses have been shown to activate a number of genes involved in bone formation, cartilage formation and wound repair. They determine gene expression by four main mechanisms: surface chemistry, topography, rate and type of dissolution ions released and shear stress

at implant interfaces (mechanical properties).

It has been previously suggested that the presence of phosphate ions is vital for osteoblasts to form calcium phosphate deposition and extracellular mineralised matrix.

Genetic design of bioactive glass

Autores: Hench L. - Publicación: J Europ Ceram Soc 29 (2009) 1257-1265

The molecular biological mechanisms involved in the behaviour of bioactive glasses are now understood with sufficient confidence that the results can be used to design a new generation of bioactive materials for tissue regeneration and tissue engineering. The bioactive response appears to be under genetic control. Bioactive glasses that are osteopductive enhance osteogenesis through a direct control over genes that regulate cell cycle induction and progression towards a mature osteoblast phenotype. This process is termed

osteostimulation. Cells that are not capable of forming new bone are eliminated from the cell population, a characteristic that is missing when osteoblasts are exposed to bio-inert or Class B bioactive materials. The biological consequence of genetic control of the cell cycle of osteoblast progenitor cells is the rapid proliferation and differentiation of osteoblasts. The clinical consequence is rapid filling of bone defects with regenerated bone that is structurally and mechanically equivalent to normal, healthy bone.

Ionic Products of Bioactive Glass Dissolution Increase Proliferation of Human Osteoblasts and Induce Insulin-like Growth factor II mRNA Expression and Protein Synthesis.

Autores: Xynos I, Edgar A, Buttery L, Hench L, Polak J. - Publicación: Biochemical and Biophysical Research Communications (2000) Vol. 276, No.2

Bioactive glass 45S5 is an osteopductive material that resorbs by releasing its constitutive ions into solution. Treatment with the ionic products of 45S5 dissolution for 4 days increased human osteoblast proliferation to 155% of control. Two days after treatment, expression of a potent osteoblast mitogenic growth factor, insulin-like growth factor II (IGF-II) was increased to 290%. Additionally, there was a 168% increase in the concentration of unbound IGF-II in the conditioned media of

treated osteoblasts. Expression levels of IGFBP-3, an IGF-II carrier protein, metalloproteinase-2 and cathepsin-D were also increased to 200, 340 and 310% of control levels, respectively. Metalloproteinase-2 and cathepsin-D are proteases that cleave IGF-II from its carrier proteins, resulting in the release of the unbound biologically active IGF-II. The stimulatory effect of the ionic products of 45S5 dissolution on osteoblast proliferation may be mediated by IGF-II.

Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation in vitro: implications and applications for bone tissue engineering.

Autores: Xynos I, Hukkanen M, Batten J, Buttery L, Hench L, Polak J.
Publicación: Calcif Tissue Int (2006) 67: 321-329

A number of earlier studies have shown that certain bioactive glass can promote proliferation and prevent de-differentiation of osteoblasts in vitro. Furthermore, a line of evidence suggests that bioactive glass can increase bone formation at implantation sites in vivo. This study confirmed

the surface reactivity of 45S5 which is believed to endow the osteopductive character of this material in vivo. Additionally, conditioning attenuated variations in pH due to the release of basic ions from the substrate and thereby minimised pH-dependent cell damage.

Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone graft in augmentation of bone defect healing.

Autores: Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro H.

Publicación: J Biomed Mater Res (1997) 35: 9-17

The current study confirms that the bioactive glass (BG) surface is not only conductive but also osteopductive in promoting migration, replication and differentiation of osteogenic cells and their matrix production.

The healing rate was higher in the BG group which was expected. Autografted defects demonstrated the highest levels of TGF- β 1 and type I collagen mRNAs during the first 2 weeks of healing, whereas BG-filled defects showed biphasic expression patterns of the same genes. Spontaneous new

bone formation in ungrafted bone defects was also characterised by the biphasic expression of type I collagen gene.

By 8 weeks, about 70% of the BG surface showed evidence of direct new bone contact.

The osteoconductive surface of bioactive glass granules efficiently bonds to growing new bone but the material does not reach the capacity of autogenous bone graft in the promotion of osteogenesis.

6.3. Estudios comparativos

Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of Bioglass, A-W glass-ceramic, and hydroxyapatite.

Autores: Oonishi H, Hench L, Wilson J, Sugihara F, Tsuji E, Matsuura M, Kin S, Yamamoto T, Mizokawa S.
Publicación: J Biomed Mater Res (2000) 51: 37-46

The hypothesis that bioactive glass increases the rate of bone proliferation when compared with synthetic hydroxyapatite and bioactive glass-ceramic was tested in these experiments. Three types of bioactive particles — 45S5 bioactive glass, synthetic hydroxyapatite, and A-W glass ceramic— were implanted in 6-mm-diameter holes drilled in the femoral condyles of mature rabbits. Bone growth rate was measured using an image processor. 45S5 bioactive glass produced bone more rapidly than either A-W glass-ceramic

or hydroxyapatite. At a later stage, 45S5 bioactive glass was resorbed more quickly than A-W glass-ceramic. Synthetic hydroxyapatite was not resorbed at all. Backscattered electron imaging suggested that the resorption process occurred by solution-mediated dissolution, which produced chemical changes in the enclosed particulate. It was concluded that the rate of bone growth correlates with the rate of dissolution of silicon as the particles are resorbed.

Bone growth Comparaison

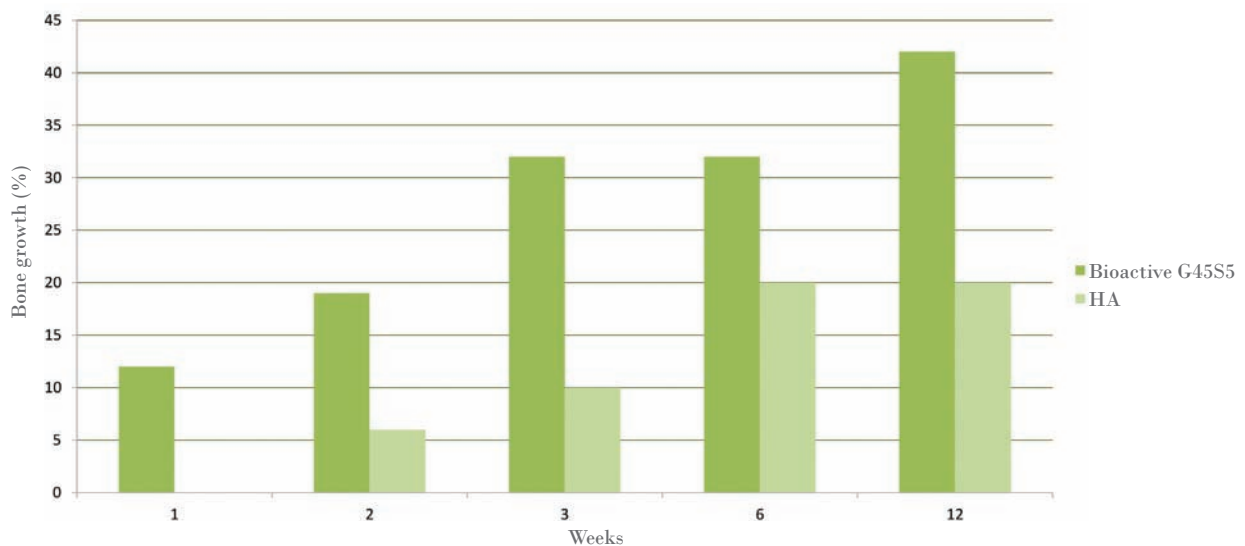


Figura 15: Quantitative comparison of the percentage of bone growth into the bone defect from 1 to 12 weeks owing to Bioactive G45S5 and HA.

Particulate Bioglass Compared With Hydroxyapatite as a Bone Graft Substitute

Autores: Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, Iwaki H, Hench L, Wilson J. - Publicación: Clin Ortho (1997)

Bioactive ceramics, notably hydroxyapatite, have been used clinically in various situations in which bone augmentation and restoration are required. Particulate material has been used either alone or in conjunction with freeze dried or autologous bone, with variable clinical success. In this study, a bioactive glass, 45S5 Bioglass, has been compared with hydroxyapatite in an animal model to discover whether the 2 major disadvantages of hydroxyapatite may be overcome. These are the difficulty in placing and retaining the particulate in the defect and the length of time needed before

full bony restoration is achieved. Bioglass is shown to be easy to manipulate and haemostatic, and allows full restoration of bone in 2 weeks, rather than the 12 weeks needed for the particulate hydroxyapatite to produce a comparable response. The Bioglass particulate is used up in the process, and any problems that may be associated with the production of a composite of bone and biomaterial are avoided in the fully restored bone. In any procedure that requires bony augmentation, this rapid response to Bioglass is expected to provide a clinical advantage.

Percentage of new bone penetration into bone defect

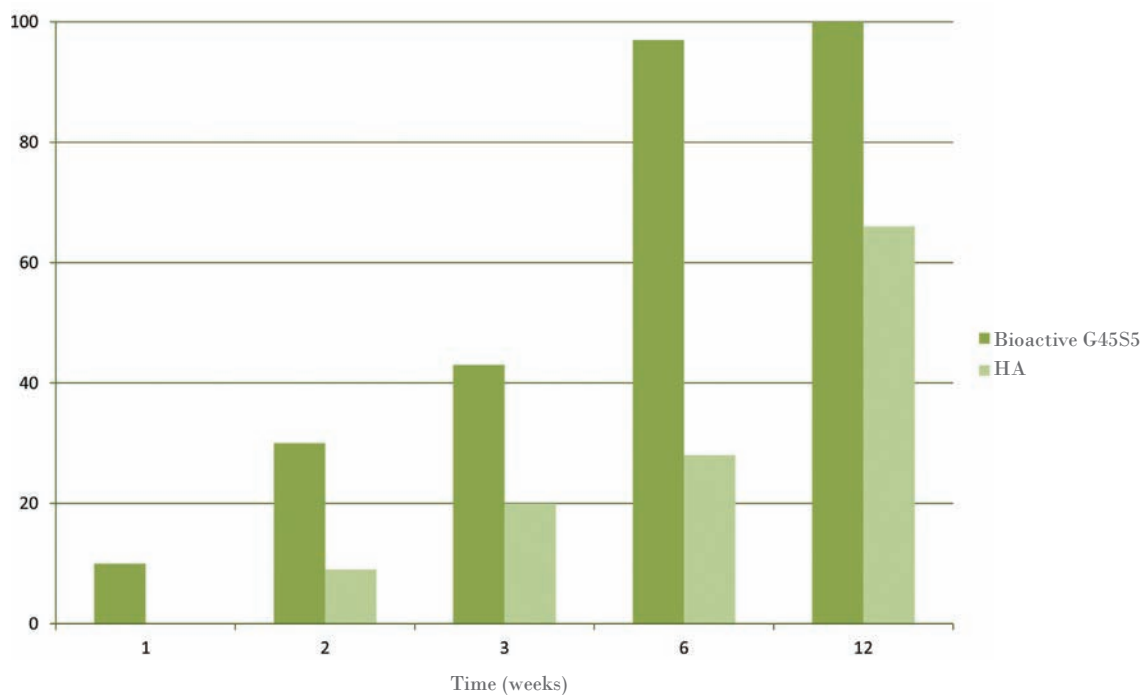


Figura 16: Comparison of the percentage of bone penetration owing to Bioactive G45S5 and hydroxyapatite.

Comparison of Bioactive Glasses with Bio-Oss

Autores: Eschbach EJ, Montford MJ, Wheeler DL
Publicación: 45th Annual Meeting of the Orthopedic Research Society 1999

This study was conducted in order to compare Bioactive glass and Bio-Oss. The results showed that at 4 weeks, grafted sites were more stiff than normal bone, reflecting the presence of graft material; and at 12 weeks, Bioactive glass had mostly resorbed and been replaced by normal bone (mechanical properties being similar to

bone) whereas Bio-Oss remained stiff due to the continued presence of the graft, with several samples fracturing at the graft site. In addition, histological analysis showed new bone formation clearly visible around individual Bioactive glass particles.

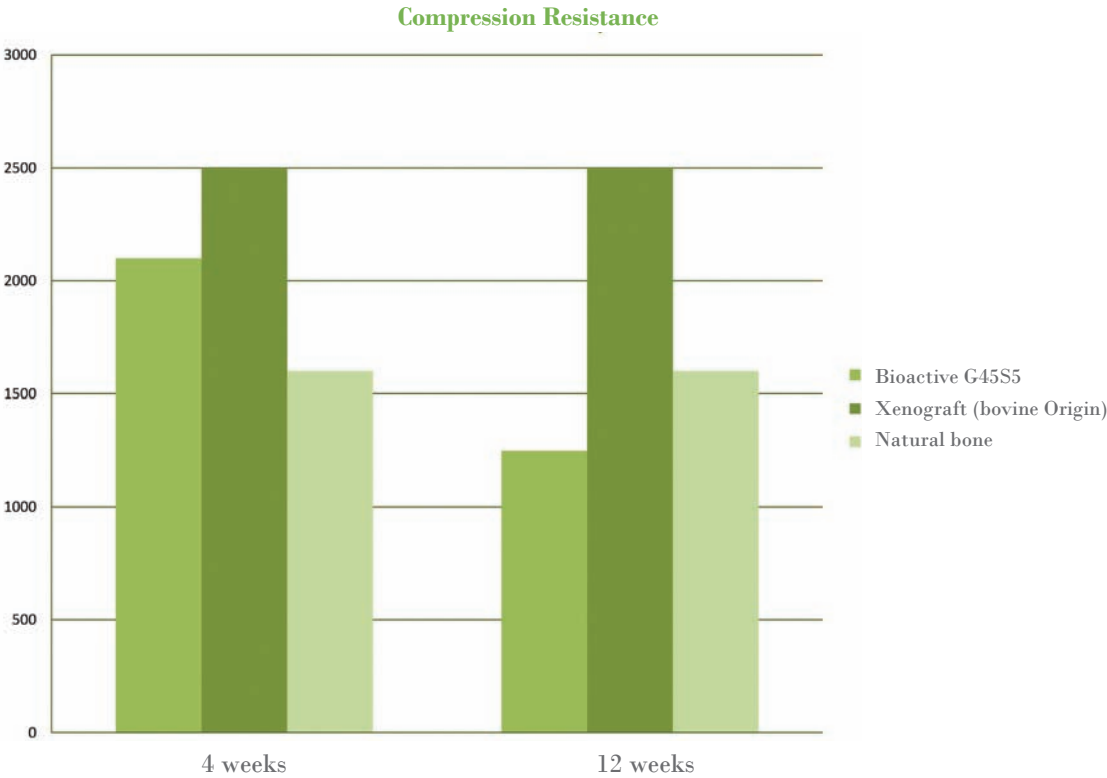


Figura 17: comparison of compression resistance of three bone substitutes. Compression resistance of Bioactive G45S5 decreased because it is replaced by new bone. Compression resistance of Bio-Oss is not modified because it is not replaced by new bone.

6.4. Efecto antibacteriano

Antibacterial activity of particulate Bioglass against supra- and subgingival bacteria.

Autores: Allan I, Newman H, Wilson M. - Publicación: Biomaterials 22 (2001) 1683-1687

The aim of this study was to determine whether these reactions exerted an antibacterial effect on a range of oral bacteria. All bacteria showed reduced viability following exposure to Bioglass® in all the media after 1h. This antibacterial effect increased after 3h. Bioglass® exerts its antibacterial effect

on certain oral bacteria, possibly by virtue of the alkaline nature of its surface reactions. This may reduce bacterial colonisation of its surface in vivo.

Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria.

Autores: Munnukka E, Lepparanta O, Korkeamäki M, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylänen H, Salonen J, Viljanen M, Eerola E. - Publicación: J Mater Sci: Mater Med (2008) 19(1):27-32

This study showed that several bioactive glasses (BAGs) have a killing effect on a large panel of clinically important aerobic bacterial species. They affected both gram positive and gram negative bacteria, although bacterial species specific variations were observed. The concentration of

BAG and the duration of the exposure affected the antibacterial effect. The antimicrobial efficacy is also highly dependent on the amount and vital state of inoculated bacteria.

Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro.

Autores: Lepparanta O, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylänen H, Salonen J, Viljanen M, Eerola E. - Publicación: J Mater Sci: Mater Med (2008) 19(2):547-51

The antibacterial effect of these materials varied between species but there was no significant difference between gram positive and gram negative species. In general, the antibacterial effects of all the BAGs tested were slower and weaker in the anaerobic than aerobic conditions.

The mechanism of the antibacterial action of BAGs is probably based on a combination of several factors, including high pH and osmotic effects caused by dissolution of the glass network and network-modifying ions.

Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses.

Autores: Zhang D, Lepparanta O, Munukka E, Ylanen H, Viljanen M, Eerola E, Hupa M, Hupa L.
Publicación: J Biomed Mater Res A. (2010) 93(2):475-83

Bioactive glasses showed strong antibacterial effects for a wide selection of aerobic bacteria (a concentration of 50mg/mL was required to generate the effects). The antibacterial effect depended on glass composition and bacterial species. The antibacterial effects correlated mainly with the pH increase in the solution and also the concentration of alkali ions. The changes in the concentrations of

Si, Ca, Mg, P and B ions did not show statistically significant influence on the antibacterial property. The higher the dissolution tendency of the glass, the higher was the increase in the local pH and concentrations of alkali ions in the solution, thus giving a better average antibacterial effect for the glass.

Factors Controlling Antibacterial Properties of Bioactive Glasses

Autores: Zhang D, Munukka E, Hupa L, Ylanen H, Viljanen M, Hupa M.
Publicación: Key Engineering Materials Vols. 330-332 (2007) 173-176

The antibacterial activity of the glasses showed good correlation with the changes of the pH values in the solution. No correlation was found between the ionic concentration and the antibacterial ability.

The results suggest that the antimicrobial effect of the glass powder against the microorganisms tested is mostly dependent on the increase of the pH.

7. Estudios in vivo

7.1. Relleno de defectos óseos periodontales

Clinical Evaluation of Bioactive Glass in the Treatment of Periodontal Osseous Defects in Humans.

Autores: Lovelace TB, Melloning JT, Meffert RM, Jones AA, Nummikoski PV, Cochran DL.
Publicación: J Periodontol (1998) 69 (9): 1027-35

The purpose of this study was to compare the use of bioactive glass to demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA) in the treatment of human periodontal osseous defects. The results indicated that probing depths were reduced by $3.07 \pm 0.80\text{mm}$ with the bioactive glass and $2.60 \pm 1.40\text{mm}$ with DFDBA. Sites grafted with bioactive glass resulted in $2.27 \pm 0.88\text{mm}$ attachment level gain, while sites grafted with DFDBA had a $1.93 \pm 1.33\text{mm}$ gain in attachment. Bioactive glass

sites displayed $0.53 \pm 0.64\text{mm}$ of crestal resorption and 2.73mm bone fill. DFDBA-grafted sites experienced $0.80 \pm 0.56\text{mm}$ of crestal resorption and 2.80mm defect fill. The use of bioactive glass resulted in 61.8% bone fill and 73.33% defect resolution. DFDBA-grafted defects showed similar results, with 62.5% bone fill and 80.87% defect resolution. Both treatments provided soft and hard tissue improvements when compared to baseline ($P \leq 0.0001$). No statistical difference was found

when comparing bioactive glass to DFDBA; however, studies with larger sample sizes may reveal true differences between the materials.

This study suggests that bioactive glass is capable of producing results in the short term (6 months) similar to that of DFDBA when used in moderate to deep intrabony periodontal defects.

Mesures (6 months)	Bioactive G45S5	Allograft
Bone defect filled (%)	61.8	62.5
Probing depths (mm)	3.07 ± 0.80	2.60 ± 1.40
Attachment level gain (mm)	2.27 ± 0.88	1.93 ± 1.33

Tabla 5: Allograft and Bioactive G45S5 Comparison.

Comparison of Bioactive Glass Synthetic Bone graft particles and Open Debridement in the Treatment of Human periodontal defects.

Autores: Froum SJ, Weinberg MA, Tarnow D. - Publicación: J Periodontol (1998) 96 (6): 698-709

The purpose of this study was to compare the repair response of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal bone defects. At the 12-month evaluation, a significantly greater mean probing depth reduction was noted in the bioactive glass group compared to the control (4.26mm

versus 3.44mm, $P=0.028$). Clinical attachment level gain was significantly improved ($P=0.0004$) in the bioactive glass sites (2.96mm) compared to the control sites (1.54mm). There was significantly less gingival recession in the bioactive glass sites (1.29mm) compared to the control sites (1.87mm). Defect fill was significantly greater in the bioactive glass

sites (3.28mm) compared to the control sites (1.45mm). Defect depth reduction was significantly greater in the bioactive glass sites (4.36mm) compared to the control sites (3.15mm).

In conclusion, bioactive glass showed significant improvement in clinical parameters compared to open flap debridement.

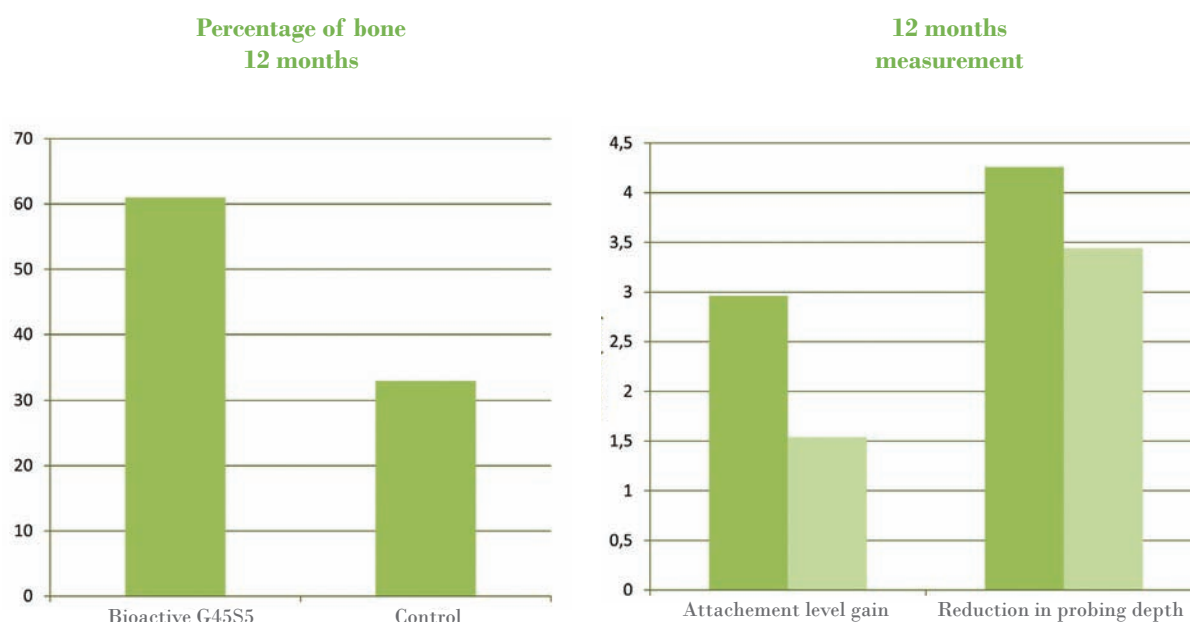


Figura 18: Bioactive G45S5 efficiency in open debridement

Bioabsorbable Membrane and Bioactive glass in the Treatment of Intrabony Defects in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis: Results of a 5-year Clinical and Radiological Study.

Autores: Mengel R, Schreiber D, Flores-de-Jacoby L. - Publicación: J Periodontol (2006) 77 (10): 1781-7

Highly significant improvements in the parameters preoperative probing depths (PD) and clinical attachment level (CAL) were recorded after 5 years with both regenerative materials (bioabsorbable membrane and a bioactive glass); radiographically,

the defects were found to be filled significantly more in the bioactive glass group.

No dependence of attachment gain was found on the tooth type, number of walls involved in the defects or intraoperative depth.

	<i>Bioactive G45S5 + Membrane</i>	<i>Bioactive G45S5</i>
Probing depths (mm)	4 ± 2.1	3.8 ± 1.9
Clinical attachment level (mm)	3.4 ± 2.3	2.8 ± 1.9
Gingival recession (mm)	0.6 ± 1.5	1 ± 1.4
Bone filling (%)	57.2 ± 33.5	50.5 ± 22.8

Tabla 6: Efficacy of Bioactive G45S5 in the treatment of bone defects

Bioactive glass and Bioabsorbable membrane with Doxycycline for Periodontal Defects.

Autores: Al-Ghamdi A, Andreana S, Ciancio S, Shilby O. - Publicación: IADR Conference (2004)

This studies purpose was to clinically compare bioactive glass synthetic bone graft particles plus bioabsorbable membrane with doxycycline (ATRISORB-D®), bioactive glass alone and open debridement in treatment of human periodontal defects.

All treatment modalities resulted in statistically significant improvements in CAL (clinical attachment level) and PD (probing depth). Statistically significantly greater amount of CAL gain and PD reduction were demonstrated in BG/BM group compared to BG group (P=0.023, P=0.011) and in BG group compared to OD group (P=0.034, P=0.03) in three and six months examinations. Change from baseline (mm.) in PD and CAL for

OD, BG, and BG/MB groups respectively were (2.88±0.41, 1.88±0.98), (3.88±0.98, 3±0.86), and (5.25±0.79, 4.25±1.1). There was no statistically significant difference in GR between the three groups (P= 0.89). Bioabsorbable membrane with doxycycline applied to bioactive glass synthetic bone graft showed statistically significant improvement in clinical parameters compared to bioactive glass alone in the treatment of human periodontal defects. Both of these procedures showed significant improvement in clinical parameters compared to open flap debridement.

Bioactive glass with or whitout membrane showed significant reduction in pocket depth and clinical attachment level.

7.2. Elevación del suelo sinusal

Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range.

Autores: Tadjoeidin ES, de Lange GL, Holzmann PJ, Kulper L, Burger EH.
Publicación: Clin Oral Implants Res (2000) 11(4):334-44

Histomorphometry showed that in grafts at control sides, trabecular bone was present after 4 months, comprising almost 41% of the tissue volume. This bone contained viable osteocytes and was of mature lamellar type and showed a mature histological appearance. Bone volume continued to increase slightly, to 42% at 5 months, 44% at 6 months and 45% at 16 months. The graft fill volume at experimental sites consisted at 4 months of 28% of compact bone and some lamellar bone, and increased to 35% at 5 months and 38% at 6 months, when mainly lamellar bone was found. At 16 months a lamellar bone volume of 45% was found. The BG particles transformed and became increasingly filled with bone tissue at 4 months. All the BG particles had disappeared by resorption at 16 months after grafting and had been replaced by bone tissue. Parameters of bone turnover (% osteoid surface, % resorption surface, mineral

apposition rate as measured by tetracycline labelling) indicated that bone remodelling was very active at both sites, over a period of more than 6 months, despite the mature histological appearance of the bone tissue.

From these histological observations, they concluded that a 1:1 mixture of autogenous bone/BG particles seemed a promising alternative to autogenous bone alone, when low amounts of bone tissue are available for sinus augmentation.

	Control Site	Bioactive G45S5
5 months	35 %	42 %
6 months	38 %	44 %
16 months	45 %	45 %

Tabla 7: Percentage of trabecular bone formed.

Evaluation of Bioactive Glass as a Bone Graft Extender in Sinus Elevation Surgeries

Autores: Shapoff C, Katta S.
Publicación: International Journal of Oral Implant and Clinical Res (2010) 1 (3):155-162

This study evaluated histologically and radiographically sinus elevation surgeries using a Bioactive glass in combination with autogenous bone (AB) or freeze dried bone (FDB). All implants were osteointegrated and successfully restored. Average bone gain at 6 months was 5.6 mm for Bioactive glass + AB and 7.4 mm for Bioactive

glass + FDB with no significant difference between either.

Bioactive glass in addition to its bone regenerative properties, displays excellent handling characteristics and with its osteostimulation properties, can be used as a bone graft extender for sinus elevation surgeries.

6 months	Evaluation of bone growth		
	Per-opérative	Post-opérative	Bone Gain
Autologous Bone + Bioactive G45S5 (mm)	6.5	12.1	5.6
Freeze Dried Bone + Bioactive G45S5 (mm)	4.5	12.0	7.5

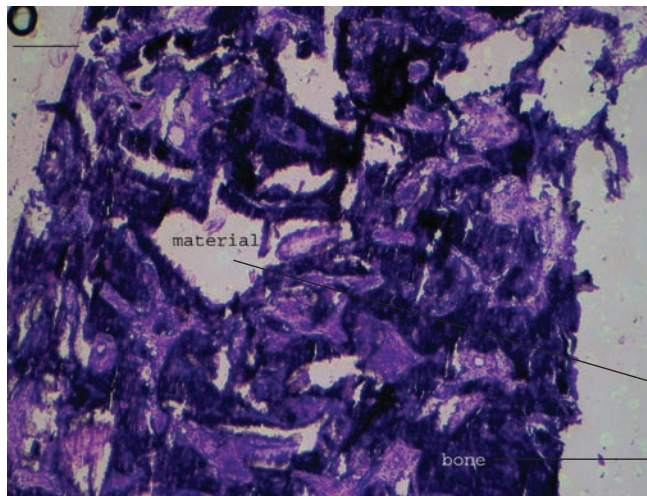
Tabla 8: Bioactive G45S5 efficiency in sinus lift elevation.

7.3. Estudio histológico

Implantation of various bone filling materials in the rabbit.

Autor: LEMI Laboratory, Technopole Bordeaux-Montesquieu - June 12th, 2009

This study was performed on rabbits and demonstrated the implantation and the efficacy of Activioss™ with the help of histological sections.

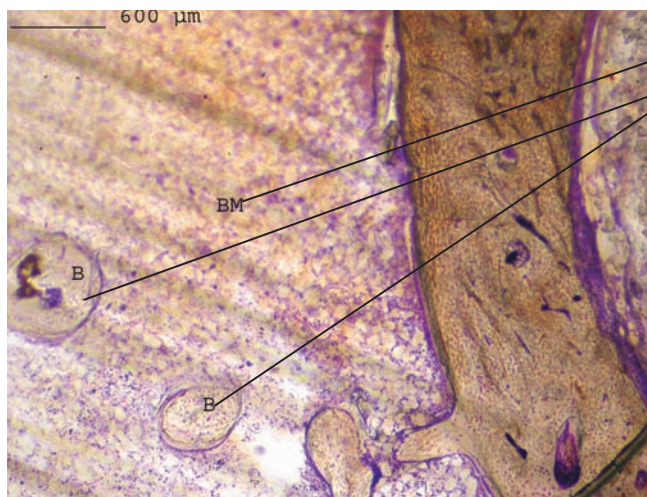


The Activioss™ granules are in particle form. One observes the presence of numerous monocytic cells in the loose connective tissue existing between the ossified areas, exclusively at the surface of the particles (dark blue). 4 weeks after the implantation, Activioss™ is present in the form of microparticles, with the presence of stem cells in the connective tissue and of ossified areas at the surface of the granules.

Residual material

Bone

Figura 19: Histological section in the implantation area of Activioss™ at 4 weeks.



Neoformed bone

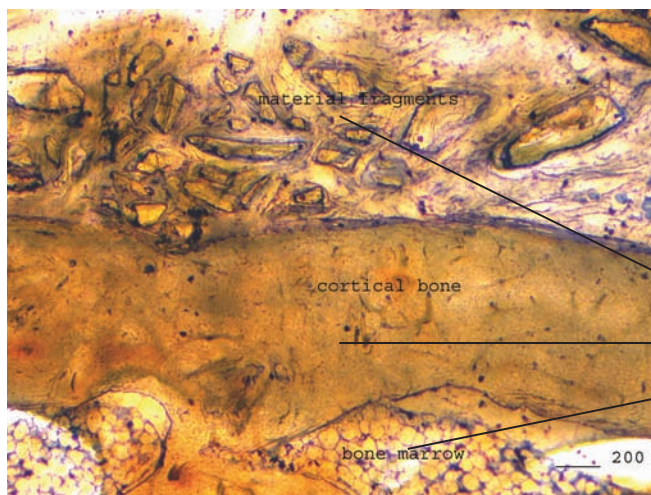
Particles of biomaterial

From a histological point of view, one observes a bioactive appearance, i.e. the area surrounding the bone defect is going through successive stages

- 1/ Invasion by monocytic cells,
- 2/ By loose connective tissue,
- 3/ Differentiation and proliferation of osteoblasts at the surface of the material,
- 4/ These stages are followed by degradation of the material taking a varying amount of time and its replacement by mature bone.

Figura 20: Histological section in the Activioss™ implantation area at 12 weeks.

At 12 weeks, the granules of Activioss™ have degraded rapidly and continue to act on the bone neoformation in the medullary cavity. The marrow has a normal appearance without residual ossification. There is a small amount of Activioss™ implant residue in granular form in very isolated areas. It is important to note that searching for small particles in the bone tissue is very difficult because they migrate.



On the exterior of the cortical bone, Activioss™ particles are still present. They are included in loose connective tissue that densifies upon contact with the particles. There are still a few trabeculae in the medullary implantation area, which seem to result from the presence of the particles.

Residual particles

Cortical bone

Bone marrow

Figura 21: Histological section in the Activioss™ implantation area at 24 weeks.

At 24 weeks, Activioss™ presents the following biological characteristics:

- Present in particle form and highly degraded,
- No reaction against a foreign body at this stage,
- Completely integrated into the bone for that which persists, in the cortical area.

The study concludes by consideration of Activioss™ as a bioactive biomaterial, involved in the ossification process. It is completely integrated into the bone at 24 weeks. In the first instance, it is colonised by the monocytic cells, then by loose connective tissue. Osteoblasts are differentiated and then proliferate at their surface from the connective tissue cells previously formed, and synthesise an immature bone matrix at their surface. At a fourth stage, the immature matrix is reshaped, replaced by a mature bone, a process during which the implant is degraded, at a speed that varies. After 24 weeks, Activioss™ was highly degraded and completely integrated into the bone; no reaction to a foreign body was visible at the implantation sites.

Clinical use of bioactive glass material in the treatment of dental osseous defects.

M.D., D.D.S. Roman Borczyk, D.D.S. Krzysztof Mackowiak
Implantology and Aesthetic Dentistry Clinic R. Borczyk, Katowice

ABSTRACT

Bone loss in the maxilla and mandible impedes implant and prosthetic treatment and has a negative influence on aesthetic of dental restorations. Nowadays dental surgeons use various materials for bone regeneration. These materials help to maintain or regenerate the shape of alveolar ridges. Bioactive glasses are the group of synthetic materials used for bone grafting and they exhibit osteoconductive and osteostimulative properties. The main advantage of bioglasses which differentiates them from natural bone substitutes is elimination of the risk of infectious diseases transmission. In present study, four cases of clinical application of bioactive glass material (Noraker) were described. The biomaterial had a high biocompatibility, in no case study foreign body reaction was observed. Safety and easy application of this biomaterial give the possibility to introduce new procedures by dentists who don't have a surgical experience.

INTRODUCTION

Bone loss is a common problem in dentistry. A bone volume decreases as a result of advanced periodontal diseases, removal of pathologic lesions surrounding tooth roots, bone loss is also a consequence of tooth extraction and is intensified by wearing a removable dentures. Changes in bone volume impede prosthetic and implant treatment. The use of bone augmentation

techniques helps to maintain initial shape and volume of alveolar ridge after teeth extractions and pathologic lesions removal. It prevents unaesthetic anatomical deformations. Bone grafting methods are also used for regeneration of ridge with deficient bone volume prior to implant, bridges or dentures placement.

MATERIALS USED FOR BONE REGENERATION

There are a few bone augmentation materials used in dentistry: an autogenous patient bone (autograft), a human tissue from bone bank (allograft), a material based on an animal bone (xenograft) and a synthetic bone substitute (alloplast).

Transplantation of autogenous bone shows the best results due to an elimination of immunological barrier. Foreign body reaction and transplant rejection does not occur when autogenous bone is used as a grafting material. This method is usually not accepted by patients because of the need for an additional surgical donor site. Other disadvantage is prolonged operative time and donor site morbidity. Insufficient volume of harvested bone constitutes a main limitation of this bone grafting method [1].

The allograft bone is obtained from approved bone banks that harvest the bone from human donors. The material is subjected to a variety of chemical and physical processes that eliminate infectious agents. However, material sterilization procedure does not eliminate in 100% the risk of viral and bacterial infections. Despite of exceedingly low risk, transmission of HIV-1 virus from allograft donor has occurred [2]. The preparation process reduces material strength and has a negative

influence on its osteogenic properties. The clinical usage of allografts is limited by high cost of the material.

The group of animal bone based materials includes deproteinized bovine bone (for example Bio-Oss Biomateriale Geistlich, Osteograf/N Dentsply Friadent) and equine bone (Bio-Gen Bioteck). These materials are characterized by high biocompatibility, their structure resembles those of human bone [3, 4]. However, the usage of animal bone based xenografts is controversial due to the risk of genetic material transmission.

Alloplastic grafts are used in dentistry as an alternative for natural bone substitute materials. The main advantage of synthetic materials is their safety in terms of infectious disease transmission and immunological aspects. The most popular synthetic materials used as a bone substitutes are hydroxyapatites (for example Osteograf/D Dentsply Friadent, Straumann Bone Ceramic Straumann, NanoBone Artoss) and bioactive glasses (BioGran Biomet, Perioglass NovaBone, Activioss and GLASSBONE Noraker). The bioactive glasses generally have a higher strength and improved mechanical properties over hydroxyapatites. Moreover, bioactive glass resorbability is better, so the material facilitates bone regeneration [5, 6].

BIOACTIVE GLASS AS A BONE GRAFT SUBSTITUTE

Bioactive glasses are a group of silicon-based bone graft materials. Their chemical composition is similar to the natural mineral composition of a bone tissue. The first bioactive glass was invented by Larry Hench in 1969. “BioGlass” (US Biomaterials) was the first material of this type used as a bone substitute in clinical applications. It was composed of silicon dioxide (SiO₂), sodium oxide (Na₂O), calcium oxide (CaO) and phosphorus pentoxide (P₂O₅) in suitable proportions. Since the “BioGlass” discovery intensive investigations have been conducted on bioactive glass composition in order to achieve optimal properties and the best bioactivity. Silicon dioxide is a main compound responsible for bioglass activity. New generations of bioactive glass compositions have additional elements incorporated in the silicate network such as potassium, magnesium, boron. It modifies physical and mechanical properties of the material [7]. The main advantage of bioactive glass is a formation of direct bond to bone tissue, without a presence of fibrous tissue. This feature differentiates bioglasses from other synthetic bone graft materials such as hydroxyapatites. [9]. Depending on bioactive glass composition it can also bond to soft tissues. When the bioactive glass is placed in contact with physiological fluids, a rapid ion exchange takes place and a hydrated silica layer is formed on the material surface. The Ca²⁺ and PO₄²⁻ ions precipitate from extracellular fluids and hydroxyapatite crystals are formed. The crystals are chemically and structurally equivalent to mineral compositions of bone. Formation of Si-rich layer which acts as a template for calcium phosphate precipitation is a crucial stage in bone bonding. A series of surface reactions, which result in the formation of hydroxyapatite rich layer, develop within minutes / a few hours after bioactive material implantation. Growth factors and macrophages are adsorbed on bioactive glass surface, and subsequently the surface is colonized by mesenchymal stem cells and also osteoprogenitor cells that proliferate and differentiate into osteoblasts [10].

Bioactive glass has osteostimulative properties. Active ions released on the glass surface act as mitogen for osteoblasts and enhance cells proliferation [11, 12, 13, 14]. Bioactive glass activates a family of genes responsible for bone formation [15, 16]. Bioactive glass is absorbed in proportion to the bone tissue regeneration. The biomaterial is resorbed during a natural bone rebuilding process controlled by osteoblasts and osteoclasts [10].

The bioactive glass bone graft substitutes are known for their high biocompatibility. The application of bioactive glass doesn't cause inflammations and foreign body reactions, what happens in the case of hydroxyapatite based materials [17] and animal biomaterials such as BioOss [18, 19]. During the ion exchange reactions that lead to hydroxyapatite formation the pH of local environment on the bioglass surface increases. This highly alkaline environment exerts antibacterial properties [20].

Over the years, a lot of clinical procedures have been conducted in order to check the relevance of using bioactive glass as a bone substitute in dental applications. In clinical trials, bioactive glass materials have been effective in a treatment of periodontal osseous defects, in maintaining an alveolar ridge shape and volume after tooth extraction, in bone ridge regeneration prior to implants placement and in augmentation of the maxillary sinus floor [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Many clinicians have found bioactive glasses to have excellent manipulative properties.

CLINICAL APPLICATIONS OF BIOACTIVE GLASS MATERIAL – DESCRIPTION OF FOUR CASE STUDIES

This study presents four examples of the biomaterial of Noraker usage in bone regeneration procedures. We paid special attention on material application technique and a degree of its biocompatibility determining the presence or absence of inflammatory reactions.

Case study 1

The 36-year-old female patient was reported to the dental clinic for implantation at the sites 14, 15. A cone-beam computed tomography examination was conducted. CBCT scans revealed the presence of residual crestal bone at 15 site. The bone width was 6 mm and its height was 4 mm (Fig. 1). The maxillary sinus lift procedure with simultaneous implants placement was planned. The sinus augmentation was performed with the use of the Activiooss biomaterial (Fig. 2). Two implants of length 11 mm were placed. After the implantation procedure a control digital X-ray photo at the site 14, 15 was taken (Fig. 3). In spite of the potential possibility to insert longer implants, 11-mm-long implants were chosen, because it was very hard for the patient to open her mouth wide enough. The healing proceeded with no pain ailments. No inflammatory response or swelling were observed.

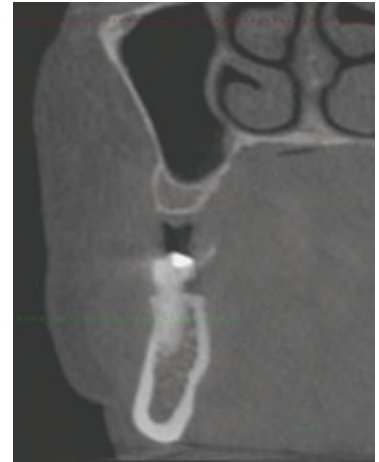


Fig. 1. CBCT scan (frontal section) at the 15 site. CBCT examination was performed before the maxillary sinus elevation procedure. The scan shows the residual crestal bone of 4 mm height.

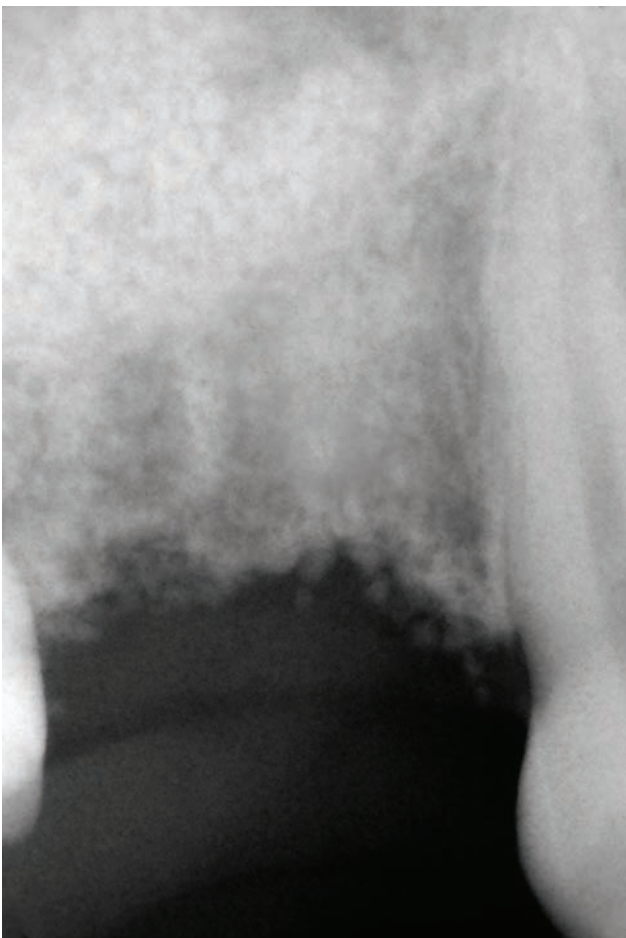


Fig. 2. Control digital X-ray intraoral photo taken after sinus floor augmentation with the use of the Activiooss biomaterial.

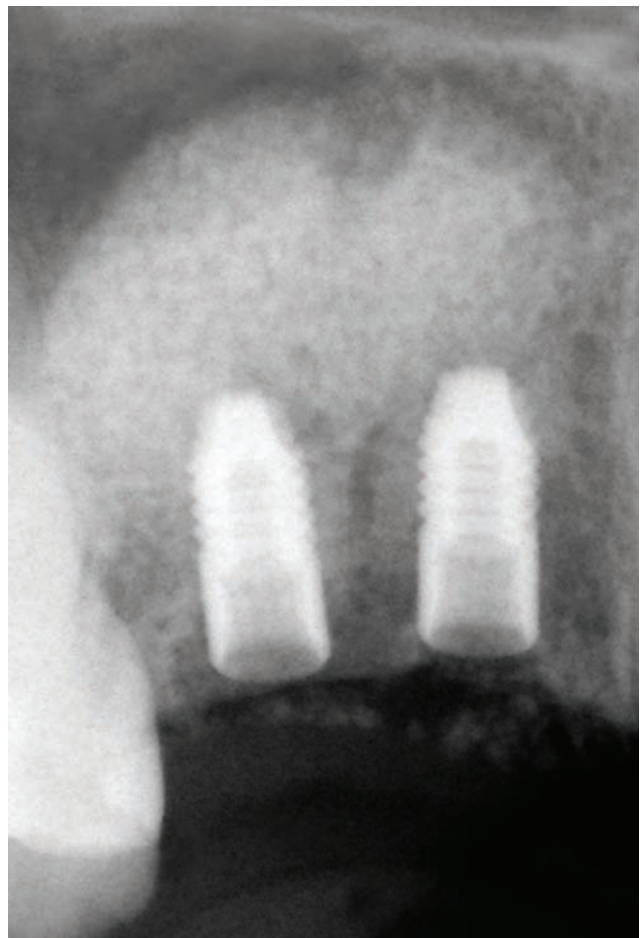


Fig. 3. Control X-ray intraoral photo taken after sinus lift procedure and simultaneous 14 and 15 implantation.

Case study 2

In the case of 46-year-old female patient tooth 41 loss has occurred. A cone-beam computed tomography examination was performed. The 3D reconstruction revealed an advanced bone loss at 41 site (Fig. 4). No inflammation was observed after tooth loss. The decision was made to perform bone reconstruction with simultaneous implant 41 placement. During the surgical procedure the Activioss material was used (Ryc. 5). The good healing was observed, with no inflammatory reaction and swelling.

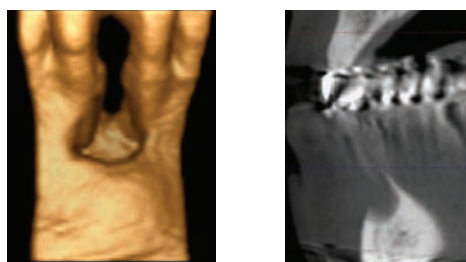


Fig. 4. From the left: sagittal CBCT projection at the 41 site. From the right: 3D projection of bone loss at the 41 site. The bone reconstruction procedure with the use of the Activioss material and simultaneous implant placement was planned.

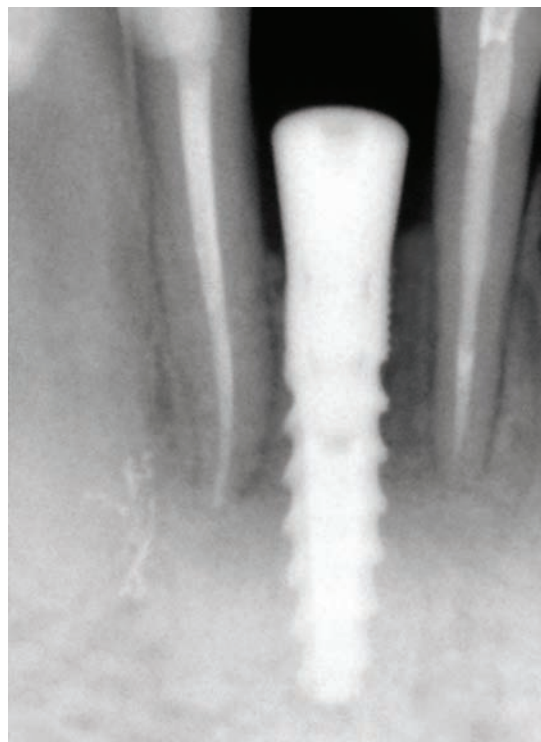


Fig. 5. Control digital X-ray intraoral photo at the site 41 taken after implant placement with simultaneous bone reconstruction using the Activioss.

Case study 3

The 49-year-old male patient was reported to the clinic with a toothache and a mobile tooth 11. The third degree of tooth mobility was reported. A digital X-ray photo was taken and it revealed an advanced vertical bone loss (Fig. 6). A root canal treatment of the tooth was conducted. The bone defect was filled with the Activioss material (Fig. 7, 8). The tooth was stabilized and the pain ailments were relieved.



Fig. 6. The tooth 11 with vertical bone loss. RVG image reveals advanced bone deterioration.

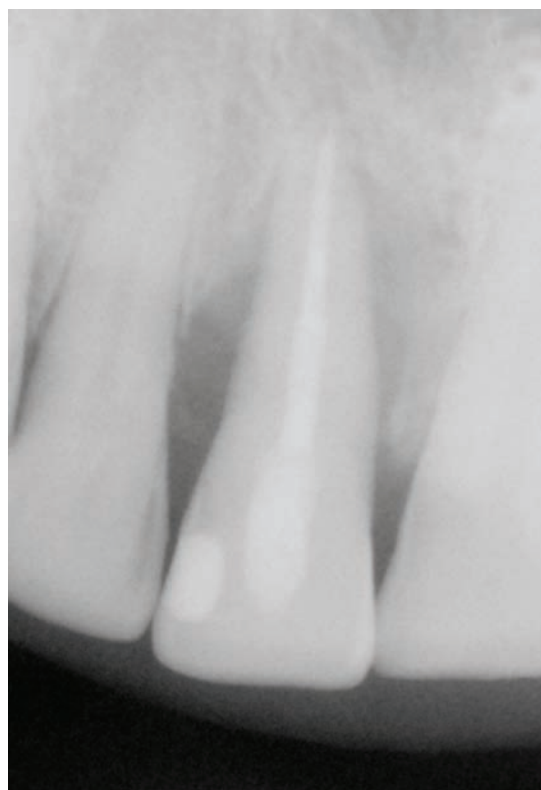


Fig. 8. Digital X-ray intraoral photo taken after the bone grafting procedure with the use of Activioss.



Fig. 7. From the left: The application of the Activioss material during bone grafting procedure at the site 11. From the right: The photo taken after the procedure completion.

Case study 4

In the case of 49-year-old patient a vertical root fracture of tooth 22 was reported. The tooth extraction was planned. Immediately after the procedure, an extraction socket was filled with the Activioss material (Fig. 9, 10). The good healing was reported with no pain ailments and swelling. At 4 weeks after insertion of the Activioss into extraction socket a control digital X-ray intraoral photo was taken (Fig. 11). No inflammation or foreign body reaction were observed.

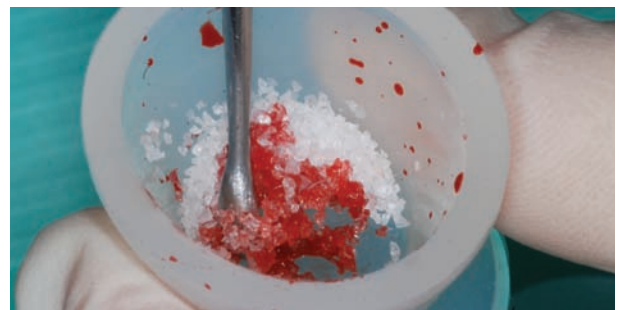


Fig. 9. Preparation of the Activioss material – mixing with blood from extraction socket.



Fig. 10. Application of the Activioss into the socket following tooth 22 extraction.



Fig. 11. Control X-ray image at the site 22 taken 4 weeks after insertion of the Activioss material into extraction socket.

DISCUSSION

Over the years, a lot of investigations have been conducted on bone substitute biomaterials. Controversies connected with animal bone based materials usage and the risk of infectious agents transmission related to allografts usage induce scientists to search for synthetic biocompatible bone substitutes. Among alloplasts currently used in dentistry for bone regeneration bioactive glasses are the most remarkable materials according to their specific properties.

In present study, the application of bioactive glass material Activioss in various dental procedures was evaluated. Four cases of clinical Activioss application were described. Material was used for augmentation of the maxillary sinus floor and for bone ridge regeneration with simultaneous implant placement. The Activioss was also used to stabilize the mobile tooth and for augmentation of extraction socket in the aesthetic zone in order to preserve alveolar ridge dimensions and form bone base for future implant-prosthetic treatment.

In this investigation good healing was observed in all individuals with an absence of any inflammatory reactions or swelling, thus suggesting that Activioss is a highly biocompatible material. Other authors have obtained similar results. Norton et al. [29] did not report any inflammatory response after bioactive glass had been inserted into extraction sockets. Low et al. [30] used bioglass material for regeneration of periodontal osseous defects in the group of 12 patients and they didn't observe any immunological reactions. However, in the case of hydroxyapatite based materials and animal bone based materials (for example BioOss) used for bone regeneration inflammations and foreign body reactions have been noted [17, 18, 19].

In present study it was noted that ease of handling was characteristic feature of the Activioss material. When material is mixed with the patient's blood it adheres to the instruments and tissues, so it stays at the destination. Immediately after implantation of the Activioss it adheres to the margin region of bone cavity what prevents material from flowing out. Additionally, the Activioss has a local haemostatic activity, what makes it easier for clinicians to fill the bone cavity with the active glass. Other authors have also found bioactive glass materials to have excellent packing and manipulative properties and haemostatic activity [31, 32]. The bioglass is easier to be placed in a defect than hydroxyapatite based materials [32], after insertion the material remains well in place. The bioactive glass particles spread throughout a bone cavity and fill the whole defect site [28, 33].

Due to an easy application of Activioss, the material can be used by dentists who don't have a surgical experience.

It gives the possibility to introduce new procedures into everyday practice and meet patients' greater demands for aesthetics of prosthetic restorations.

A lot of studies have been conducted in order to evaluate osteoconductive and osteostimulative properties of bioglass materials, their biocompatibility and clinical effectiveness. Research involving animal models have shown a rapid regeneration of bone tissue after bioglass implantation into a bone defect thus demonstrating its osteostimulative properties [34, 35]. Oonishi et al. [32] reported full restoration of bone in 2 weeks after bioglass implantation, whereas hydroxyapatite based materials required 12 weeks to produce comparable response. A new bone growth is observed in the whole volume of a defect filled with bioactive glass. Schepers et al. [9] performed a histological analysis and they observed new bone formation in the centre of a bone cavity filled with bioactive glass. The areas of regenerated bone tissue were associated with glass particles and they formed a nucleation sites for further bone repair. Good results have been also obtained in studies involving in vitro cultures of human cells and tissues. Oliva et al. [36] demonstrated that bioglass materials elicited an intensive proliferation and differentiation of human osteoblasts.

Beside studies on animal models, many investigations have been conducted in order to evaluate the effectiveness of bioactive glass materials in clinical dental practice. The majority of studies using bioactive glass have expounded its success by clinical means. Only a few histological studies evaluating regeneration rate of human bone defects implanted with bioactive glass have been conducted so far. Histological studies require an additional surgical procedure to harvest bone samples, so in some cases it is difficult to accomplish the goal. Norton et al. [29] performed a histological analysis in the group of patients who were treated with bioactive glass immediately after tooth extraction. After 3 to 11 months postsurgery the authors placed dental implants into a recent extraction sites. During implantation procedures bone samples for histological analysis were harvested. The analysis showed that the bone started to regenerate at 6 months after bioactive glass insertion. However, the rate of bone formation did not have a negative impact on the clinical outcome with respect to implant success. Good primary and secondary stability of implants were obtained regardless of the implantation time. Similar effect was observed in the case of implants placed before and after 6 months postextraction.

Many other authors have also obtained positive clinical results after bioactive glass application [28, 37]. Shepers

et al. [28] indicated that at 3 months after bioglass insertion into bone cavity the application sites were fully solidified. Radiographic analysis at 6 months post operation showed total integration of biomaterial without noticeable differences between the bone substitute material and natural bone tissue. In a trial conducted by Mazzocco et al. [25] bioactive glass was used for augmentation of maxillary sinus floor with simultaneous implant placement. Control CT scans taken at 9-12 months postoperatively showed the presence of dense, mineralized bone surrounding the implants. The newly formed tissue was undistinguishable from natural patients' bone. Remnants of bioglass particles were well integrated with new bone tissue. Bone regeneration was observed in the whole volume of the bone defect.

Zamet et al. [27] used bioactive glass as a grafting material in a treatment of periodontal intrabony defects. They observed a significant bone growth after bioglass implantation as opposed to the group of patients treated with open debridement only. Digital radiographs were taken for densitometric analysis and obtained data showed an increase in radiographic density and volume between the defects treated with the bioglass when compared to those treated with surgical debridement. Similar clinical results have been reported by other authors who have used bioactive glass materials in periodontal osseous defects treatment [30, 23, 38, 39]. In present study the use of the ActivioSS allowed to stabilize tooth 11, which had been mobile as a result of vertical bone loss. Our results indicate that the material can be effective in treatment of advanced periodontal intrabony defects.

Camargo et al. [40] used bioactive glass to graft extraction sockets and they reported that the material is of some benefit in preserving alveolar ridge shape and volume after tooth extraction. Better healing of extraction sockets after bioactive glass implantation

was also observed by Froum et al. [24]. In their clinical investigation bioactive glass had a positive influence on socket healing at 6 to 8 months postextraction, bone regeneration was better in comparison with control group and allograft. In present study the ActivioSS material was implanted into the socket following tooth 22 extraction. The procedure helped to maintain alveolar ridge dimensions thus ensuring good aesthetic effect of future implant-prosthetic treatment.

CONCLUSION

Bioactive glass materials can be widely used with success in the reconstruction of the maxillary and mandibular bone defects. The ACTIVIOSS bone substitute described in the present study showed a high biocompatibility, it was well tolerated by human body and didn't induce any immunological and inflammatory reactions. The material was very easy to handle, its application require neither atypical instruments nor additional surgical techniques. The ACTIVIOSS has a local haemostatic activity, what facilitates its insertion into bone cavity.

The material can be used by every dentist during standard dental procedures. The ACTIVIOSS creates a scaffold for bone regeneration, it allows to maintain the initial bone volume and shape and prevents tissues collapsing at the bone loss sites. The application of the ACTIVIOSS helps to regenerate the alveolar bone ridge prior to implant placement and provides good aesthetic results of prosthetic restorations, what matches greater and greater aesthetic requirements of dental patients.

REFERENCES

1. Marczyńska-Stolarek M. i in. 2003. Materiały i metody stosowane w stomatologii w procesach regeneracji kości – przegląd piśmiennictwa. *Magazyn Stomatologiczny* 12: 26-29.
2. Simonds R.J. I in. 1992. Transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *The New England Journal of Medicine* 326, 11: 726-732.
3. Puchała P. i in. 2008. Przegląd biomateriałów na podstawie piśmiennictwa. *Twój Przegląd Stomatologiczny* 10: 28-36.
4. Staroń K. 2005. Materiały wykorzystywane do augmentacji poziomej i pionowej wyrostka żębodołowego na potrzeby implantologii – przegląd piśmiennictwa. *Poradnik Stomatologiczny* 5: 20-24.
5. Moore W.R. i in. 2001. Synthetic Bone Graft Substitutes. *ANZ J. Surg.* 7: 354-361.
6. Oonishi H. i in. 1997. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin. Orthop.* 334: 316-325.
7. Gerhardt L.C. i in. 2010. Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Materials* 3: 3867-3910.
8. Macedo N.L. 2004. Bone Defect Regeneration With Bioactive Glass Implantation In Rats. *J Appl Oral Sci* 12(2):137-43.
9. Schepers E. 1991. Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions: *Journal of Oral Rehabilitation* 18: 439-452.
10. Välimäki V.V. i in. 2006. Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. *Scandinavian Journal of Surgery* 95: 95-102.
11. Jun-Ying Sun i in. 2007. The effect of the ionic products of Bioglass dissolution on human osteoblasts growth cycle in vitro. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 1, 4: 281-286.
12. Vrouwenvelder W. C. A. i in. 1993. Histological and biochemical evaluation of osteoblasts cultured on bioactive glass, hydroxylapatite, titanium alloy, and, stainless steel: *Journal of Biomedical Materials Research* 27: 465-475.
13. Oliva A. i in. 1998. Behaviour of human osteoblasts cultured on bioactive glass coatings: *Biomaterials* 19: 1019-1025.
14. Hattar S. i in. 2005. Potential of biomimetic surfaces to promote in vitro osteoblast-like cell differentiation. *Biomaterials* 26,8: 839-848.
15. Annalisa P. i in. 2008. Anorganic bovine bone and silicate-based synthetic bone activate different microRNAs. *Journal of Oral Science* 50, 3: 301-307.
16. Sollazzo V. i in. 2010. PerioGlas Acts on Human Stem Cells Isolated from Peripheral Blood, *Dental Research Journal* 7, 1: 28-34.
17. Salata L.A. i in. 1998. Bone healing following the use of hydroxyapatite or ionomeric bone substitutes alone or combined with a guided bone regeneration technique: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13, 1: 44-51.
18. Bannister S.R. i in. 2008. Foreign Body Reaction to Anorganic Bovine Bone and Autogenous Bone With Platelet-Rich Plasma in Guided Bone Regeneration. *Journal of Periodontology* 79, 6: 1116-1120.
19. Pinholt E.M. i in. 1991. Alveolar ridge augmentation in rats by Bio-Oss. *Scand J Dent Res.* 99:154-161.
20. Allan I. i in. 2001. Antibacterial activity of particulate Bioglass against supra- and subgingival bacteria. *Biomaterials* 22: 1683-1687.
21. Barbe G. i in. 2000. Healing of human intrabony defects following treatment with a bioactive glass. A Controlled trail. *Journal of Clinical Periodontology* 17: 30.
22. Camargo P.M. I in. 2000. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90, 5: 581-586.
23. Froum S.J. i in. 1998. Comparison of Bioactive glass synthetic bonegraft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects: A clinical study. *Journal of Periodontol* 69:698-709.
24. Froum S. i in. 2002. Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze dried bone allograft: a pilot study. *J Periodontol* 73: 94-102.

-
25. Mazzocco C. i in. 2001. Maxillary sinus floor augmentation using bioactive granules and autogenous bone with simultaneous implant placement. *Clinical Oral Implants Research* 12: 270.
26. Shapoff C.A. i in. 1997. Clinical use of a bioactive glass particulate in the treatment of human osseous defects. *Compend Contin Educ Dent*. 18:352-358.
27. Zamet J.S. i in. 1997. Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology* 24: 410-418.
28. Schepers E. i in. 1993. Bioactive glass particles of narrow size range: A new material for the repair of bone defects. *Implant Dent* 2: 151-156.
29. Norton M.R. i in. 2002. Dental Implants Placed in Extraction Sites Implanted with Bioactive Glass: Human Histology and Clinical Outcome. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 17, 2: 249-257.
30. Low S.B. i in. 1997. An evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 17:359-361.
31. Wilson J. i in. 1992. Bioactive ceramics for periodontal treatment: Comparative studies in the Patas monkey. *J Appl Biomater* 3: 123-129.
32. Oonishi H. i in. 1997. Particulate Bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop Rel Res* 334: 316-325.
33. Fetner A.E. i in. 1994. Periodontal repair using PerioGlas in nonhuman primates: clinical and histologic observations. *Compendium*. 15, 7: 932, 935-938.
34. Johnson M. i in. 1997. Regeneration of periimplant defects using Perioglas: A pilot study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12: 835-839.
35. Schepers E.J.G. i in. 1997. Bioactive glass particles of narrow size range for the treatment of oral bone defects: A 1-24 month experiment with several materials and particle sizes and size ranges. *J Oral Rehabil* 24: 171-181.
36. Oliva A. i in. 1998. Behaviour of human osteoblasts cultured on bioactive glass coatings. *Biomaterials* 19: 1019-1025.
37. Nevins M.L. i in. 2000. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects: *Int J Periodontics Restorative Dent*. 20, 5: 458-467.
38. Han J. i in. 2002. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal intrabony defects: *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 37, 3:225-227.
39. Park J.S. i in. 2001. Effects of pretreatment clinical parameters on bioactive glass implantation in intrabony periodontal defects. *J Periodontol* 72:730-740.
40. Camargo P.M. i in. 2000. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90, 5: 581-586.

9. Preguntas más frecuentes

¿Por qué recurrir a sustitutos óseos cuando el hueso autógeno está disponible «in situ», en la cavidad bucal ?

La extracción de hueso autógeno requiere técnicas complejas en las que las cantidades extraídas son limitadas o inadecuadas para las necesidades de la intervención quirúrgica. Además, el paciente suele sentir dolor en el sitio de la extracción más de 6 meses después de

la operación. Por otra parte, la existencia de dos puntos de acceso quirúrgico aumenta el riesgo de infección. Los sustitutos óseos son una alternativa que permite evitar estos riesgos.

¿Cuáles son las familias de sustitutos óseos?

Los biomateriales para la sustitución ósea se agrupan en tres grandes familias: los injertos alógenos (de origen humano), los xenoinjertos y los sustitutos sintéticos. Todas estas categorías se dividen en subfamilias en función del tratamiento recibido, su origen o su composición (véase la figura 6).

Aloinjerto, injerto óseo al que se han extraído las proteínas o los minerales, según el tratamiento recibido:

- Aloinjerto óseo desmineralizado y liofilizado (DFDBA, Demineralized Freeze Dried Bone Allograft)
- Aloinjerto óseo liofilizado (FDBA, Freeze Dried Bone Allograft)
- Matriz ósea desmineralizada (MOD)

Xenoinjerto, injerto óseo sin proteínas, de origen:

- Animal (porcino, bovino, equino o coralino)
- Vegetal (algas marinas)

Sintético, según su composición:

- Fosfato de calcio (hidroxiapatita [HA], fosfato tricálcico [β -TCP] o bifásico [HA + β -TCP])
- Sulfato de Calcio (CaSO_4)
- Polímeros (PLLA, PDLA, PGA)
- Vidrios bioactivos (bioactivo G45S5, S53P4)

¿Cuáles son las ventajas de Activioss™ en comparación con otros sustitutos sintéticos (hidroxiapatita, β -TCP, BCP...)?

Los sustitutos óseos sintéticos son inertes, capaces únicamente de albergar el crecimiento del hueso en su estructura porosa (véase la tabla 9: Matriz comparativa). La principal diferencia radica en la bioactividad de Activioss™, que permite tanto la creación de una capa mineral que servirá de anclaje para el tejido del huésped (osteointegración) como la osteoestimulación de la remodelación ósea natural gracias a los iones que desprende. Esta bioactividad depende directamente de la composición del biomaterial y del contenido óptimo de silicio, que debe estar entre el 40 y el 60 %.

Vrouwenvelder et ál. demostraron que los osteoblastos se dividen más rápido en un sustrato de bioactivo G45S5 que en un sustrato de hidroxiapatita.

Tsigkou et ál. (40) evaluaron el efecto de un medio de cultivo que contenía bioactivo G45S5 sobre los osteoblastos. Parece ser que los productos de disolución del bioactivo G45S5 crean un entorno extracelular capaz de fomentar la expresión del fenotipo de los osteoblastos y, posteriormente, el asentamiento y la mineralización in vitro de la matriz extracelular.

Mediante el cultivo de osteoblastos humanos en diferentes sustratos (bioactivo G45S5 y sustrato de control de plástico inerte), Xynos et ál. (18) demostraron que el bioactivo G45S5 tiene la capacidad de estimular el ciclo celular y de promover la diferenciación de los osteoblastos.

Además, Activioss™, gracias a la liberación de iones minerales, posee actividad antibacteriana, antiinflamatoria y cicatrizante, lo que representa un valor de seguridad añadido tanto para el paciente como para el cirujano.

¿Cuáles son las ventajas de Activioss™ en comparación con los xenoinjertos (biomateriales de origen animal, p. ej., xenoinjertos de origen bovino)?

Los xenoinjertos son productos de origen animal o vegetal que se han sometido a un tratamiento de eliminación de lípidos y proteínas, lo que permite retirar la matriz orgánica dejando solo la matriz mineral inerte. El producto resultante no es soluble en los líquidos biológicos, por lo que se reabsorberá muy lentamente (véase la tabla 9: Matriz comparativa).

Existe igualmente el riesgo de infección causada por priones, que no se pueden eliminar durante la fase de esterilización, y el riesgo de inflamación causada por los

residuos de las proteínas.

Activioss™ es un sustituto sintético, por tanto seguro al 100 %. Debido a su carácter hidrófilo, tiene la capacidad de disolverse en los líquidos biológicos para estimular la regeneración ósea.

Además, Activioss™, gracias a la liberación de iones minerales, posee actividad antibacteriana, antiinflamatoria y cicatrizante, lo que representa un valor de seguridad añadido tanto para el paciente como para el cirujano.

¿Cuáles son las ventajas de Activioss™ en relación con la matriz ósea desmineralizada (MOD)?

Las MOD son aloinjertos de los cuales se ha eliminado la parte mineral con un tratamiento específico para dejar únicamente la parte orgánica. Se componen de una matriz de colágeno que contiene factores de crecimiento en una cantidad limitada.

La principal diferencia radica en la bioactividad de Activioss™, que permite tanto la creación de una capa mineral que servirá de anclaje para el tejido del huésped (osteointegración) como la osteoestimulación

de la remodelación ósea natural gracias a los iones que desprende. Esta bioactividad depende directamente de la composición del biomaterial y del contenido óptimo de silicio, que debe estar entre el 40 y el 60 %.

Además, Activioss™, gracias a la liberación de iones minerales, posee actividad antibacteriana, antiinflamatoria y cicatrizante, lo que representa un valor de seguridad añadido tanto para el paciente como para el cirujano.

¿Se pueden utilizar todos estos sustitutos óseos sin riesgos?

Todos los productos para la sustitución ósea han obtenido una autorización de comercialización (marcado CE, FDA, etc.) y están sujetos a farmacovigilancia. Son, por lo tanto, productos bien controlados a lo largo de toda la cadena de producción y hasta su implantación. El uso de estos biomateriales no excluye el peligro terapéutico, que puede estar directamente relacionado con el origen del sustituto óseo. Si existe infección local, se tratará el sitio quirúrgico con un antibiótico prescrito por el cirujano. Esta rara complicación impone al cirujano el deber imperativo y sistemático de informar al paciente de las características del biomaterial utilizado. Deberá explicarle claramente los beneficios y riesgos del

sustituto, pudiendo acompañar esta información de una hoja informativa sobre el mismo.

Por lo tanto, Activioss™ es un sustituto sintético seguro al 100 %, compuesto de sales minerales presentes naturalmente en el cuerpo humano, que se degradarán por disolución y de forma natural.

Además, Activioss™, gracias a la liberación de iones minerales, posee actividad antibacteriana, antiinflamatoria y cicatrizante, lo que representa un valor de seguridad añadido tanto para el paciente como para el cirujano.

¿Qué quiere decir con bioactividad y osteoestimulación?

Activioss™ es bioactivo porque contiene un índice óptimo de silicio, principal responsable del reclutamiento y la estimulación de los osteoblastos, que debe estar entre el 40 y el 60 %. La bioactividad es un proceso que consta de dos fases: el anclaje biológico mediante la formación de una capa mineral de fosfato de calcio y la osteoestimulación, que permite el reclutamiento de los osteoblastos.

Una vez que se ha implantado el material en el cuerpo humano, se producen interacciones entre los iones

liberados y los líquidos biológicos. Estos intercambios iónicos permitirán la formación de una capa mineral cargada de silicio, que actúa como verdadero anclaje biológico. El aumento de la concentración de iones de silicio y de fósforo en la capa mineral provoca la activación genética de la regeneración ósea. Estos iones estimulan el reclutamiento de células indiferenciadas, su diferenciación en osteoblastos y su proliferación dentro del defecto.

¿La naturaleza antibacteriana de Activioss™ permite prescindir de los antibióticos?

El efecto antibacteriano de Activioss™ es solo local y no sustituye al tratamiento pre o posoperatorio seleccionado por el cirujano. Esta propiedad solo proporciona seguridad adicional al cirujano en el contexto del procedimiento quirúrgico.

¿Para qué indicaciones se puede utilizar Activioss™?

Dada la bioactividad de Activioss™, este se puede utilizar en todas las indicaciones de la regeneración ósea:

- Aumento de la cresta ósea (cirugía antes y durante la colocación del implante).
- Engrosamiento del suelo sinusal (elevación del seno maxilar —Sinus Lift o técnica de Summers).
- Lesiones periodontales intraóseas.
- Relleno de lesiones óseas como quistes o granulomas dentales.
- Mantenimiento del volumen en el sitio de la extracción.

No se recomienda el uso de Activioss™ en aplicaciones de carga inmediata. Es preferible esperar a que se produzca una regeneración ósea mayoritaria en el defecto óseo antes de someter la zona a carga mecánica.

¿Qué precauciones prácticas hay que tomar al aplicar biomateriales?

Las instrucciones de uso recomiendan humedecer el producto con una solución salina, sangre, PRF o hueso autógeno. Debe aplicarse ligeramente en exceso en el defecto óseo después de raspar las paredes óseas del defecto para facilitar la vascularización.

¿Cuánto tiempo hay que esperar después de usar Activioss™ para colocar el implante?

Es necesario esperar a que el hueso se haya regenerado lo suficiente antes de colocar el implante dental. Esta regeneración dependerá del tamaño del defecto óseo. Si se trata de un defecto óseo pequeño, se podrá esperar a colocar el implante en unos 3 meses. En el caso de defectos más grandes, el plazo puede variar entre 4 y 6 meses.

¿Cuáles son las contraindicaciones locales del uso de sustitutos óseos?

Activioss™ está contraindicado en los casos siguientes:

- Infecciones agudas y crónicas del sitio quirúrgico
- Enfermedades metabólicas (diabetes, hiperparatiroidismo, osteomalacia...)
- Infecciones renales y hepáticas graves
- Enfermedades o afecciones preexistentes que puedan interferir en la correcta cicatrización de los tejidos o el hueso.

10. Conclusión

Activioss™ es una cerámica bioactiva G45S5 formada por óxido de silicio, sodio, calcio y fósforo. Todos estos elementos están presentes de forma natural en el cuerpo y son actores fundamentales en el proceso de la osteogénesis.

- Si: esencial para los procesos metabólicos, la formación y calcificación de la capa mineral rica en silicio. También estimula la formación de colágeno de tipo I y la diferenciación osteoblástica.
- P: estimula la expresión de la matriz proteica, un regulador de la formación de hueso.
- Ca: promueve la proliferación de osteoblastos, la diferenciación y la mineralización de la matriz extracelular mediante la activación de los receptores de las células osteoblásticas y el aumento de la expresión de los factores de crecimiento naturales.

La liberación de iones durante la biorreabsorción confiere a Activioss™ la capacidad de activar los actores responsables de la osteosíntesis (osteoblastos y factores de crecimiento) y sus propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y la cicatrizantes.

Su biorreabsorción es proporcional a la regeneración ósea que induce. Todo ello le convierte en una elección excelente para el relleno de defectos óseos.

Activioss™ es un sustituto óseo innovador y bioactivo que forma parte de la última generación de biomateriales. Presenta numerosas ventajas.

NORAKER
13, avenue Albert Einstein
69100 Villeurbanne - France

Versión del: 1402-ACT043-1.0
Febrero 2014

Características de los productos	Autoinjertos	Alloinjertos		Xenoinjertos	Productos sintéticos			
					Hydroxyapatite (HAp)	Tri-calcium Phosphate β (β TCP)	Biphasic ceramics	Polymers
Composición y origen	Hueso del paciente ósea	Matriz Desmineralizada (MOD)	Derivados de la parte mineral del hueso humano (de un donante vivo o un cadáver)	Derivados de la parte mineral de huesos de animales (bovino, porcino o equino), alga marina o de la parte mineral de los corales	Cerámica fosfocálica sintética: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Cerámica fosfocálica sintética: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Proporciones diversas hidroxiapatita + fosfato tricálcico β	Compuestos de polímeros (PLA-co-PGA)
Antibacteriano	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Efecto antiinflamatorio	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Efecto cicatrizante	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Osteoestimulación	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Bioactividad	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Hidrofilia, cohesión Facilidad de uso	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓
Biorreabsorbible	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓
Sin riesgo de transmisión de agentes patógenos	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓
Osteoconducción	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Biocompatibilidad	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Disponibilidad	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Bibliografía

1. El-Meliegy, E. and Van Noort, R. *Glasses and Glass Ceramics for Medical Applications*. s.l.: Springer, 2012.
2. Colat-Parros, J. and Jordana, F. Les substituts osseux. 2009-2010.
3. Ripamonti, U. Tissue engineering of bone by novel substrata instructing gene expression during de novo bone formation. *Science in Africa*. 2002.
4. Stocum, D.L. *Regenerative Biology and Medicine*. 2. s.l.: Elsevier Inc., 2006.
5. Agrawal, C.M. and Ray, R.B. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2001, Vol. 55, pp. 141-150.
6. Daar, A.S. and Greenwood, H.L. A proposed definition of regenerative medicine. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd., 2007, Vol. 1, pp. 179-84.
7. Devulder, A. *Approche micromécanique du remodelage osseux*. Paris: s.n., 2009.
8. Hoppe, A., Nusret, S.G. and Boccaccini, A.R. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. Elsevier, 2011, Vol. 32, pp. 2757-2774.
9. Reffitt, D.M. and al., Orthosilicic acid stimulates collagen type I synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*. 2003, Vol. 32, 2, pp. 127-35.
10. Damen, J.J.M. and al., Silica-induced precipitation of calcium phosphate in the presence of inhibitors of hydroxyapatite formation. *J Dent Res*. 1992, Vol. 71, 3, pp. 453-7.
11. Carlisle, E. Silicon: a requirement in bone formation independent of vitamin D1. *Calcif Tissue Int*. 1981, Vol. 33, 1, pp. 27-34.
12. Carlisle, E.M. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science*. 1970, Vol. 167, 3916, pp. 279-80.
13. Jugdaohsingh, R. and al., Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the framingham offspring cohort. *J Bone Miner Res*. 2004, Vol. 19, 2, pp. 297-307.
14. Maeno, S. and al., The effect of calcium ion concentration on osteoblast viability, proliferation and differentiation in monolayer and 3D culture. *Biomaterials*. 2005, Vol. 26, 23, pp. 4847-55.
15. Marie, P.J. The calcium-sensing receptor in bone cells: a potential therapeutic target in osteoporosis. *Bone*. 2010, Vol. 46, 3, pp. 571-6.
16. Valerio, P. and al., Effects of extracellular calcium concentration on the glutamate release by bioactive glass (BG60S) pre-incubated osteoblasts. *Biomed Mater*. 2009, Vol. 4.
17. Julien, M. and al. Phosphate-dependent regulation of MGP in osteoblasts: role of ERK1/2 and Fra-1. *J Bone Miner Res*. 2009, Vol. 24, 11, pp. 1856-68.
18. Xynos, I.D. and al. Bioglass 45S5 stimulates osteoblasts turnover and enhances bone formation in vitro: implications and applications for bone tissue engineering. *Calcif Tissue Int*. Springer, 2000, Vol. 67, pp. 321-9.
19. *Bone Augmentation Using Bioglass® Particulates in Dogs: Pilot Study*. In Yamamuro, T., Kokubo, T., Nakamura, T. (eds). *Bioceramics 5*. Kyoto, Kobonshi Kankokai 139-146. Wilson, J. and al. Kyoto: s.n., 1992.
20. Hench, L.L. The story of Bioglass. *J Mater Sci: Mater Med*. Springer Science, 2006, Vol. 17, pp. 967-978.
21. Oonishi, H. and al. Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of Bioglass, A-W glass ceramic and hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res*. John Wiley & Sons, Inc., 2000, Vol. 51.
22. Hench, L.L. Bioceramics. *J Americ Ceram Society*. P.W. Brown, 1998, Vol. 81, 7, pp. 1705-28.
23. Allan, I., Newman, H. and Wilson, M. Antibacterial activity of particulate Bioglass against supra- and subgingival bacteria. *Biomaterials*. Elsevier, 2001, Vol. 22, pp. 1683-1687.
24. Eberhard, J. and al. The effect of the topical administration of bioactive glass on inflammatory markers of human experimental gingivitis. *Biomaterials*. Elsevier, 2005, Vol. 26, pp. 1545-51.
25. Manukka, A. and al. Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. *J Mater Sci: Mater Med*. Springer Science, 2008, Vol. 19.
26. Leppäranta, O. and al. Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro. *J Mater Sci: Mater Med*. Springer Science, 2007, Vol. 19.
27. Zhang, D. and al. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *J Biomed Mater Res*. Wiley Periodicals, Inc., 2009, Vol. 93A.

-
28. —. Factors controlling antibacterial properties of bioactive glasses. *Key Engineering Materials*. 2007, Vols. 330-332, pp. 173-6.
29. Rectenwald, J.E. and al. Bioglass attenuates a proinflammatory response in mouse peritoneal endotoxycosis. *Shock*. 2002, Vol. 17, pp. 135-8.
30. Bosetti, M., Hench, L. and Cannas, M. Interaction of bioactive glasses with peritoneal macrophages and monocytes in vitro. *J. Biomed. Mater. Res.* John Wiley & Sons, Inc., 2002, Vol. 60, pp. 79-85.
31. Rahaman, M.N. and al. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomater.* 2011, Vol. 6, 7, pp. 2355-73.
32. Lin, C. and al. Healing effect of bioactive glass ointment on full-thickness skin wounds. *Biomed Mater.* IOP Publishing Ltd, 2012, Vol. 7.
33. Jell, G. and al. Gene activation by bioactive glasses. *J Mater Sci: Mater Med.* Springer Science, 2006, Vol. 17, pp. 997-1002.
34. Virolainen, P. and al. Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone graft in augmentation of bone defect healing. *J Biomed Mater Res.* John Wiley & Sons, Inc., 1997, Vol. 35, 1, pp. 9-17.
35. Cao, W. and Hench, L.L. Bioactive materials. *Ceramincs International*. Elsevier Science, 1996, Vol. 22, pp. 493-507.
36. Jones, J.R. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta Biomaterialia*. Elsevier, 2013, Vol. 9, pp. 4457-4486.
37. Gentleman, E. and Polak, J.M. Historic and current strategies in bone tissue engineering: do we have a hope in Hench? *Mater Med.* Springer Science, 2006, Vol. 17, pp. 1029-1035.
38. Xynos, I.D. and al. Ionic products of bioactive glass dissolution increase proliferation of human osteoblasts and induce insulin-like growth factor II mRNA expression and protein synthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000, Vol. 276, 2, pp. 461-5.
39. Hench, L.L. Genetic design of bioactive glass. *Journal of the European Ceramic Society*. Elsevier, 2009, Vol. 29, pp. 1257-1265.
40. Tsigkou, O. and al. Differentiation of fetal osteoblasts and formation of mineralized bone nodules by 45S5 Bioglass conditioned medium in the absence of osteogenic supplements. *Biomaterials*. Elsevier, 2009, Vol. 30, pp. 3542-50.

Activioss™, biomaterial de sustitución ósea, es un dispositivo médico de clase III, fabricado por NORAKER SAS cuya evaluación de conformidad ha sido realizada por el G-MED (0459). Activioss™ ha sido diseñado para el relleno de defectos óseos. Las compañías de seguros sanitarios no ofrecen ningún reembolso por Activioss™ cuando se utiliza para indicaciones dentales. Lea atentamente las instrucciones de uso suministradas con el producto para obtener información completa sobre las indicaciones, contraindicaciones, advertencias, precauciones de empleo y efectos adversos.

Este documento contiene numerosos datos científicos internos y externos. Este dossier científico y clínico se ha redactado para el uso exclusivo de NORAKER y de sus socios con el permiso de NORAKER. No está previsto su uso de ningún otro modo.

Estamos convencidos de que la información mencionada es actual y exacta, sin embargo, no podemos garantizar su fiabilidad, exactitud y precisión. La información se proporciona tal y como nos ha sido transmitida, y sin ninguna garantía explícita, por lo que no podemos hacernos responsables por el uso o recurso a ninguna información, incluso si se indica lo contrario. Usted es responsable del uso de la información y los datos.

Toda la información se le ha proporcionado de forma gratuita y en ningún caso podemos, nosotros ni ninguna persona o empresa asociada, ser considerados responsables de ninguna incidencia directa o indirecta causada por un uso distinto a los indicados en este documento.

NORAKER

INNOVATIVE BIOMATERIALS

13 Av. Albert Einstein
69100 Villeurbanne
France

Tél : +33 (0)4 78 93 30 92
Fax : +33 (0)4 72 35 94 37
contact@noraker.com
www.noraker.com

www.activioss.com

