



Corso Luigi Einaudi, 55 - Torino

**Appunti universitari**

**Tesi di laurea**

**Cartoleria e cancelleria**

**Stampa file e fotocopie**

**Print on demand**

**Rilegature**

NUMERO: 1851A -

ANNO: 2016

# **A P P U N T I**

STUDENTE: Tortorici

MATERIA: Biomateriali - Prof. Verne

Il presente lavoro nasce dall'impegno dell'autore ed è distribuito in accordo con il Centro Appunti.

Tutti i diritti sono riservati. È vietata qualsiasi riproduzione, copia totale o parziale, dei contenuti inseriti nel presente volume, ivi inclusa la memorizzazione, rielaborazione, diffusione o distribuzione dei contenuti stessi mediante qualunque supporto magnetico o cartaceo, piattaforma tecnologica o rete telematica, senza previa autorizzazione scritta dell'autore.

ATTENZIONE: QUESTI APPUNTI SONO FATTI DA STUDENTIE NON SONO STATI VISIONATI DAL DOCENTE.  
IL NOME DEL PROFESSORE, SERVE SOLO PER IDENTIFICARE IL CORSO.

# BIOMATERIALI

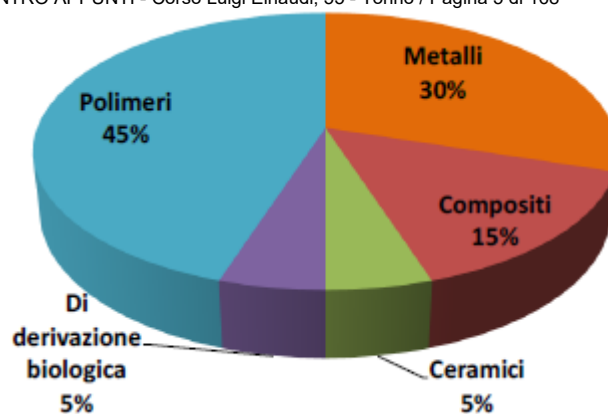
Lezioni: Enrica Vernè

## INDICE

Proprietà biologiche.....	2
Applicazioni cardiovascolari.....	12
Stent medicati.....	21
Protesi vascolari.....	23
Materiali carboniosi.....	28
Biomateriali in ortopedia.....	33
Bioceramici.....	46
Vetri bioattivi.....	51
Ceramici bioinerti.....	61
Compositi allumina-zirconia.....	65
Leghe a base di cobalto.....	68
Acciai.....	73
Leghe di titanio.....	75
Ti – 6Al – 7Nb: TIMETAL 367.....	79
Tantalio poroso.....	83
Nitinol.....	84
PMMA.....	89
UHMWPE.....	93
Cranioplastica .....	98
Settore dentale e maxillofacciale.....	99
Restauri dentali.....	104
Altre applicazioni dentali.....	114
Settore oculistico.....	118
Reti e membrane per la ricostruzione delle pareti addominali.....	123
Pelle: trattamento delle ustioni.....	127
Suture.....	131
Polimeri: riassunto.....	133
Sterilizzazione.....	136

- oggetti massivi (bulk);
- porosi;
- compositi;
- rivestimenti (coating).

Tenendo conto sia del tipo di impianto che della sua diffusione, si trova che i materiali più usati in ambito biomedico sono i polimeri e i metalli.



La **biocompatibilità** è la capacità di un materiale di esplicare la propria funzione con una appropriata risposta del sistema vivente che lo ospita.

Si possono suscitare diversi tipi di risposte, purchè sia quella giusta nel luogo giusto. Per esempio, il materiale usato per lo stelo di una protesi d'anca deve stare a contatto con l'osso, dal quale deve essere riconosciuto e integrato. Non si può usare lo stesso materiale per una valvola cardiaca perchè, anche se le prestazioni meccaniche richieste sono paragonabili, su di essa non deve esserci assolutamente un deposito di materiale biologico. La stessa risposta, dunque, è appropriata in un caso, ma non nell'altro.

Per questo motivo i materiali biocompatibili possono essere diversi:

- inerti: nessuna reazione dell'organismo (possono formarsi tessuti fibrosi);
- bioattivi: legame tra impianto e tessuto;
- biorisorbibili: dissoluzione del materiale e sostituzione con tessuto sano;
- biomimetici: scambio di segnali con l'organismo.

Al contrario, i materiali tossici sono di un unico tipo: quelli che provocano necrosi dei tessuti circostanti.

La **risposta biologica** è data sia dalla risposta del materiale che dalla risposta dell'organismo.

La risposta del materiale può essere di due tipi:

- inerte (biocompatibile);
- reattiva (tossico, bioattivo, biorisorbibile).

A contatto con tessuti viventi, un materiale tossico rilascia sostanze chimiche in quantità sufficienti ad uccidere cellule, direttamente o indirettamente (tramite l'inibizione di percorsi metabolici chiave).

La superficie del materiale ha un'influenza critica sulla risposta biologica. La reattività della superficie di un solido dipende da tantissimi fattori, per esempio:

- origine del materiale;
- presenza di contaminanti (non solo sull'oggetto, ma anche in materie prime non pure: per esempio la zirconia è un ossido ricavato da rocce che contengono tracce di elementi radioattivi);
- grado di frammentazione del solido (la stessa sostanza può essere innocua in bulk di grosse dimensioni, ma tossica se sminuzzata: è il caso dei silicati, che provocano la silicosi, una malattia professionale dei minatori);
- cristallinità e piani cristallini esposti;
- composizione e topografia superficiale;
- idrofilicità e idrofobicità.

Qualsiasi materiale inserito nel corpo si modifica (anche quelli inerti) perchè i fluidi biologici sono corrosivi (contengono acqua, minerali, sostanze organiche, cellule, ecc). Alcune modifiche superficiali che possono avvenire per contatto con i tessuti viventi sono:

- ossidazioni o riduzioni;
- adsorbimento di acqua o di ioni idrati, eventualmente con fenomeni di idrolisi;
- diffusione di ioni dai fluidi biologici alla superficie del materiale;
- rilascio di ioni metallici;

La risposta dell'organismo può essere influenzata dalla risposta del materiale, anche a lungo termine, come avviene nel caso del rilascio di ioni metallici che si accumulano in organi bersaglio. Se il materiale va incontro a degradazione, i prodotti di degrado che entrano in circolo possono influenzare l'attività cellulare, anche se il materiale in sé si mantiene innocuo.

Come si è visto, il primo evento osservabile dopo un impianto è l'adsorbimento di proteine del sangue: a seconda delle proteine che aderiscono per prime alla superficie, si favorisce l'attacco di un determinato tipo di cellule piuttosto che di un altro. L'adsorbimento proteico è governato da tre driving forces:

- termodinamica:  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ;
- elettrica (le proteine hanno caratteristiche ambivalenti: polari/non polari);
- chimica.

Il tipo di legame che si instaura con le proteine dipende dalle specifiche caratteristiche della superficie del materiale a livello nanometrico. L'interazione proteina-superficie è correlata con la struttura primaria delle proteine (sequenza di aminoacidi): infatti, proteine più grandi interagiscono maggiormente con la superficie perchè hanno un maggior numero di siti. Le proprietà e la topografia di superficie determinano il tipo, la quantità e la conformazione delle proteine adsorbite; la composizione del film proteico adsorbito può differire da quella del fluido e cambiare nel tempo. La presenza di aminoacidi dotati di carica (e quindi idrofilici) può influenzare l'interazione tra proteina e superficie; a volte, a causa di fenomeni di unfolding, possono essere esposti aminoacidi idrofobici, che influenzano l'interazione nel senso opposto.

Per controllare la risposta dell'organismo occorre sviluppare materiali con superfici tali da controllare la conformazione e l'orientamento delle proteine, in modo da permettere all'organismo di riconoscerle in modo specifico. Gli step necessari sono:

- 1- studio della biologia di base dei processi di guarigione spontanei, confrontandoli con quelli attivi in presenza di un biomateriale, in modo da riconoscere quali percorsi molecolari e cellulari conviene attivare e quali no;
- 2- inibizione dei processi di adsorbimento non specifici di proteine e altre biomolecole (il biomateriale dovrebbe pilotare l'adsorbimento proteico);
- 3- produzione di biomateriali con superfici che presentino gli stessi segnali di una ferita fresca e pulita.

A seconda dell'applicazione, sono necessarie differenti proprietà di adesione. Per es, in impianti ossei o dentali è richiesta una buona adesione di proteine (consente crescita osso e formazione interfaccia stabile e forte tra impianto e tessuti), mentre l'adesione deve essere bassa nel caso di cateteri o lenti a contatto. Nel caso dei biosensori le proteine adsorbite devono rimanere biologicamente attive.

Nei primi nanosecondi dopo l'impianto di un biomateriale, le molecole d'acqua presenti nei fluidi biologici raggiungono la superficie e formano un film di idratazione orientato e ordinato. L'acqua interagisce e si lega alla superficie in modi diversi a seconda delle proprietà di superficie. Nello strato idrato possono essere presenti ioni o biomolecole idrosolubili (dotate di un guscio di idratazione).

Nell'arco di micro o millisecondi, il film d'acqua sulla superficie influenza l'interazione con le proteine: può determinare la denaturazione o meno delle proteine, il loro orientamento o la capacità di aderire.

Le cellule che successivamente giungono sulla superficie vedono uno strato di proteine, da cui dipende la loro interazione con la superficie. Le caratteristiche dello strato di proteine dipendono a loro volta dallo strato idrato e dalle caratteristiche superficiali del materiale impiantato. Dunque quando si parla di interazioni cellula-superficie bisogna ricordare che l'interazione è tra le cellule e le proteine (o altre biomolecole) legate alla superficie. Per es, si consideri un impianto dentale in titanio: il Ti viene messo a contatto con l'osso. In realtà i fluidi biologici non vedono mai il Ti perchè esso è passivato da uno strato di ossido, che deve essere tale da non staccarsi dall'impianto.

- **materiali osteoproduttivi:** stimolano la produzione di osso (che quindi è un evento indotto dal materiale). Ne sono un esempio i biovetri;
- **materiali osteoconduttivi:** l'impianto protesico fornisce semplicemente un'interfaccia biocompatibile sulla quale l'osso può crescere attraverso meccanismi meno specifici dei precedenti. Ne è un esempio l'idrossiapatite.

Per la valutazione della biocompatibilità si eseguono test biologici in vitro e in vivo.

Le prove **in vitro** sono quelle eseguite fuori dall'organismo e sono regolati in modo da poter usare il minor numero possibile di test in vivo su animali; si possono usare cellule e fluidi biologici (per es sangue e plasma), esponendoli al materiale e osservando cosa accade sia alle componenti biologiche che al materiale stesso. Spesso al posto del plasma sanguigno si usano soluzioni fisiologiche simulate (preparate in laboratorio) che contengono solo la parte inorganica del fluido che devono simulare. Per es la SBF (simulated body fluid) è usata per vedere se un materiale è bioattivo.

Ione	Concentrazione (mM) Simulated Body Fluid	Concentrazione (mM) Plasma sanguigno
Na <sup>+</sup>	142.0	142.0
K <sup>+</sup>	5.0	5.0
Mg <sup>2+</sup>	1.5	1.5
Ca <sup>2+</sup>	2.5	2.5
Cl <sup>-</sup>	148.8	103.8
HCO <sup>3-</sup>	4.2	27.0
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1.0	1.0
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.5	0.5
pH	7.40	7.40

Per regolare il pH si deve usare un tampone clinico detto Tris, composto da cloruri: per questo motivo la concentrazione di ioni Cl<sup>-</sup> è molto maggiore di quella del plasma.

Molto utili si rivelano i test di coltura cellulare, nei quali si osserva la più o meno spiccata tendenza di cellule specifiche a moltiplicarsi sul materiale considerato. In questo caso il mezzo di coltura contiene anche nutrienti. Le cellule devono poter aderire, proliferare e funzionare su una superficie. I test di citotossicità in vitro possono essere:

- per contatto diretto;
- per diffusione su agar;
- per eluizione.

Sono saggi morfologici, nei quali si valutano il numero e la forma delle cellule. Il metodo viene standardizzato attraverso il controllo di alcuni fattori, quali:

- numero e tipo di cellule;
- velocità di replicazione cellulare;
- durata dell'esposizione;
- dimensioni del campione (geometria, densità, forma, spessore);
- area superficiale.

- tessuto connettivo osseo: viene scelto per i test di compatibilità di materiali per applicazioni ortopediche. È importante effettuare prove di sollecitazione meccanica a causa del possibile rimodellamento osseo. I materiali per impianti sono più tenaci dell'osso: non avendo la stessa elasticità, possono causare atrofia o iperplasia del tessuto. Si possono impiantare protesi vere e proprie, ma anche campioni cilindrici sistemati in opportune sedi. Si osserva l'interfaccia mineralizzata e se la presenza del dispositivo favorisca la guarigione dell'osteotomia;
- tessuto connettivo morbido: tendini e cartilagini. Poco usato;
- tessuti cutanei e subcutanei: si possono testare materiali per la loro sostituzione, ma più spesso si sfruttano come screening preliminare;
- tessuto muscolare: spesso viene scelto per valutare il rilascio di ioni;
- epitelio: per studi di rigenerazione dopo ustioni;
- tessuto nervoso: guide per la rigenerazione di nervi periferici.

L'**emocompatibilità** è un particolare tipo di biocompatibilità. Deve essere presente in tutti i materiali a contatto con il sangue, che siano impiantati (protesi endovascolari) o meno (circuiti di circolazione extracorporea). Non devono innescare la coagulazione e per fare ciò si può interferire a vari livelli del processo (inibizione o interruzione). L'innesto deve rimanere a contatto col sangue senza:

- causare reazioni avverse;
- rilasciare sostanze tossiche;
- andare incontro ad alcuna alterazione.

La parte corpuscolata del sangue comprende globuli rossi (trasportatori di ossigeno e anidride carbonica), globuli bianchi (con fini di difesa) e piastrine (funzione emostatica).

L'**emostasi** consiste in una serie di reazioni biochimiche e cellulari, sequenziali e sinergiche, che ha lo scopo di impedire la perdita di sangue dai vasi. È un meccanismo di difesa finalizzato al mantenimento dell'integrità dei vasi sanguigni e della fluidità del sangue. Impedisce sia la perdita di sangue che la coagulazione incontrollata.

Aumento emostasi → trombosi.

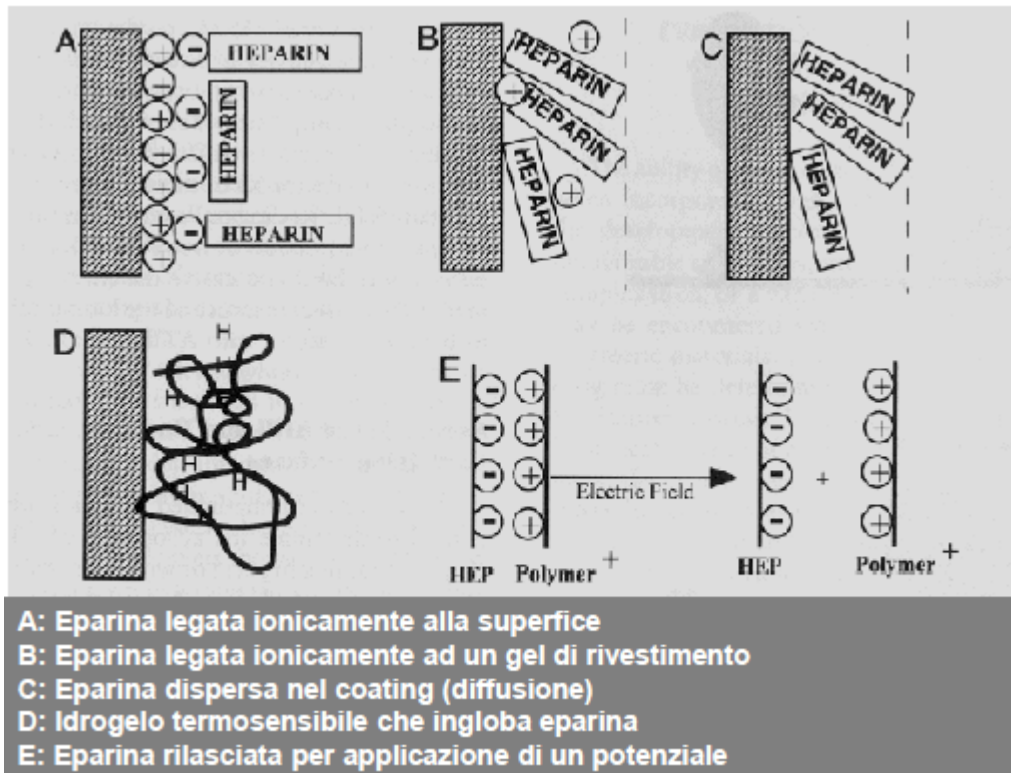
Riduzione emostasi → emorragia.

La coagulazione si innesca ogni volta che a contatto col sangue c'è qualcosa di diverso dall'endotelio vasale integro. Le principali responsabili del processo di coagulazione sono le piastrine, cellule non nucleate di forma discoidale ( $d = 3-4 \mu\text{m}$ ). Le piastrine contengono:

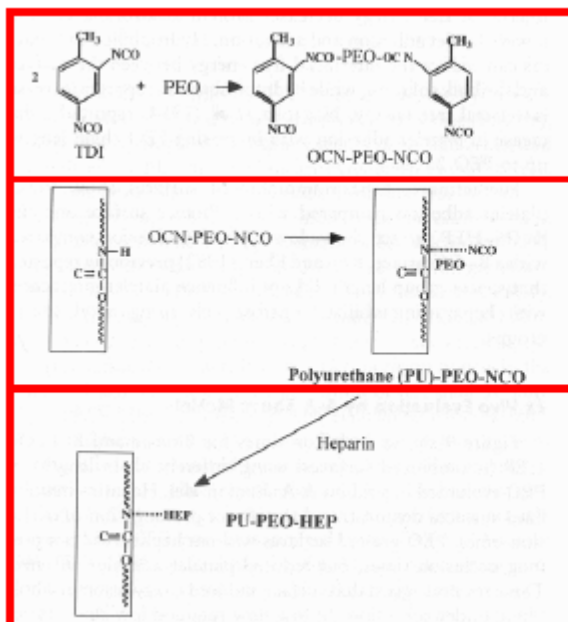
- recettori responsabili della loro adesione a superfici e aggregazione tra piastrine;
- proteine muscolari che inducono una contrazione durante l'attivazione piastrinica;
- fibrinogeno, albumina e fattori di coagulazione.

Fasi del processo emostatico:

- 1- **vascolare**: i muscoli vasali si contraggono, riducendo il lume in modo da ridurre il sanguinamento;
- 2- **piastrinica**: le piastrine aderiscono al sito del danno e si aggregano, formando un tappo. Il processo si articola a sua volta in diverse fasi:
  1. adesione al sottoendotelio;
  2. attivazione piastrinica con innesco delle vie di trasduzione del segnale;
  3. cambiamento di forma con emissione di pseudopodi;
  4. secrezione piastrinica con rilascio del contenuto dei granuli piastrinici;
  5. aggregazione piastrinica primaria (reversibile) e poi secondaria (irreversibile);
- 3- **coagulativa**: si attivano le proteasi plasmatiche, che consolidano il muro di piastrine mediante la fibrina;
- 4- **fibrinolitica**: dissoluzione del coagulo per permettere la riparazione del danno.



- materiali ai quali l’eparina è legata in modo irreversibile: hanno un effetto locale a lungo termine. In questo caso l’eparina viene legata covalentemente alla catena principale del polimero tramite ossidril reattivi presenti sia nell’eparina che nel materiale da eparinizzare. In questo modo l’eparina può perdere gran parte della sua mobilità conformazionale e della sua attività. Si cerca di limitare questo problema legando l’eparina con un numero di legami relativamente piccolo o attraverso l’uso di molecole spaziatrici. Per esempio si può immobilizzare l’eparina su un substrato in poliuretano tramite il gruppo spaziatore idrofilo PEO (ossido di polietilene).



Reazione fra PEO e isocianato  
 → OCN-PEO-CNO

Legame fra poliuretano e isocianato → PU-PEO-NCO

Condensazione fra isocianato libero ed eparina → PU-PEO-HEP

Si possono fare rivestimenti con copolimeri di PEO funzionalizzato con eparina. I copolimeri possono essere costruiti con un polimero idrofobo e PEO funzionalizzato. Il gruppo idrofobo aderisce al substrato, mentre il gruppo idrofilo contenente eparina viene esposto verso l’ambiente acquoso (plasma).



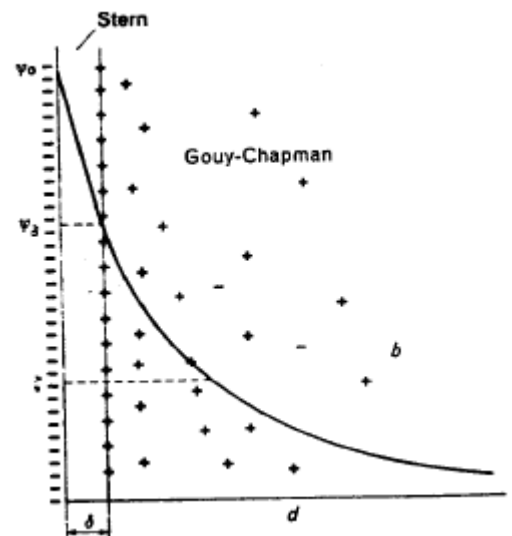
o dovuti ad adsorbimento di ioni provenienti da un mezzo esterno) sono materiali bagnabili. Secondo l'**ipotesi di Bayer**, le superfici emocompatibili devono avere una tensione superficiale vicina a **25 erg/cm<sup>2</sup>**. Esistono molte superfici con tensione superficiale vicina a questo valore, ma solo alcune di esse mostrano una chimica che si adatta in modo adeguato alla topochimica delle biomolecole (l'interazione ne prevede l'adsorbimento e quindi una affinità che dipende da innumerevoli altri fattori). Superfici bagnabili sono idrofiliche: il sangue ha maggior tendenza a coagulare su superfici idrofobiche. La bagnabilità è influenzata dall'adsorbimento proteico.

- **Parametri elettrici:** le cell sanguigne e le pareti dei vasi sono carichi **negativamente**. Il loro punto isoelettrico (pH con carica netta nulla) è situato a valori di pH compresi tra 4.8 e 5. A pH inferiori sono carichi positivamente, a pH superiori (come quello fisiologico, che è 4.7) sono carichi negativamente. Tutte le cell possiedono una componente proteica. Per un amminoacido avente un solo gruppo amminico ed un solo gruppo carbossilico, il valore del punto isoelettrico (pI) può essere determinato dai valori della costante di dissociazione acida di ciascuno dei due gruppi calcolandone la media:

$$pI = \frac{pK_{COOH} + pK_{NH3+}}{2}$$

Le proteine e gli amminoacidi possono essere separati in funzione del loro pI tramite elettroforesi su gel.

Esiste una differenza di potenziale tra le pareti dei vasi e il sangue: superfici cariche negativamente a contatto con un elettrolita danno origine a un **doppio strato di cariche elettriche**. Questo strato di cariche è costituito da uno strato adsorbito (fino a distanza  $\delta$ ) e da uno strato diffuso. Allontanandosi dalla superficie il potenziale diminuisce, primo in modo lineare (fino a distanza  $\delta$ ), poi in modo non lineare (esponenziale). Il potenziale misurato alla distanza alla quale si trovano i controioni più fortemente adsorbiti nello strato diffuso viene detto *potenziale  $\zeta$* . Tale distanza definisce il piano di scorrimento dell'elettrolita rispetto alla superficie. Parità di natura e concentrazione ionica dell'elettrolita, il potenziale  $\zeta$  aumenta con l'aumentare della velocità del flusso.



Sia le pareti dei vasi che le piastrine sono cariche negativamente, quindi la loro reciproca repulsione previene la formazione di trombi. Su superfici cariche positivamente si osserva una trombogenesi sistematica, che non avviene mai su superfici cariche negativamente.

- **Altri fattori determinanti:**
  - Distribuzione superficiale delle cariche;
  - Adsorbimento di proteine del plasma (possono innescare coagulazione).

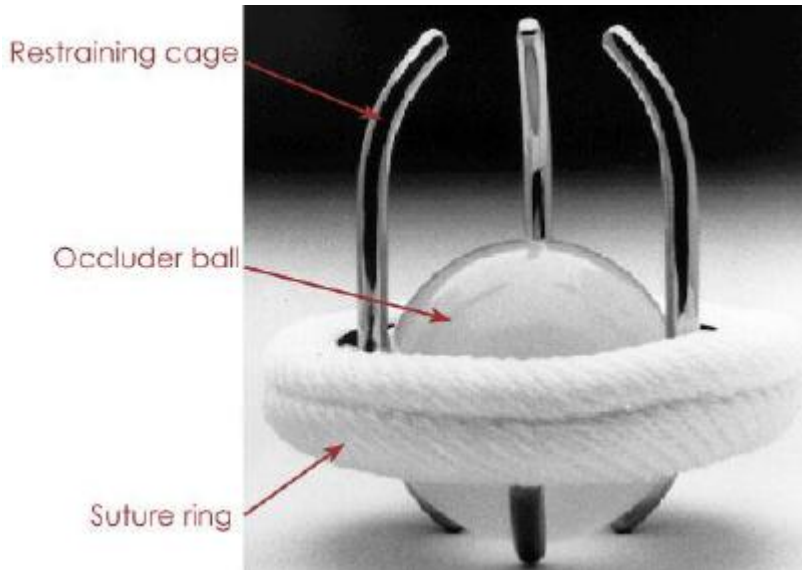
L'interazione tra sangue e materiale si articola in tre stadi:

1. Interazione di ioni in soluzione e di piccole molecole di soluto con siti ionici;
2. Adsorbimento di proteine e macromolecole biologiche all'interfaccia fra sangue e materiale. È un fenomeno controllato dalla natura e distribuzione dei siti di legame, dal tipo di materiale e dallo stato della sua superficie (parametri chimico-fisici).
3. Adesione delle cellule. Può avvenire solo sotto certe condizioni che dipendono da parametri chimico-fisici e biochimici. Per es l'adesione delle piastrine deve essere preceduta dalla loro attivazione e aggregazione.

Anche i **fattori dinamici** hanno un ruolo: sono fattori legati alla velocità e al percorso del flusso sanguigno:

- Sforzi di taglio locali, paralleli alla direzione del flusso in prossimità della superficie del materiale, influiscono sulla concentrazione dei fattori che attivano la coagulazione;

- Essere facile da impiantare.



Le prime protesi valvolari proposte sono state le *valvole a palla* (1952). Le prime gabbie erano realizzate in acciaio inossidabile, con un elevato rischio tromboembolico; in seguito sono state fatte in stellite 21. La palla era realizzata in gomma siliconica addizionata con il 2% in peso di solfato di bario per avere radiopacità.

La fluidodinamica a valvola aperta è disturbata dalla presenza della palla a valle del lume valvolare, provocando ristagno di sangue.

La valvola in posizione aortica produce stenosi: l'aorta, a valle del

lume valvolare, è parzialmente ostruita dalla palla.

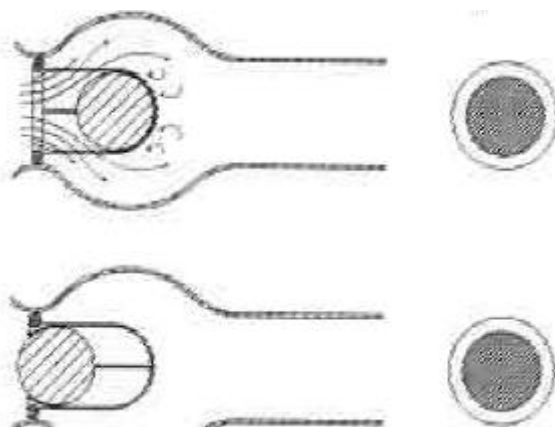
I materiali sono potenzialmente trombogenici.

In posizione mitrale, la gabbia può urtare le parti interne del ventricolo, con alterazioni della conduzione elettrica e quindi alterazioni del ritmo cardiaco.

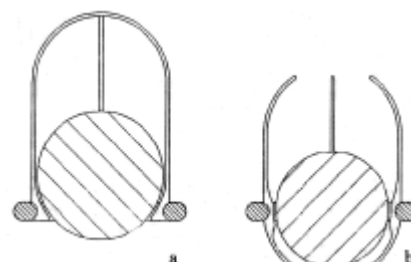
Le dimensioni e la massa della palla richiedono tempi elevati per l'apertura e la chiusura della valvola, quindi si ha un parziale reflusso di sangue prima che la valvola si chiuda.

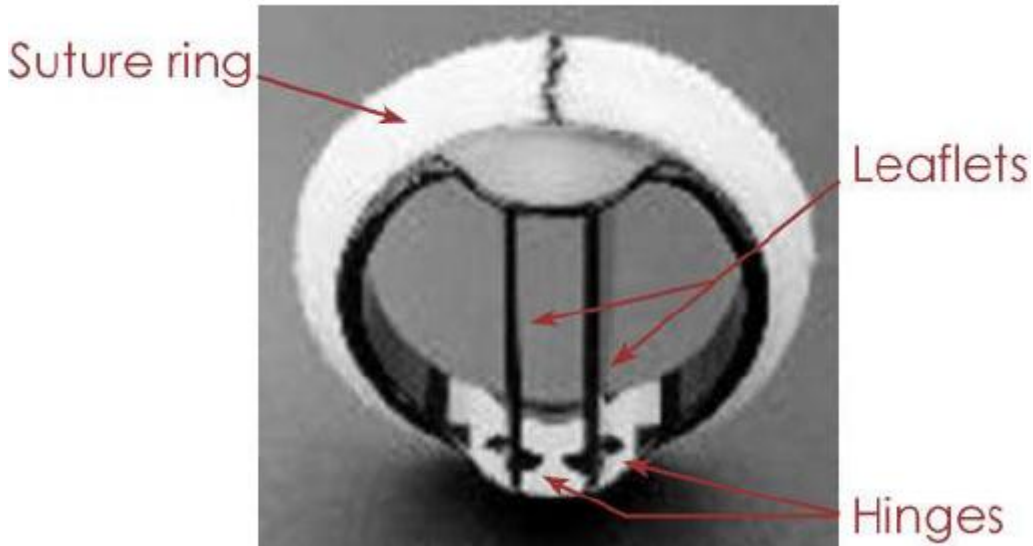
La valvola chiusa è a tenuta perfetta (la palla ha un diametro superiore alla sede della gabbia), ma alla chiusura la palla si appoggia alla sede della gabbia, schiacciando i globuli rossi e provocando emolisi.

VANTAGGI	SVANTAGGI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apre e chiude passivamente;</li> <li>• Non consente flussi retrogradi;</li> <li>• Non degrada in vivo;</li> <li>• È radiopaca;</li> <li>• È disponibile in molte taglie;</li> <li>• È facile da impiantare;</li> <li>• Non fa rumore.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non apre e chiude rapidamente;</li> <li>• Produce perdite di pressione;</li> <li>• Produce emolisi;</li> <li>• Altera i peritessuti;</li> <li>• Urta i peritessuti nel funzionamento.</li> </ul>



Si ha una parziale risoluzione dei problemi passando a protesi a palla con doppia gabbia e palla più piccola. La palla, avendo un diametro di poco inferiore alla sede della gabbia, durante la chiusura non si appoggia all'anello, ma vi entra dentro e viene tenuta in posizione dalla gabbia a monte. Si ha un modesto reflusso a valvola chiusa a causa del gioco tra palla e sede della gabbia, ma si elimina il rischio di emolisi. Le minori dimensioni della palla riducono la stenosi a valvola aperta e riducono la massa e

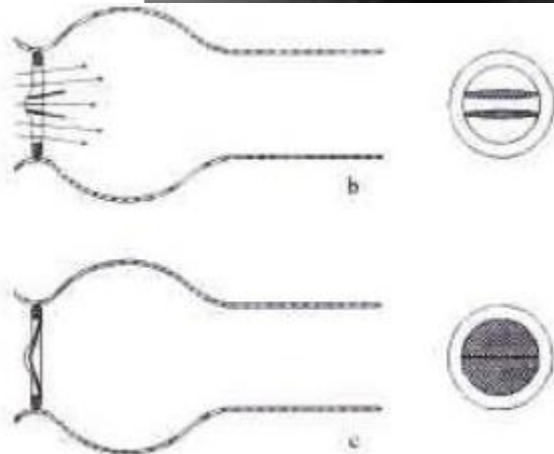




È consentito un flusso centrale, quasi laminare, grazie all'apertura massima degli emidischi.

Anche l'anello di sutura può essere ricoperto in C pirolitico tramite deposizione fisica in fase vapore a basse temperature. Prima si produce il C pirolitico e solo in seguito lo si

trasferisce sul substrato.



VANTAGGI	SVANTAGGI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apre e chiude passivamente;</li> <li>• Apre e chiude rapidamente;</li> <li>• Non produce perdite di pressione;</li> <li>• Non degrada in vivo;</li> <li>• Non altera i peritessuti;</li> <li>• Non urta i peritessuti;</li> <li>• Non produce emolisi;</li> <li>• È radiopaca;</li> <li>• È disponibile in molte taglie;</li> <li>• È facile da impiantare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consente flussi retrogradi;</li> <li>• Fa rumore;</li> <li>• Costruzione complessa e costosa.</li> </ul>

In sintesi, per le valvole meccaniche si usano (o si sono usati) i seguenti materiali:

- Acciai inossidabili;
- Leghe di CoCrMo (stelliti);
- Leghe di Ti (Ti6Al4V o Ti6Al7Nb);
- C pirolitico (per housing e leaflets);
- Silicone (per occlusore delle valvole a palla);
- Poliestere (Dacron) e Teflon (per anelli di sutura).

Le **valvole meccaniche** hanno il vantaggio di una durata illimitata (cioè maggiore dell'aspettativa di vita del paziente), ma hanno una serie di svantaggi:

- Possibilità non nulla di causare trombi;
- Necessità per il paziente di assumere cronicamente farmaci anticoagulanti;

VANTAGGI	SVANTAGGI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apre e chiude passivamente;</li> <li>• Apre e chiude rapidamente;</li> <li>• Non altera i peritessuti;</li> <li>• Non produce emolisi;</li> <li>• È radiopaca;</li> <li>• È facile da impiantare;</li> <li>• Non fa rumore;</li> <li>• Non consente flussi retrogradi;</li> <li>• Non produce perdite di pressione;</li> <li>• È disponibile in molte taglie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degrada in vivo (calcificazione e fatica);</li> <li>• Costruzione complessa e costosa.</li> </ul>

La principale causa di degrado delle valvole biologiche è la **calcificazione**, che può causare stenosi e insufficienza. Si pensa che sia derivata dal trattamento in glutaraldeide, che serve a produrre crosslinks tra molecole di collagene e a uccidere le cellule animali. La membrana delle cellule intrappolate nella rete di collagene non funziona più, quindi non regola il passaggio di ioni: l'accumulo di ioni  $Ca^{2+}$  provoca calcificazione.

Il trattamento di detossificazione migliora la durata, la sicurezza e la biocompatibilità eliminando i residui tossici di glutaraldeide. È un post- trattamento con acido omocisteico che neutralizza i residui dei gruppi aldeidici non reagiti.

Le valvole biologiche sono indicate per i pazienti anziani, nei quali la tendenza alla calcificazione dei tessuti è minore (nei giovani il metabolismo è più favorevole alla calcificazione).

Il degrado è graduale, quindi si può programmare un reintervento; nelle valvole meccaniche, invece, un'eventuale rottura è imprevedibile.

In conclusione:

VALVOLE MECCANICHE	VALVOLE BIOLOGICHE
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ottima affidabilità meccanica, ma la rottura è catastrofica;</li> <li>▪ Rischiano danni da cavitazione (fenomeni vorticosi con formazione di nuclei gassosi che possono essere messi in circolo);</li> <li>▪ Richiedono anticoagulanti, con conseguente rischio di emorragie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Affidabilità meccanica e funzionale limitata nel tempo, ma cedimento progressivo;</li> <li>▪ La calcificazione può indurre stenosi o indurre insufficienza impedendo la chiusura della valvola.</li> </ul>

In seguito a un esteso infarto del miocardio, il ventricolo sinistra va incontro a progressiva dilatazione e si può osservare di frequente la comparsa di una insufficienza mitralica secondaria che accelera il decadimento funzionale del ventricolo stesso. La valvola, dunque, funziona male per problemi legati ai tessuti circostanti e non per una patologia valvolare vera e propria.

La valvola mitralica ha due lembi che si aprono e si chiudono in base al ritmo cardiaco grazie alla tensione o al rilassamento di corde tendinee, collegate a muscoli papillari che si ancorano nel miocardio. Se le corde tendinee non hanno la giusta tensione, la valvola non funziona bene. Quando la valvola si apre, la sua forma cambia da ovale a circolare per aumentare le dimensioni dell'apertura e quindi massimizzare il flusso di sangue. Se la valvola funziona bene, ma i tessuti circostanti sono deformati, si mantiene la valvola ma si inserisce un dispositivo che rimodelli l'anulus (intervento di anuloplastica). L'intervento riparativo è preferito perchè assicura una migliore preservazione della funzione ventricolare.

Esistono vari modelli di anelli per anuloplastica: possono essere completi o incompleti, rigidi o flessibili. La scelta dell'uno o dell'altro modello viene fatta dal medico in base al grado di

Gli stent periferici devono essere più robusti rispetto a quelli coronarici e anche i materiali usati sono diversi (si possono sfruttare leghe autoespandibili).

Gli stent non hanno solo applicazioni cardiovascolari, ma anche tracheopolmonari, renali e altre. Possono essere sfruttati per l'impianto mini invasivo di valvole cardiache biologiche. Una valvola porcina viene cucita su uno stent in Nitinol (autoespandibile); viene posizionata nel cuore tramite un catetere, partendo dall'arteria iliaca (NO intervento a cuore aperto); rimuovendo il vincolo che tiene compresso lo stent, esso si espande e tiene la valvola in posizione.

Materiali per stent:

- Acciai inossidabili;
- Leghe CoCrMo (stelliti);
- Leghe a memoria di forma (Nitinol);
- Carbonio pirolitico.

La lavorazione prevede la successione di 4 procedimenti:

- 1- *Taglio laser*: si ottiene la geometria desiderata per gli stent per asportazione di materiale da un tubo di un determinato diametro. Il calore del laser fonde e vaporizza il materiale, producendo un foro;
- 2- *Decapaggio*: si asportano gli ossidi e i residui di taglio utilizzando una vasca ad ultrasuoni all'interno della quale sono posti gli stent, immersi in una soluzione decapante. La vibrazione ottenuta con gli ultrasuoni agevola la rimozione degli ossidi; in più si sfruttano miscele di acidi inorganici forti (solfurico, nitrico, cloridrico);
- 3- *Elettrolucidatura*: è un processo elettrochimico che consiste nell'asportare materiale superficiale dallo stent tramite dissoluzione selettiva. Lo stent funge da anodo ed è immerso in un elettrolita. Si sceglie una miscela di acidi e additivi organici: questi ultimi generano un film anodico isolante che riempie gli avvallamenti e lascia esposte le creste, che quindi vengono consumate. La superficie si appiattisce. Questo processo conferisce alle superfici le caratteristiche indispensabili per la buona riuscita del trattamento di coating;
- 4- *Coating*: consiste nel rivestimento degli stent con un film di C pirolitico biocompatibile (carbofilm), che soddisfa l'emocompatibilità e permette una trombogenicità nulla degli stent.

## STENT MEDICATI

Gli stent medicati, o DES (Drug Eluting Stents), sono stati ideati per evitare la restenosi, ovvero un nuovo restringimento del lume del vaso dopo l'impianto. La restenosi ha un'incidenza del 20-30%. I DES rilasciano farmaci che inibiscono la crescita delle cellule, ostacolando il processo di restenosi. Il farmaco può:

- Semplicemente rivestire lo stent;
- Essere contenuto in una matrice polimerica;
- Essere rivestito da una sostanza polimerica e liberato attraverso un carrier.

I sistemi attualmente più studiati sono quelli in cui lo stent è rivestito con un polimero a cui è legato il farmaco, a sua volta coperto da uno strato della medesima sostanza che non contiene farmaco, ma ha la funzione di rendere graduale il rilascio.

Anche i farmaci impiegati sono differenti: sono stati provati immunosoppressivi, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare, il 17-beta estradiolo (estrogeno naturale che ha un effetto positivo sulle fibre dell'endotelio). La categoria più studiata sono gli immunosoppressivi (sirolimus e paclitaxel). Hanno l'effetto di impedire la proliferazione incontrollata delle cellule del vaso arterioso, proliferazione che fa parte dei meccanismi fisiologici con cui l'arteria reagisce allo stress della dilatazione meccanica.

Per mettere e rilasciare il farmaco esistono diverse possibilità:

agisce come una barriera protettiva emocompatibile. L'endotessuto sintetico è non infiammatorio, antitrombogenico e consente di caricare il farmaco.

- **Stent microporosi:** si formano cavità micrometriche sulla superficie dello stent, nelle quali si mette il farmaco. Il farmaco è rilasciato per contatto diretto con la parete del vaso.
- **Stent nanoporosi:** si formano cavità nanometriche o direttamente sulla superficie dello stent o sul suo rivestimento. Per generarle, si bombarda lo stent con un'alta dose di ioni di gas nobile: si può ottenere la porosità desiderata regolando energia degli ioni, flusso e temperatura. Il rilascio di farmaco avviene per un lungo periodo di tempo. Un altro modo per ottenere cavità nanometriche è quella di fare un rivestimento di composti di nanocarbonio. Si ottiene un rivestimento:
  - Estremamente biocompatibile;
  - Senza limiti sui tipi di farmaco caricabili;
  - Che permette un facile controllo sul rilascio di farmaco;
  - Con proprietà superficiali regolabili;
  - Facile da costruire.

Gli stent puramente metallici vengono colonizzati e ricoperti dalle cellule endoteliali entro poche settimane dall'impianto. Di conseguenza, piastrine e cellule del sangue non si attaccano allo stent. Nei DES la colonizzazione di cellule endoteliali avviene molto più lentamente: si previene la restenosi, ma si possono formare coaguli di sangue.

Gli stent puramente metallici hanno un'efficacia dell'80% nell'evitare la comparsa di recidive in pazienti non diabetici e sono ormai usati da più di 20 anni. I DES hanno un'efficacia superiore (oltre il 90%), ma hanno una minor valutazione di sicurezza a lungo termine e costano molto di più. Inoltre l'impianto di DES impone un trattamento anti-piastrinico (anti-aggregante) per minimo un anno: la sospensione precoce di questo trattamento è associata a un alto rischio di infarto e morte. Nel caso di stent metallici, invece, basta un mese di terapia.

Un'alternativa sono gli stent biorassorbibili a rilascio di farmaco. Sono fatti in acido polilattico, che è progettato per essere completamente riassorbito e metabolizzato dall'arteria. Lo stent è ricoperto da un farmaco (everolimus) che è rilasciato nell'arteria e poi lentamente assorbito nel tempo. Lo scopo è quello di guarire il vaso.

Un'altra opzione è quella di rivestire di farmaco solo le superfici dello stent a contatto con la parete del vaso, lasciando libere tutte le altre.

Si può anche combinare un farmaco sul lato rivolto verso la parete del vaso e un anticorpo (anti-CD34) che catturi le cellule progenitrici delle cellule endoteliali dalla circolazione sul lato rivolto verso il lume.

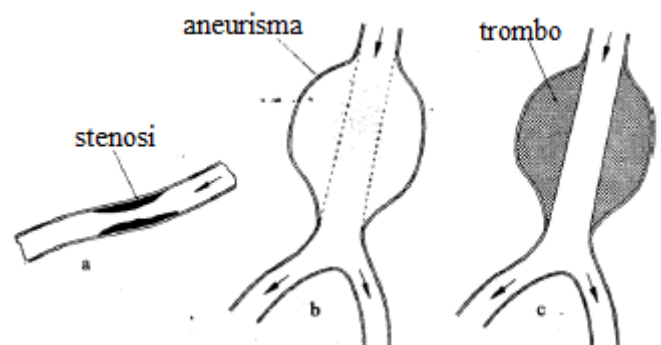
## PROTESI VASCOLARI (≠ valvolari!!)

Si tratta di dispositivi medici impiantati permanentemente per ripristinare l'efficacia di un tratto vascolare. Di solito sono impianti arteriosi: le patologie che ne richiedono l'uso sono la stenosi e l'aneurisma.

Le patologie venose sono molto meno ricorrenti e meno gravi sia perchè la pressione venosa è inferiore a quella arteriosa, sia perchè si generano circoli alternativi che drenano il sangue venoso. Inoltre nei vasi venosi il flusso è meno veloce, quindi le probabilità di coagulo sono superiori (aumenta il problema della biocompatibilità).

Le protesi vascolari sostituiscono tratti di vaso, mentre gli stent no (per questo è meglio non considerarli protesi).

La *stenosi* è il restringimento del diametro dell'arteria. Un'arteria stenotica non è più in grado di trasportare efficacemente il sangue verso i distretti periferici. I tessuti a valle possono diventare



$$P = \frac{Q}{A}$$

Dove Q è la velocità del flusso d'acqua (ml/min) e A è l'area del campione (cm<sup>2</sup>).

La **porosità** è il rapporto tra gli spazi vuoti e il volume totale del materiale (spazi vuoti compresi).

Un modo per calcolare la porosità è quello *planimetrico*:

$$P_{or} = \frac{A_v}{A_v + A_p} \cdot 100$$

Dove A<sub>v</sub> è l'area totale delle zone vuote e A<sub>p</sub> l'area totale delle zone piene.

Una maggiore porosità/permeabilità (i due parametri sono correlati) permette una miglior riabilitazione, ma aumenta il rischio di emorragia.

Al fine di caratterizzare le proprietà elastiche delle diverse protesi vengono effettuate prove di trazione in direzione longitudinale e circonferenziale. Si valuta anche la resistenza allo scoppio, che consiste nel sottoporre la protesi a pressioni interne crescenti fino a provocarne l'esplosione.

Le protesi vascolari si classificano in:

- **Biologiche:**
  - Non trattate chimicamente;
  - Trattate chimicamente;
  - Con supporto sintetico;
- **Sintetiche:**
  - PTFE (Teflon);
  - PET (Dacron);
  - PU (poliuretano);
  - Biorisorbibili.

Gli impianti vascolari di origine biologica non trattati chimicamente sono tratti di vena o arteria prelevati dal paziente stesso durante l'intervento o da donatore umano (crioconservati). Si usano la vena safena, l'arteria mammaria (vaso di piccolo calibro usato per bypass coronarico) o l'aorta di donatore (vaso di grosso calibro usato nel caso di aneurisma aortico o per sostituire protesi sintetiche infette).

La safena, essendo una vena e non un'arteria, ha una parete più sottile e meno elastica; inoltre è dotata di valvole che impediscono il flusso retrogrado del sangue e che vanno tolte, oppure rendono necessario l'innesto della vena in senso invertito. Per questo in alcuni casi si preferisce usare l'arteria mammaria.

Gli impianti vascolari di origine biologica trattati chimicamente sono ottenuti da donatori umani o da tessuti animali e sono fissati con glutaraldeide. Si usano la vena ombelicale umana (piccolo calibro), carotide o arteria mammaria bovine (soprattutto per fare accessi per emodialisi), pericardio bovino (viene cucito nella forma desiderata).

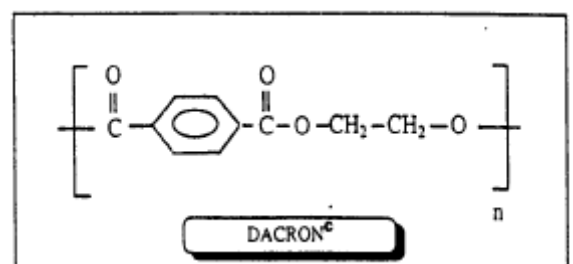
Gli impianti vascolari di origine sintetica sono fabbricati industrialmente per trasformazione tecnologica di materiali di origine non biologica. Le soluzioni attuali usano:

- PET (Dacron) nelle forme porose, tessute, rinforzate, rivestite;
- PTFE (Teflon) nelle forme tessute o espanse (GoreTex).

Il Dacron viene estruso in filamenti sottili riuniti a formare una fibra multifilamento. La fibra viene usata per tessere o intrecciare il dispositivo.

Una protesi tessuta (**woven**) ha trama e ordito; ha stabilità dimensionale nelle direzioni delle fibre e ha bassa porosità.

Una protesi intrecciata ha fili ritorti e annodati. Le fibre possono essere intrecciate in direzione circonferenziale (**weft knitted**), soluzione che ha tendenza a smagliarsi se



- 4- Protesi in PTFE knitted;
- 5- Arteria iliaca;
- 6- Aorta addominale distale;
- 7- Arteria femorale;
- 8- Aorta addominale prossimale;
- 9- Aorta toracica distale;
- 10- Aorta toracica prossimale;
- 11- Aorta ascendente;
- 12- Aorta toracica;
- 13- Aorta addominale.

Si vede che le protesi tessute (woven) sono più rigide dell'aorta in direzione circonferenziale, mentre sono più simili ad essa in direzione longitudinale. Le protesi in PET sono più rigide di quelle in PTFE e le woven sono più rigide delle knitted.

Per ottenere una protesi non trombogenica si sono diverse opzioni:

- Rendere porosa la parete della protesi, affinché venga promossa la formazione di neointima. Tuttavia ciò non sempre si verifica e spesso attorno alle anastomosi il tessuto neoformato può crescere in modo abnorme (iperplasia intimale) e occludere il vaso;
- Adoperare rivestimenti interni non porosi in materiale sintetico inerte, come il C turbostratico, o funzionale in senso ematologico, per es tramite funzionalizzazione con eparina. C'è però difficoltà nel dosaggio dell'eparina legata, il costo è elevato e non si ha riproducibilità.
- Ricreare un endotelio naturale tramite inseminazione della protesi con cellule endoteliali, ma tali cellule hanno una scarsa capacità di rimanere adese alla superficie della protesi e di proliferare normalmente. L'ingegneria tissutale si occupa di rendere possibile tale soluzione.

I graft vascolari compositi usano una struttura tessile altamente porosa per ottenere un impianto autologo vivo: tramite prelievi di sangue e biopsie si ottengono cellule autologhe del paziente che vengono coltivate sul graft.

Sono stati proposti rivestimenti biocompatibili impermeabilizzanti con proteine (collagene, albumina, gelatina) o con idrogeli di sintesi, ma i risultati sperati sono stati raggiunti solo in pochi casi.

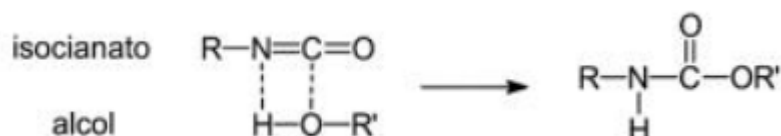
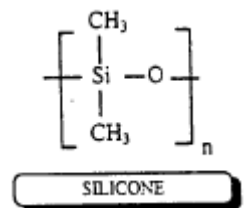
Anche l'uso di rivestimenti bioattivi (eparina, fattori di crescita cellulare) è stato preso in considerazione, ma non si sono ancora raggiunte ideali applicazioni cliniche.

Il tessuto connettivo umano è elastico, tenace e compliant. I materiali polimerici che si avvicinano di più alle caratteristiche fisico-meccaniche del tessuto connettivo sono poliuretani e siliconi.

I *siliconi* sono biostabili, istocompatibili e emocompatibili, ma meccanicamente deboli. Le scarse proprietà meccaniche potrebbero essere migliorate aumentando lo spessore dei prodotti fabbricati con siliconi, ma questo è possibile solo in poche applicazioni.

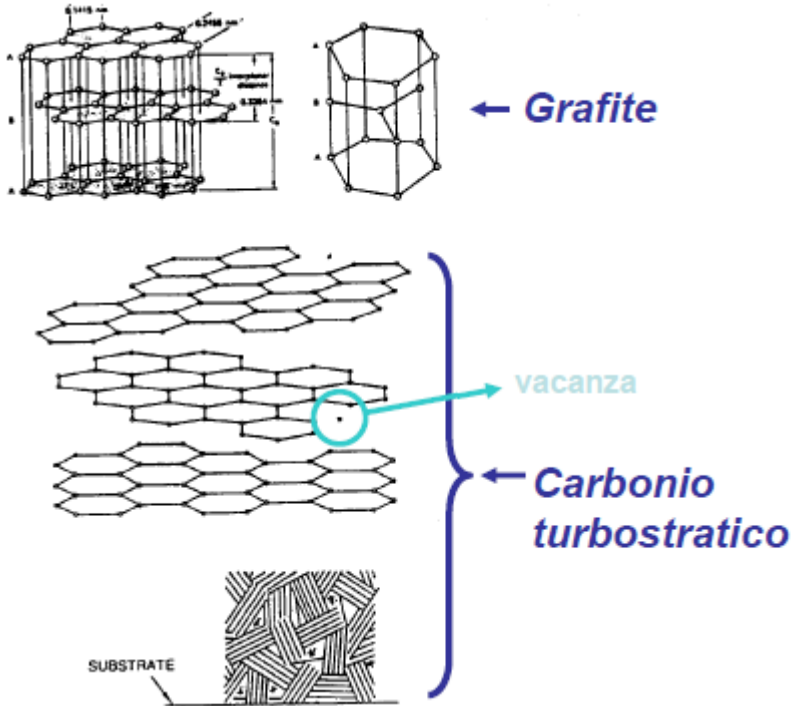
I *poliuretani* (PU) sono copolimeri a blocchi ottenuti da diisocianati, macrodioli ed estensori di catena (molecole bivalenti a basso peso molecolare). Attraverso un'opportuna scelta di questi tre reagenti, i PU possono essere resi flessibili, rigidi o semirigidi.

Essi hanno dimostrato elevata emocompatibilità, eccellente resistenza all'abrasione, proprietà meccaniche e resistenza a fatica in flessione molto elevate.



I vantaggi dei PU sono la versatilità strutturale e di lavorazione, nonché le ottime proprietà elastomeriche: è possibile costruire innesti tubulari di piccolo calibro con modulate caratteristiche chimico-fisiche, di compliance radiale e di emocompatibilità. Si possono produrre schiume, fibre, rivestimenti tenaci e rigidi. A seconda dei reagenti di partenza, si possono ottenere PU più o meno





un elevato grado di isotropicità delle proprietà a livello macroscopico. La distanza tra i vari piani esagonali del C turbostratico è molto ridotta rispetto a quella tipica della grafite. Questo è dovuto al fatto che la mancanza di atomi in alcuni di questi strati produce difetti puntuali (vacanze) in corrispondenza delle quali è possibile che si instauri un legame di tipo covalente con un atomo di C appartenente ad uno strato adiacente. Questo conferisce proprietà meccaniche molto più vicine a quelle del diamante. Questi legami tra piani sono abbastanza numerosi da evitare lo sfaldamento tipico della grafite: in caso di slittamento, i piani ritornano alla posizione iniziale.

Nella grafite cristallina il diametro medio dei cristalli è di circa 100 nm, mentre in una

struttura turbostratica si possono distinguere cristalli finissimi di dimensioni non superiori ai 10 nm. La struttura turbostratica può essere prodotta in vari modi: viene usata per rivestimenti.

Il **C vetroso** ( o **amorfo**) è un tipo di C turbostratico che si origina da precursori polimerici (cioè solidi) che vengono degradati termicamente in atmosfera controllata (ovvero in assenza di O<sub>2</sub> per evitare la combustione). Durante il trattamento il C carbonifica e si ottiene la stessa forma che aveva il polimero in C turbostratico. Durante il trattamento termico si sviluppano gas: la velocità di riscaldamento viene accuratamente controllata per permettere la diffusione dei composti volatili attraverso la massa del polimero, prevenendo la formazione di bolle. La necessità di evitare le bolle limita le dimensioni del prodotto finale (di norma spessore < 2 mm e lunghezza < 6 mm). Poiché il C vetroso proviene da un precursore polimerico, le tecniche di formatura sono mutate dall'industria delle materie plastiche. L'eventuale lavorazione del materiale finale viene, invece, effettuata con le tecniche tipiche dei materiali ceramici: la geometria del manufatto, però, è già definita. Il C amorfo (durezza Mohs 7, densità 1.47) è costituito da cristalliti disordinati dalle dimensioni < 5 µm e presenta una permeabilità ai gas di 13 ordini di grandezza inferiore alla grafite tradizionale, dovuta al fatto che di solito è scarsamente poroso e la porosità presente non è interconnessa. Il C amorfo è molto più stabile rispetto alle altre forme di C ed è inerte rispetto all'azione della maggior parte degli acidi e di composti come i perossidi alcalini e i fluoruri di Ca. A causa della sua fragilità, viene soprattutto usato per la realizzazione di rivestimenti o spugne (che rappresentano l'unica applicazione del C turbostratico al di fuori dell'ambito cardiovascolare).

Il **C pirolitico** viene preparato per decomposizione termica sotto vuoto di gas di idrocarburi, una tecnica che, a causa dell'alta T raggiunta, può essere effettuata solo e unicamente su oggetti in grafite. La decomposizione termica avviene in atmosfera controllata (priva di O<sub>2</sub>): gli idrocarburi producono C che si deposita sul substrato, generando un rivestimento con struttura turbostratica. È nato come rivestimento per reattori nucleari perché in assenza di O<sub>2</sub> resiste alle alte T, è inerte ed è resistente all'usura. Grazie a queste proprietà, è diventato il materiale di elezione per il rivestimento di valvole cardiache.

Il C pirolitico si ottiene per codeposizione di C e carburo di silicio (SiC) su substrati di grafite tramite la deposizione chimica in fase vapore a letto fluido. Il sistema usato per la produzione è costituito da una fornace verticale (reattore) contenente un letto di materiale granulare (particelle di zirconia). La zirconia, che è un ceramico inerte, è ridotta in particelle molto fini, che, messe in agitazione da un flusso di gas, si comportano come un fluido. In questo modo è possibile tenere sospesi gli oggetti all'interno del reattore, rendendo possibile il loro rivestimento su tutti i lati.

Il rivestimento risulta generalmente ben aderente al pezzo. Una recente applicazione di questa tecnica riguarda il deposito di C pirolitico sulla superficie di vasi sanguigni artificiali fabbricati con materiali polimerici. Lo strato di C depositato è sufficientemente sottile da non interferire con la flessibilità dell'impianto, al quale conferisce ottima emocompatibilità.

La **deposizione chimica reattiva in fase vapore** (CVD) è un processo a caldo (400°C), quindi può essere usata sui metalli ma non sui polimeri. Consente di ottenere rivestimenti di C con elevata resistenza all'abrasione e basso coefficiente di attrito. Può essere usata per rivestire le parti più soggette a usura delle artroprotesi, ma è un procedimento rischioso in quanto si introduce un'interfaccia (elemento sempre critico per la resistenza a fatica).

Nel caso del C pirolitico e di quello depositato in fase vapore, il basso modulo elastico (E) si accompagna a un'elevata resistenza meccanica grazie all'elevata densità. La durezza di questi materiali è direttamente correlata con la loro elevata resistenza all'abrasione. Nel C pirolitico, questa proprietà è strettamente legata al contenuto di Si, alle dimensioni dei cristalli di C e alla T di deposizione. La resistenza all'abrasione è estremamente importante nel caso di componenti di valvole cardiache artificiali che si articolano l'una sull'altra.

Il modulo elastico del C turbostratico è vicino a **21 GPa**, molto simile a quello dell'osso (circa 15 GPa). Quindi ci si può aspettare che, sotto sollecitazioni fisiologiche, gli impianti in C a contatto con l'osso abbiano una deformazione elastica in armonia con l'osso stesso e una scarsa concentrazione di tensioni all'interfaccia. Per questo il C turbostratico viene sfruttato per applicazioni ortopediche sotto forma di trabecular metal.

L'elevata resistenza meccanica e il modulo elastico relativamente basso del C turbostratico lo rendono meccanicamente superiore agli altri ceramici utilizzati in campo biomedico. Per es la deformazione totale a rottura dell'allumina è < 0.1%, quella della grafite policristallina è 0.1-0.7%; invece, la deformazione a rottura del C pirolitico è del 1.5-2% e quella del C depositato via vapore può arrivare al 5%. Questi valori così elevati (per un ceramico) sono da attribuirsi in parte ai forti legami covalenti C-C nei vari piani, che vanno rotti prima di poter osservare la frattura per slittamento dei piani esagonali.

La deformazione a rottura valutata su campioni privi di difetti non è indicativa del comportamento reale del materiale, che nell'uso comune presenta difetti e quindi valori di tenacità inferiori a quelli previsti. Per questo motivo la tenacità o la resistenza a frattura di questi materiali viene di solito valutata in presenza di cricche di dimensioni note. L'approccio meccanico prevede di calcolare il fattore di intensificazione degli sforzi,  $K_{IC}$ , caricando fino a rottura un campione nel quale è stata prodotta una cricca di lunghezza nota:

$$K_{IC} = Q\sigma\sqrt{a}$$

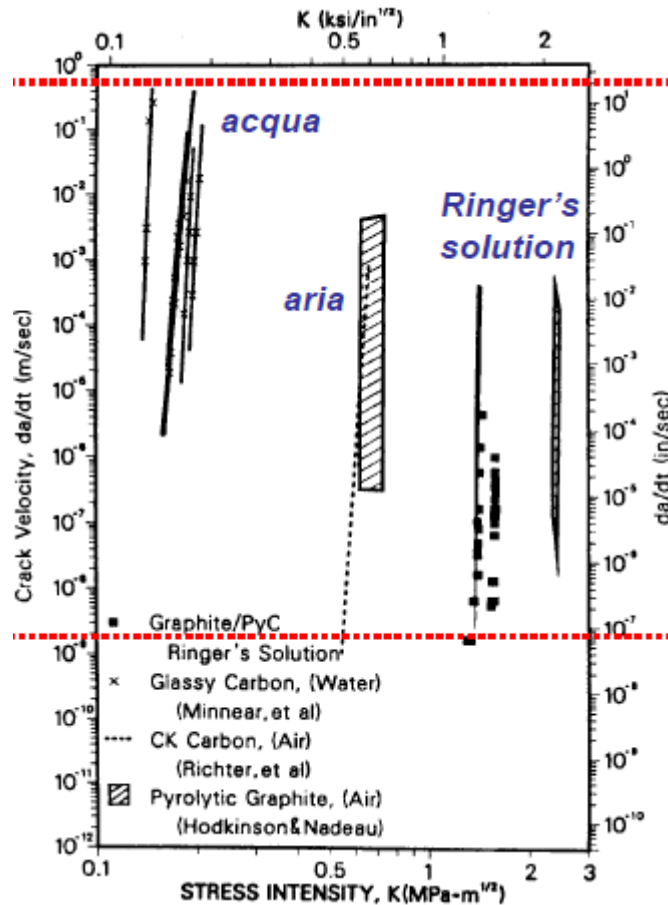
Dove  $\sigma$  è il carico applicato,  $Q$  è una costante geometrica e  $a$  è la dimensione della cricca.

Usando questo approccio la tenacità del C pirolitico in lega con il Si ha mostrato valori di 0.9-1.1 MPa $\sqrt{m}$ , cioè poco superiore a quello dei comuni vetri calce-soda e meno della metà rispetto al valore per l'allumina e i ceramici a base di nitrato di silicio. Quindi anche per questi ceramici rimangono molte limitazioni rispetto alle potenzialità di utilizzo, soprattutto in presenza di tensioni residue dovute ai processi di deposizione.

Nei materiali linearmente elastici è anche possibile esprimere la tenacità tramite il rateo di rilascio di energia di deformazione (strain energy release rate) all'apice della fessura (o forza motrice della fessura),  $G_c$ , correlato con la tenacità a frattura tramite il modulo elastico:

$$G_c = \frac{K_{IC}^2}{E}$$

Espressa in kJ/m<sup>2</sup>, è la forza per unità di incremento della fessura. Grazie al suo basso valore di modulo elastico, il C turbostratico mostra una buona tenacità in relazione a questa espressione (0.04-0.3 kJ/m<sup>2</sup>, contro valori tipici dei ceramici non superiori a 0.1 kJ/m<sup>2</sup>). Questa apparente contraddizione si può giustificare pensando al fatto che l'energia reale richiesta per causare la



Nel caso dei rivestimenti sono da valutare gli stress residui. Per effetto del rapido raffreddamento dovuto al tipo di processo di deposizione, stress termici residui possono essere causati dalla differenza nel coefficiente di espansione termica fra il substrato e il rivestimento o da eventuali variazioni della struttura sulla superficie del substrato. Molto dipende anche dallo spessore del rivestimento. Gli stress residui devono, quindi, essere valutati e addizionati a quelli applicati dall'esterno nel valutare l'affidabilità del rivestimento.

## BIOMATERIALI IN ORTOPEDIA

In base alla loro forma, le ossa possono essere classificate in:

- *Lunghe*: formate da una parte allungata (diapfisi) e due estremità arrotondate (epifisi). Per es femore, tibia, omero;
- *Corte*: presentano le stesse dimensioni in larghezza e lunghezza. Di solito si accoppiano per sopportare meglio movimento e pressione. Per es vertebre e ossa del polso;
- *Piatte*: presentano uno spessore inferiore a larghezza e lunghezza. Per es ossa del cranio, scapola, anca.

L'osso è composto per il 30-35% di matrice organica, per il 65-75% di sostanze inorganiche e per il resto d'acqua. La parte inorganica è per lo più idrossiapatite (HA),  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , che costituisce la base dell'impalcatura ossea ed è responsabile delle proprietà meccaniche dell'osso. La cella elementare contiene 2 molecole di HA. Le dimensioni dei cristalli di HA nell'osso sono molto piccole (ordine dei nm). Si tratta di cristalli allungati interconnessi in filamenti.

La matrice organica contiene collagene, una scleroproteina di consistenza gelatinosa. È il costituente principale di cartilagini, pelle, tessuto connettivo e osso. Presenta una struttura a tripla elica, formata da una serie di fibre intrecciate tra loro che danno una notevole resistenza a trazione. Le fibre di collagene sono responsabili dell'elasticità dell'osso. Le unità fondamentali di collagene prendono il nome di fibrille. Aggregati di fibrille formano fibre. Le fibre sono orientate in modo

del carico aumenta il numero di cicli sopportabile prima della frattura. Il limite di fatica è circa 0.42 volte la tensione di rottura statica.

L'architettura dell'osso è diversificata a seconda della sua funzione, quindi si può considerare come un materiale anisotropo nei confronti del suo comportamento al carico. In generale l'osso è caratterizzato da:

- Buona resistenza a fatica;
- Buona resistenza a compressione;
- Mediocre resistenza a trazione;
- Elevata flessibilità.

PROPRIETÀ	MPa
Resistenza a trazione	89-118
Resistenza a flessione	76
Resistenza a compressione	125-166
Resistenza alla sfaldatura (//)	116
Resistenza alla sfaldatura (perp.)	40-92
Resistenza a torsione	65
Modulo elastico	19500-20500

Le trabecole dell'osso spongioso si dispongono secondo le linee di forza del carico.

L'affaticamento osseo è un fenomeno attivo: l'osso a più alta densità di canali haversiani ha resistenza a fatica maggiore, in quanto questi ultimi si comportano come arrestatori di cricca (hanno elevati raggi di curvatura rispetto all'apice della cricca).

L'osso si può considerare come un materiale composito rafforzato da fibre. Fattori che ne influenzano la tenacità, quindi, sono in parte legati a:

- Rapporto tra lunghezza e diametro delle fibre;
- Frazione in volume delle fibre (Vf).

Il rafforzamento avviene per cedimento graduale delle fibre. La tensione finale di rottura  $\sigma_c$  è data da:

$$\sigma_c = \sigma_f V_f + \sigma_m (1 - V_f)$$

(f → fibre; m → matrice).

L'osso ha un comportamento viscoelastico: esiste una dipendenza dal tempo della tensione (fenomeno del rilassamento). Questa dipendenza si spiega supponendo l'esistenza di zone soggette a tensione e compressione.

Da dati di crescita dell'osso ottenuta tramite stimolazione elettrica, sono state avanzate ipotesi sull'esistenza di dipoli elettrici permanenti all'interno dell'osso, che, orientati lungo direzioni preferenziali, darebbero luogo a polarizzazione spontanea. La direzione del momento dipolare sarebbe collegata con la morfogenesi, procurando così una direzione preferenziale di crescita dell'osso.

L'effetto piezoelettrico è la generazione di un voltaggio elettrico in seguito all'applicazione di una sollecitazione meccanica di compressione. Nell'osso tale fenomeno è stato correlato con la configurazione spaziale delle macromolecole di collagene, capaci di generare dipoli spontanei (non è ben chiaro il ruolo di HA).

I dispositivi a contatto con l'osso o devono essere osteointegrati o assolutamente no (è il caso degli snodi delle articolazioni).

I **riempitivi ossei** sono usati per raddrizzare gambe (correzione di varismo o valgismo), per ripristinare la funzionalità in caso di microfratture, per riempire spazi lasciati dall'asportazione di un tumore.

Come riempitivi si possono usare innesti ossei autogeni (autograft), che hanno un'elevata capacità di rigenerazione e di integrazione, ma ve n'è scarsa disponibilità e richiedono una complessa

- Collo e testina: si applicano allo stelo e consentono i movimenti.
- Cotile: si fissa nella cavità acetabolare e accoglie la testa. È formato da inserto e metal back.

Alcuni modelli consentono di adattare volta per volta alcuni di questi componenti (protesi modulari). Non si può usare lo stesso materiale per tutti i componenti, viste le diverse funzioni svolte (il materiale che garantisce resistenza a usura sarà diverso da quello che consente osteointegrazione).

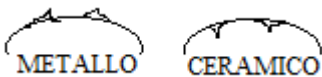
Le testine sono in lega metallica con alta resistenza a usura (CoCrMo) o in ceramica (allumina o compositi di allumina e zirconia; mai solo zirconia). Esistono diversi tipi di accoppiamento tra testina e inserto:

- Metallo-PE;
- Ceramica-PE;
- Ceramica-ceramica;
- Metallo-metallo.

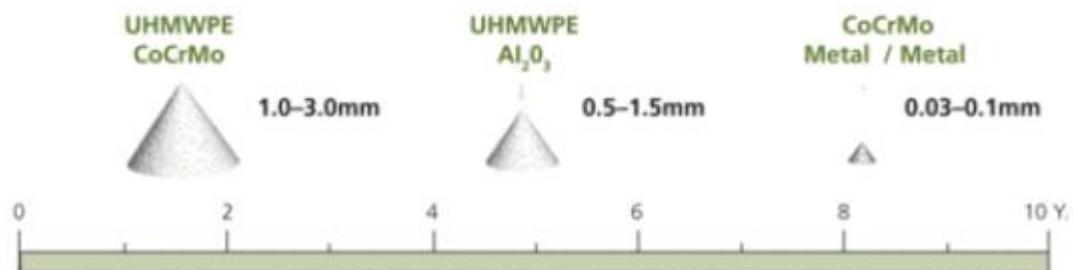
Non esiste metallo-ceramica perchè ha dato pessimi risultati, dovuti alla diversa durezza e alle rifiniture metalliche non adatte.

Ulteriori suddivisioni possono riguardare il diametro della testina, la tecnica di cementazione e molte altre variabili specialistiche, oltre a dettagli di tecnica chirurgica. Recenti miglioramenti nelle tecniche operatorie e negli strumentari danno ancora maggiori garanzie al successo dell'impianto. La disponibilità di materiali avanzati, quali Ti, ceramica e nuovi tipi di PE, consentono al chirurgo ortopedico di aumentare la longevità delle protesi.

L'accoppiamento tra testa e inserto deve garantire la minor usura possibile. L'usura può causare una variazione della forma della testina e produce debris, che a loro volta provocano usura da 3° corpo e scollamento. Dal punto di vista dell'usura, l'accoppiamento migliore è ceramica-ceramica, che però non può essere usato in tutti i casi.



Dopo la lavorazione, la superficie metallica presenta dei piccoli spuntori residui, mentre un ceramico ha degli avvallamenti residui. Per questo motivo, una testina ceramica usura di meno un inserto in PE rispetto a una testina metallica.



Attenzione: accoppiamento metallo-metallo subisce poco l'usura, ma produce debris tossici.

Ora si usa anche acciaio 316L per steli di protesi cementate. Le leghe di CoCrMo sono molto usate per le teste. Le leghe di Ti, invece, vengono usate per gli steli perchè sono meno dure di CoCrMo e hanno una capacità spiccata di osteointegrarsi.

I ceramici bioinerti possono essere usati per testa e inserto; la zirconia è usata solo sotto forma di materiale composito. I ceramici bioattivi vengono usati per ricostruire l'osso o come rivestimenti.

Tra i polimeri, si usa PMMA come cemento osseo e UHMWPE (Ultra High Molecular Weight PE) come inserto. Il PTFE non si usa più perchè produce debris molto tossici.

l'entità del carico trasmesso e nel tempo si arriva alla mobilitazione. Questo fenomeno è stato osservato in maniera drammatica nei cotili privi di metal back, che subivano un'elevatissima usura nella zona posteriore a causa dei micromovimenti contro l'osso del bacino.

Le protesi d'anca vengono classificate in base al meccanismo di fissaggio ai tessuti circostanti:

- **Cementate:** fissate con un materiale di riempimento. Lo stelo è generalmente metallico (acciaio o CoCrMo), fissato nel canale midollare del femore con un cemento polimerico (PMMA). La testa si articola su una coppa acetabolare polimerica (PE), a sua volta fissata con PMMA o con altri mezzi di fissaggio.
- **Non cementate:** superficie dell'impianto a diretto contatto con il tessuto. Differiscono da quelle cementate per il maggior tempo necessario per raggiungere la stabilità della protesi. Prima di poter caricare completamente la protesi bisogna aspettare il tempo necessario all'integrazione con i tessuti.

In alcuni casi si sceglie di usare due metodi di fissazione diversi per coppa e stelo. Si parla allora di protesi ibrida (stelo cementato e coppa non cementata); a volte si usa la soluzione ibrida inversa (stelo non cementato, coppa cementata).

Le **endoprotesi** sostituiscono solo la parte femorale, che andrà ad articolarsi con il cotile del paziente. È una soluzione usata solo in pazienti molto anziani che abbiano subito una frattura del collo del femore, con limitazioni funzionali gravi e/o con importanti malattie generali. Riduce i tempi chirurgici, quindi i rischi operatori; permette una veloce ripresa della deambulazione. Nel paziente giovane o più attivo, la presenza della testa protesica può portare ad un'usura precoce del cotile stesso (cotiloidite) con necessità di rioperare il paziente per completare l'intervento di protesi con l'applicazione di un cotile protesico. In tali pazienti, quindi, si procede subito all'applicazione di una artroprotesi totale.

Le endoprotesi sono bipolari: la testa femorale è composta da due sfere, che possono muoversi l'una rispetto all'altra. A volte si usano anche protesi tripolari. La soluzione è stata ideata per cercare di ridurre l'usura e la tensione sulla cartilagine articolare dell'acetabolo.

Il centro della testa interiore è eccentrico da 1 a 3.5 mm

rispetto al centro di rotazione della testa bipolare: ne risulta una stabilizzazione inerente del sistema.

La **protesi di rivestimento** ha il vantaggio di sacrificare meno osso femorale, quindi è adatta per il paziente giovane. Ha, però, lo svantaggio di richiedere un accesso chirurgico più ampio, risultando in una ferita più grande e in un maggior taglio del muscolo. È necessario usare un accoppiamento metallo-metallo perchè un guscio sottile di materiale ceramico sarebbe troppo fragile: è possibile un rilascio di ioni, con conseguenze nocive per l'osso. Infatti si possono formare pseudotumori, dovuti a un rimodellamento osseo anormale e non organizzato. Questo tipo di protesi è "tornato di moda" recentemente grazie al miglioramento delle tecniche di lavorazione dei metalli.



L'osteointegrazione è definita come il contatto che interviene senza interposizione di tessuto non osseo tra osso normale rimodellato e un impianto in grado di sostenere e accogliere il trasferimento e la distribuzione di un carico dell'impianto fino ed entro il tessuto osseo.

Esistono evidenze ed è accettato il fatto che il Ti puro, pur non essendo riconosciuto dagli osteoblasti come superficie da colonizzare, è comunque il metallo che meno ostacola i processi di osteointegrazione. Le leghe di Ti (Ti6Al4V, Ti6Al7Nb, raramente usata la Ti6Al2.5Fe) hanno un comportamento inferiore dal punto di vista dell'osteointegrazione rispetto al Ti puro, ma che è comunque migliore rispetto alle leghe di Co e agli acciai inossidabili.

Per migliorare i processi di osteointegrazione delle protesi si può ricorrere a:

- Materiali con superficie rugosa per asporto di materiale (pallinatura, sabbiatura, attacco chimico);
- Materiali ricoperti da uno strato poroso (apporto di materiale);



formazione anche di calcio fosfato o tetracalcio fosfato, quindi il rivestimento diventa più solubile dell'HA di partenza (quella delle polveri). Il rivestimento non è stabile! I depositi di HA vengono normalmente realizzati con tecniche plasma spray in aria (APS) o in vuoto (VPS): con la tecnica VPS è possibile ottenere depositi più cristallini di quelli ottenibili con APS.

I depositi di HA di bassa cristallinità vengono riassorbiti più velocemente; quelli di alta cristallinità più lentamente. I singoli grani sono meno cristallini in superficie che al cuore, cosa che può favorire il distacco di particelle dal coating. Nel lungo periodo si possono verificare fenomeni di granulazione del deposito, che possono determinare l'attivazione della reazione infiammatoria, con proliferazione di cellule macrofagiche e giganti, che determinano osteolisi periprotetica. Contrariamente al previsto, è stato dimostrato che la presenza del deposito di HA può determinare un aumento del rilascio ionico dal sottostante metallo.

Grazie alla deposizione VPS di polvere di Ti è possibile ottenere una superficie caratterizzata dai seguenti vantaggi:

- Superficie di deposizione in Ti puro;
- Rugosità elevata in grado di garantire un buon comportamento sotto taglio e compressione;
- Possibilità di sovrapporre un film sottile di HA.

Svantaggi:

- Superficie di non elevata purezza;
- Possibilità di distacco di particelle.

Il plasma spray può essere fatto anche con un biovetro (con l'aggiunta di biossido di Ti per compatibilizzare il coating sul substrato).

Un'alternativa al plasma spray è la sinterizzazione di microsferule sul substrato (uno o più strati), che determinano macroporosità (alcune centinaia di  $\mu\text{m}$ ) all'interno delle quali possono crescere le trabecole ossee. Questa tecnica non è vantaggiosa da usare sullo stelo, dove le sollecitazioni sono di taglio e di compressione: lì basta avere una superficie rugosa. È, invece, utile da usare sul metal back, dove le sollecitazioni sono di trazione e una situazione macroporosa a più strati aumenta l'adesione osso-impianto. In presenza delle microsferule sinterizzate si verifica un drastico decadimento della resistenza a fatica (da 600 a 50 MPa per Ti6Al4V). Possono insorgere difficoltà di estrazione durante eventuali interventi di revisione della protesi.

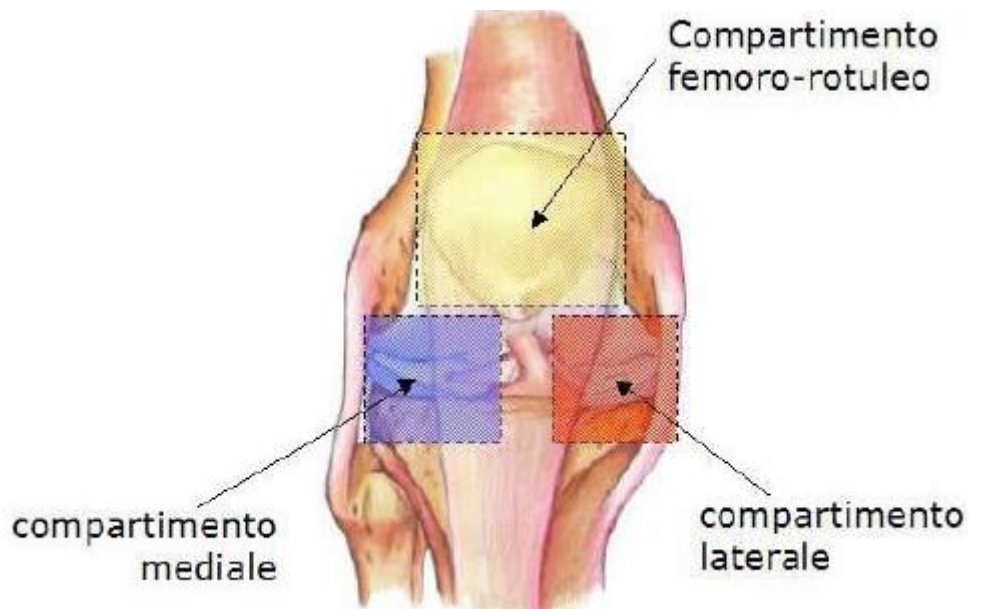
Un'alternativa è connettere filamenti metallici alle superfici protesiche mediante trattamenti di diffusione (diffusion bonding), ottenendo superfici macroporose con ampi vuoti. Il trattamento limita gli effetti negativi sulla resistenza a fatica. La presenza di ampi spazi vuoti facilita la diffusione di particelle di usura, non ostacolando fenomeni di osteolisi.

Oppure si possono usare spugne metalliche a bassa rigidità (tantalio poroso): si parte da un precursore polimerico reticolato, con dimensione dei pori paragonabile a quella delle trabecole ossee, che viene vetrificato ad alta T. Sul precursore vetrificato viene depositato tramite PVD (physical vapor deposition) uno strato di 40-50  $\mu\text{m}$  di tantalio. Si ottiene in questo modo una spugna di tantalio caratterizzata da un volume dei pori del 75-80%.

Nella finitura di steli e di protesi d'anca non cementati sembra opportuna una rifinitura microporosa, in quanto le forze di ritenzione dello stelo sono essenzialmente di taglio e in parte di compressione. Nella finitura di cotili di protesi d'anca non cementati sembra opportuna una finitura macroporosa, in quanto le forze di ritenzione del cotile sono anche di trazione.

Il Ti non ostacola i fenomeni di osteointegrazione, anche se la superficie non è riconosciuta dagli osteoblasti come superficie da colonizzare. Il processo di osteointegrazione è lento, favorendo la formazione di tessuto fibroso. In presenza di depositi di HA, gli osteoblasti riconoscono tale superficie come una da colonizzare, favorendo una rapida osteointegrazione primaria. Il deposito di HA tende, però, ad essere riassorbito, frammentandosi e formando detriti. Impianti dentali osteointegrati rivestiti di HA hanno mostrato un comportamento inferiore rispetto agli impianti puramente in Ti. Una possibile soluzione è il Ti reso biomimetico allo scopo di favorire una rapida

Il *ginocchio* è formato da femore, tibia e rotula (o patella). Il femore si appoggia alla tibia attraverso due strutture tondeggianti, parallele l'una all'altra, dette condili. Sono entrambi rivestiti di cartilagine e si appoggiano su altra cartilagine che riveste la parte prossimale della tibia, avente forma a capitello (piatto tibiale). Il ginocchio è composto da 3 compartimenti articolari: mediale, laterale, femoro-rotuleo.



La sostituzione protesica del

ginocchio è indicata in tutte le gonartrosi (malattia degenerativa da usura del ginocchio, consistente nella perdita dello strato di cartilagine che riveste internamente il ginocchio, fino all'esposizione dell'osso sottostante) primarie e secondarie, nel momento in cui la sintomatologia non è più controllabile con le cure mediche e fisioterapiche. Anche le artriti (infiammazione articolare, soprattutto artrite reumatoide) possono richiedere un intervento protesico quando l'articolazione sia stata irreversibilmente danneggiata. In pratica nell'artrosi si ha una consunzione della cartilagine innescata dall'età avanzata, mentre nell'artrite è innescata dall'infiammazione.

L'artroprotesi di ginocchio è un'articolazione artificiale realizzata in leghe metalliche e materiali plastici, che sostituisce il ginocchio ammalato in toto (protesi totale) o parzialmente (protesi monocompartimentale). La protesi di ginocchio è, concettualmente, una protesi di rivestimento, cioè va a rivestire le superfici danneggiate, che vengono precedentemente preparate per dare loro la forma che la protesi ha al suo interno, in modo da ottenere una fissazione stabile. La protesi è costituita da una componente tibiale e da una femorale, che vengono fissate all'osso attraverso l'impiego di cemento acrilico. Meno comune, a differenza della protesi d'anca, è l'impiego di componenti porose senza cemento. Sulla componente tibiale viene assemblato un inserto in PE, fisso o rotante a seconda del modello protesico. In molti casi la rotula viene conservata e fatta strisciare sullo scudo anteriore della protesi femorale. Sono, però, disponibili anche protesi di rotula: in questo caso, la protesi viene fissata alla rotula del paziente.

La protesi totale è indicata laddove il ginocchio sia interessato da un processo degenerativo globale, ovvero che coinvolge più di un compartimento. In questi casi una sostituzione parziale, ovvero di un solo compartimento, porterebbe inevitabilmente al fallimento.

Al contrario, la protesi monocompartimentale costituisce la soluzione ideale nelle ginocchia che presentino un danno limitato ad un solo compartimento (di solito quello mediale). Questa protesi, infatti, permette di conservare gran parte dell'articolazione naturale, riducendo così l'invasività della procedura chirurgica.

L'elemento femorale della protesi di ginocchio consiste di una conchiglia rigida abbastanza sottile, con un opportuno sistema di fissaggio (in alcuni casi è presente uno stabilizzatore meccanico centrale). La geometria di questo elemento femorale implica l'utilizzo di materiale rigido, a elevata resistenza meccanica, dotato di buona resistenza all'abrasione, generalmente metallico.

Il componente tibiale consiste in un largo piatto che copre totalmente o in parte la tibia, una volta rimosso il piatto tibiale naturale. In questo componente occorre garantire una eccellente resistenza all'abrasione nei confronti dell'elemento femorale, insieme ad una elevata rigidità. Vengono di solito adottate soluzioni composite costituite da un supporto metallico sul quale è adagiato un inserto polimerico (in passato si usavano anche polimeri rinforzati da fibre, ma ora questa soluzione è stata abbandonata). Uno o più elementi di fissaggio meccanico sono generalmente inclusi, con l'eventuale aggiunta di viti o chiodi.



il peso corporeo) oltre alla non perfetta congruenza interfacciale che può produrre stress locali superiori al carico di snervamento del polimero (circa 13 MPa).

Principali meccanismi di usura nelle protesi di ginocchio:

- *Usura classica*: dovuta all'adesione del polimero alla superficie di contatto, con rimozione di materiale;
- *Usura abrasiva*: causata dalle asperità della superficie metallica del componente femorale. È abbastanza frenata dall'elevato grado di rifinitura superficiale oggi garantito sulle superfici metalliche;
- *Usura da terzo corpo*: l'interposizione di materiali ad elevato modulo all'interfaccia può produrre stress locali che accelerano l'usura. Sono implicati in questo processo schegge ossee, PMMA, frammenti di fili metallici per il cerchiaggio, particelle rilasciate dai rivestimenti porosi;
- *Usura per fatica*: UHMWPE è soggetto a frattura per fatica a causa dei ripetuti cicli di carico. Sono state infatti osservate macrofratture fragili dei componenti tibiali e patellari. Inoltre è stato dimostrato che fenomeni di fatica macroscopica indotti da concentrazione di stress per spessore inadeguato del materiale possono essere un fattore di deterioramento nel tempo della superficie del componente tibiale, insieme ad un aumento del modulo dell'UHMWPE per ricristallizzazione o densificazione sotto carico;
- *Usura per erosione*: l'osso è un materiale abbastanza abrasivo nei confronti dell'UHMWPE e delle leghe a base di Ti. Inoltre la lega Ti6Al4V è abbastanza tenera da essere erosa dal PMMA.

Sia le leghe a base di Ti che quelle a base di Co sono soggette a fenomeni di corrosione significativi, anche se molto lenti (10-20 mg per cm<sup>2</sup> all'anno). A causa di ciò nel caso delle leghe a base di Co sono state trovate elevate concentrazioni di metalli nei liquidi sinoviali.

Per evitare l'impianto di una protesi si può ricorrere alla **condroplastica**.



Si esegue la rimozione chirurgica dei frammenti superficiali e delle rugosità per lesioni estese in pazienti anziani con prevista protesi.

Rimuovendo il tessuto artritico (duro) si stimola il rimodellamento, la rivascularizzazione e la formazione di tessuto fibroso (copre l'osso esposto).

Oppure si può ricorrere al sanguinamento: piccoli fori nell'osso inducono la risposta riparativa, formando fibrocartilagine.

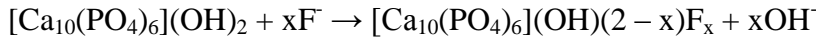
Un'altra strada è l'impianto di condrociti autologhi. È indicato per lesioni poco estese in pazienti giovani (20-50 anni) con osso non danneggiato. Si prelevano condrociti dalla cartilagine, si fa una coltura cellulare e poi si esegue un reimpianto con una copertura con laminetta di periostio.

Si può anche usare un autograft: è un autoimpianto di osso e cartilagine proveniente da una zona superficiale dello stesso ginocchio. Con l'allograft, invece, si usa tessuto da donatore fissato con viti metalliche. Esistono anche impianti fatti con materiali che simulano la cartilagine.

Le protesi d'anca e di ginocchio sono le più diffuse, ma al giorno d'oggi si può protesizzare quasi ogni articolazione corporea. Altre protesi diffuse sono quelle di spalla e di falange.

Solo le apatiti fosfocalciche sono di interesse biomedico. Le apatiti, quindi, possono presentare una lunga serie di sostituzioni isomorfe di tipo cationico o anionico, portando a differenti sali isomorfi e a loro soluzioni solide.

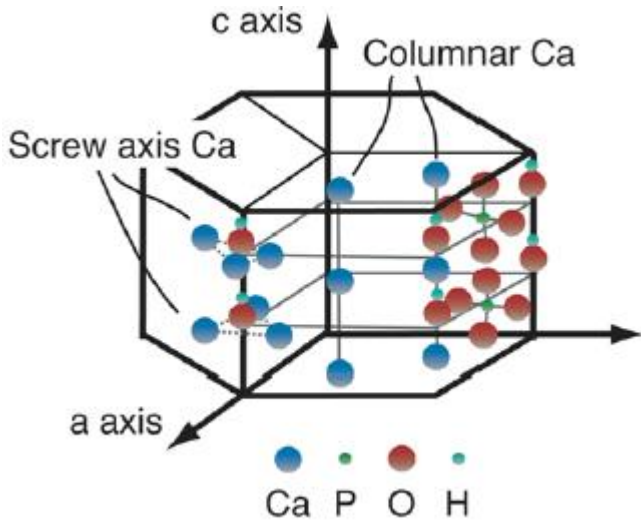
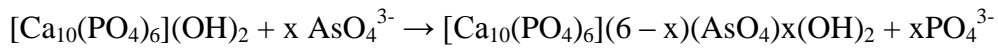
Le sostituzioni isomorfe possono produrre numerose modifiche delle proprietà senza causare grosse modifiche della struttura. Per es, la sostituzione di OH<sup>-</sup> con F<sup>-</sup> dà origine ad una forma di apatite (la fluoroapatite) meno solubile: è per questo che i dentifrici al fluoro rinforzano lo smalto dei denti.



La reazione avviene in ambiente acido, come si ritrova nella bocca dopo mangiato. La sostituzione di ossidrili e/o fosfati con carbonati può dare origine ad espansione o contrazione del reticolo.

La sostituzione del Ca con altri cationi bivalenti può conferire proprietà particolari all'HA sintetica, ma anche sviluppare effetti tossici se avviene su quella naturale. Per es lo Sr rende l'apatite migliore nel resistere all'osteoporosi; lo Zn è antibatterico e antinfiammatorio, ma oltre una certa quantità è tossico; il Cu ha proprietà di angiogenesi, ma anch'esso è tossico in grandi quantità.

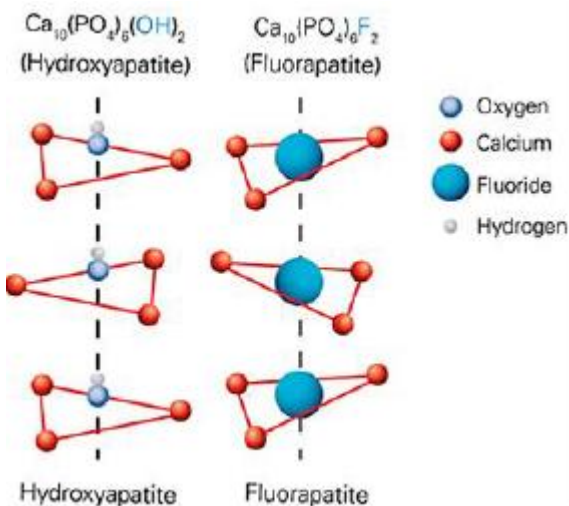
Lo stesso effetto si può riscontrare con gli ioni fosfato, che possono essere sostituiti con ioni arseniato.



Il cristallo di HA (sia biologico che sintetico) ha simmetria esagonale. Nella struttura del cristallo si possono individuare tetraedri di fosfati di Ca disposti intorno a colonne di ossidrili (che alloggiavano in cavità interne). Nelle stesse cavità possono alloggiare altri ioni, come i fluoruri nelle FA.

La struttura colonnare conferisce al cristallo proprietà piezoelettriche: gli OH impilati formano dei dipoli, cosa che limita anche le dimensioni dei cristalli di HA.

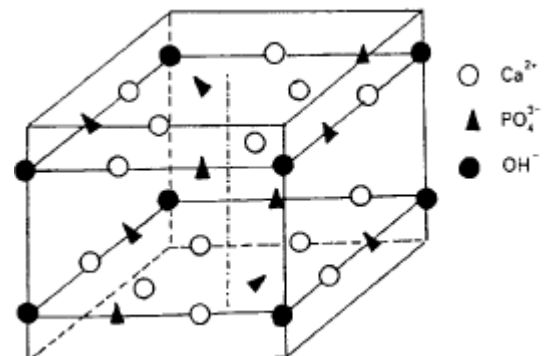
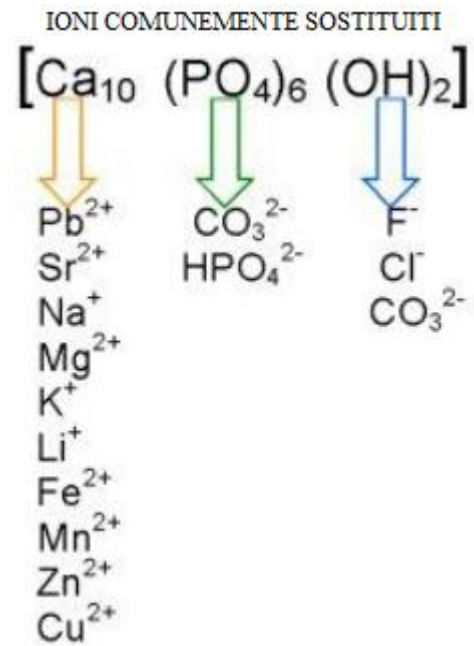
La cella elementare si può interpretare come la sovrapposizione di due strutture, con un piano di simmetria passante a metà della cella. In ogni cella elementare si possono individuare:



14 ioni Ca<sup>2+</sup>, 6 di essi dentro la cella e 8 condivisi con altrettante celle adiacenti (8/2). Totale: 10 ioni Ca<sup>2+</sup>;

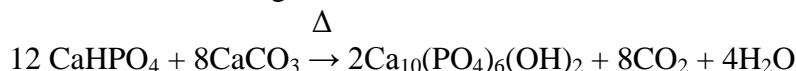
10 ioni PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, 2 di essi situati dentro la cella e 8 periferici, condivisi con altrettante celle adiacenti. Totale: 6 ioni PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>;

8 ioni OH<sup>-</sup>, che appartengono tutti alla cella per 1/4, essendo sugli spigoli. Totale: 8/4 = 2 ioni OH<sup>-</sup>.

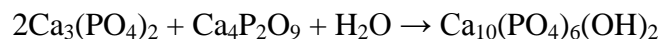


Le **reazioni allo stato solido** partono da miscele intime di polveri, che vengono scaldate ad una opportuna temperatura per dare origine ai composti e alle strutture desiderate tramite reazioni regolate da diffusione allo stato solido.

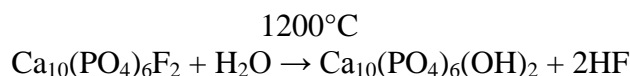
Per es si può avere una reazione tra idrogenofosfato di Ca e carbonato di Ca.



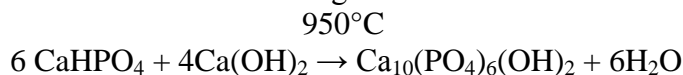
Si possono far reagire tri e tetrafosfato di Ca, oppure fosfato tricalcico e ossido di Ca. I composti di partenza vengono miscelati in modo da avere un rapporto Ca/P = 5/3. La reazione viene fatta avvenire a 1050°C in ambiente umido per alcune ore.



Oppure si svolge un riscaldamento in ambiente umido di FA.

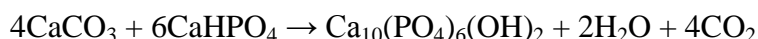


Si può anche avere un'interazione diretta fra idrogenofosfato di Ca e idrossido di Ca.



I **trattamenti idrotermali** prevedono l'applicazione di elevate T a soluzioni acquose per facilitare la precipitazione di cristalli di maggior purezza di quelli ottenibili con i metodi umidi tradizionali. Si possono ottenere cristalli di HA come prismi esagonali di 0.1 mm di lunghezza (cristalli allungati = rod like). Per innalzare la T al di sopra del punto di ebollizione si applicano elevate p. Si lavora, quindi, in autoclave, dove la T elevata in ambiente chiuso favorisce la formazione di vapore del solvente che fa innalzare la p.

Reazione tra carbonato di Ca e fosfati.



Idrolisi dell'idrogenofosfato di Ca.



Queste reazioni avvengono contemporaneamente facendo reagire 0.1 g di CaHPO<sub>4</sub> con 10 ml di H<sub>2</sub>O a 300°C per 10 giorni.

Dopo aver ottenuto le polveri di HA con uno qualsiasi dei metodi descritti, essa viene usata per fare dei coating o per produrre degli oggetti massivi. L'HA densa si ottiene per **sinterizzazione** delle polveri.

Nella sinterizzazione in assenza di pressione, le polveri vengono compattate tramite una pressione di 60-80 MPa, con l'aggiunta di eventuali leganti liquidi, poi sinterizzate in aria a 950-1300°C per alcune ore, con un gradiente di salita e discesa di T di 100°C/h. Con questo processo HA può decomporsi in fosfato tricalcico perchè l'acqua evapora alle alte T: è una condizione che può essere sfruttata per fare un dispositivo parzialmente solubile.

## VETRI BIOATTIVI

I vetri sono materiali amorfi ottenuti per progressivo irrigidimento di un liquido che non ha cristallizzato durante il raffreddamento. Vi è assenza di ordine a lungo raggio: l'organizzazione spaziale ha un alto grado di disordine, analogamente al liquido da cui ha avuto origine.

Le caratteristiche di base di un vetro possono essere modificate con l'aggiunta di ossidi. Da soli, certi ossidi non sono in grado di vetrificare. Gli ossidi che possono vetrificare sono detti **ossidi formatori**. Ad essi possono essere aggiunti ossidi che non sono in grado di vetrificare (**ossidi modificatori**): gli ossidi

modificatori si inseriscono nella struttura di base, modificandola. Ne è un esempio  $\text{Na}_2\text{O}$ . Si formano atomi di O non pontanti, cioè che non fanno da collegamento tra due atomi di Si: gli O non pontanti sono carichi negativamente e vengono bilanciati dal catione dell'ossido modificatore.

Esistono anche **ossidi intermedi** (come l'allumina), che possono essere mescolati agli ossidi formatori e hanno un ruolo vicariante, cioè sostituiscono il Si nel reticolo amorfo. C'è bisogno anche di ossidi modificatori per il bilancio di carica nel vetro.

Con l'aggiunta di un ossido modificatore, il vetro

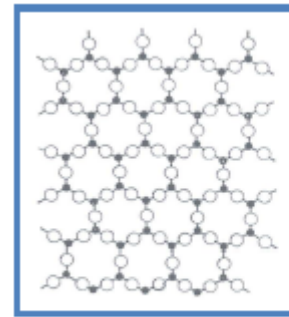
rammollisce a T minori; la presenza di legami ionici rende il vetro più attaccabile chimicamente (i cationi modificatori possono essere sostituiti con qualcos'altro, come avviene nella tempra chimica).

Con l'aggiunta di ossidi intermedi, aumentano le T caratteristiche del vetro; l'allumina tende a stabilizzare la struttura e la rende più refrattaria e inerte.

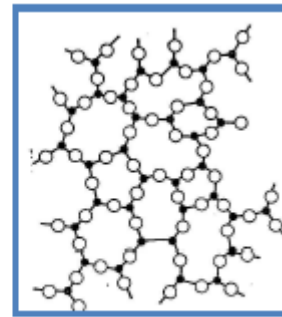
Sotto un punto di vista cinetico, il fatto che alcune sostanze possano essere ottenute allo stato vetroso e altre no può essere spiegato ammettendo che il liquido vetrifichi allorchè la sua velocità di cristallizzazione è molto piccola rispetto alla velocità di raffreddamento. Poichè lo stato vetroso non è uno stato di equilibrio, il vetro è una sostanza termodinamicamente instabile, che tende ad evolvere verso situazioni più stabili (cioè a cristallizzare).

La devetrificazione, cioè il fenomeno di nucleazione e crescita di specie cristalline, si può verificare se il vetro viene fatto permanere per un tempo più o meno lungo in un intervallo di T in cui la velocità di cristallizzazione sia elevata. Si ottiene così un materiale **vetroceramico**. Il passaggio dallo stato liquido allo stato cristallino non può verificarsi simultaneamente in tutta la massa, poichè ciò comporterebbe un movimento simultaneo e cooperativo di tutti gli atomi del materiale (cosa che richiederebbe un'entropia di attivazione elevatissima), ma per accrescimento di nuclei costituiti da clusters di poche centinaia di atomi. Tali clusters sono chiamati nuclei. Sia la nucleazione che la crescita dei cristalli sono processi termicamente attivati, cioè richiedono il superamento di barriere energetiche mediante energia termica. Sulla base di queste considerazioni è possibile spiegare la possibilità di realizzare materiali vetroceramici.

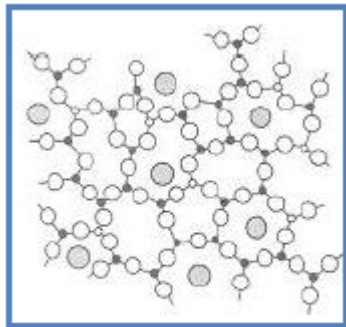
I vetroceramici si possono ottenere attraverso la realizzazione di un vetro che viene opportunamente formato e raffreddato. Il vetro viene successivamente sottoposto a un ulteriore trattamento termico ad una temperatura  $T_1$  alla quale viene mantenuto per un certo periodo di tempo al fine di promuovere la formazione di nuclei che agiscano da centri di cristallizzazione (nucleazione). In una fase successiva, tali nuclei vengono fatti accrescere tramite un trattamento termico a una temperatura  $T_2 > T_1$  (crescita).



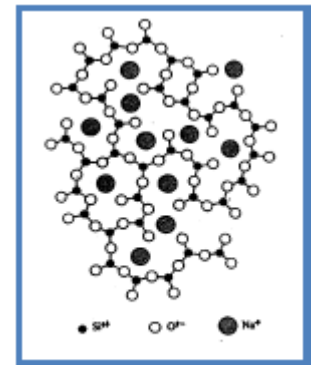
$\text{SiO}_2$  cristallina



Vetro di  $\text{SiO}_2$



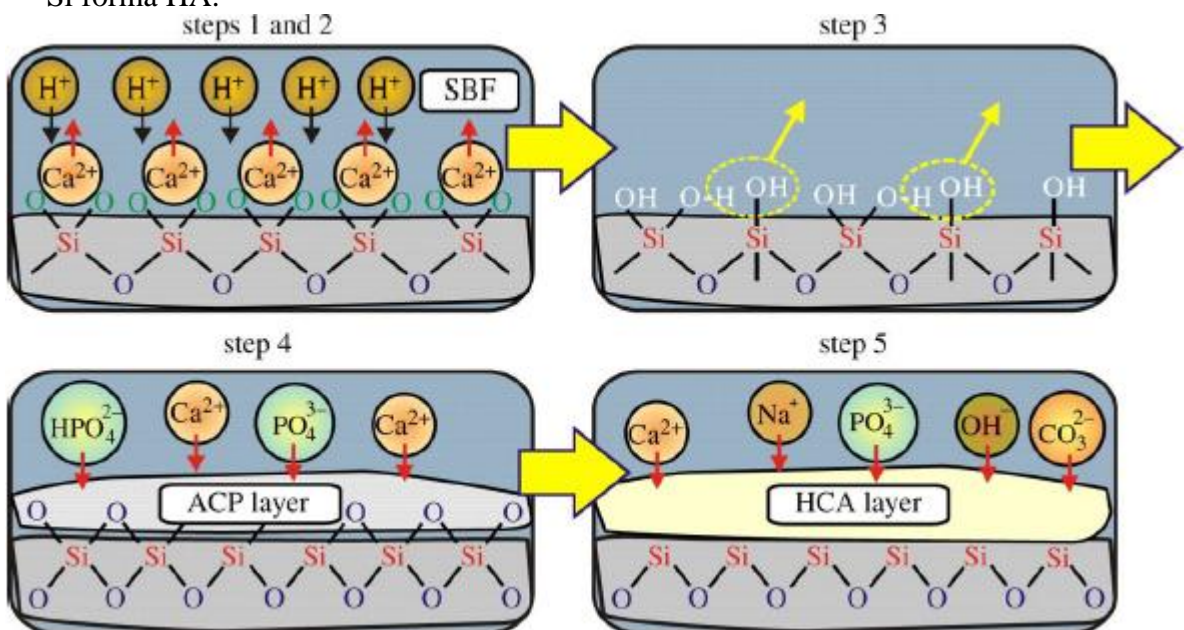
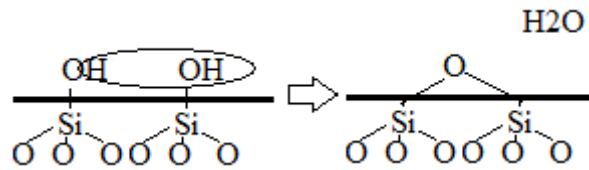
$\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-Na}_2\text{O}$



$\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O}$

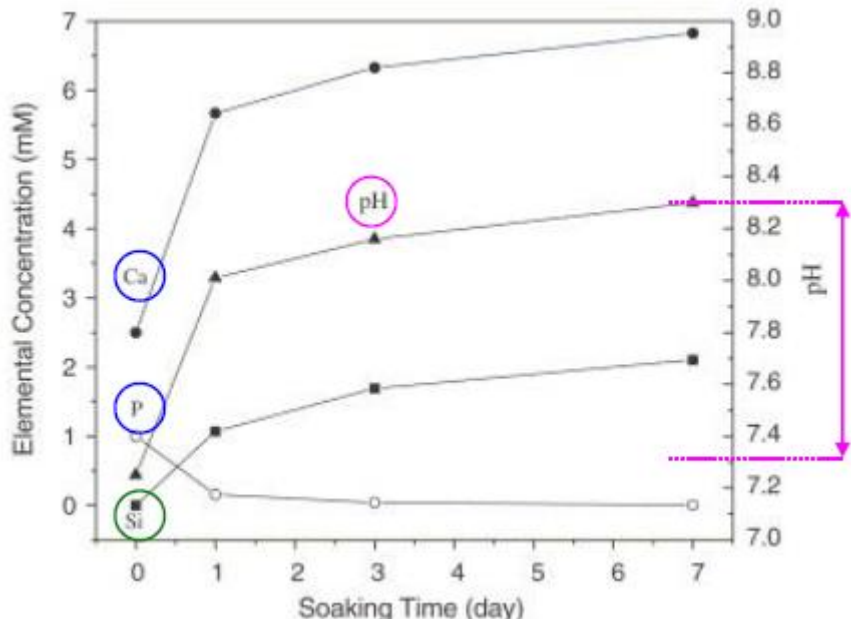


- 2) Dopo la formazione di silanoli superficiali, la rottura dei legami tra unità strutturali può aumentare, quindi si formano più O non pontanti. Alcune unità strutturali,  $\text{Si}(\text{OH})_4$ , possono arrivare a sganciarsi dalla superficie del vetro. Questo stadio è controllato da reazioni all'interfaccia e mostra una dipendenza da  $t^1$ .
- 3) I silanoli condensano tra loro. Ripolimerizzano e danno uno strato ricco di silice e acqua: si tratta di un gel di silice, in cui si concentrano gli elementi dell'HA.
- 4) Migrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$  verso la superficie attraverso il gel di silice. Sopra allo strato ricco di Si se ne forma uno ricco di CaO e  $\text{P}_2\text{O}_5$ .
- 5) Cristallizzazione del film di CaO e  $\text{P}_2\text{O}_5$  amorfo tramite l'incorporazione di  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  o  $\text{F}^-$ . Si forma HA.



Nel corpo sono presenti anche fattori di crescita, che vengono assorbiti dal gel di silice. Questo favorisce la crescita dell'osso sulla superficie. Inoltre il vetro rilascia ioni che innescano i meccanismi di differenziamento cellulare e generazione della matrice ossea. I cationi possono essere sfruttati anche per ottenere effetti curativi.

Nel grafico si mostra il rilascio di ioni e la variazione di pH dopo la dissoluzione della superficie del vetro. Ci che viene monitorata è la SBF in condizioni statiche, quindi al tempo iniziale la quantità di Si presente è nulla. Con il passare del tempo, cresce la quantità di Si e di Ca, mentre diminuisce quella di P; inoltre il pH aumenta. Il P diminuisce perchè si forma HA; il Ca aumenta perchè viene rilasciato quello presente nella composizione del biovetro. Lo scambio ionico diminuisce quando



modificatori bivalenti, quindi cationi più fortemente legati al network di silice, cosa che li rende meno reattivi con i fluidi corporei.

- 1) Dissoluzione di ioni  $Ca^{2+}$  nei fluidi corporei (CaO è presente in elevate % nel vetroceramico); i fluidi corporei saturano.
- 2) Formazione di silanoli superficiali (più lentamente rispetto al bioglass): non si forma gel di silice. Grazie alla loro polarizzazione, diventano siti preferenziali per la precipitazione di apatite.
- 3) Afflusso di ioni  $Ca^{2+}$  e  $PO_4^{3-}$  dai fluidi circostanti.
- 4) Nucleazione e crescita di HA o idrossicarbonatoapatite.

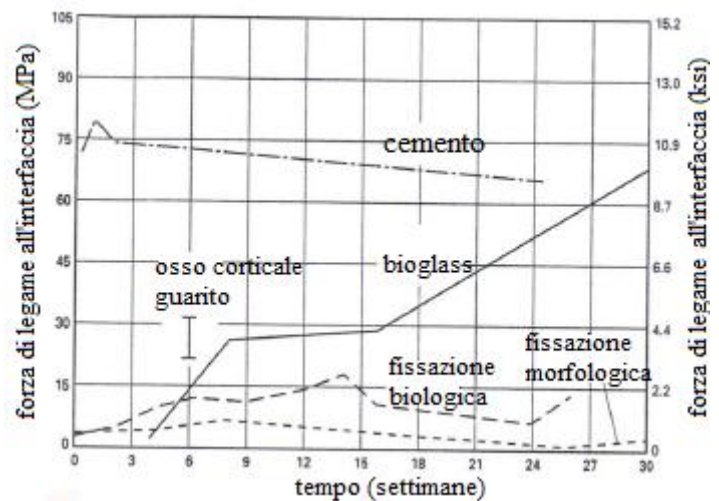
Sia l'apatite che la wollastonite contenute nel vetroceramico sono osteoconduttive.

Le buone proprietà osteoconduttive sono state dimostrate in vivo tramite il Nakamura test, nel quale si realizzano campioni massivi di vetroceramico che vengono impiantati in un osso cavo (di solito tibia di coniglio). Si ricavano campioni contenenti l'interfaccia tra osso e vetroceramico e su di essi si eseguono test meccanici di trazione per valutare l'energia necessaria a staccare l'interfaccia. Dal confronto con altri materiali si vede che il cerabone ha un ancoraggio molto forte.

Eseguendo anche dei test a taglio si è visto che l'interfaccia tra osso e vetroceramico bioattivo è migliore di quella tra osso e vetroceramico inerte (allumina).

Con il passare del tempo la resistenza del legame osso-impianto cresce; in qualche settimana si può arrivare a raggiungere la forza di un cemento.

Ceramics	Mean ± S.D. (kg)	
	8 Weeks	24 Weeks
Alumina	0.18 ± 0.018	
Bioglass®	2.75 ± 1.8	
Ceravital®	5.51 ± 1.48	4.35 ± 1.45
Dense Hydroxyapatite	6.57 ± 1.36	7.77 ± 1.91
AW Glass-Ceramic	7.44 ± 1.91	8.19 ± 3.6



Beall ha proposto vetroceramici appartenenti al sistema  $SiO_2 - Al_2O_3 - CaO - MgO - Na_2O - K_2O - P_2O_5 - F$ , chiamati **bioverit**. L'allumina inibisce i processi di bioattività perchè rende il vetro inerte, ma in questo caso serve a far nucleare la fase cristallina di un tipo di **mica**:  $(Na, K)Mg_3(AlSi_3O_{10})F_2$ . Essendo contenuta in una delle fasi cristalline del vetroceramico (nella mica) e non nella fase amorfa, l'allumina non inibisce i processi di bioattività, che sono diversi rispetto a quelli di Hench e di Kokubo. La mica si presenta in foglietti sovrapposti e costante una buona lavorabilità all'utensile del vetroceramico.

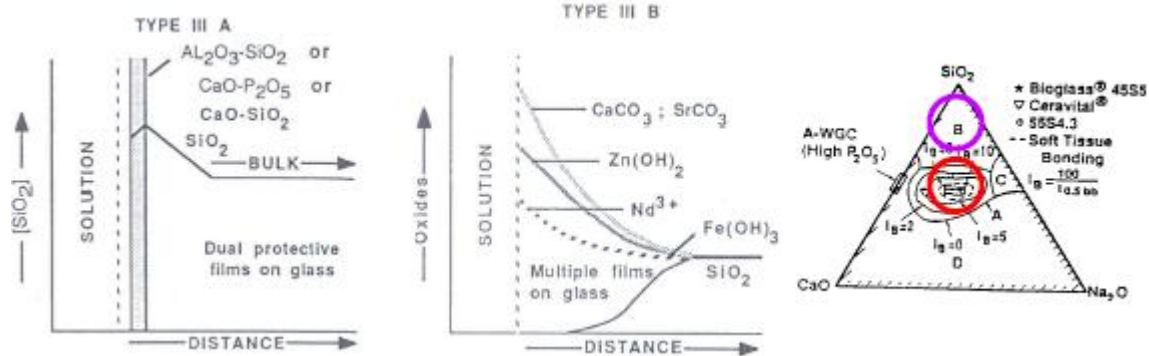
I vetrificamici della serie Bioverit I e II hanno composizione:

30.5%  $SiO_2$ , 15.9%  $Al_2O_3$ , 14.4%  $CaO$ , 14.8%  $MgO$ , 2.3%  $Na_2O$ , 5.8%  $K_2O$ , 11.4%  $P_2O_5$ , 4.9%  $F$   
 Questa composizione vede la nucleazione contemporanea di mica e apatite (1-2  $\mu m$  di diametro). Si tratta di vetroceramici osteoconduttivi piuttosto che osteoinduttivi.

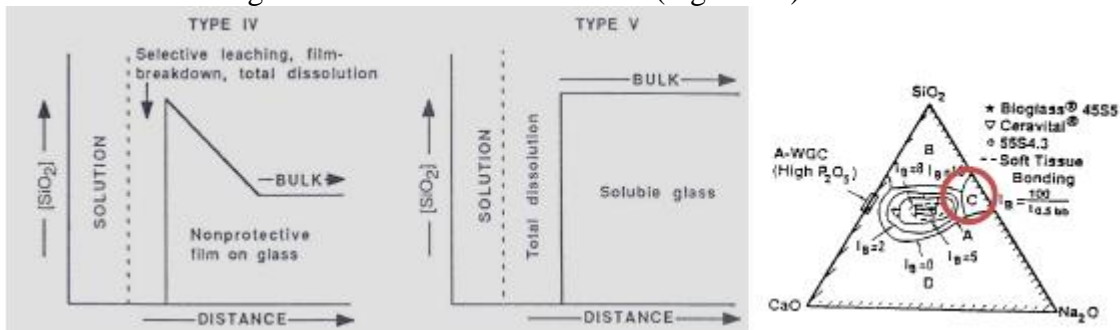
Da questa composizione di base sono state sviluppate altre serie di vetroceramici dove la silice è stata completamente sostituita da  $P_2O_5$  allo scopo di formulare un materiale che fosse privo di silice, composto estraneo all'organismo. Questa intuizione venne mutuata anche dal fatto che in questo tipo di vetroceramici la presenza di silice non è fondamentale ai fini della bioattività. In essi, infatti, l'osteointegrazione è dovuta alla presenza di apatite come fase cristallina, secondo un meccanismo di osteoconduzione piuttosto che di osteoinduzione.

In questo modo è nato il Bioverit III, vetroceramico fosfato, il cui vetro base appartiene alla categoria degli **invert-glasses**, dove il network è costituito da una unità a base fosfato. In questo vetroceramico la ceramizzazione avviene per aggiunta di agenti nucleanti che inducono la

- b. Vetri silicati contenenti cationi multivalenti ( $Al^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Ti^{4+}$ ): si formano strati multipli in superficie di Sali di questi ioni e non si realizzano le condizioni necessarie alla formazione di apatite, non sono bioattivi (regione B).



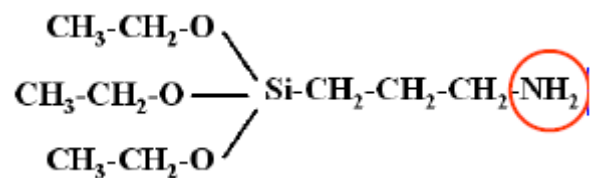
- 4) Vetri silicati che danno rapido scambio ionico. Si forma un gel di silice molto spesso e non protettivo (più facilmente rimovibile).  
 5) Se  $pH > 9$ , localmente si osserva una ancor più rapida dissoluzione del gel di silice in formazione e una graduale dissoluzione del vetro (regione C).



L'indice di bioattività ( $I_B = 100/t_{0.5bb}$ ) per questi materiali varia tantissimo con la composizione. Lo spessore della zona che aderisce all'osso è proporzionale a  $I_B$ , ma il valore di resistenza al taglio dell'interfaccia osso-impianto è inversamente proporzionale ad esso. Per es il Bioglass ha elevato  $I_B$ , ma bassa resistenza al taglio. I vetroceramici A/W hanno un  $I_B$  intermedio, uno spessore di reazione non superiore a 10-20  $\mu m$ , ma valori di resistenza al taglio dell'interfaccia molto più elevati. Il valore ottimale è  $I_B = 0.4$ , ma la resistenza all'interfaccia è anche dipendente dal tempo e dalle variazioni morfologiche e dalla mineralizzazione dei tessuti in via di formazione.

Una delle applicazioni proposte per i biovetri è la ricostruzione dell'osso attraverso blocchetti spongiosi. Si sfrutta il fatto che, grazie al rammollimento, i vetri non hanno bisogno di sinterizzazione.

I materiali possono essere funzionalizzati superficialmente: la tecnica è nata per i vetri per scopi analitici, ma è stata trasferita con successo ai biovetri (che hanno una miglior capacità di esporre gruppi OH per semplice immersione in soluzione acquosa). Nella **silanizzazione** si sfruttano molecole organiche con silani da un lato e un gruppo funzionale dall'altro, per es 3-amminopropiltri-etossisilano. La parte idrolizzabile del silano viene usata per agganciare l'intera molecola al vetro.



Nel silano idrolizzato restano dei gruppi OH che possono condensare con i gruppi OH sulla superficie del vetro. Il gruppo funzionale finale è ben esposto sulla superficie del vetro, quindi è possibile usarlo per altre reazioni chimiche, ottenendo l'immobilizzazione di molecole di interesse biologico (enzimi, anticorpi, ecc) sul materiale.



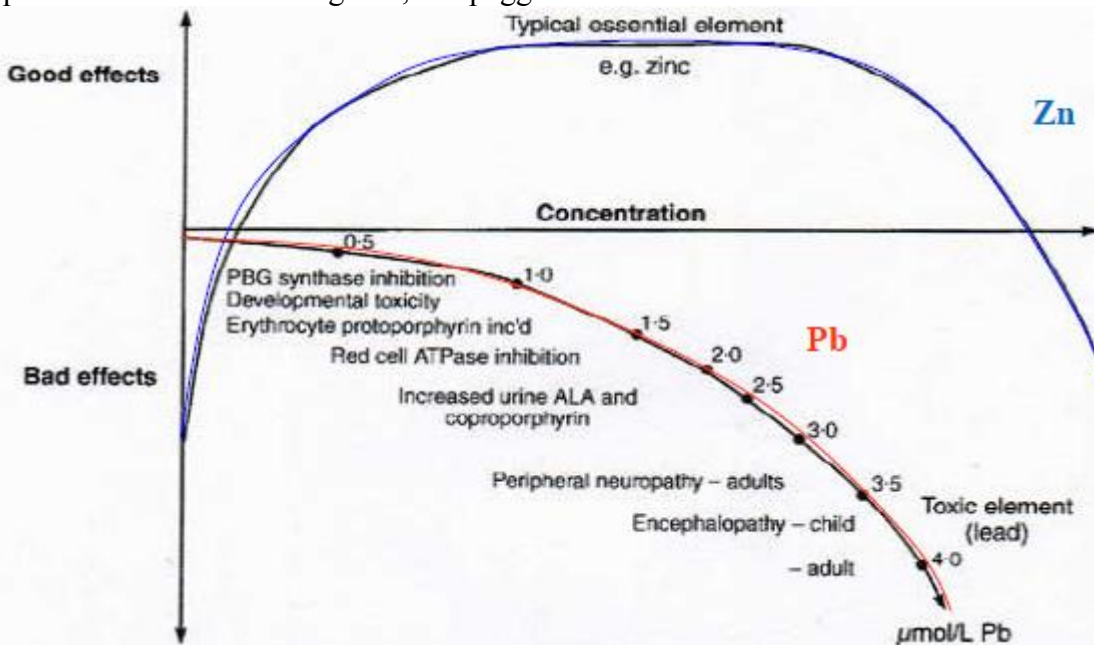
di segnalazione e stimolano effetti metabolici che avvengono durante la formazione di tessuto. Per questo possono essere usati come agenti terapeutici nella tissue engineering.

Ca e P sono i principali componenti dell'HA, quindi giocano un ruolo importante nella formazione e nel riassorbimento dell'osso. Tuttavia per poterli sfruttare al meglio bisogna conoscerne le specifiche concentrazioni nella matrice extracellulare e il meccanismo di interazione con le cellule ossee.

Il **Ca** è fondamentale per la formazione di HA e favorisce la proliferazione e la differenziazione degli osteoblasti e la mineralizzazione della matrice extracellulare se è presente in basse (2-4 mmol) e medie (6-8 mmol) concentrazioni, mentre è citotossico per alte concentrazioni (> 10 mmol). Inoltre gioca un ruolo importante nel rimodellamento osseo grazie all'attivazione diretta di meccanismi intracellulari tramite l'interazione con specifici recettori presenti sia in osteoblasti che in osteoclasti (recettori CaSR). Un aumento della concentrazione di Ca porta alla stimolazione degli osteoblasti e all'inibizione degli osteoclasti. Modello proposto dell'influenza del Ca sulle cellule durante il rimodellamento osseo:

- 1- Riassorbimento osseo;
- 2- Alti livelli extracellulari di Ca;
- 3- Attivazione di CaSR (e di altri recettori sensibili ai cationi) con una riduzione della differenziazione di osteoclasti in vivo;
- 4- Attivazione di CaSR nelle cellule progenitrici;
- 5- Aumento della produzione di nuovi osteoblasti, con riduzione della produzione di osteoclasti.

Non solo Ca e P possono influenzare questi processi, ma anche altri elementi presenti in traccia (oligoelementi), come Si, Zn, Mg, Sr, Cu e B. Tali elementi sono essenziali per il funzionamento dell'organismo: ci sono problemi legati alla loro carenza; al contempo, hanno un effetto negativo se sono presenti in quantità elevate. Hanno una finestra di concentrazioni con effetti positivi: al di fuori di essa, sono nocivi. In questo si differenziano dagli elementi tossici (come Pb, Hg, Al e Cd), i quali hanno solo effetti negativi, che peggiorano all'aumentare della concentrazione.



Tra gli elementi presenti in traccia, quelli coinvolti nei processi ossei includono:

- **Si**: è coinvolto nel turnover del collagene e nella differenziazione degli osteoblasti. Inoltre si è visto che induce la precipitazione di HA ed è coinvolto nei primi stadi di calcificazione della matrice extracellulare;
- **Sr**: favorisce la vitalità delle cellule ossee perché può sostituire il Ca in vari processi grazie alla loro analogia chimica (stessi gruppi principali, raggi atomici simili). Si è visto che può



superficie e non in bulk. Per misurare il potenziale antibatterico del materiale ottenuto si fanno test in agar e si valuta l'alone di inibizione.

Studi recenti hanno dimostrato che i vetri bioattivi parzialmente riassorbibili e i prodotti della loro dissoluzione ionica favoriscono l'osteogenesi tramite la regolazione di proliferazione e differenziamento degli osteoblasti e anche dell'espressione genica. Sono stati proposti vetri bioattivi che determinano l'espressione genica tramite 4 meccanismi principali: chimica di superficie, topografia, tipo e velocità di rilascio di ioni, sforzo di taglio all'interfaccia vetro-osso.

## CERAMICI BIOINERTI

I ceramici bioinerti sono usati soprattutto per lo snodo delle articolazioni (allumina e zirconia); anche il C turbostratico è un ceramico bioinerte e la sua principale applicazione è nell'apparato cardiocircolatorio.

La forma stabile dell'**allumina** è la  $\alpha\text{Al}_2\text{O}_3$  con cella elementare esagonale compatta. Altre forme di allumina sono:  $\beta\text{Al}_2\text{O}_3$ , che è un composto tipo  $\text{M}_2\text{O} \cdot 11 \text{Al}_2\text{O}_3$  dove M è un metallo alcalino (per es Na);  $\gamma\text{Al}_2\text{O}_3$ , che si ottiene per decomposizione di precipitati idrati (geli) di  $\text{Al}(\text{OH})_3$  e  $\text{AlO}(\text{OH})$  e ha una struttura cubica a facce centrate.

L'allumina si estrae da un minerale chiamato bauxite durante il processo di estrazione dell'alluminio, detto processo Bayer:

- Frantumazione bauxite;
- Aggiunta di soda caustica ad alte T e p  $\rightarrow$  si forma alluminato di sodio;
- Decantazione per far depositare ossido di Fe e altri prodotti insolubili, mentre l'alluminato di sodio rimane in soluzione;
- Per mezzo di ulteriori processi chimici l'allumina idrata cristallizza e precipita sul fondo.

Si può anche ottenere dalla caolinite con il processo pirogenico:

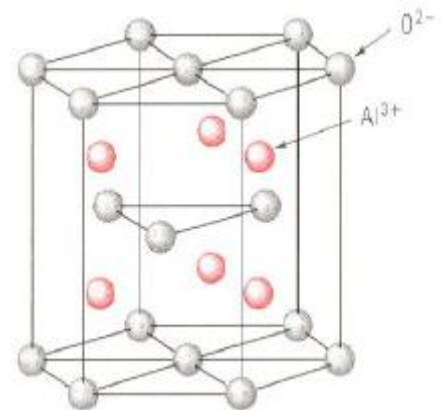
- Calcinazione a  $950^\circ\text{C}$  di caolinite  $\rightarrow$  allumina ricca di  $\text{H}_2\text{O}$ ;
- Ricalcinazione a  $1200^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  alfa allumina impalpabile;
- Affinamento della granulometria ( $2.5 \mu\text{m}$ ) tramite riscaldamento delle polveri a  $1650^\circ\text{C}$  circa.

L'allumina densa si ottiene per sinterizzazione delle polveri di qualunque forma di allumina: si ottiene  $\alpha$  allumina con grani piccoli e porosità residua. La sinterizzazione avviene per pressatura isostatica del pezzo della forma desiderata, ottenuta per formatura dell'impasto ceramico. L'impasto contiene polvere di allumina a distribuzione granulometrica controllata, additivi di sinterizzazione e legante. I leganti (come acido stearico al 2%) favoriscono la formazione del verde, ma non sono assolutamente necessari; gli additivi di sinterizzazione, invece, sono fondamentali per controllare la taglia dei grani cristallini. **NO** grani troppo grossi! Additivi usati:

- $\text{MgO} < 0.5\%$
- $\text{SiO}_2$  e ossidi alcalini  $< 0.1\%$
- $\text{CaO} < 0.1\%$  (fa diminuire resistenza a fatica)

Dopo la formazione dell'impasto, si esegue una precottura a  $1200^\circ\text{C}$ , una lavorazione per dare la forma definitiva e infine una sinterizzazione a  $1700^\circ\text{C}$  in atmosfera secca, seguita da una rettifica delle superfici.

Poichè gli additivi si concentrano a bordo di grano, si ha una variazione delle proprietà meccaniche in funzione delle dimensioni dei grani (densità) e della percentuale di additivi (purezza). Un buon compromesso è **grani  $< 4 \mu\text{m}$**  e **purezza  $> 99.7\%$** . Un aumento delle dimensioni dei grani al di sopra dei  $7 \mu\text{m}$  può far crollare le prestazioni meccaniche del 20%.



Con l'allumina non si possono ottenere oggetti con la stessa complessità possibile per i vetroceramici, quindi nelle sostituzioni dell'orecchio medio non si riproduce l'esatta forma fisiologica degli ossicini, ma si usano geometrie più semplici. A volte sono necessari rivestimenti localizzati per garantire l'ancoraggio ai tessuti.

Le cause di fallimento sono imputabili a mal posizionamento della protesi, uso scorretto (per es sport estremi) o a presenza di difetti nel pezzo (dovuti a scarsa qualità del materiale di partenza o cattiva sinterizzazione).

Nel caso della presenza di difetti nel pezzo, analizzando la superficie di frattura si potrebbe riscontrare la presenza di grandi porosità in corrispondenza di zone sollecitate a trazione (e i ceramici già di per sè hanno scarsa resistenza a trazione). Si possono prelevare campioni in modo distruttivo e li si può lucidare per vederne la microstruttura: anche se la dimensione media dei grani è di 4.5 µm (rispetta la normativa), la loro distribuzione granulometrica potrebbe andare da grani molto piccoli a grani molto grandi, senza le dimensioni intermedie. I grani molto grandi probabilmente presentano porosità interne dovute al fatto che un singolo grano sia cresciuto inglobandone altri (pori = residui dei vecchi bordi di grano). Si possono fare prove distruttive per testare le caratteristiche meccaniche, per es l'indentazione Vickers. Osservando la superficie della protesi, si potrebbe riscontrare una rugosità superficiale differente in zone diverse a causa di fenomeni di abrasione (distacco di grani).

L'allumina presenta elevata biocompatibilità ed elevata resistenza all'usura (ottime proprietà tribologiche), ma la sua scarsa tenacità e non elevata resistenza a flessione costituiscono un punto debole, tanto da non consentire la realizzazione di teste di femore di dimensioni superiori ai 32 mm di diametro.

La **zirconia**,  $ZrO_2$ , è un altro ceramico bioinerte e presenta maggiori tenacità a frattura e resistenza a flessione e minor modulo elastico rispetto all'allumina.

Table 4. Properties of Alumina Zirconia Ceramics Used in Surgical Implants.

Property	Unit	$Al_2O_3$	TZP	Mg-PSZ
Purity	%	> 99.7	97	96.5
$Y_2O_3/MgO$	%	< .3	3 mol	3.4 wt
Density	$g/cm^3$	3.98	6.05	5.72
Grain Size (average)	$\mu m$	3.6	0.2-0.4	0.42
Bending Strength	Mpa	595	1000	800
Compressive Strength	Mpa	4250	2000	1850
Young's Modulus	GPa	400	150	208
Hardness	HV	2400	1200	1120
Fracture Toughness $K_{Ic}$	$MN/m^{3/2}$	5	7	8

In biomedica la zirconia si usa solo in forma tetragonale parzialmente stabilizzata con yttria (TZP) o con MgO (Mg-PSZ). La zirconia è naturalmente contaminata da ossidi diversi (di Fe, Si, Ti) e in alcuni casi da  $ThO_2$  e composti dell'uranio. Queste impurezze vanno rimosse, specialmente le ultime due perchè radioattive e possono essere pericolose anche se presenti in piccole quantità (0.5 ppm). La radioattività riscontrata nei campioni di zirconia è di due tipi,  $\alpha$  e  $\gamma$ . La radioattività  $\gamma$  è dello stesso ordine di grandezza della soglia naturale. Le radiazioni  $\alpha$ , invece, sono state riscontrate a livelli più elevati e sono pericolose perchè hanno un maggior potere ionizzante e pare che riescano a distruggere le cellule sia dei tessuti duri che di quelli molli in prossimità dell'impianto. Tale problema non è trascurabile per impianti a lungo termine.

effetto tenacizzante: la trasformazione martensitica da tetragonale a monoclina, infatti, può essere indotta a T ambiente per una sollecitazione meccanica indotta da una cricca; l'espansione che accompagna la trasformazione si oppone alla propagazione della cricca stessa (rafforzamento per trasformazione di fase). Per questo motivo la zirconia è più tenace dell'allumina.

Il problema è che i fluidi biologici e l'ambiente umido in generale possono destabilizzare la zirconia (avviene sia in vivo che durante la sterilizzazione in autoclave): il passaggio a monoclina avviene anche per sollecitazioni molto basse (low temperature degradation). In generale avviene dalla superficie verso l'interno, cosa che aumenta la rugosità superficiale e può portare a fenomeni di decoesione all'interfaccia tra grani cristallini. Il meccanismo di tenacizzazione perde efficacia! Questo avviene perché la zirconia è sensibile alla presenza di ossidrili (OH), che possono essere assorbiti nel reticolo e lo distorcono, rendendolo più sensibile a sollecitazioni meccaniche. La destabilizzazione dei grani cristallini avviene a catena: quelli in superficie protrudono e generano una superficie abrasiva. Si ha distacco di grani e questo espone i grani più profondi agli ossidrili, propagando il processo.

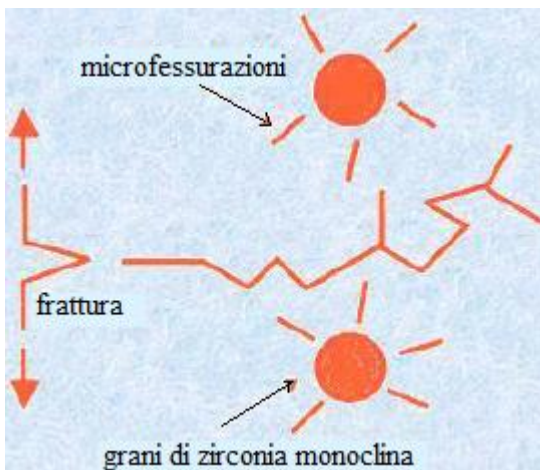
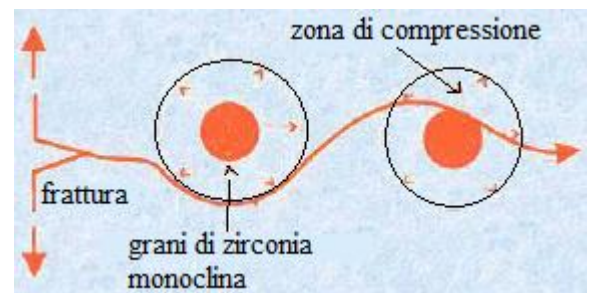
## COMPOSITI ALLUMINA/ZIRCONIA

I compositi allumina/zirconia hanno le seguenti proprietà:

- elevata tenacità a frattura;
- buona resistenza meccanica;
- biocompatibilità sicura.

I materiali compositi possono avere diversi meccanismi di rafforzamento.

Ci può essere rafforzamento per deviazione della frattura. In riscaldamento i grani di zirconia si trasformano da monoclini a tetragonali; in raffreddamento i grani si trasformano completamente da tetragonali a monoclini, con conseguente espansione. La zona che circonda queste particelle, dunque, è in compressione: per questo motivo eventuali fratture tendono a contornare la particella, percorrendo un percorso tortuoso e perdendo energia.

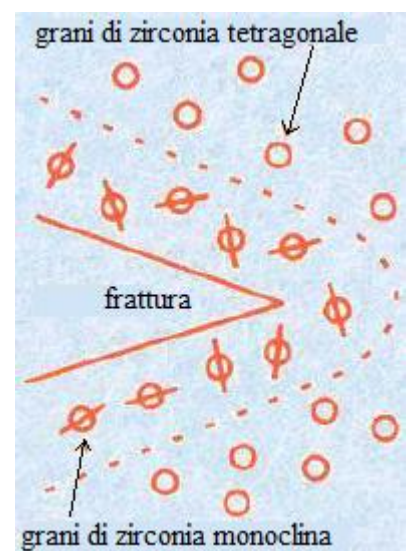


Un'altra possibilità è il rafforzamento indotto da microfessure. In riscaldamento i grani di zirconia si trasformano da monoclini a tetragonali. In raffreddamento i grani si trasformano completamente da tetragonali a monoclini, con conseguente espansione. Tale espansione provoca una microfessurazione nella matrice di allumina in prossimità della zirconia trasformata, con conseguente deviazione e allungamento del percorso delle cricche. Le microfessurazioni sono di taglia e numero controllati.

Infine si può avere rafforzamento per trasformazione da tetragonale a monoclina indotta da sollecitazione, che è il meccanismo adottato in biomedica.

Le particelle di Y-TZP, mantenute in forma tetragonale metastabile a T ambiente, assorbono l'energia di frattura trasformandosi in monoclina (avviene solo se le particelle hanno diametri  $< 1 \mu\text{m}$ ). La cricca cede energia per la trasformazione di fase e in più viene messa in compressione dall'espansione della zirconia, di conseguenza si arresta.

I materiali ceramici subiscono una frattura fragile per innesco e propagazione di cricche, favorita dalla presenza di difetti (pori, graffi, cricche).





La regione III ( $K_I > K_{IC}$ ) si può identificare con il regime di propagazione in vuoto. Lo sforzo crescente amplifica la velocità di propagazione, impedendo alle specie corrosive di raggiungere il fronte della cricca. Si ha frattura rapida.

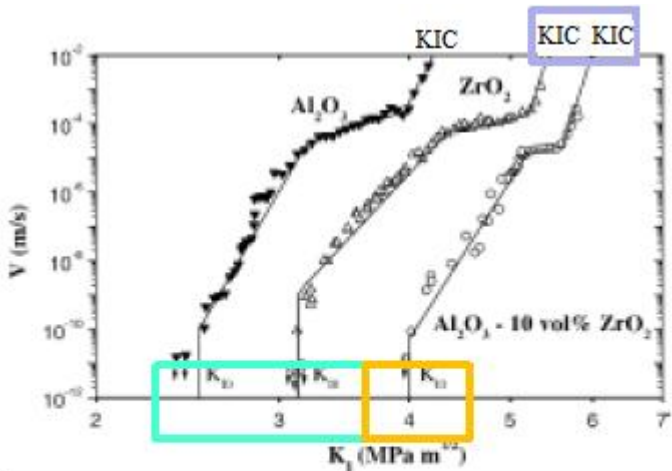
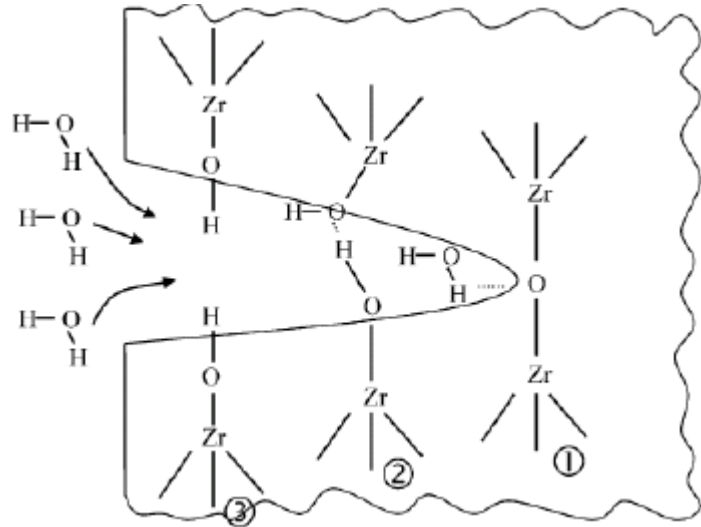
La zirconia è un ceramico che subisce un degrado in ambiente acquoso. L'acqua, che può dissociarsi, trova nel materiale atomi di O che possono dare origine a ossidrili (OH), cosa che porta alla propagazione della cricca.

1. Adsorbimento di acqua da parte del legame Zr-O;
2. Reazione con una molecola di H<sub>2</sub>O;
3. Formazione di ossidrili superficiali.

L'interazione dell'acqua con gli ossidrili deforma il cristallo, che, essendo metastabile, passa in fase monoclinica, generando fenomeni distruttivi nel ceramico.

Se i parametri di propagazione della cricca ( $A$  e  $n$ ) sono noti per ciascuno stadio, allora è possibile stimare la durata dei componenti ceramici. In ogni caso, dispositivi bioceramici devono essere progettati per lavorare nella regione 0 (al di sotto di  $K_{I0}$ ) perchè in tutte le altre regioni prima o poi avviene una frattura a lungo termine. L'approccio al problema della frattura fragile consiste nel migliorare la tenacità, ad esempio attraverso:

- Un affinamento dei processi produttivi, sia delle polveri che dei componenti finali, tale da produrre componenti omogenei con una dimensione dei difetti ( $a$ ) più piccola possibile;
- La realizzazione di materiali compositi.



Ceramic material	soglia $K_{I0}$ ( $\text{Mpa m}^{1/2}$ )	Toughness $K_{IC}$ ( $\text{Mpa m}^{1/2}$ )	Hardness $H$ (Vickers)
Alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ )	2.5 ± 0.2	4.2 ± 0.2	1600 ± 50
Zirconia ( $\text{ZrO}_2$ )	3.1 ± 0.2	5.5 ± 0.2	1290 ± 50
$\text{Al}_2\text{O}_3$ - 10 vol% $\text{ZrO}_2$	4.0 ± 0.2	5.9 ± 0.2	1530 ± 50

Non è possibile eliminare completamente la presenza di difetti e microcricche in un ceramico sinterizzato!

Si confrontano le curve velocità vs  $K_I$  di allumina, zirconia e di un loro composito. Si vede che la zirconia è più tenace dell'allumina, in quanto ha un valore di  $K_{IC}$  maggiore. Le loro soglie  $K_{I0}$ , però, sono simili, il che significa che lo stress necessario per innescare una cricca è simile.

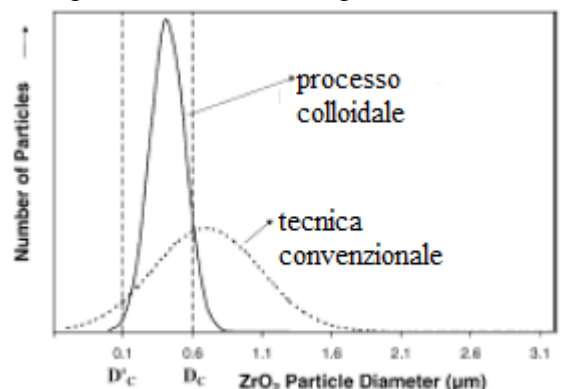
Il composito allumina/zirconia è più tenace e ha anche una soglia maggiore. Le cricche si propagano nell'allumina (che è meno sensibile allo stress corrosivo), la quale è tenacizzata dalle particelle di zirconia.

Per questi motivi la durata delle protesi in materiale ceramico composito è eccellente.

Se si confrontano compositi ottenuti con tipi diversi di miscelazione delle polveri di partenza, si vede che la risultante distribuzione granulometrica dei grani di

zirconia nel verde è molto diversa. In particolare si paragonano la miscelazione tradizionale e quella colloidale, che consente una miglior frammentazione delle particelle. Con la miscelazione colloidale si ottiene una distribuzione meno dispersa, quindi migliori proprietà meccaniche.

La zirconia è più tenera dell'allumina: se i grani sono ben dispersi nella matrice, non c'è nessuna influenza sulla durezza



I due elementi base delle leghe, Co e Cr, formano una soluzione solida fino al 65% in peso di Co (35% in peso di Cr).

All'aumentare della percentuale di Cr, la T di transizione da hcp a fcc aumenta.

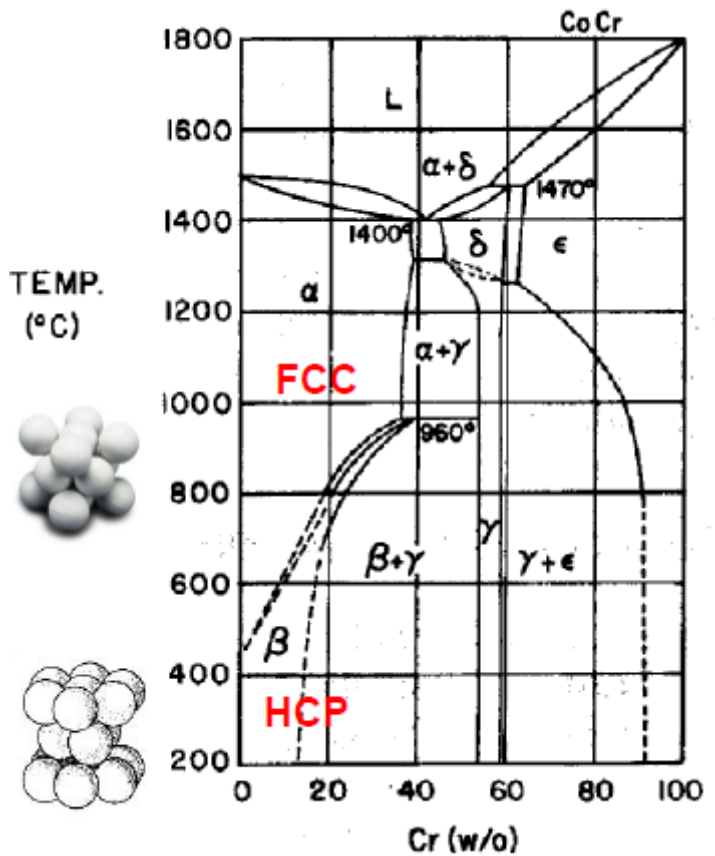
Nella zona  $\gamma$  si formano composti intermetallici.

Le leghe CoCr sono rinforzate dall'alligazione con elementi, quali:

- Mo e W, che sono metalli refrattari;
- C, che forma carburi (indurenti).

Il carburo di maggioranza, come negli acciai inox, è il carburo di Cr (principalmente  $Cr_{23}C_6$ , ma anche  $Cr_7C_3$ ), ma è presente anche il carburo di Mo ( $Mo_6C$ ).

La presenza dei carburi è positiva se questi sono dispersi finemente nella struttura, in modo da formare un sistema quasi omogeneo. Al contrario, se si formano agglomerati o se sono presenti in quantità troppo elevata riducono la vita a fatica del materiale. Infatti non sono ben ritenuti nella matrice metallica, quindi possono produrre rugosità o essere scalzati e innescare usura da terzo corpo.

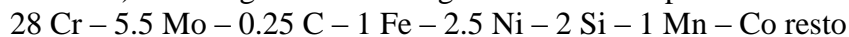


Co-Ni-Cr-Mo (F562)

Proprietà	Co-Cr-Mo (F75)	Co-Cr-W-Ni (F90)	Solubilizzato	Lavorato a freddo	Completamente temprato
Carico a rottura (MPa)	655	860	795-1000	1790	600
Carico di snervamento (MPa)	450	310	240-655	1585	276
Allungamento a rottura (%)	8	10	50,0	8,0	50
Strizione a rottura (%)	8	-	65,0	35,0	65
Carico ad usura (MPa)	310	-	-	-	340

Come si vede dalla tabella, l'alligazione con Ni aumenta la stabilità della fase fcc ed aumenta la duttilità della lega. Infatti la lega CoCrMo (stellite 21 – F75) è fusibile e non lavorabile (i carburi sono troppo duri!), mentre la CoCrNiW (stellite 25 – F90) risulta lavorabile perchè più duttile.

La **stellite 21** (ASTM F75) è una lega CoCrMo da getto. La sua composizione è:



Ha una elevata resistenza a corrosione in ambiente ricco di cloruri grazie alla presenza del Cr, che forma un ossido passivante,  $Cr_2O_3$ . Viene prodotta per fusione a 1350-1450°C e colata in stampi ceramici della forma desiderata (steli femorali, impianti dentali, ecc) e di dimensioni molto vicine a quelle finali. Per rendere il fuso più fluido si agisce sulla percentuale di Ni, che varia da 0.5 a 2.5. circa 60 anni fa questa lega veniva usata per le coppe delle giunzioni d'anca; oggi è la lega più comunemente usata per l'intera protesi d'anca.

A seconda di come viene effettuata la colata, il processo può produrre microstrutture diverse che andranno ad influenzare le proprietà dell'impianto. La lega appena colata è costituita da una matrice ricca di Co (fase  $\alpha$ , austenitica) con grani dendritici, contenente carburi interdendritici o, maggiormente, ai bordi di grano ( $Cr_{23}C_6$ ,  $Mo_{23}C_6$ ,  $Co_{23}C_6$ ) a struttura cubica. Possono, inoltre, trovarsi composti intermetallici interdendritici ricchi di Co e Mo (fase  $\sigma$ ) e fasi  $\gamma$  a base di Co.

I carburi a bordo grano ( $M_{23}C_6$ , M = metallo) hanno una dimensione variabile tra 1 e 5  $\mu\text{m}$ , mentre quelli precipitati all'interno della matrice ( $M_6C$ ) hanno una dimensione di circa 0.5  $\mu\text{m}$ . Il valore di durezza della matrice è dell'ordine di 518, mentre quella dei carburi è 1170-1300 (durezza Vickers).

giunzioni artificiali d'anca. Viene anche usata per sostituire ginocchia, gomiti e ossa delle mani. Si può lavorare a freddo o a caldo (la soluzione migliore è quella a caldo: forgiatura e laminazione a  $T > 1125^{\circ}\text{C}$ ) producendo una microstruttura controllata con buone proprietà meccaniche. La lavorazione meccanica facilita la trasformazione della fase fcc residua in hcp. Si formano placchette fini di hcp in grani di fcc. Poiché i grani di fcc sono fini ( $0.01 - 0.1 \mu\text{m}$ ) e la geometria a placchette della fase hcp è tale da impedire il moto delle dislocazioni, la struttura risultante è estremamente resistente. Tuttavia c'è una considerevole difficoltà nella lavorazione a freddo, soprattutto nella fabbricazione di pezzi di (relativamente) grandi dimensioni come gli steli di protesi d'anca. In questo caso si può usare solo la forgiatura a caldo per lavorarla meccanicamente. Si può ulteriormente aumentare la resistenza meccanica per invecchiamento a  $430-650^{\circ}\text{C}$ : si forma un precipitato di  $\text{Co}_3\text{Mo}$ . Nella condizione di ricristallizzazione e ricottura, la lega mostra una grana fine e una completa struttura austenitica. Una forgiatura a caldo sopra i  $650^{\circ}\text{C}$  genera una struttura interamente austenitica con una configurazione a grani allungati e dislocazioni sul reticolo che sono difficilmente mobili dopo il raffreddamento. Una lavorazione a freddo aumenta la formazione di una fase martensitica con struttura esagonale. Conseguentemente al trattamento termico da  $520$  a  $610^{\circ}\text{C}$ , risulta una precipitazione di fase intermetallica  $\text{Co}_3\text{Mo}$ .

Una doppia lega ottenuta tramite saldatura, colata  $\text{CoCrMo}$  / forgiata  $\text{CoNiCrMo}$ , è stata usata dai primi anni '70 per i tipi di protesi con componenti colati resistenti all'usura e gambi d'ancoraggio resistenti alla fatica. La saldatura in atmosfera di gas inerte (Ar) genera una intima combinazione delle due leghe a base di cobalto. Consente un'alta resistenza a corrosione anche nell'ambiente umano.

Sia la lega colabile-fondibile  $\text{CoCrMo}$  che la lega forgiabile  $\text{CoNiCrMo}$  mostrano eccellente resistenza a corrosione e velocità di rilascio di ioni Ni praticamente uguale a quella degli acciai 316L, nonostante ne contengano una quantità 3 volte maggiore.

Il contenuto di C è circa 0.2% per le leghe ad elevato tenore di carbonio, inferiore allo 0.08% per le leghe a basso contenuto di carbonio. Il C è responsabile della formazione di carburi, che contribuiscono da un lato ad aumentare la resistenza del materiale, ma dall'altro possono influenzare la resistenza ad usura della lega.

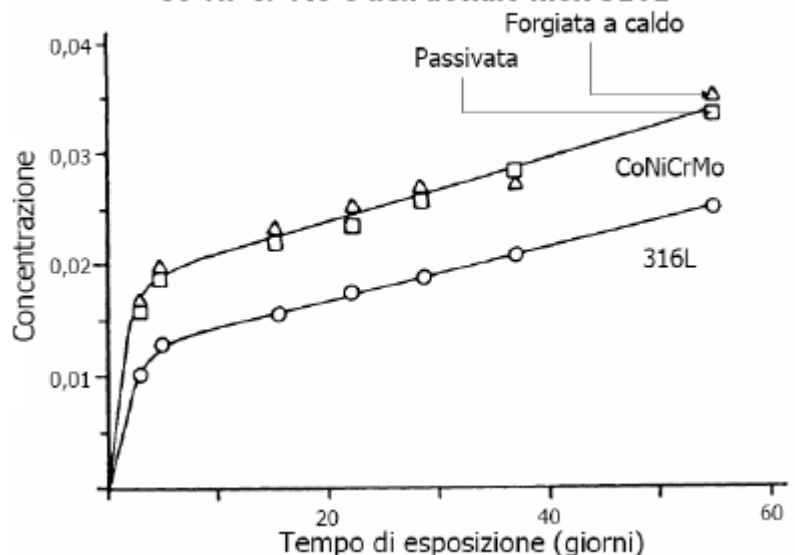
I meccanismi di usura sono:

- Di natura puramente meccanica (fatica da usura superficiale e abrasione);
- Di natura mecano-chimica (adesione e reazioni tribochimiche).

Per individuare la relazione esistente tra la microstruttura della lega in  $\text{CoCrMo}$  per applicazioni ortopediche ed i meccanismi di usura si possono svolgere test tribologici usando un'apparecchiatura di tipo *pin on ball*. La peculiarità del tribometro *pin on ball* consiste nella movimentazione bidimensionale all'interfaccia tra i pin e la sfera, che permette di riprodurre traiettorie ellittiche incrociate che simulano il movimento doppiamente sinusoidale del passo umano.

Analizzando la soluzione solida di  $\text{CoCrMo}$  con carburi  $\text{M}_2\text{C}_6$  ( $M = \text{Cr}, \text{Co}$ ) e  $\text{M}_6\text{C}$ , si vede che i carburi del tipo  $\text{M}_2\text{C}_6$  precipitano sia a bordo grano che all'interno dei grani, con dimensioni di circa  $1-5 \mu\text{m}$ . I carburi del tipo  $\text{M}_6\text{C}$  precipitano solo all'interno dei grani e sono molto più piccoli. Questa morfologia permane tale anche dopo la lavorazione per deformazione plastica della lega ottenuta tramite la forgiatura. Analizzando il pezzo al SEM, si vede che l'area di contatto sulle teste mostra:

**Confronto tra il rilascio di ioni Ni dalle leghe Co-Ni-Cr-Mo e dell'acciaio inox 316L**

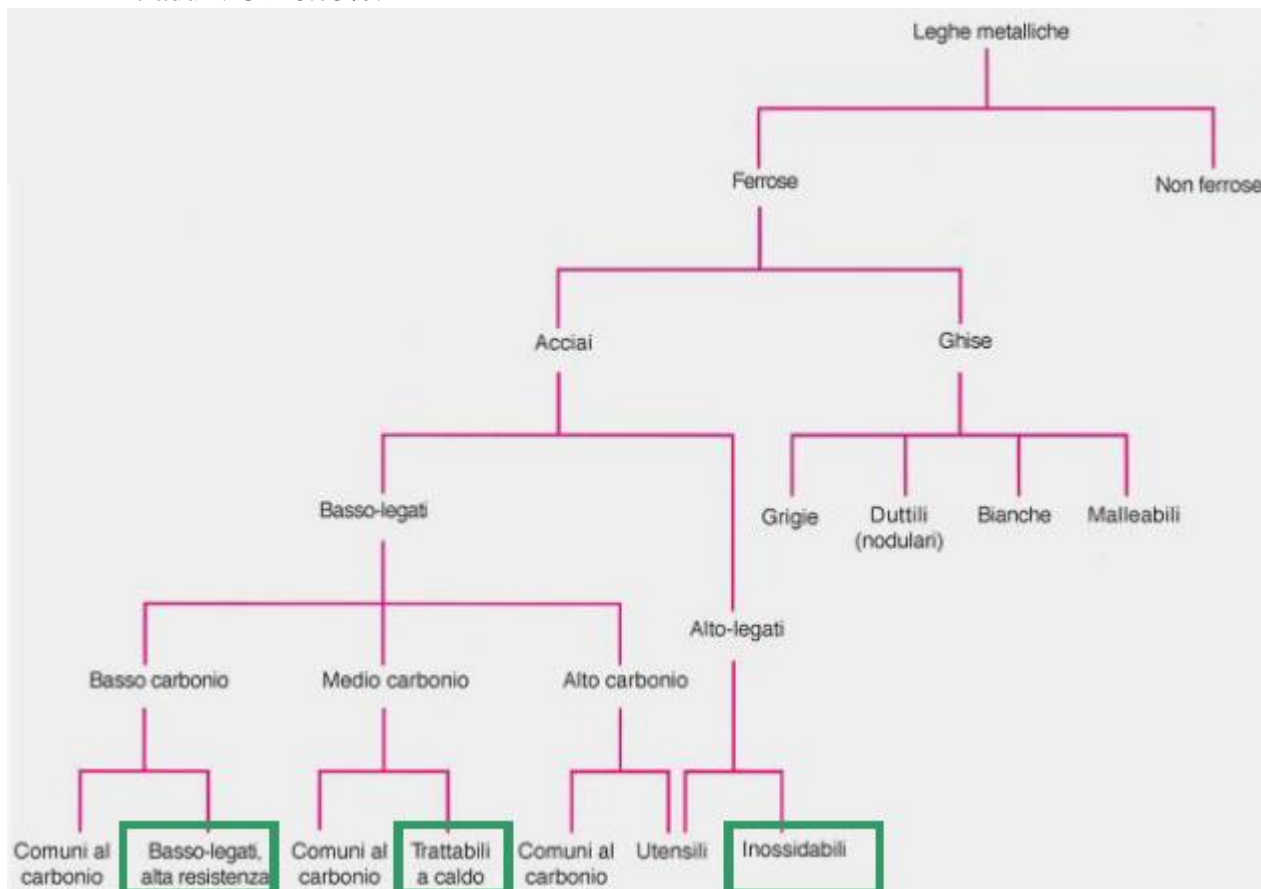
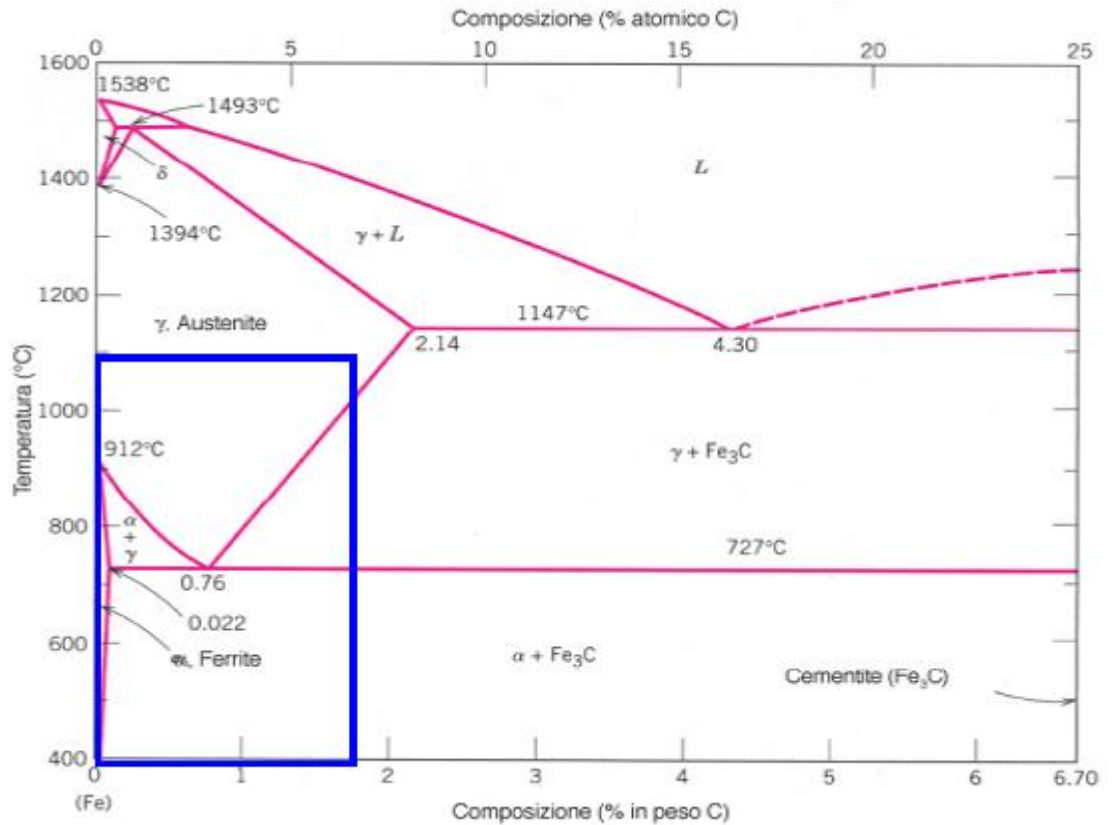


## ACCIAI

Gli acciai usati in campo biomedico sono pochi.

Gli acciai sono leghe Fe-C con tenore di C minore del 2%. A seconda del contenuto di C, gli acciai si suddividono in:

- Extradolci:  $C < 0.15\%$ ;
- Dolci:  $0.15 < C < 0.25\%$ ;
- Semiduri:  $0.25 < C < 0.50\%$ ;
- Duri:  $0.50 < C < 0.75\%$ ;
- Extraduri:  $C > 0.75\%$ .



Come si vede dal grafico, gli acciai extraduri hanno una percentuale di C appena al di sopra dell'eutettoide; tutti gli altri tipi di acciaio sono ben al di sotto. Piccole variazioni nella percentuale di C danno origine a grandi variazioni nelle proprietà meccaniche.



L'acciaio **316L** ha composizione: 60-65% Fe – 17-19% Cr – 12-14% Ni, più tracce di N, Mn, Mo, P, Si e S. Gli elementi alliganti vengono scelti sulla base della loro influenza sulle proprietà massive e di superficie della lega che si vuole ottenere. Il **Cr** aumenta la resistenza alla corrosione (grazie alla formazione di  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  in superficie), ma tende a stabilizzare la struttura ferritica (ccc), più debole di quella austenitica (ccf). Poichè c'è un basso tenore di C, non si formano carburi di Cr a bordo di grano, cosa che indurrebbe una corrosione localizzata. Il **Ni** viene aggiunto per stabilizzare la struttura austenitica, compensando l'effetto del Cr. L'acciaio 316L viene usato per mezzi di osteosintesi come piastre, viti, chiodi per l'anca.

Se la percentuale di C supera lo 0.03% aumenta il rischio di corrosione a causa della formazione di carburi di tipo  $\text{Cr}_{23}\text{C}_6$ , che tendono a precipitare a bordo di grano impoverendo i grani adiacenti di Cr e di conseguenza diminuendone la capacità di formare ossidi passivanti, portando alla corrosione localizzata ai bordi di grano.

La lavorazione meccanica influenza la taglia e la geometria dei grani, di conseguenza influenza le proprietà meccaniche. L'acciaio 316L può essere usato nelle condizioni di ricristallizzazione o nello stato di lavorazione a freddo. Sono entrambe strutture austenitiche, ma la seconda ha grani allungati.

L'acciaio inossidabile subisce corrosione in vivo con rilascio di ioni  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{6+}$ , con effetti di sensibilizzazione locale e sistemica. Per questo motivo se ne destina l'uso preferenzialmente a dispositivi non permanenti (viti, placche, chiodi, ecc). Gli ioni  $\text{Cr}^{3+}$  non sono molto pericolosi, mentre i  $\text{Cr}^{6+}$  sì.

Recentemente è stata valutata la possibilità di inserire l'uso di **acciai duplex** (25 Cr – 7 Ni – 4 Mo – N) con un contenuto di Mo e N superiore ai comuni acciai e caratterizzati da una struttura austenitico-ferritica. L'elevato contenuto di Mo e N aumenta la resistenza alla corrosione localizzata e la struttura duplex conferisce superiore resistenza allo snervamento, a parità di lavorazione meccanica. N migliora la tenacità.

La lega **super duplex** denota un acciaio duplex ad alte prestazioni, basato su un elevato contenuto di Cr, Ni e Mo per migliorare la resistenza alla corrosione da vaiolatura, mentre aggiunte di N promuovono l'indurimento strutturale, aumentando i valori del carico di snervamento e di robustezza finale senza pregiudicare la tenacità. Si forma una fase  $\sigma$  intermetallica.

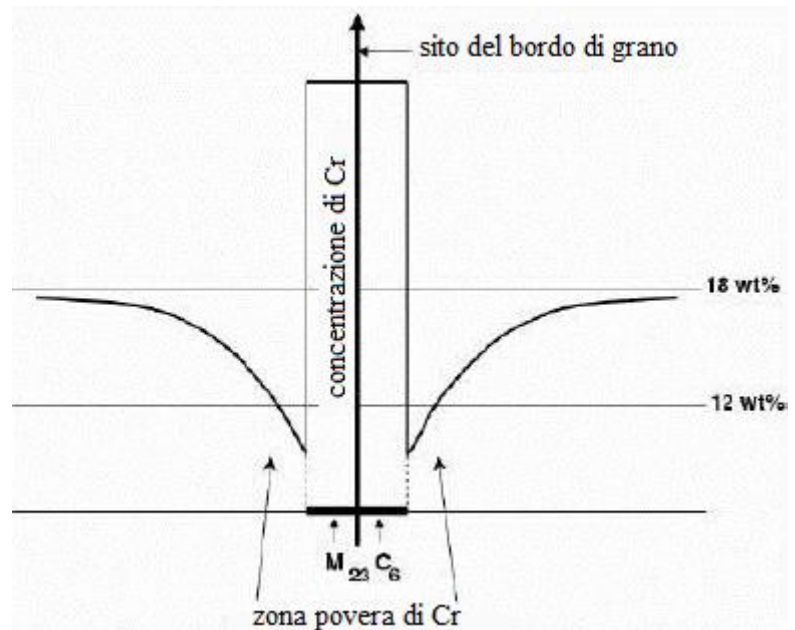
## LEGHE DI TITANIO

Il Ti puro non viene mai usato per fabbricare oggetti massivi, ma solo come rivestimento. Per gli oggetti si sfruttano le leghe di Ti, tra le quali quelle attualmente più usate in campo biomedico sono:

- ASTM F67 (Ti semi-puro: 98.9-99.6% Ti);
- ASTM F136 (Ti 6Al 4V);
- Timetal 367 (Ti 6Al 7Nb).

Solo la seconda e la terza hanno vaste applicazioni in campo ortopedico. La prima viene più comunemente usata in impianti dentali, oppure come rivestimento, per via delle inferiori proprietà meccaniche.

Le leghe di Ti sono adatte per applicazioni ortopediche che vedono l'applicazione di grossi carichi perchè uniscono proprietà quali l'elevata resistenza meccanica e alla corrosione con una buona





- Il limite di fatica varia da 88.2 MPa ( $10^7$  cicli) per lo 0.085% di O (Ti ancora più puro del grado 1) a 216 MPa ( $10^7$  cicli) per lo 0.27 di O (un po' più puro del grado 2).

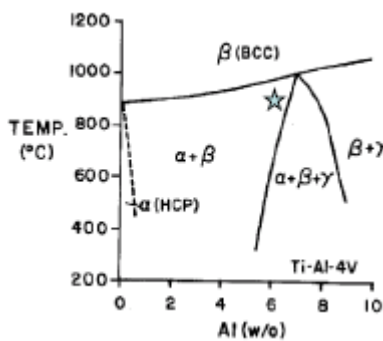
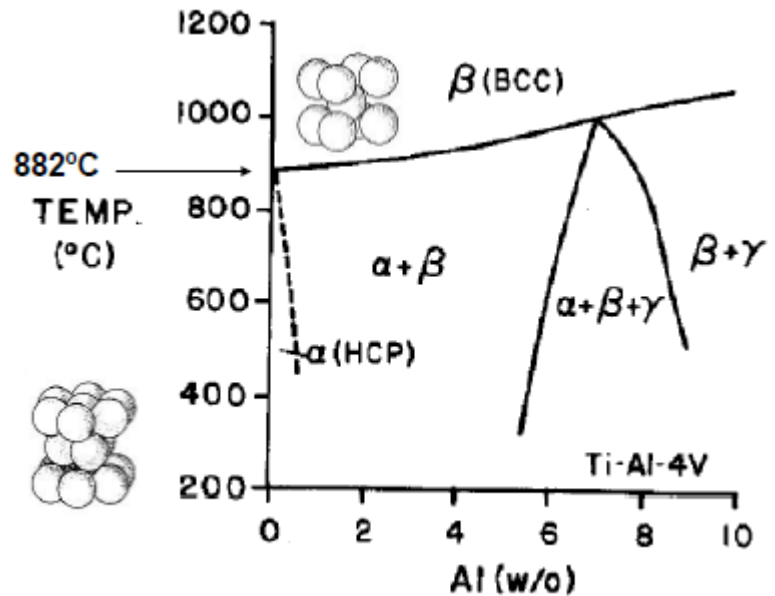
La T di transizione del Ti dalla fase  $\alpha$  a quella  $\beta$  può essere elevata o abbassata con l'aggiunta di elementi che possono stabilizzare l'una o l'altra.

- Elementi che stabilizzano la fase  $\alpha$ : O, N, C come elementi interstiziali, Al come elemento sostituzionale:
- Elementi che stabilizzano la fase  $\beta$ : H come intersitiziale, V, Mo, Fe, Cr, Cu, palladio, Si.

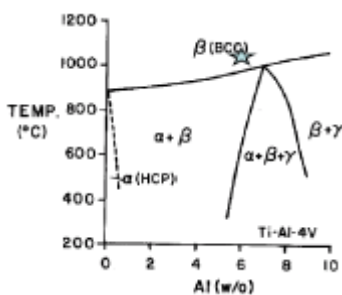
Zr e Sn sono altamente solubili in entrambe le fasi. Le leghe sono classificate come leghe  $\alpha$ , ( $\alpha + \beta$ ) e  $\beta$  Ti a seconda della fase presente a T ambiente.

Il Ti puro presenta una transizione di fase a circa 882°C da Ti  $\alpha$  (hcp) a Ti  $\beta$  (bcc). L'aggiunta di Al e V nella lega **ASTM F136** ha lo scopo di ottenere una lega  $\alpha$ - $\beta$  grazie all'effetto stabilizzante della forma  $\alpha$  da parte dell'Al e della forma  $\beta$  da parte del V. Lo scopo principale dell'aggiunta di elementi di lega nel Ti è quello di migliorarne le proprietà meccaniche.

Per quanto detto, la ASTM F136 è una lega  $\alpha$ - $\beta$  a T ambiente e la sua microstruttura dipende dalle lavorazioni meccaniche e dai trattamenti termici subiti.

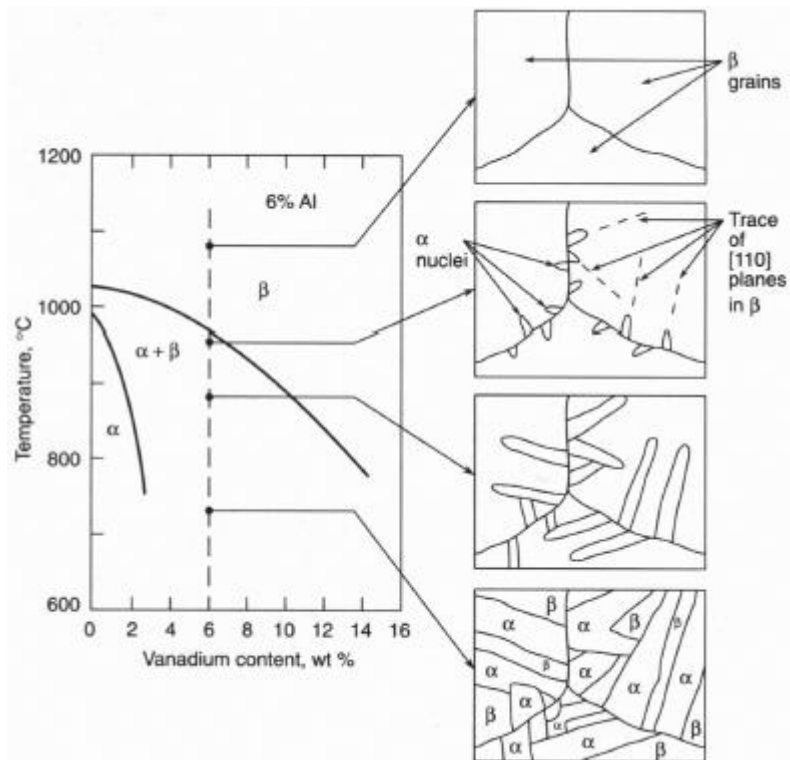


Se la lega viene scaldata a T comprese tra i 700 e i 950°C (vedi stellina nel grafico), si resta al di sotto della transizione  $\beta$  e si ottiene una microstruttura ricristallizzata con grani di  $\alpha$  molto fini (3-10  $\mu\text{m}$ ) e con una disposizione di cristalli di  $\beta$  ai bordi di grano della fase  $\alpha$  primaria.



Se la lega viene scaldata al di sopra dei 975°C (cioè nel campo di stabilità termodinamica della fase  $\beta$ , ccc) e poi raffreddata lentamente fino a T ambiente, viene prodotta una struttura bifasica dove la fase  $\alpha$  (hcp, ricca di Al e scarsa di V) precipita all'interno dei grani della matrice  $\beta$  (ccc) sotto forma di lamelle o aghi orientati.

Se si scalda al di sopra dei 975°C, ma il raffreddamento è veloce (per es durante una tempra in bagno d'olio) si ottiene una microstruttura fine dovuta a trasformazioni allo stato solido non diffusive (martensitiche).



ostacolante delle lamelle nel cammino percorso dalla cricca. Bisogna trovare un compromesso tra due esigenze opposte: impedire sia l'innescò che la propagazione di cricche. La miglior soluzione è quella di avere una microstruttura sia globulare che lamellare.

La dipendenza dalla T della microstruttura è di fondamentale importanza quando si vogliono realizzare rivestimenti su substrati in lega di Ti tramite processi ad alta T, ma senza modificare le proprietà del substrato stesso (per es plasma spray). Attenzione: fare un rivestimento significa aggiungere una interfaccia, che è sempre un punto critico per la resistenza a fatica.

La *biocompatibilità* del Ti è data dal fatto che questo metallo è biochimicamente inerte grazie alla sua capacità di passivazione, che lo rende non tossico. Le leghe dentali che attualmente vengono usate in odontoiatria possono originare casi di allergie, determinate dai vari processi chimici e termici che si creano nel cavo orale: non così con il Ti, che grazie al suo alto grado di biocompatibilità vanta un grande successo negli impianti.

Il Ti presenta una *resistenza alla corrosione* molto alta, data dalla sua capacità di ricoprirsi spontaneamente di uno strato di biossido di Ti ogni volta che subisce un danneggiamento meccanico in ambiente con presenza di O. La capacità di ossidazione del Ti crea una passivazione superficiale, che ne determina una notevole resistenza alla corrosione, fondamentale per la sua biocompatibilità. Tuttavia nei tessuti adiacenti ad impianti in lega di Ti è stata osservata una colorazione, apparentemente dovuta al rilascio di ioni (diffusione attraverso lo strato di passivazione), oppure al rilascio di microparticelle a geometria aghiforme abrasi dalla superficie (accumulo locale). In generale un buon trattamento di passivazione migliora il comportamento all'abrasione, in quanto forma uno strato di ossidi controllato e a morfologia più regolare. A seconda dello spessore dell'ossido superficiale, il pezzo in Ti assume un colore diverso: questo consente di stabilire un codice colore.

Una protesi in Ti può essere *radiografata*, avendo così la sicurezza di un manufatto integro e compatto a fusione avvenuta.

Un aspetto da non sottovalutare nell'uso del Ti in odontoiatria è l'assoluta *assenza di sapore*. Questo è dovuto alla facilità con cui lo strato d'ossido passivante inibisce i processi di erosione elettrolitica e la conseguente asportazione di particelle più esposte di metallo, che poi, fatte circolare in bocca, potrebbero essere percepite dalle papille gustative sotto forma di aroma metallico.

Il Ti ha una *conducibilità termica* 14 volte inferiore a quella di Au; per questo non si creano irritazioni termiche della polpa, che invece si possono manifestare con le leghe ad alto contenuto aureo.

Si possono fare **rivestimenti in Ti poroso**. Si usano sferette o fibre in Ti6Al4V, che vengono sinterizzate a 1200-1400°C. Il legame tra le particelle avviene per diffusione allo stato solido. Si osserva la trasformazione di fase da  $\alpha$  a  $\beta$ , con formazione di strutture lamellari a grano grosso (struttura non ottimale). Le fibre possono venire legate alla superficie del metallo per sinterizzazione sotto pressione. L'uso della pressione permette di diminuire la T per evitare le trasformazioni di fase.

### **Ti – 6Al – 7Nb: TIMETAL 367**

È una lega messa a punto negli anni '80 per rispondere ai seguenti requisiti:

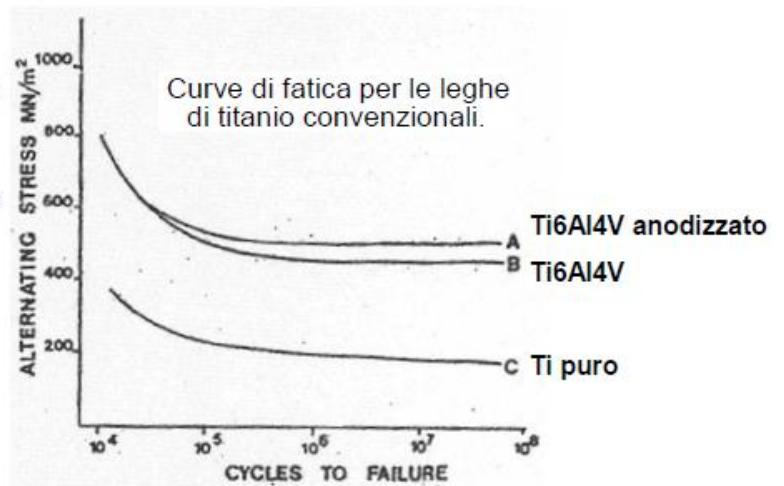
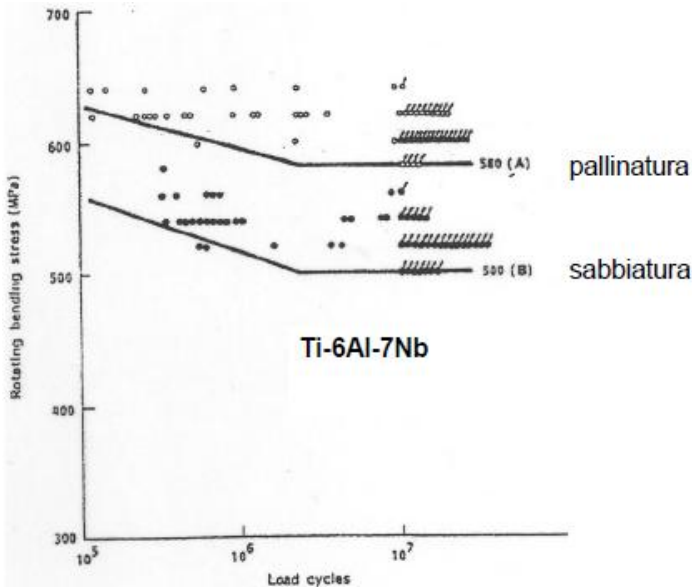
- Eliminazione di V (tossico);
- Superficie di passivazione stabile con partecipazione di tutti gli elementi (Ti, Al e Nb formano tutti un ossido passivante, mentre V no);
- Elevata resistenza alla corrosione;
- Struttura bifasica  $\alpha + \beta$  (con  $\beta = 10-12\%$ );
- Proprietà meccaniche paragonabili a Ti – 6Al – 4V;
- Costi di produzione contenuti (l'uso di Nb aumenta il prezzo, ma resta accettabile).

La resistenza a fatica è funzione dei trattamenti superficiali e termici. Essa migliora al diminuire della dimensione dei grani di  $\alpha$  e con bassa area interfacciale  $\alpha/\beta$  (analogamente al caso della Ti6Al4V).

ODH = oxygen diffusion hardened.

Le curve di fatica mostrano una dipendenza dalla rugosità superficiale, che è diversa a seconda dei trattamenti subiti.

Tipo di finitura superficiale	Limite a fatica [MPa]
Lappatura	620
Pallinatura	580
Lavorato plasticamente	550
Getto corundico macrogranulare	500
ODH + sabbiatura	360
ODH + lappatura	340



Quando la lega venga usata per impianti cardiovascolari, deve essere *emocompatibile*. La rugosità superficiale può portare a sforzi di taglio eccessivi, quindi a emolisi (rottura della membrana esterna dei globuli rossi) e conseguente liberazione di emoglobina.

La riproduzione degli eritrociti comporta uno sforzo per il midollo osseo; inoltre, poichè la parte di sangue che trasporta ossigeno è minore, il cuore è sottoposto a un maggior lavoro. Di solito la rugosità consigliata per materiali esposti al flusso ematico è < 3  $\mu\text{m}$ . Di solito per le leghe di Ti si ha  $R_a < 0.02 \mu\text{m}$  (dove  $R_a$  è il valor medio aritmetico degli scostamenti del profilo reale della superficie rispetto alla linea media), ma in seguito ad attrito, con o senza corrosione,  $R_a$  aumenta. Questo effetto è minore nella lega al Nb rispetto a quella con V.

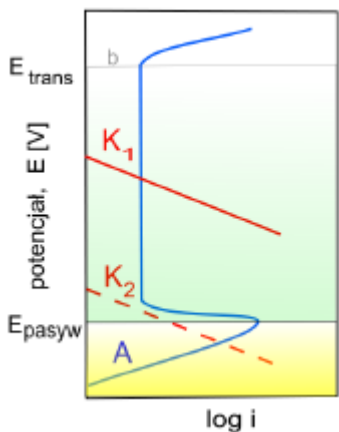
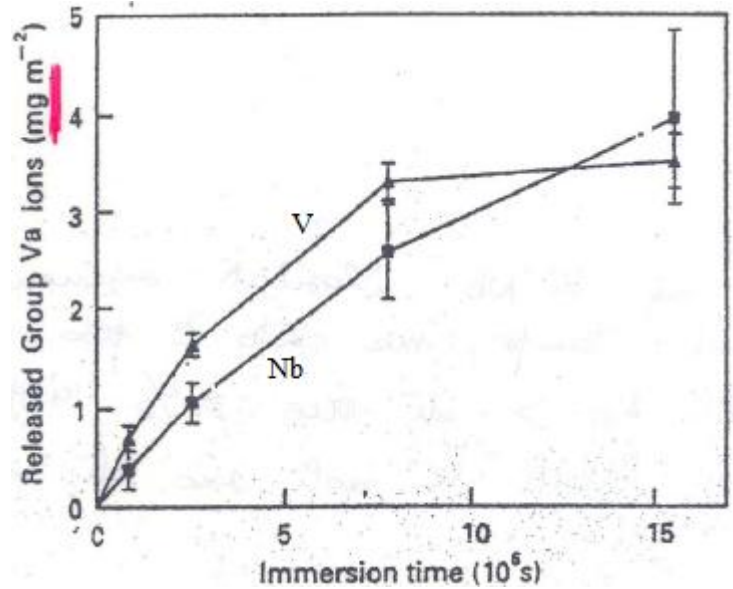
Il pH influenza la rugosità superficiale, con un effetto maggiore sulla lega con V rispetto a quella con Nb. È un aspetto importante da valutare perchè, a causa dell'inflammation che segue un impianto, ci possono essere localmente e temporaneamente variazioni di pH

Condizioni di prova	Ti-6Al-4V	Ti-6Al-7Nb
Rugosità superficiale iniziale [ $\mu\text{m}$ ]	0.02	0.02
Rugosità superficiale con attrito e senza corrosione [ $\mu\text{m}$ ]	0.81	0.88
Rugosità superficiale con attrito e corrosione [ $\mu\text{m}$ ]	2.30	1.70

	Ti-6Al-4V	Ti-6Al-7Nb
Rugosità superficiale iniziale [ $\mu\text{m}$ ]	0.02	0.02
Rugosità superficiale a pH=5 [ $\mu\text{m}$ ]	0.29	0.17
Rugosità superficiale a pH=7.4 [ $\mu\text{m}$ ]	0.04	0.04
Rugosità superficiale a pH=9 [ $\mu\text{m}$ ]	0.18	0.10

Studiando in modo analogo il rilascio di ioni Nb e V da parte delle due leghe, si vede che il mg di Nb rilasciati aumentano nel tempo rispetto ai mg di V. Dal momento che il peso atomico di Nb (93) è molto maggiore rispetto a quello di V (51), si ha che in effetti le moli di ioni Nb rilasciate sono di meno delle moli di ioni V.

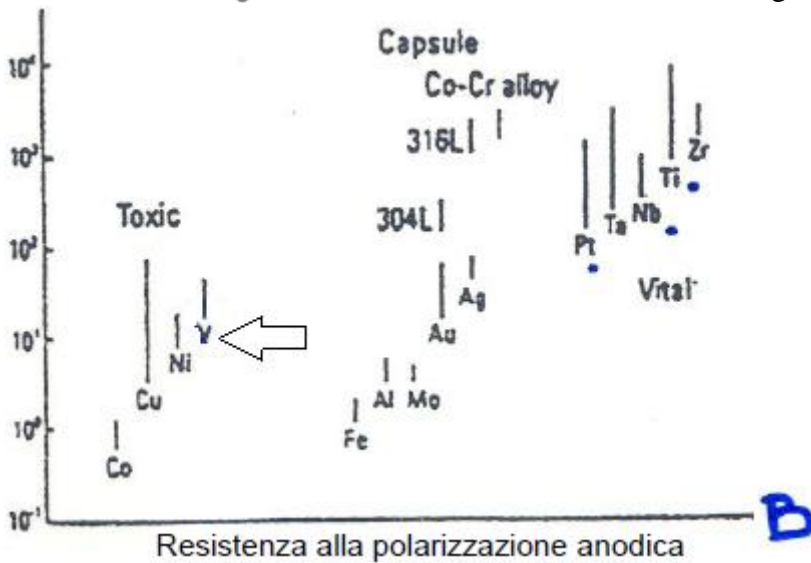
Per valutare la corrosione elettrochimica si esegue un test di *polarizzazione anodica*, nel quale il provino funziona da anodo e un elettrodo ausiliario funge da catodo. Dopo l'immersione in



una soluzione di elettrolita, si fa variare il potenziale e si misura la densità di corrente per unità di superficie, che è direttamente proporzionale allo stato di corrosione, cioè alla dissoluzione del metallo nell'elettrolita. Si misura la curva A del grafico. Si vede che le due leghe sono simili se la soluzione non è aggressiva, ma in condizioni più drastiche le leghe si differenziano. Al crescere della tensione, la corrente aumenta: quando il materiale si passiva ( $E_{pasyw}$ ), però, la corrosione cessa.

Nella realtà si hanno corrosione e abrasione insieme: questo comporta usura e rimozione dello strato di passivazione, cosa che consente l'avvenire di una nuova aggressione (la corrosione prosegue).

Se l'impianto tende a rilasciare ioni tossici, il corpo lo riveste con una capsula fibrotica, aumentando di conseguenza le cellule infiammatorie.



Al è neurotossico. L'organismo è incapace di smaltire gli ioni portati nella corteccia cerebrale, quindi se ne ha un accumulo.

V è citotossico. Non dà effetti di accumulo, ma passa facilmente in soluzione e interagisce direttamente con le cellule. Tramite coltura cellulare, in 7 giorni si osserva la totale distruzione delle cellule.

Prove comparative in vitro e in vivo hanno dimostrato che la TiNb causa una minor produzione di indicatori di infiammazione o di necrosi. In vivo produce una minor quantità di cellule giganti macrofagiche, presenti nei processi infiammatori intorno ai corpi estranei: di conseguenza promuove

una maggior osteointegrazione.

### TANTALIO POROSO

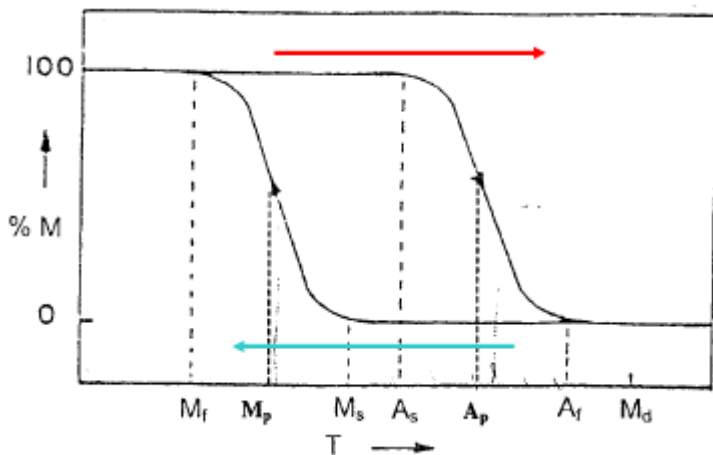
Tra i rivestimenti metallici per aumentare l'osteointegrazione di steli metallici, coppe acetabolari e piatti tibiali vi sono:

- Coating plasma spray in Ti;
- Sferette metalliche sinterizzate in Ti;
- Fibre metalliche in Ti;
- Tantalio poroso (spugne metalliche).



Gli effetti di memoria possono essere indotti a T costante oppure con una transizione termica (cioè in un intervallo di T). In questo secondo caso, un oggetto deformato a bassa T riacquista la sua forma originale quando viene riscaldato.

Partendo dalla fase genitrice (la forma austenitica), la trasformazione martensitica procede se la T viene diminuita gradualmente. La T alla quale la trasformazione martensitica diretta inizia è indicata con Ms (martensitic start temperature) e quella alla quale è completata è indicata con Mf (martensitic finish temperature). La trasformazione martensitica inversa, che avviene per riscaldamento, presenta fenomeni di isteresi: inizia a una temperatura As (austenite start) e si completa



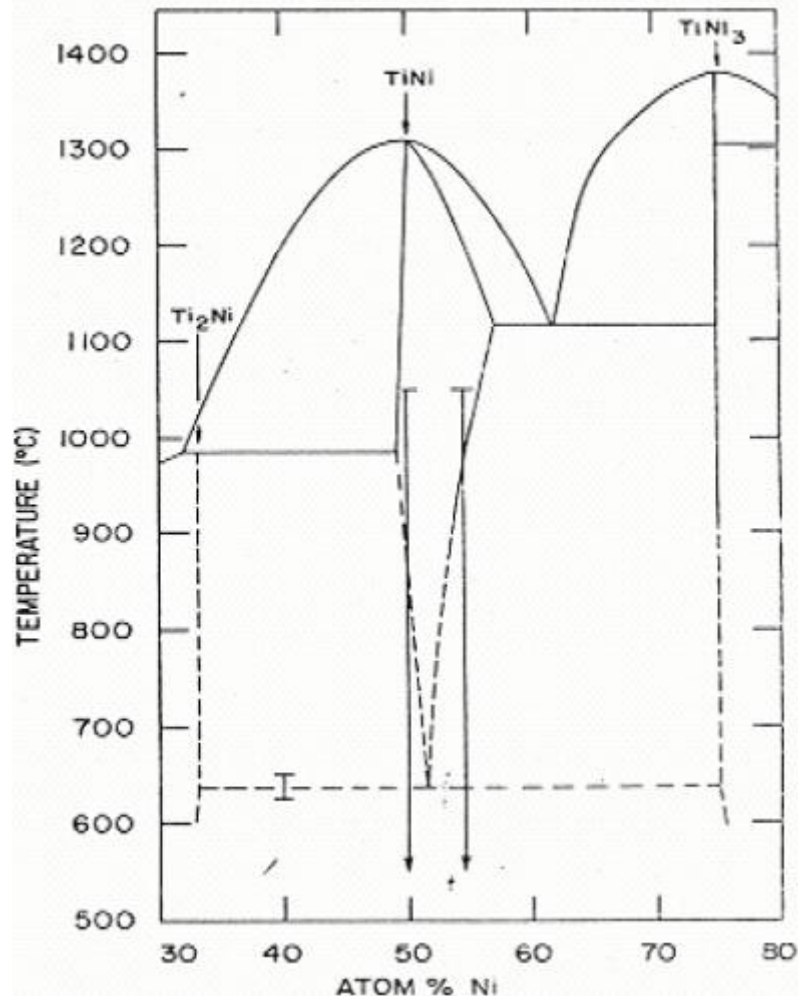
memoria di forma si è trasformata al 50% in martensite durante il raffreddamento) ed è indicata come la differenza tra Ap e Mp.

Af può essere più elevata di Ms di alcune decine di gradi. Dal punto di vista pratico questo significa che una lega destinata ad essere completamente trasformata dal riscaldamento fra T ambiente e T corporea ( $Af < 37^\circ C$ ) richiederebbe un raffreddamento a  $+5^\circ C$  per ritrasformarsi completamente in martensite: questo significa che una volta impiantata non subirà più variazioni di forma.

A T superiori a Ms la trasformazione austenite  $\rightarrow$  martensite può essere ottenuta mediante l'applicazione di uno sforzo esterno. La martensite così prodotta presenta caratteristiche di stabilità diverse rispetto a quella ottenuta per transizione termica e in esercizio dà luogo all'effetto di memoria di forma.

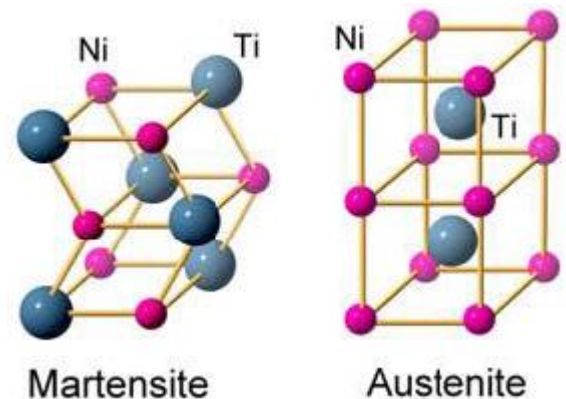
La trasformazione tra le fasi avviene in modo veloce e senza l'intervento di fenomeni di diffusione atomica (si tratta di una **trasformazione martensitica**). Si può sfruttare la capacità della lega di tornare a forme differenti dopo un ciclo termico, oppure la forza o il lavoro meccanico che essa può generare quando tende a riportarsi alla sua forma originale.

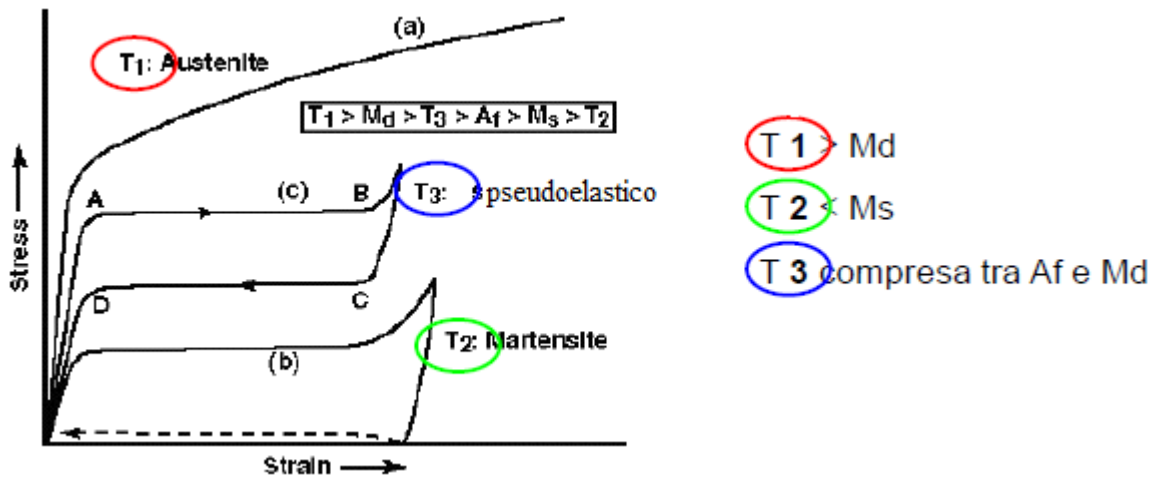
Il nitinol ha un comportamento meccanico non lineare. Il suo limite elastico è molto alto (circa 8%), cioè può deformarsi



ad una temperatura Af (austenite finish).

Sono operativamente importanti anche altri valori di T definiti come: Ap (T alla quale la lega a memoria di forma si è trasformata al 50% in austenite durante il riscaldamento) e Mp (T alla quale la lega a





Le trasformazioni microscopiche che danno luogo alle diverse strutture possono essere schematizzate tramite modelli bidimensionali. La trasformazione austenite → martensite avviene attraverso due processi: la deformazione di Bain e la deformazione di taglio a reticolo invariante.

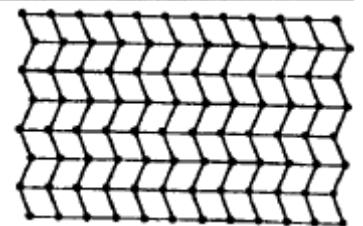
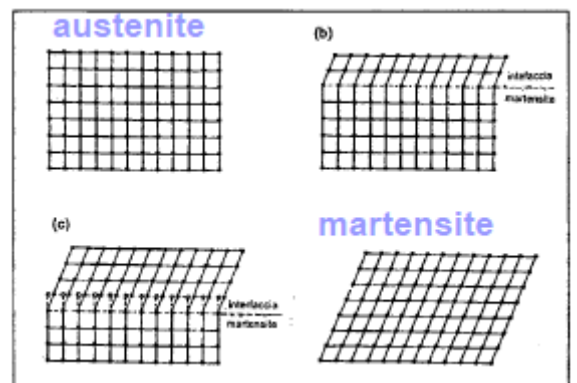
La **deformazione di Bain** consiste nell'insieme di movimenti atomici necessari a produrre la martensite dall'austenite. L'interfaccia tra austenite e martensite si sposta di uno strato atomico alla volta, quindi lo spostamento di ogni atomo dalla posizione originaria è molto limitato. Alla fine del processo c'è una variazione di forma.

La successiva **deformazione di taglio a reticolo invariante** produce un accomodamento della nuova fase attraverso il meccanismo di twinning (o gemellaggio), cioè la riflessione rispetto a un determinato piano: gli atomi si dispongono in posizioni simmetriche rispetto a un piano di riflessione, detto piano di twinning. La struttura cristallina della forma gemellata è ancora martensitica, ma la forma globale dell'oggetto è quella della fase originaria austenitica.

Per realizzare oggetti a memoria di forma si parte dal materiale in forma martensitica gemellata. Applicando uno sforzo al materiale in questa forma, si ottiene una riorientazione dei piani nella direzione più favorevole allo sforzo applicato. Questo processo prende il nome di detwinning e comporta un cambiamento netto di forma. Twinning e detwinning avvengono senza rottura di legami atomici, quindi sono reversibili. Riscaldando il materiale deformato ad una  $T$  superiore ad  $A_f$  (per es portando il materiale da  $T$  ambiente a  $T$  corporea) viene indotta la trasformazione di fase ed il recupero della struttura e della forma stabili ad alta  $T$ . La deformazione imposta non deve superare particolari valori che dipendono dal tipo di materiale (per es in una lega Ni-Ti tali valori si aggirano intorno a 6-8%) per non causare fenomeni irreversibili di deformazione e moto di dislocazioni.

Ricapitolando:

1. Si dà la forma originale (quella che l'oggetto deve avere in uso) durante la lavorazione ad alta  $T$  dell'austenite;
2. Si raffredda: resta la forma, ma la struttura diventa martensitica gemellata;
3. Si deforma per ottenere la forma che l'oggetto deve avere prima dell'impianto, ma la struttura non cambia;
4. Si impianta scaldando e la trasformazione di fase in austenite restituisce la forma originaria.



cardiovascolare utilizzati nel caso di stenosi. Anch'essi sono posizionati nella loro configurazione di filo sottile tramite un catetere e riacquistano la loro forma originaria espansa mantenendo la vena aperta (impianti permanenti). Costituiscono l'alternativa agli stent d'acciaio, che vengono espansi meccanicamente e spinti contro le pareti del vaso tramite deformazione plastica ottenuto con il rigonfiamento di un palloncino posizionato al loro interno.

- Graffe per riduzione di fratture osse o per cranioplastica: si realizzano apposite graffette che vengono deformate a 0°C e successivamente impiantate. La T corporea fa sì che la graffetta riacquisti la sua forma iniziale forzando i due monconi a unirsi. Lo sforzo di compressione indotto permette un minor tempo di saldatura e una crescita ossea non eccessiva.



Altre applicazioni riguardano il campo della correzione della scoliosi, la riduzione di fratture complesse, il fissaggio di tendini o altri tessuti all'osso (con un ancoraggio che si espande dopo essere stato inserito in un foro praticato nell'osso), la realizzazione di dispositivi per applicazioni odontoiatriche o di particolari strumenti chirurgici.

*Applicazioni della superelasticità:* ad esempio per montature di occhiali, fili sottili per impieghi medici, fili e molle per usi ortodontici; la capacità del materiale di sviluppare una forza leggera e costante è sfruttata per chiudere gli spazi interdentali.

## PMMA

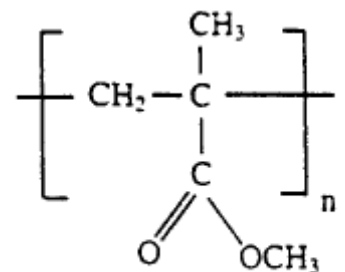
I cementi ossei servono a stabilizzare le protesi, riempiendo i vuoti tra l'impianto e l'osso, e a trasmettere i carichi tra protesi e osso. La capacità di soddisfare a queste due esigenze dipende da composizione chimica, proprietà termiche e proprietà fisiche del polimero.

Il primo cemento osseo fu realizzato nel 1960; quelli attualmente usati sono tutti polimeri a base di **metacrilato** e il più diffuso tra essi è il PMMA (polimetilmetacrilato), che appartiene alla categoria delle *resine acriliche*. Si ottiene per addizione radicalica dell'estere metilico dell'acido metacrilico (metacrilato di metile o metilmetacrilato). È idrofobo, a catena lineare, ha un comportamento vetroso a T ambiente, trasmette molto bene la luce, è tenace e stabile. È un ottimo materiale per lenti intraoculari e lenti a contatto, ma anche per dispositivi ortopedici (cementi per protesi) e come materiale dentistico; sotto forma di cemento viene anche usato per la vertebroplastica, che consiste nel riempimento di una vertebra osteoporotica che rischia di rompersi. Essendo il PMMA molto rigido, però, c'è il rischio che rompa le vertebre adiacenti, già indebolite dalla malattia. È vetroso fino a 80-100°C e inizia a degradare a partire dei 170-180°C.

Se il PMMA viene formato a caldo sotto pressione, dà origine al plexiglass: ha una elevata resistenza agli UV ed è stabile dimensionalmente.

In certi casi si usa PMMA premodellato: richiede un modellamento preoperatorio sulla base di uno stampo ricavato dal difetto da colmare (per es nella cranioplastica).

Il PMMA autopolimerizzante, invece, viene mescolato a mano e introdotto in loco durante la presa. Il cemento autopolimerizzante ha due fasi, una liquida e una solida, che vengono miscelate solo subito prima dell'inserimento dell'impianto. La fase solida contiene particelle di PMMA prepolimerizzato (diametro di 30-150 μm, forma circa sferica), lo 0.75% in peso di un **iniziatore** (perossido di benzoile) e il 10-15% di un **agente radiopaco** (solfato di bario o zirconia) per



POLIMETILMETACRILATO



sulle caratteristiche del cemento e sulla modalità di mescolamento. Bisogna ricordare che la  $T$  di picco può variare a seconda delle dimensioni dello stampo. I tempi di presa sono influenzati da fattori esterni:

- **T corporea:** se la  $T$  diminuisce, aumentano i tempi di presa;
- **T dei componenti:** riducendo la  $T$  prima della miscelazione si riduce il numero di radicali liberi, riducendo anche la porosità residua;
- **Rapporto polvere/liquido:** aumentando il rapporto, diminuiscono i tempi di presa e la  $T$  di picco. Una più elevata concentrazione di iniziatori permette, infatti, una polimerizzazione più veloce, diminuendo il rilascio di calore;
- **In vivo o in vitro:** la polimerizzazione in vivo è più lenta di quella in vitro, quindi si ha una densità minore di quella che ci si aspetta;
- **Composizione chimica:** l'aggiunta nella miscela di metacrilati a maggior peso molecolare fa diminuire la  $T$  di picco.

Per quanto riguarda le proprietà meccaniche dei cementi in PMMA, entro certi limiti il loro comportamento dipende dalle condizioni di uso (come per i materiali viscoelastici), ma per lo più si tratta di un materiale fragile. Il modulo elastico varia tra **2 e 5 GPa**. La somiglianza con i materiali fragili sta nel fatto che resiste meglio a compressione piuttosto che a trazione (rottura a trazione = 25-50 MPa; rottura a compressione = 65-100 MPa). Diversi cementi acrilici mostrano proprietà variabili in un intervallo di valori relativamente ampio, in dipendenza non solo dalla composizione, ma anche dalle modalità di preparazione e dalle condizioni di sollecitazione ( $T$ , vel di sollecitazione). Lo stesso materiale testato a 37°C mostra una diminuzione del modulo in compressione del 4% e una diminuzione della resistenza a frattura del 10% rispetto a quello trattato a  $T$  ambiente (25°C). La resistenza a frattura può anche diminuire per la presenza di additivi. Di fatto, il cemento è un materiale composito: esistono formulazioni commerciali con proprietà diverse in funzione dell'agente radiopaco.

Le proprietà viscoelastiche sono comunque presenti. Come per altri polimeri, si osserva un aumento del modulo elastico con l'aumentare della velocità di sollecitazione. A causa del comportamento viscoelastico, i fenomeni di creep e di rilassamento sono molto importanti e possono portare alla formazione di microcricche. In campo ortopedico, la conseguenza è la mobilitazione della protesi. I fenomeni di creep sono influenzati dalla porosità, dalla presenza di monomeri residui, dalle dimensioni delle polveri di partenza, dalla presenza di copolimeri. Si riscontra un minor scorrimento se la porosità e i monomeri residui sono scarsi, se le polveri di partenza non hanno dimensioni troppo piccole, se la densità ottenuta è elevata, se è presente una certa quantità di copolimeri.

Per valutare la resistenza a frattura, i parametri da valutare anche per i cementi sono la velocità di propagazione della cricca e le sue dimensioni critiche. Questi due fattori vanno considerati in sede di progettazione della protesi e di analisi dei materiali, in quanto non è possibile osservarne il comportamento in seguito all'impianto. Nel caso di cementi ossei va considerato che spesso le cricche si innescano proprio al momento dell'inserimento della protesi. In letteratura si riportano valori di  $K_{IC}$  compresi tra **1 e 2 MNm<sup>-3/2</sup>**, con una grossa dipendenza dalla pressione di formatura ( $K_{IC}$  aumenta all'aumentare della pressione) e pochissima dipendenza dalla  $T$ . L'effetto dell'ambiente fisiologico ha molta importanza: campioni immersi in siero bovino a 37°C mostrano un miglior comportamento rispetto a quelli rimasti solo a contatto con l'aria, grazie ad un probabile effetto plasticizzante all'apice della cricca. La permanenza all'interno del corpo non sembra comunque avere effetti deleteri sulla resistenza a frattura di questi materiali.

Per una protesi mediamente si possono stimare da 1 a 2 milioni di sollecitazioni all'anno. Il meccanismo di frattura in vivo dei cementi ossei è sempre un meccanismo di fatica. Per cementi diversi, commercializzati in paesi diversi e analizzati in condizioni diverse, sono stati riportati valori di limite di fatica compresi tra **5 e 25 MPa**. Il comportamento migliore si osserva su campioni testati in siero bovino, mentre l'aggiunta di BaSO<sub>4</sub> non sembra avere influenza. L'analisi

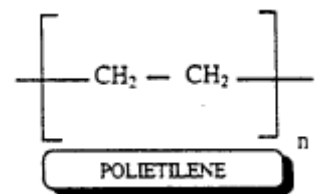
inserisce una in PMMA preformato, che serve a mantenere la forma dei tessuti e a garantire una mobilità, seppur limitata, al paziente. Una volta guarita l'infezione, si impianta la nuova protesi. La pratica di caricare il PMMA con antibiotico è controversa, con studi che ne supportano l'utilità ed altri no. Questo è dovuto a diversi fattori: in primo luogo, a causa delle grandi dimensioni delle molecole di antibiotico, sembra che solo la superficie del PMMA consenta il rilascio. Inoltre si ha un alto rilascio iniziale di antibiotico, più una sua bassa concentrazione a lungo termine nei dintorni dell'impianto: questo può portare allo sviluppo di ceppi resistenti. Al momento i parametri investigati sono: porosità, proprietà meccaniche, rilascio di farmaco e effetti antimicrobici. I cementi possono essere caricati di antibiotico commercialmente, oppure caricati in situ dal chirurgo. Una bassa porosità garantisce buone proprietà meccaniche, ma un limitato rilascio di antibiotico.

## UHMWPE

L'UHMWPE è una poliolefina lineare termoplastica, che cristallizza molto bene grazie all'assenza di gruppi laterali ingombranti. Viene usato per le artroprotesi.

Esistono 3 gradi di PE:

- LDPE (low density): presenta numerose catene laterali (10-30 catene ogni 1000 atomi di C), il che limita la possibilità di impacchettamento e non permette un elevato grado di cristallinità (50-7%). Massa molecolare < 50000 g/mol.
- HDPE (high density): viene preparato a bassa pressione (< 10 MPa), è una catena lineare con poche ramificazioni, quindi ha una discreta cristallinità rispetto a LDPE (70-80%). Massa molecolare fino a 200000 g/mol.
- UHMWPE (ultra high molecular weight): utilizzato per protesi di articolazioni. Viene polimerizzato in autoclave ad elevata pressione (100-300 MPa) in presenza di ossigeno e di perossidi. Si può ottenere in forma cristallina. Massa molecolare fino a 6 000 000 g/mol (non misurabile ma calcolabile in base alla viscosità).



Property	HDPE	UHMWPE
Molecular weight (10 <sup>6</sup> g/mole)	0.05-0.25	2-6
Melting temperature (°C)	130-137	125-138
Poisson's ratio	0.40	0.46
Specific gravity	0.952-0.965	0.932-0.945
Tensile modulus of elasticity* (GPa)	0.4-4.0	0.8-1.6
Tensile yield strength* (MPa)	26-33	21-28
Tensile ultimate strength* (MPa)	22-31	39-48
Tensile ultimate elongation* (%)	10-1200	350-525
Impact strength, Izod* (J/m of notch; 3.175 mm thick specimen)	21-214	>1070 (No Break)
Degree of crystallinity (%)	60-80	39-75

La sintesi avviene per addizione tramite il processo di Ziegler-Natta, che sfrutta un catalizzatore (composto metallorganico) per orientare in modo efficace i monomeri e quindi velocizza la reazione.

Le proprietà meccaniche sono collegate alla rigidità della catena e al grado di cristallinità. Quest'ultimo dipende dal PM. Se la catena è rigida, l'intervallo di fusione è più elevato, così come la resistenza a trazione, la resistenza alla degradazione e la T di transizione vetrosa. Ad un maggior grado di cristallinità e a un maggior PM corrispondono anche migliori prestazioni meccaniche.

Il grado di cristallinità si valuta tramite prove termiche. La T di transizione vetrosa (-120°C) è molto inferiore a T ambiente, quindi non si vede nel grafico. La posizione e l'ampiezza del picco di fusione sono correlate con la taglia dei cristalliti: Tm aumenta con l'aumentare delle dimensioni dei cristalliti e l'ampiezza del picco è proporzionale alla % di cristallinità.

La caratterizzazione meccanica del PE viene fatto sia su provini che sul pezzo finito. Al di sopra del limite di snervamento, l'andamento della curva tensione-deformazione

(tensione uniassiale) è influenzata dalla massa molecolare. È necessario fare prove anche sul pezzo protesico per valutare se il PE ha le stesse caratteristiche meccaniche a qualsiasi profondità. Si esegue un carotaggio per estrarre un cilindro, che poi viene diviso in dischetti (ciascuno dei quali si riferisce a una profondità diversa della protesi). Ciascun dischetto costituisce un provino sottile, che viene deformato tramite l'applicazione di un carico e di cui si registra la curva tensione-deformazione (**small punch test**). Il comportamento meccanico per grandi deformazioni dipende moltissimo dalla massa molecolare.

I problemi di frattura si verificano a causa di fenomeni di creep (scorrimento) e di usura.

