



Corso Luigi Einaudi, 55 - Torino

**Appunti universitari**

**Tesi di laurea**

**Cartoleria e cancelleria**

**Stampa file e fotocopie**

**Print on demand**

**Rilegature**

NUMERO: 1934A -

ANNO: 2016

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

STUDENTE: Marchisa

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.**

## **STORIA ED EVOLUZIONE DELLA SCIENZA E TECNOLOGIA DEI BIOMATERIALI.**

L'uso di diversi tipi di materiale in campo medico era conosciuto già durante l'era pre-Cristiana, generalmente nel campo della sostituzione di ossa e della riparazione di parti danneggiate del corpo. La riduzione di ossa fratturate veniva spesso eseguita tramite l'uso di oggetti in bronzo e rame con buoni risultati: l'impianto aveva successo se l'effetto tossico degli ioni  $\text{Cu}^{2+}$  veniva superato.

Nella civiltà Inca si eseguivano delicate operazioni di rimozione di frammenti ossei, poi rimessi nella loro posizione originale dopo l'intervento.

Nell'America del Sud Pre-colombiana, tutti i popoli nativi, dagli Aztechi ai Maya agli Incas, eseguivano la trapanazione del cranio.

Romani, Cinesi, Aztechi ed Egiziani utilizzavano l'oro in campo dentistico e nella chirurgia del cranio. In alcuni crani sono anche state evidenziate cranioplastiche di diverso materiale: oro, argento, il guscio delle noci di cocco o di zucca.

Altre tracce importanti di un'attività legata ai denti sono state trovate nelle civiltà Maya, soprattutto per scopi estetici, con pietre di giada e turchesi incastonati negli incisivi e nei canini.

Gli Etruschi erano abilissimi nella lavorazione dei metalli, non solo del ferro, bronzo e rame, ma anche dell'oro.

Nel Medioevo non ci fu nessun progresso per quanto riguarda la ricerca di materiali e metodiche che portassero a nuove conoscenze nel settore dei biomateriali. I denti venivano ancora intagliati nell'avorio degli elefanti. Anche le nozioni di medicina anatomica erano non particolarmente approfondite.

Una vera e propria scienza medica nella quale altri materiali, oltre il bronzo e il rame, venissero considerati come possibili sostitutivi ossei non si sviluppò fino alla metà del XIX secolo.

Per molto tempo si trattò solo di protesi esterne, e comunque la ricerca di materiali artificiali per sostituire parti del corpo si sviluppò soprattutto in campo ortopedico.

Gli interventi si intensificarono a partire dall'era industriale, a causa dell'aumentano dei ritmi di vita e degli incidenti sul lavoro. A poco a poco si sviluppò anche una maggiore coscienza del diritto alla qualità della vita grazie al quale si intensificò l'interesse verso la riabilitazione di chi era affetto da malformazioni congenite. Cominciarono in generale ad aumentare gli sforzi per alleviare il disagio provocato da difetti ortopedici e per ricostruire difetti o parti mancanti.

### **Biomateriali e Biocompatibilità**

Il primo criterio di compatibilità continuò ad essere l'analogia tra la parte del corpo sostituita e quella del materiale sostitutivo, successivamente modificato in seguito alla introduzione di materiali di sintesi:

**1880:** Avorio come sostitutivo osseo con un cemento a base di pece greca (o colofonia, una resina vegetale gialla solida, trasparente, residuo della distillazione delle resine di conifere) come ancoraggio.

**1884:** prima artroplastica d'anca usando materiali metallici.

**1986:** *“Un biomateriale è una sostanza non vivente utilizzata nella fabbricazione di un dispositivo medico che ha in qualche punto un’interfaccia con un tessuto viete”*.

### **Tre generazioni di biomateriali:**

- 1) Prima Generazione (1950-1975): biomateriali **INERTI** (minima reazione/interazione)
- 2) Seconda Generazione (1975-2000): biomateriali **BIOATTIVI** (riassorbibili, a reazione controllata)
- 3) Terza Generazione (dal 2000 a oggi): biomateriali **BIOMIMETICI** (rigeneratori di tessuto funzionale, biointerattivi, integrativi, riassorbi vili, stimolatori di risposte specifiche a livello molecolare)

### **Materiali per applicazioni biomediche:**

- Polimeri
- Metalli
- Ceramiche
- Vetri
- Vetroceramici
- Di derivazione biologica

### **Possibili forme di applicazione:**

- Bulk
- Porosi
- Compositi
- Coating

- Grado di frammentazione del solido: le particelle possono essere nocive per le sole dimensioni ridotte.
- Cristallinità e piani cristallini esposti.
- Composizione e topografia superficiale.
- Grado di irregolarità superficiale.
- Idrofilicità/idrofobicità.

#### Modificazioni superficiali che possono avvenire per contatto con tessuti viventi:

- Ossidazioni o riduzioni
- Adsorbimento di acqua o ioni idrati; idrolisi
- Diffusione di ioni dai fluidi biologici alla superficie del materiale
- Rilascio di ioni metallici
- Rilascio di monomeri
- Rilascio di radicali liberi
- Degradazione del materiale
- Riarrangiamento di gruppi superficiali
- Reazione a forze meccaniche

#### Risposta dell'organismo al contatto con la superficie di un materiale ruolo delle cellule:

- **Membranolisi ed emolisi:** alterazioni della permeabilità delle membrane cellulari e quindi squilibri dei gradienti di concentrazione nei mezzi extra- e intracellulari.
- **Citotossicità:** interferenza nelle normali funzioni della cellula, alterazioni del metabolismo.
- **Morte cellulare, necrosi:** infiammazioni, variazioni morfologiche, danni cellulari irreversibili.
- **Proliferazione cellulare:** le interazioni fra le cellule e i solidi sono differenti se le cellule sono in divisione.
- **Rilascio di mediatori:** es. mediatori di risposte infiammatorie.
- **Alterazioni genetiche:** Mutagenicità, carcinogenicità.

## **Risposta dell'organismo**

Quando un materiale entra in contatto con un tessuto si verificano interazioni a causa della natura reattiva e aggressiva dei fluidi biologici, e a causa dell'intimo contatto fra questi e il materiale estraneo, che si protraggono anche per lunghi periodi. Data l'elevata ostilità dei mezzi biologici alla maggior parte dei materiali e data l'elevata capacità del corpo di difendersi dall'invasione di corpi estranei, quasi tutti i materiali, a parte quelli estremamente inerti, subiscono una significativa e rapida degradazione.

*Meccanismi di difesa -> infiammazione -> dolore*

È la risposta del tessuto che determina le prestazioni a lungo termine del "sistema" paziente-dispositivo.

È raro trovare materiali assolutamente inerti, e la reattività chimica non è l'unico fattore che regola la risposta dei tessuti. 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 ed avere effetti sul sistema immunitario favorendo infezioni secondarie (es.: metallosi).

## **Ruolo delle proteine**

Non appena un materiale viene posto nel corpo si forma una interfaccia con i tessuti, dove il ruolo dominante viene svolto dai fluidi biologici (soprattutto quelli sanguigni).

Primo evento osservabile: adsorbimento di proteine del sangue. Questo aspetto influenza la coagulazione e l'adesione di batteri e cellule.

Le tipologie di proteine che si depositano sul materiale vanno a variare le specie che si andranno a depositare su di esso.

I batteri possono crescere e formare film su di un dispositivo, isolandolo e impedendo l'accesso delle cellule alla superficie e quindi causando infezione.

### **Driving forces che regolano l'adsorbimento proteico:**

- Termodinamica:  $DG = DH - TDS$   
Variazioni di entropia e di entalpia possono produrre una diminuzione dell'energia libera per il processo di adsorbimento delle proteine in condizioni fisiologiche.
- Elettrica: le proteine hanno caratteristiche ambivalenti (polari/non polari) e possono concentrarsi all'interfaccia fra un fluido e un solido.
- Chimica: le proteine sono scarsamente solubili, l'adsorbimento aumenta con il diminuire della solubilità.

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, cioè la sequenza di aminoacidi: proteine più grandi interagiscono maggiormente con la superficie del materiale perché hanno un maggior numero di siti.

L'adsorbimento di proteine dai fluidi circostanti sulla superficie di un biomateriale è un processo rapido, nel quale le proprietà e la topografia di superficie determinano il tipo, la quantità e la conformazione delle proteine adsorbite.

Il pH va a variare la disposizione delle proteine ed il loro grado di raggomitolamento. Una proteina raggomitolata può nascondere i suoi gruppi funzionali e divenire inutilizzabile.

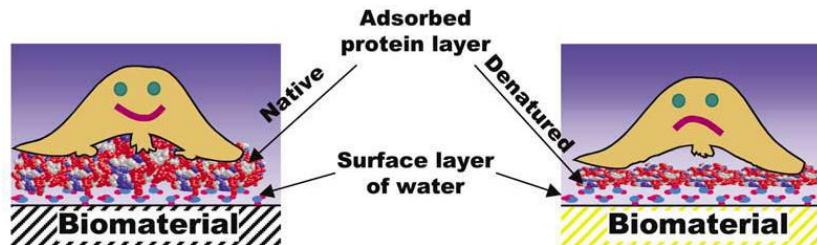
La composizione del film di proteine adsorbite (cioè il tipo e la concentrazione) può differire da quella del fluido e cambiare nel tempo.

Aminoacidi dotati di carica, a causa della loro idrofilicità, sono generalmente orientati verso l'esterno, quindi possono influenzare molto l'interazione della proteina con la superficie. A

Il film d'acqua sulla superficie influenza l'interazione con le proteine, nell'arco di micro- o millisecondi, e continuando per tempi più lunghi.

Per esempio può determinare la denaturazione o meno delle proteine, il loro orientamento o la capacità di aderire.

### 3) Superficie + acqua + proteine + cellule



Le cellule che successivamente giungono sulla superficie vedono uno strato di proteine. La loro interazione con la superficie dipende da questo strato, le cui proprietà a loro volta dipendono dallo strato idrato e dalle caratteristiche superficiali del materiale impiantato.

Quindi, quando parliamo di interazioni cellule-superficie, occorre ricordare che l'interazione è fra le cellule e le proteine o altre biomolecole, legate ad essa. Le interazioni tra biomolecole e superfici artificiali possono essere sfruttate per la funzionalizzazione dei biomateriali, allo scopo di guidare la risposta dell'organismo all'impianto del biomateriale.

Qualora si verifichi qualche tipo di reazione all'interfaccia, con il rilascio di prodotti di reazione nei tessuti, tali prodotti possono diffondere attraverso i tessuti circostanti a causa di gradienti di concentrazione.

Componenti solubili possono avere rapido accesso all'apparato circolatorio e raggiungere così altri tessuti od organi.

In alcuni casi i prodotti di rilascio vengono metabolizzati ed espulsi tramite le vie naturali, in altri vengono accumulati. In caso di accumulo può non insorgere alcun problema, se non vengono superati i livelli di tolleranza da parte dell'organismo, oppure possono innescarsi effetti sistemici.

Esempi:

- Fibre di carbonio usate in alcuni casi di riparazione di legamenti possono frammentarsi e venire trasportate dal sistema linfatico, accumulandosi nei linfonodi.
- Monomeri residui dalla polimerizzazione in situ del PMMA possono avere accesso al sistema vascolare e causare abbassamenti anche fatali della pressione sanguigna.
- Ioni metallici rilasciati da artroprotesi sembrerebbero accumularsi in varie regioni dell'organismo, con effetti tossici.

### **Classe B: materiali osteoconduttivi**

Hanno composizione diversa da quella ossea: l'impianto protesico fornisce semplicemente un'interfaccia biocompatibile sulla quale l'osso può crescere attraverso meccanismi meno specifici dei precedenti (es. impianti in idrossiapatite)

Esistono poi **materiali bioattivi con proprietà miste**.

## **VALUTAZIONE DELLA BIOCOMPATIBILITÀ in vivo e in vitro.**

La biocompatibilità e/o la bioattività di un materiale viene valutata con test biologici.

I test in vitro sono quelli che generalmente precedono quelli in vivo. Sono estremamente significativi per valutare interazioni a breve termine con il sangue e con i tessuti in genere.

### **Test in Vitro**

Le prove in vitro sono definite come quelle in cui il sangue (o sue frazioni, es.: plasma) è prelevato o isolato da un soggetto e quindi esposto al materiale.

Si osservano i cambiamenti che possono avvenire sia nel sangue che nel materiale.

Spesso al posto del plasma sanguigno vengono usate soluzioni fisiologiche simulate, che contengono solo la parte inorganica del plasma o del fluido che devono simulare (saliva artificiale, soluzione di Ringer, soluzione di Hanks, SBF).

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.

I **Test di citotossicità** in vitro sono saggi morfologici nei quali si misurano le variazioni morfologiche delle cellule: si osserva sia il numero di cellule sopravvissute, sia il tempo di sopravvivenza, sia la forma assunta dal momento del deposito.

Differiscono fra loro nel modo in cui il materiale è esposto alle cellule.

Le colture cellulari si possono effettuare in tre modi:

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

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

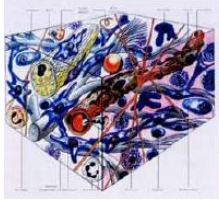
Vengono preferiti ceppi di cellule cresciuti in vitro a cellule appena prelevate dall'organismo (migliore riproducibilità: mantengono le loro caratteristiche genetiche e morfologiche per un tempo indefinito).



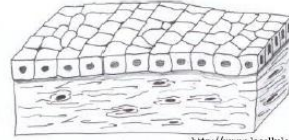
## SITI DI IMPIANTO

I siti di impianto vanno scelti sulla base della similitudine con il sito d'impiego su scala umana, e considerando la capacità di guarigione e di rimodellamento dei quattro tipi fondamentali di tessuto:

connettivo



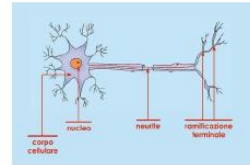
epiteliale



<http://www.lacellula.net>



muscolare



nervoso

Il **Tessuto connettivo osseo** è il tessuto scelto per i test di compatibilità di materiali per applicazioni ortopediche, grazie alla sua capacità di rigenerazione.

È importante in molti casi effettuare prove di sollecitazione meccanica, a causa del possibile rimodellamento osseo, che dipende dal grado di distribuzione dei carichi fra impianto e tessuto. Il rimodellamento osseo è la modalità di crescita delle ossa durante il corso della vita: con l'invecchiamento la crescita è sempre più lenta e meno efficiente. Le ossa si rimodellano in base al movimento del corpo e hanno proprietà piezoelettriche.

Quanto più è elevata la differenza di modulo elastico e di rigidità tra l'impianto e l'osso, tanto maggiori saranno l'alterazione della normale distribuzione dei carichi nel tessuto osseo e il rimodellamento non anatomico dovuto ad atrofia (per mancata sollecitazione) o iperplasia (per carichi troppo elevati).

Al momento non esistono materiali con i moduli elastici, tenacità e soprattutto proprietà rigenerative dell'osso, si scelgono quindi materiali con moduli elastici simili e tenacità maggiori. È importante l'interfaccia tra i due materiali che mette a contatto moduli elastici diversi ma che non devono presentare problemi di distacco

Per valutare l'entità dell'adesione chimica e meccanica dei materiali all'osso, campioni cilindrici vengono impiantati in fori ottenuti nella sezione diafisaria delle ossa lunghe di animali di medie dimensioni.

Il **Tessuto connettivo morbido** è rappresentato da tendini, cartilagini, ecc., che vengono scelti come siti di impianti che interessano tali tessuti. Purtroppo non si sa molto sulla risposta di questo tipo di tessuto molle all'impianto e sulla sua capacità rigenerativa.

I **Tessuti cutanei e subcutanei** sono spesso scelti per avere informazioni generali sulla biocompatibilità del materiale di cui è costituito l'impianto, grazie alla loro accessibilità. Si osserva lo spessore, la morfologia e le proprietà della capsula fibrosa che si forma attorno all'impianto.

Il naturale processo di coagulazione avviene a causa di danni a carico dei tessuti o per contatto del sangue con superfici diverse dall'endotelio vasale integro.

Le principali responsabili del processo di coagulazione sono le **piastrine**, cellule non nucleate, a forma di disco, del diametro di 3-4 micron, prodotte dal midollo osseo.

Esse contengono:

- Uno strato esterno di recettori e di fosfolipidi, responsabile delle reazioni di adesione (a superfici) e aggregazione (fra piastrine), che accelerano le reazioni di coagulazione e formano un tessuto spugnoso reattivo nei confronti di fattori plasmatici.
- Proteine muscolari che inducono una contrazione durante l'attivazione piastrinica.
- Tre tipi di strutture contenenti proteine (fibrinogeno, albumina, fattori di coagulazione), ADP, ioni calcio, serotonina ed enzimi specifici.



All'inizio del processo emostatico c'è un breve **periodo di vasocostrizione** più evidente nei vasi con parete muscolare ben definita che serve a ridurre momentaneamente la perdita di sangue. In questa fase si ha la contrazione delle cellule tunica media, la stimolazione nervavascularum, il rilascio di endotelina e di serotonina piastrinica.

Successivamente si ha la **risposta piastrinica**: la lesione delle cellule endoteliali espone il tessuto connettivo sottoendoteliale altamente trombogenico, al quale le piastrine aderiscono entrando in uno stato di attivazione.

1) Adesione al sottoendotelio: l'endotelio integro e la superficie piastrinica si respingono in virtù delle loro cariche negative; la perdita dell'endotelio espone il collagene

1. Formazione della fibrina: un primo coagulo.
2. Retrazione del coagulo: il coagulo si consolida e sprema fuori il plasma
3. Fibrinolisi (dissoluzione della fibrina): i filamenti di fibrina vengono demoliti ad opera della plasmina (enzima che prende origine dal precursore plasminogeno). Il coagulo non è più utile e viene rimosso.

La fibrina si forma dal fibrinogeno, una delle 3 grandi proteine del sangue. Per azione della tromboplastina e degli ioni  $Ca^{++}$  si forma la trombina, che con una azione simile a quella di un enzima provoca la polimerizzazione del fibrinogeno in fibrina. Questa forma un reticolo sempre più fitto, dove si impigliano globuli rossi e piastrine.

Il coagulo serve solo momentaneamente fino a che non arrivano le sostanze e iniziano a crescere le cellule che diventeranno quelle definitive e non solo utili a tappare la falla. Si ha rottura del coagulo di piastrine durante la formazione delle cellule di tessuto in formazione (disintegrazione della crosta interna).

Quando l'aggregazione avviene all'interno dei vasi (arterie e vene) causa un trombo, che può arrestare il flusso di sangue causando danni al tessuto, che si trova in pochissimo tempo senza flusso di sangue (e quindi senza rifornimento di ossigeno).

Meccanismi di controllo naturale per evitare la formazione di coaguli eccessivamente grandi (trombi):

- Flusso sanguigno (diluizione dei precursori e delle specie attivate)
- Inibizione da parte dell'antitrombina III (enzimi inibitori della trombina)
- Generazione di enzimi profibrinolitici

Il **materiale sintetico emocompatibile** non deve generare trombina a contatto col sangue: la sua superficie può essere quindi superficie a carattere:

- trombino-inibitorio: impedire la formazione di trombi
- anti-piastrinico: impedire l'adesione di piastrine
- profibrinolitico: rompere la catena di fibrina

Materiali che combinano le precedenti proprietà vengono detti **bioattivi** nel senso ematologico del termine: *mimano cioè le pareti naturali dei vasi e la loro abilità a controllare la trombogenesi, abilità legata alla presenza di cellule endoteliali sane.*

Per renderli tali occorre colonizzare la superficie interna del materiale con cellule endoteliali, in vivo (dopo l'impianto), o in vitro (prima dell'impianto: si parla in questo caso di materiale bioartificiale, o ibrido).

**I materiali emocompatibili si dividono quindi in due grosse categorie.**

1) Materiali ematologicamente bioattivi, a loro volta distinguibili in:

- a) Materiali aventi proprietà trombino-inibitrici: Eparinizzati e Eparino-simili
- b) Materiali con proprietà proattivatrici sulla fibrinolisi: permettono di bloccare il processo di coagulazione alla fase reversibile più confrontabile.
- c) Materiali che inibiscono l'aggregazione piastrinica

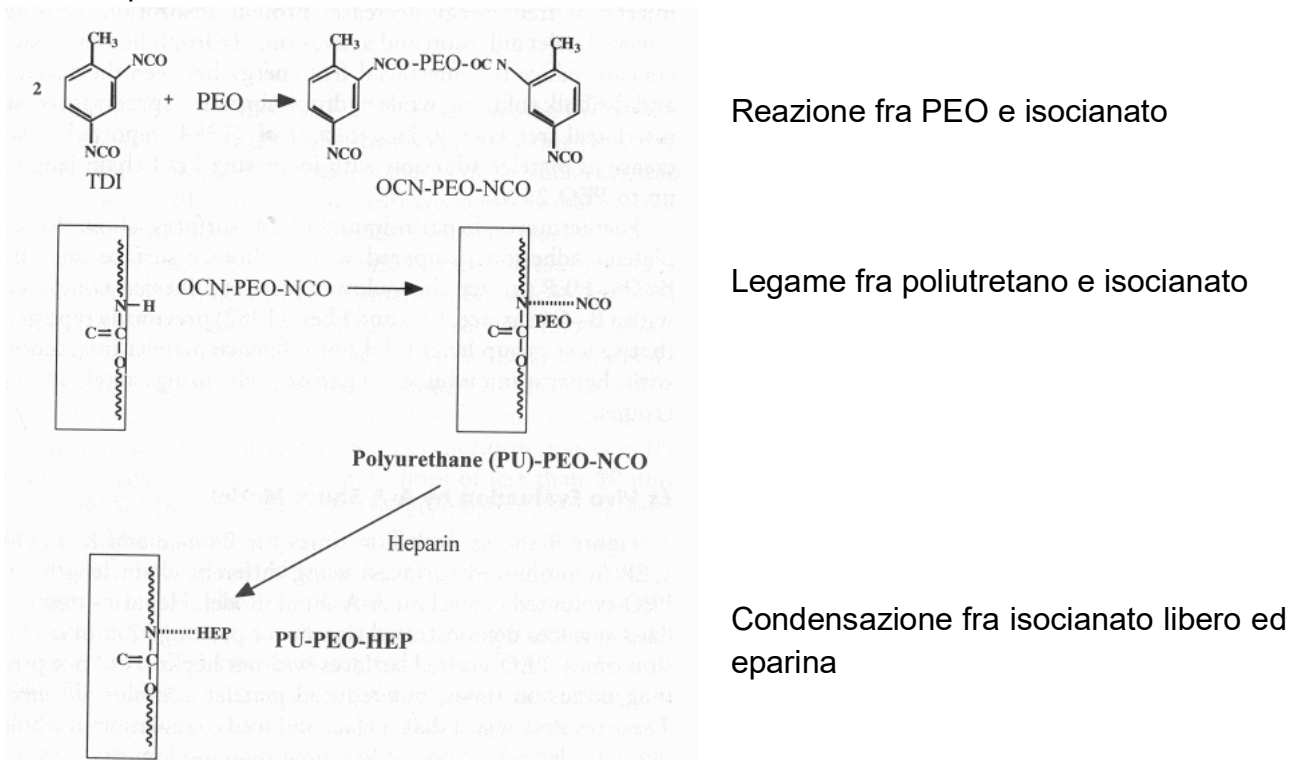
A bassa temperatura (inferiore a quella corporea) il polimero è espanso e può essere caricato con eparina. Alla temperatura corporea collassa e rilascia eparina. L'idrogel può essere depositato come rivestimento su substrati in poliuretano.

**2) Materiali ai quali l'eparina è legata in modo irreversibile.** L'eparina è legata covalentemente alla catena principale del polimero, attraverso ossidril reattivi presenti sia sull'eparina che sul materiale da eparinizzare.

L'eparina rimane legata al materiale con un gran numero di legami covalenti.

Può perdere in questo modo 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.

- Immobilizzazione dell'eparina su substrato in poliuretano tramite un gruppo spaziatore idrofilo (PEO ossido di polietilene): rivestimenti con copolimeri di PEO funzionalizzato con eparina.



- Copolimeri fra un polimero idrofobo e un segmento idrofilo (PEO ossido di polietilene) legato ad una molecola di eparina: il gruppo idrofobo aderisce al substrato, mentre il gruppo idrofilo contenente eparina viene esposto verso l'ambiente acquoso (plasma).

In entrambi i casi gli effetti non sono duraturi, quindi le due tecniche non sono applicate ad impianti permanenti.

Es.: sostitutivi vascolari aventi una parete bioartificiale costituita da un componente sintetico mescolato a componenti proteici, coperto da endotelio, che esplica la sua azione fisiologica anticoagulante.

Problema: l'azione anticoagulante può essere trasformata in una azione procoagulante se l'endotelio è attivato da mediatori di infiammazione o da un eccesso di trombina.

## **Caratteristiche fondamentali della sup di un materiale emocompatibile:**

### **1) Morfologia**

#### **Materiali compatti**

In questi materiali sono da preferire le superfici lisce perché assicurano una minor possibilità di danneggiamento delle cellule sanguigne a causa di asperità o singolarità morfologiche durante il flusso.

L'incidenza dei traumi di origine meccanica sulle cellule del sangue dipende dalla dimensione delle irregolarità e dalle condizioni locali del flusso (vortici, turbolenze).

#### **Materiali porosi**

Se la porosità è chiusa, influisce sulla densità, che può essere variata a seconda delle esigenze. In questo caso valgono le stesse considerazioni fatte per i materiali compatti.

Se la porosità è aperta il materiale non viene mai esposto al flusso sanguigno per lunghi periodi. Es.: innesti vascolari di polietilentereftalato (PET) sotto forma di tessuti; vengono immersi nel sangue che ne invade le maglie, dove coagulando in modo controllato costituisce una "fodera" temporanea per il sangue che fluisce.

### **2) Tensione superficiale**

*La tensione superficiale, o energia libera superficiale, corrisponde alla capacità di legame residua degli atomi o di gruppi di atomi che costituiscono la superficie esterna di un materiale.*

Non dice nulla sulla sua struttura fine, sulle sue caratteristiche chimico-fisiche, sulla natura dei siti responsabili di questa capacità di legame e sulla loro distribuzione a livello molecolare (fattori che determinano la natura dell'interazione).

A seconda della loro tensione superficiale i materiali mostrano una certa bagnabilità. Materiali polari o che portano siti ionici (intrinseci o dovuti ad adsorbimento di ioni provenienti da un mezzo esterno) sono materiali bagnabili.

**Ipotesi di Bayer:** le superfici emocompatibili devono avere una tensione superficiale vicina a  $25 \text{ erg/cm}^2$ .

Esistono molte superfici la cui tensione superficiale è vicina a  $25 \text{ erg/cm}^2$ , ma solo alcune di esse mostrano una chimica che si adatta in modo adeguato alla topochimica delle

Sia le pareti dei vasi che le piastrine sono cariche negativamente: la loro reciproca repulsione previene la formazione di trombi.

Su superfici cariche positivamente si osserva una trombogenesi sistematica; questo non avviene mai sulle superfici cariche negativamente.

I globuli rossi sono posizionati al centro del vaso sanguigno, e i globuli bianchi più verso la parete del vaso stesso

#### 4) Altri fattori determinanti:

- a) distribuzione superficiale delle cariche
- b) adsorbimento di proteine del plasma (possono innescare il meccanismo di coagulazione).

## INTERAZIONE SANGUE/MATERIALE

- **Primo stadio:** interazione di ioni in soluzione e di piccole molecole di soluto con i siti ionici.
- **Secondo stadio:** adsorbimento di proteine e macromolecole biologiche all'interfaccia fra sangue e materiale.  
Fenomeno controllato dalla natura e distribuzione dei siti di legame, dal tipo di materiale e dallo stato della sua superficie (parametri chimico-fisici).
- **Terzo stadio:** adesione delle cellule. Può avvenire solo sotto certe condizioni (parametri chimico- fisici e biochimici). Es.: adesione delle piastrine: deve essere preceduta dalla loro attivazione e aggregazione.

### Ruolo di fattori dinamici

Sono fattori legati alla velocità e al percorso del flusso sanguigno.

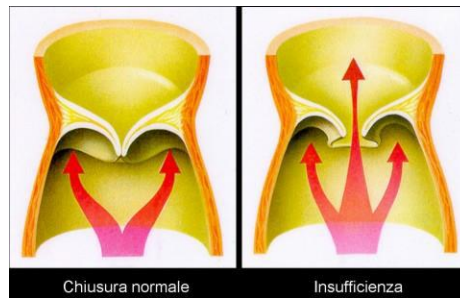
Sforzi di taglio locali, paralleli alla direzione del flusso in prossimità della superficie del materiale influiscono sulla concentrazione dei fattori che attivano la coagulazione.

Fenomeni di convezione, diffusione, collisione e turbolenza, sono responsabili dell'attivazione di fattori che favoriscono la deposizione di piastrine e fibrina.

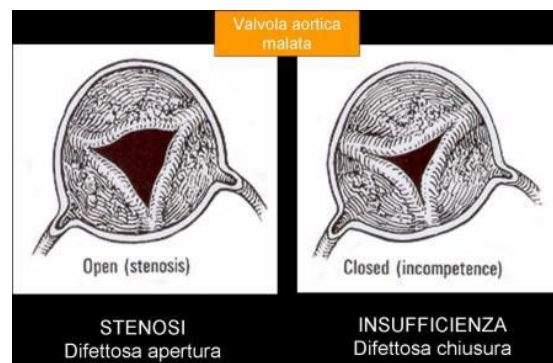
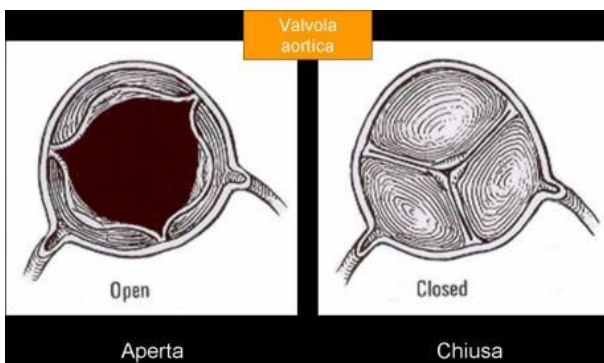
La superficie emocompatibile ideale dovrebbe permettere l'adesione di cellule endoteliali sane, creando un rivestimento di endotelio che mostri le funzioni fisiologiche proprie del tessuto. Fenomeni di sforzo di taglio possono alterare la normale funzionalità di queste cellule.



**Insufficienza:** la valvola non chiude completamente e lascerà passare una piccola parte di sangue indietro.



Mentre la valvola a sinistra, in questo disegno schematico, chiude bene, quella a destra ha una imperfetta chiusura. Pertanto una parte di sangue, più o meno piccola (dipenderà dal grado di insufficienza) tornerà indietro, nella camera cardiaca dalla quale era partita. La conseguenza sarà un sovraccarico di questa camera.



## PROTESI VALVOLARI CARDIACHE

Una valvola cardiaca dovrebbe:

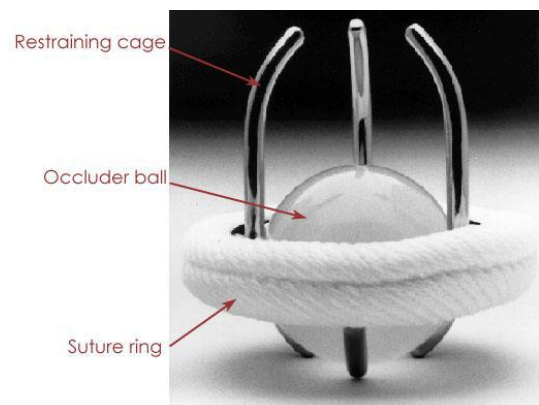
- aprire e chiudere passivamente
- aprire e chiudere rapidamente
- non produrre perdite di pressione
- non consentire flussi retrogradi
- non degradare in vivo
- non produrre emolisi
- essere radiopaca
- non alterare i peritessuti
- essere disponibile in molte taglie
- essere facile da impiantare

### Valvole meccaniche

#### 1952: VALVOLA A PALLA

Prime gabbie realizzate in acciaio inossidabile (elevato rischio trombo embolico), successivamente in stellite 21.

Palla realizzata in gomma silconica addizionata con il 2% in peso di solfato di bario (radiopacità).



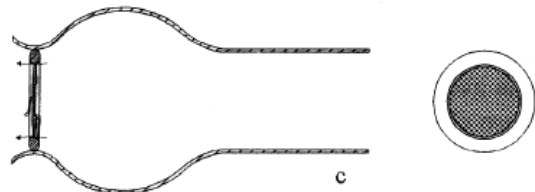
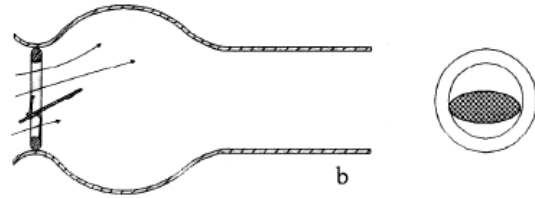
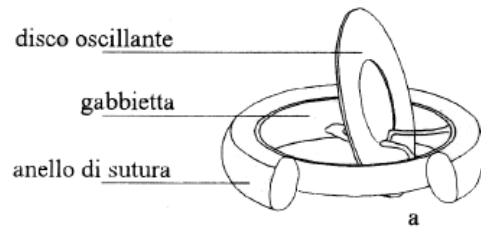
## 1960: VALVOLA A DISCO OSCILLANTE

Le valvole a disco oscillante sono costituite da tre elementi: un disco, una gabbietta e un anello di sutura.

Modello base: un anello in stellite e un disco trattenuto in sede da due archetti saldati all'anello.

Fluidodinamica molto migliore rispetto alla valvola a palla.

Nei primi modelli gli archetti erano saldati all'anello: numerosi casi di rottura in corrispondenza del punto di saldatura. Questo porta ad embolizzazione (Mortalità del 65%). Il problema dalla frattura dell'archetto portò alla costruzione di una valvola realizzata in un unico pezzo, senza saldature, chiamata Monostrut.



Quasi tutte le gabbiette sono realizzate in metallo: titanio lavorato per asportazione di truciolo o per elettroerosione e stellite che consente anche microfusioni e saldature (le saldature sono però sconsigliate perché lasciano la gabbietta localmente meno resistente ai fenomeni di fatica meccanica).

I primi modelli del disco furono realizzati in Delrin, materiale con buone caratteristiche di emocompatibilità ma con tendenza d'usura e degrado nella sterilizzazione. Successivamente: anima in grafite sulla quale viene depositato rivestimento in carbonio pirolitico (0.2-0.3 mm) lucidato a mano: elevata antitrombogenicità e resistenza all'usura. Il disco è reso radiopaco per inserimento di un piccolo anello in tantalio o aggiunta di polvere di tungsteno alla grafite. L'anello di sutura è realizzato in tessuto di Teflon® o di Dacron®.

### SODDISFA I SEGUENTI REQUISITI

- aprire e chiudere passivamente
- non produrre perdite di pressione
- aprire e chiudere rapidamente
- non degradare in vivo
- non alterare i peritessuti
- non produrre emolisi
- essere radiopaca
- essere disponibile in molte taglie

### NON SODDISFA I SEGUENTI REQUISITI

- non consentire flussi retrogradi
- essere facile da impiantare
- non fare rumore
- costruzione complessa e costosa

Tutte le parti metalliche sono ricoperte da carbonio pirolitico per aumentare l'emocompatibilità.



## Valvole biologiche



- Valvole umane
- Valvole di animali (o da tessuti animali)

Non richiedono l'uso di anticoagulanti, hanno migliore emodinamica, non danneggiano le cellule sanguigne, non hanno difetti strutturali.

### Valvole umane

Homografts: valvole di cadavere.

Crioconservate in azoto liquido, vengono impiantate quando esiste un paziente con caratteristiche anatomiche compatibili. Buona emodinamica e accettabile durata. Normalmente non ci sono grossi problemi di rigetto, al punto che non sono necessari immunosoppressori.

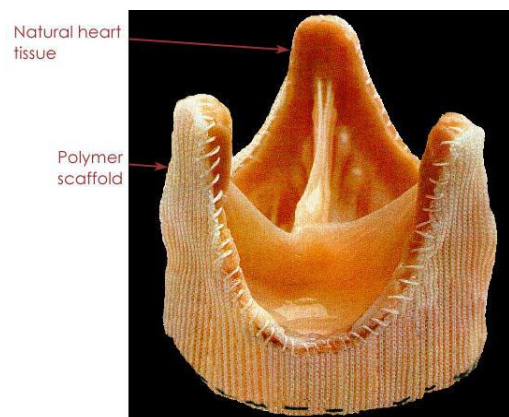
Autografts: valvole trapiantate da una posizione ad un'altra nella stessa persona. La procedura più comune (procedura di Ross) prevede la sostituzione della valvola aortica con la valvola polmonare autologa, e la sostituzione della valvola polmonare con una valvola polmonare omologa (di cadavere).

Il vantaggio maggiore consiste nel fatto che il paziente riceve in sostituzione della valvola aortica una valvola "propria".

### Valvola biologica porcina

*Prelievo della valvola aortica porcina.*

- Sutura su supporto valvolare (in lega Co-Ni).
- Trattamento con glutaraldeide che disinfetta e rimuove le cellule eventualmente presenti, lasciando solo il collagene. (tossica)
- Evoluzione del supporto: da metallico a polimerico (Dacron).
- Durata 10/15 anni.
- Difficoltà nelle taglie.



## RIASSUNTO VALVOLE MECCANICHE

- ottima affidabilità meccanica ma la rottura é catastrofica
- rischiano danni da cavitazione (fenomeni vorticosi con formazione di nuclei gassosi che possono essere messi in circolo)
- richiedono anticoagulanti

## RIASSUNTO VALVOLE BIOLOGICHE

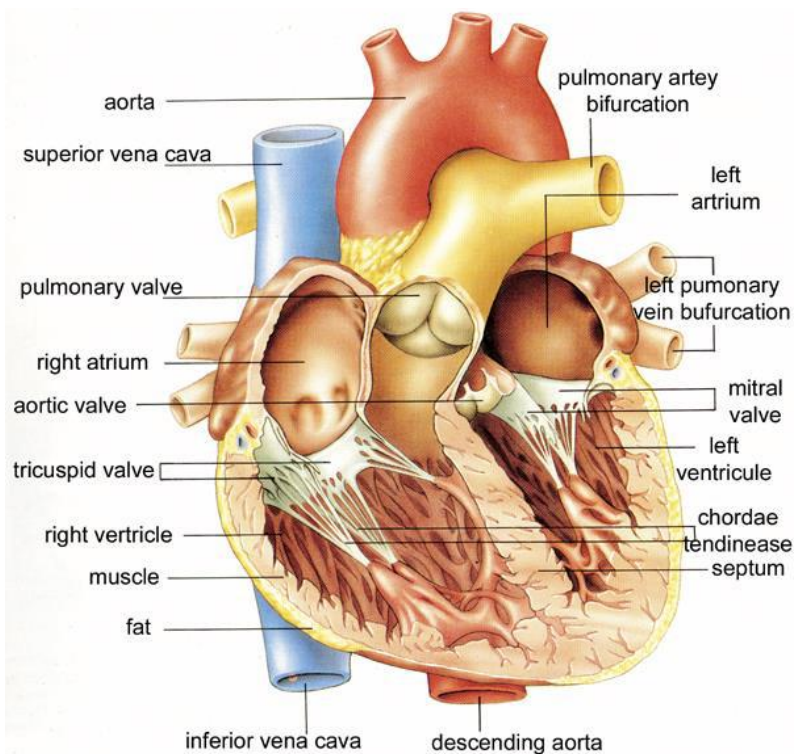
- affidabilità meccanica e funzionale limitata
- nel tempo ma il cedimento é progressivo
- la calcificazione può indurre stenosi o impedendo la chiusura indurre insufficienza

## Riparazione di valvole cardiache

Quando in seguito ad un esteso infarto del miocardio, il ventricolo sinistro va incontro a progressiva dilatazione, si osserva di frequente la comparsa di un'insufficienza mitralica secondaria che accelera il decadimento funzionale del ventricolo stesso.

L'insufficienza valvolare è legata alla distorsione della configurazione geometrica della cavità ventricolare e delle strutture che essa comprende (principalmente l'anulus valvolare e i muscoli papillari) che limita la mobilità dei lembi valvolari mitralici e ne impedisce la normale chiusura sistolica.

Il malfunzionamento della valvola può essere dovuto a problemi di muscoli papillari e corde tendinee. In questo caso non si cambia la valvola ma si modifica la geometria dei dotti ad attorno ad essa.

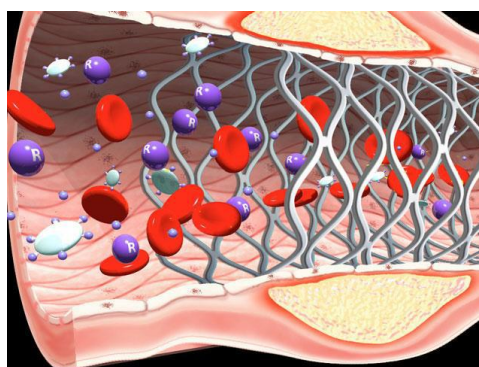
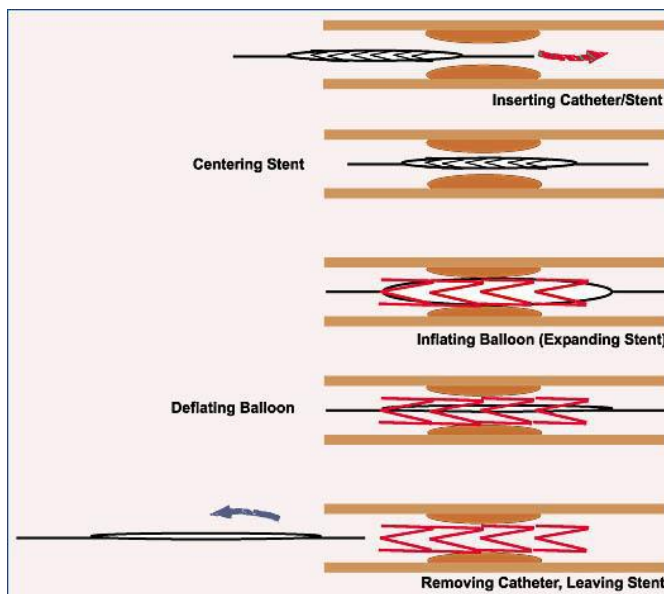
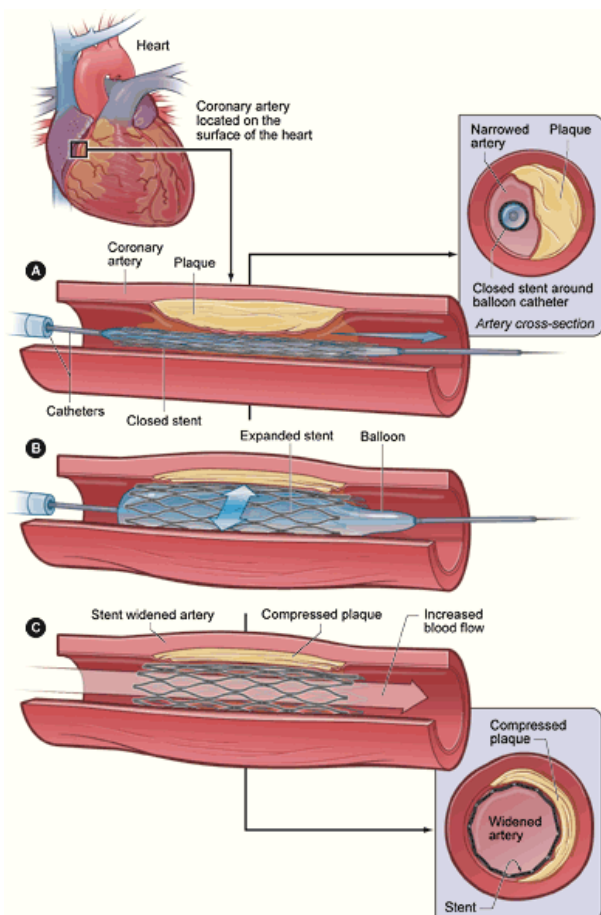


La **valvola mitralica** è diversa dalle altre valvole del cuore perché è l'unica che ha solo due foglioline invece di tre. Quando si apre la sua forma cambia da ovale a circolare per aumentare la dimensione di apertura e massimizzare il flusso del sangue.

## STENT

Lo **stent** è una struttura metallica cilindrica a maglie che viene introdotta negli organi cavi, come l'intestino oppure i vasi sanguigni, e viene fatta espandere fino a che il suo diametro è pari a quello del lume. In questo modo si può, per esempio, ridurre una stenosi, escludere un aneurisma o mantenere pervio il viscere.

### Stent coronarici



Lo stent lascia però uno stato di infiammazione continua. Si usano materiali polimerici o metallici. Il rivestimento che verrà posto sul materiale per emocompatibilizzarlo dovrà sopportare la deformazione.

Causa della stenosi: lo stent si ricoprirà col tempo di endotelio. Se non avviene c'è possibilità di re-stenosi e formazione di trombi. L'endotelio che circonda il dispositivo non nuoce al suo funzionamento, anche se si possono verificare locali infiammazioni.

Le placchette metalliche sono radiopache per consentirne l'individuazione nel paziente. Si posizionano anche due markers di platino alle estremità per consentirne l'individuazione durante la fluoroscopia.

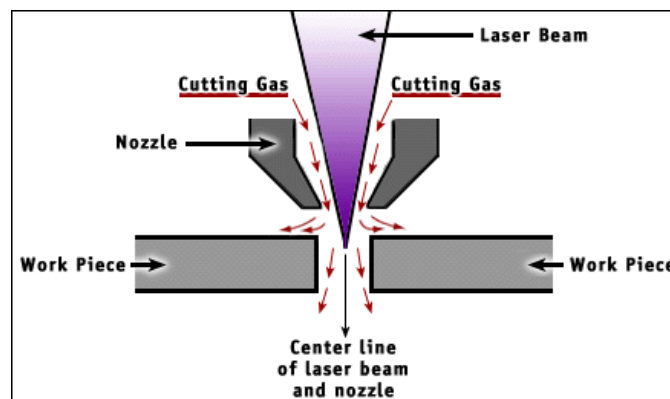
Le tessiture sono fatte da unità legate per flessi, non per massimi e minimi delle linee sinusoidali, per garantire la variazione di dimensione in una sola direzione. In questo modo

**Lavorazione:** Successione di 4 procedimenti:

- 1) **Taglio laser:** si ottiene la geometria degli stent desiderata a partire da un tubo di un determinato diametro.
- 2) **Decapaggio:** si asportano gli ossidi ed i residui del taglio utilizzando una vasca ad ultrasuoni all'interno della quale sono posti i campioni, immersi in un soluzione decapante. La vibrazione ottenuta con ultrasuoni agevola la rimozione degli ossidi.
- 3) **Elettrolucidatura.** Consiste nell'asportare, con dissoluzione selettiva, materiale superficiale dallo stent, inserito anodicamente dentro un elettrolita. Tale processo conferisce alle superfici le caratteristiche indispensabili per la buona riuscita del successivo trattamento di coating.
- 4) **Coating:** consiste nel rivestimento degli stent con un film di carbonio pirolitico biocompatibile (carbofilm). Il carbofilm soddisfa l'emocompatibilità e permette una trombogenicità nulla degli stent.

Il taglio laser dei materiali è la più comune e diffusa applicazione dei laser di potenza. Durante il processo di taglio l'energia assorbita dal materiale nella zona in cui il fascio laser è focalizzato viene trasformata in calore.

Questo calore provoca localmente un rapido aumento della temperatura del pezzo; la fusione e/o la vaporizzazione della zona di interazione determinano la formazione di un foro.



Soluzioni decapanti: miscele di acidi inorganici in opportune proporzioni.

Questa operazione chimica viene effettuata per la maggior parte dei casi in processi ad immersione utilizzando acidi inorganici forti (acido solforico, nitrico, cloridrico) diluiti in acqua.

Le vasche che si utilizzano sono normalmente costruite o rivestite in materiale antiacido resistente al tipo di composto utilizzato.

Il processo di elettrolucidatura, o pulitura anodica, dell'acciaio inossidabile è basato sulla corrosione controllata della superficie, per mezzo di un elettrolita (bagno di lucidatura) e di un flusso di corrente. I bagni di elettrolucidatura sono composti da una miscela concentrata di acidi e additivi di natura organica.



Anche i farmaci impiegati sono differenti: sono stati provati immunosoppressivi, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare, il 17-beta estradiolo (cioè l'estrogeno naturale, che ha un effetto positivo sulle fibre dell'endotelio, cioè del rivestimento interno dell'arteria).

La categoria più studiata, però, sono gli immunosoppressivi, cioè sirolimus e paclitaxel.

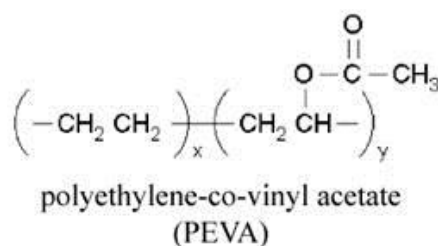
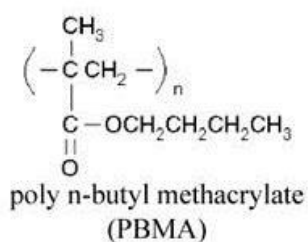
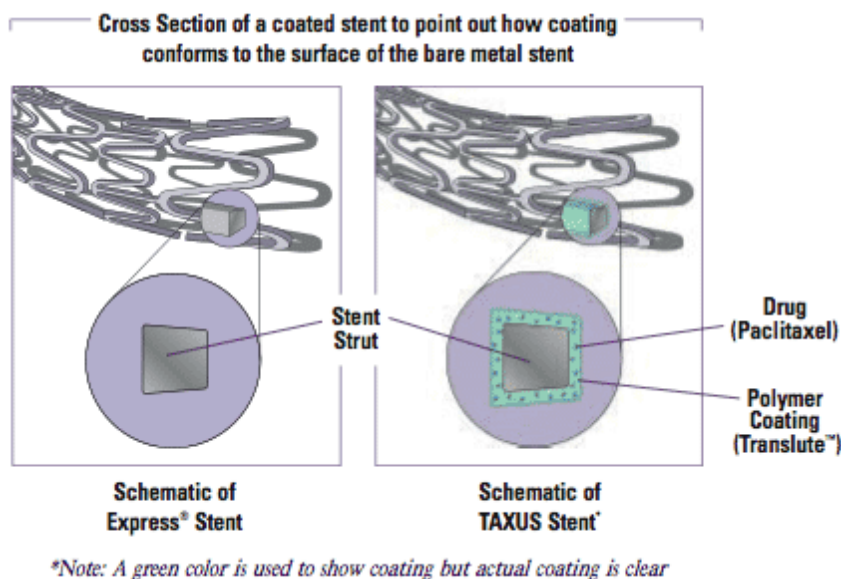
Hanno l'effetto di impedire la proliferazione incontrollata delle cellule del vaso arterioso, proliferazione che fa parte dei meccanismi fisiologici con cui l'arteria reagisce allo stress della dilatazione meccanica.

## 1. Drug-coated stents (Durable Coatings)

Gli stent rivestiti utilizzano un rivestimento polimerico come vettore per trasportare farmaci terapeutici potenti per ridurre restenosi. Il farmaco è incorporato nel polimero e viene poi rilasciato in modo controllato dopo l'inserimento dello stent.

Es: una miscela di poli n-butil metacrilato (PBMA ) e polimeri vinil acetato di polietilene (PEVA). Variando i rapporti dei polimeri costituenti nel rivestimento, si possono controllare il tasso di drug delivery e le proprietà meccaniche.

Si possono usare una vasta gamma di metalli (ad esempio acciaio inossidabile , nitinol , titanio , cobalto cromo) e di polimeri (ad esempio silicone , nylon , polietilene ad alta densità e polipropilene) .



I polimeri devono garantire una superficie liscia e una capacità di legarsi ad una certa quantità di farmaco. Si cerca di ottenere un rilascio il più possibile uniforme nel tempo. Si deve evitare formazione di cricche, la delaminazione e che la superficie diventi eccessivamente rugosa durante il rilascio (occorrono studi fluidodinamici).

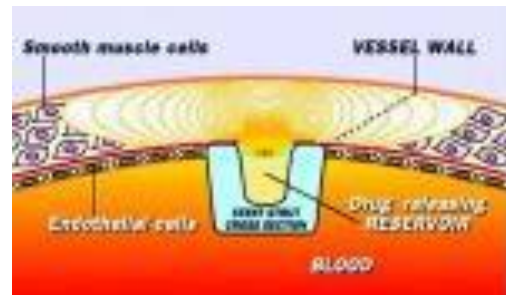
I polimeri devono essere composti da monomeri non tossici per il corpo poiché degradano nel tempo. Tutti i materiali biodegradabili devono essere in grado di decomporsi in sostanze che sono presenti nel corpo o che il corpo non percepisce come dannose e che è in grado di smaltire.

Il rivestimento rilascia il farmaco mentre degrada il polimero (studi sulla velocità di degradazione del polimero per capire velocità di rilascio).

“Diamond Like Carbon” (DLC) ottenuto via PECVD (Plasma Enhanced Chemical Vapour Deposition). Si ottengono depositi di carbonio amorfo, con caratteristiche simili al diamante, generati per via chimica da precursori gassosi. Basse temperature di deposizione inferiori ai 200°C

#### 4. Stent a riserva

Sono stent con cavità sulla superficie che va a contatto con l'endotelio, che permettono il riempimento con determinati farmaci. Gli stent micro-porosi ne sono un derivato: in questo caso le cavità hanno dimensioni microscopiche. I nano-porosi permettono una capacità maggiore e una distribuzione più omogenea. Si ottengono da bombardamenti con gas nobili ionizzati. Le nanoporosità devono rispettare delle geometrie precise per non esagerare la rugosità del dispositivo.



#### 5. Bio-mimetic coatings

*Rivestimenti Bio-mimetici che incorporano un farmaco anti-infiammatorio legato alla superficie dello stent con ossido di polietilene.*

Questo tipo di rivestimento fornisce una chiara alternativa agli stent medicati rivestiti immunosoppressori o citotossici.

Il rivestimento superficiale è ispirato ai meccanismi di guarigione naturali del corpo e la capacità del sistema immunitario a riconoscere se stesso da un corpo estraneo.

Il design incorpora elementi specifici del sistema immunitario per ridurre al minimo l'infiammazione in una fase molto precoce e prevenire i processi successivi che portano alla restenosi. Ciò fornisce una superficie favorevole per la guarigione e rigenerazione dell'endotelio.

Il rivestimento è costituito da due strati legati tra di loro in modo covalente:

1. **EGAP** (End Group Activated Polymer): un rivestimento di un copolimero tri-blocco che forma uno strato di ossido di polietilene.  
Questo strato funge da scudo protettivo per prevenire l'assorbimento di proteine, attivazione piastrinica e la formazione di trombi, pur consentendo il fissaggio specifico di proteine attive desiderabili.
2. **Fattore H**: una proteina del plasma umano che svolge un ruolo importante nel nostro sistema immunitario. Questa ha capacità antinfiammatorie e protettive naturali e, a differenza di altri agenti, interviene inizialmente in un punto per impedire una cascata di mediatori infiammatori che porta al danno tissutale e la restenosi.

I potenziali vantaggi delle strutture rivestite da nano-carbonio sono i seguenti:

- 1) Estremamente biocompatibile
- 2) Non ci sono vincoli sui tipi di farmaci somministrabili
- 3) rilascio di farmaci facilmente controllabile
- 4) proprietà di superficie regolabili
- 5) Facile ri-produzione

## **Bare-metal vs. drug-coated stents**

Lo stent di metallo nudo viene colonizzato e coperto da cellule endoteliali nel giro di poche settimane di impianto. Anche se questa crescita eccessiva a volte può chiudere lo stent, globuli rossi e piastrine non si attaccano ad esso. La colonizzazione da parte di cellule endoteliali si verifica molto più lentamente su uno stent rivestito. Questo impedisce la richiusura (restenosi), ma può portare alla formazione di coaguli di sangue.

I farmaci che vengono emessi dal polimero sono destinati a sopprimere la formazione di cicatrici e a prevenire nuovamente la chiusura delle arterie. Poiché i farmaci impediscono il rivestimento delle arterie durante la guarigione intorno al dispositivo, il dispositivo crea una posizione atta a formare dei coaguli di sangue. Gli attacchi di cuore sono spesso il risultato di coaguli di sangue nei pazienti con stent.

I BMS hanno un'efficacia dell'80% nell'evitare la comparsa di recidive in pazienti non diabetici e sono ormai utilizzati 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 3 o 4 volte 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 ad un alto rischio di infarto e morte. Nel caso dell'impianto di BMS, invece, basta un mese di terapia.

### **Riassumendo:**

Gli stent medicati sono più efficaci, ma sono anche più costosi e impongono un lungo trattamento anticoagulante, il che può rappresentare un disagio o addirittura un pericolo per il paziente, che può andare incontro a picchi di alta pressione o a emorragie.

Alternative:

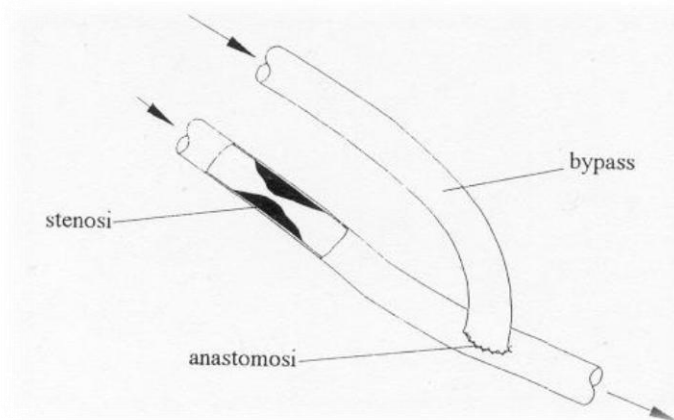
#### **1) Stent medicato bioassorbibile per il trattamento della malattia coronarica.**

Lo stent è costituito da un acido polilattico, progettato per essere completamente assorbito e lentamente metabolizzato dall'arteria coronarica. Lo stent è rivestito con un farmaco chiamato everolimus che viene rilasciato nell'arteria e poi lentamente assorbito nel corso del tempo. L'obiettivo è quello di lasciare un vaso guarito naturalmente.

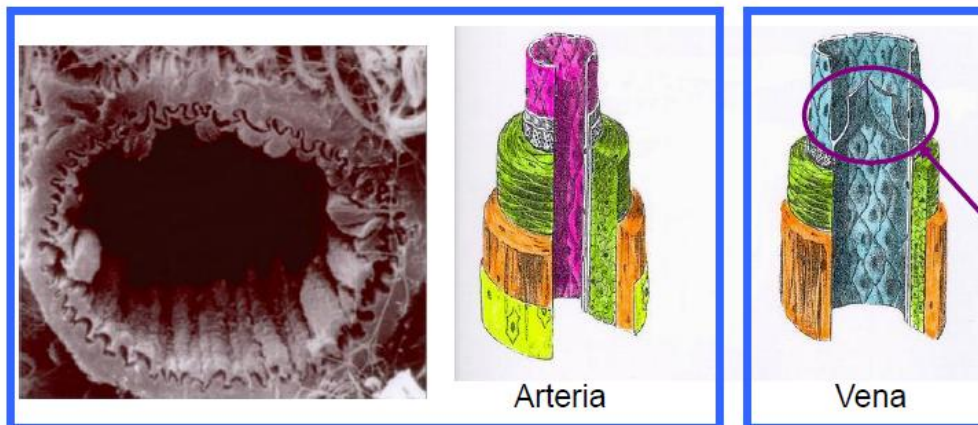
#### **2) Stent metallico pre-montato rivestito esclusivamente sul lato abluminale con una quantità minima di farmaco e polimero, lasciando tutte le altre superfici dello stent senza rivestimento.**

possono diventare necrotici: ciò porta ad un infarto dell'organo colpito, con parziale o totale perdita della sua funzione.

Nel caso di una stenosi si impianta una protesi che porta il sangue a valle della stenosi (bypass) o si applica uno stent.



### Arteria in sezione trasversale:



Un'arteria vista al microscopio a scansione elettronica presenta:

- la tunica intima,
- la lamina elastica ("plissettata"),
- la tunica media, muscolare ed elastica,
- la tunica avventizia, che riveste l'arteria all'esterno.

### Caratteristiche degli innesti vascolari:

#### Dimensioni:

Si definiscono di piccolo calibro gli innesti tubulari con diametro interno (ID) inferiore a 6 mm, mentre si parla di medio o grosso calibro per diametri superiori ai 7 mm.

Le protesi di medio e grosso calibro vengono usate per sostituire l'aorta e le sue diramazioni.

La velocità del flusso ematico è elevata e solo una piccola percentuale di sangue che fluisce attraverso il vaso viene a contatto con la parete (fenomeni trombotici meno importanti).



### **Permeabilità all' acqua e porosità:**

*La permeabilità è il volume di acqua che passa durante un periodo di tempo noto attraverso l'unità di area del materiale della protesi, ad una nota pressione standardizzata a 120 mmHg*

$$P = Q / A$$

dove: Q = velocità del flusso di acqua in ml/ min

A = area del campione espressa in cm<sup>2</sup>

*La porosità è il rapporto tra gli spazi vuoti e il volume totale del materiale comprese le zone di vuoto.*

Un modo per calcolare la porosità è quello planimetrico:

$$Por = Av \times 100$$

dove: Av = area totale delle zone vuote

Ap = area totale delle zone piene

Una maggiore porosità/permeabilità permette una migliore riabilitazione, ma aumenta il rischio di emorragia.

### **Resistenza alla trazione:**

Al fine di caratterizzare le proprietà elastiche delle diverse protesi vengono effettuate prove di trazione in direzione longitudinale e circonferenziale.

### **Resistenza allo scoppio:**

Consiste nel sottoporre la protesi a pressioni interne crescenti fino a provocarne l'esplosione.

## **Classificazione delle protesi vascolari:**

### **Biologiche:**

- non trattate chimicamente
- trattate chimicamente
- con supporto sintetico

### **Sintetiche**

- PTFE (Teflon)
- PET (Dacron)
- Poliuretano
- Biorisorbibili

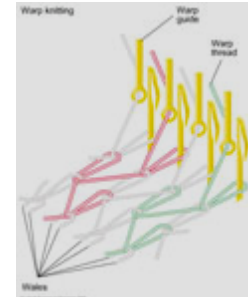
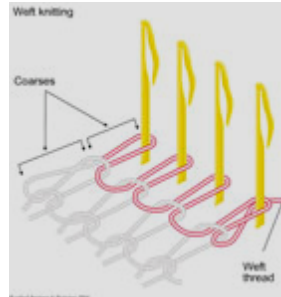
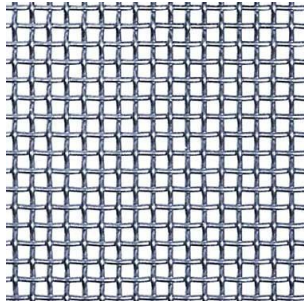
### **Impianti vascolari di origine biologica non trattati chimicamente:**

*Tratti di vena o di arteria prelevati dal paziente stesso durante l'intervento o da donatore umano (crioconservati).*

Si utilizzano:

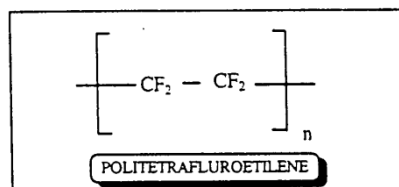
- Vena safena (dalla gamba)
- Arteria mammaria (piccolo calibro: per bypass coronarico)
- Aorta di donatore (grosso calibro: per aneurisma aortico o per sostituire protesi sintetiche infette).

- **Woven:** Stabilità dimensionale nelle direzioni delle fibre. Bassa porosità.
- **Weft knitted:** Fibre tessute in direzione circonferenziale nella protesi. Tendenza a smagliarsi se tagliate.
- **Warp knitted:** Fibre tessute secondo la direzione longitudinale della protesi. Maggiore stabilità dimensionale rispetto alle weft knitted.



**Teflon tessuto:** Le protesi in PTFE o Teflon sono state originariamente progettate con struttura tessuta, successivamente scartata perché imputata di emorragie e formazione di falsi aneurismi a causa della facilità di sfilacciamento alle estremità, dove viene tagliata. Siccome la stabilità a lungo termine del Teflon è migliore rispetto a qualsiasi materiale sintetico o biologico, alcuni ritengono che si dovrebbe prendere in seria considerazione la realizzazione di protesi in PTFE warp-knitted capaci di non sfilacciarsi al punto di taglio. La forma espansa del PTFE (Goretex) è ben nota ed ampiamente utilizzata come sostituto di arterie.

La struttura espansa viene realizzata con un processo di stiramento ad alta temperatura che genera noduli di PTFE interconnessi con fibrille altamente orientate.



Il graft in Goretex ha un rivestimento esterno aggiuntivo orientato circonferenzialmente per aumentare la resistenza meccanica, che però diminuisce la permeabilità della parete del graft.

**VANTAGGI:**

- la biostabilità in situ del PTFE espanso è elevatissima. Le rotture occasionali osservate nelle protesi espantate sono dovute al trauma chirurgico.

**SVANTAGGI:**

- scarsa compliance, ritenuta responsabile dell'iperplasia dell'intima all'anastomosi.
- l'assenza del lining di endotelio, che impedisce i processi riparativi fisiologici, causa di fenomeni di colonizzazione batterica osservati sulla superficie.
- la protesi è trombogena in situazioni di scarso flusso.

- 3) Ricreare un endotelio naturale tramite inseminazione della protesi con cellule endoteliali. Si ottiene una scarsa capacità di tali cellule di rimanere adese alla superfici della protesi e di proliferare normalmente.

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.

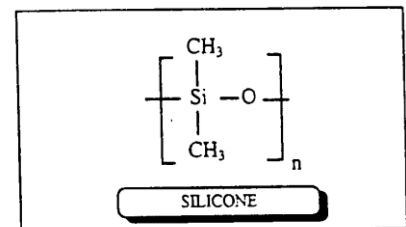
Anche l’uso di rivestimenti bioattivi (eparina, fattori di crescita cellulare) è stato preso in considerazione ma non si sono ancora raggiunte ideali applicazioni cliniche.

### Poliuretani e siliconi:

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

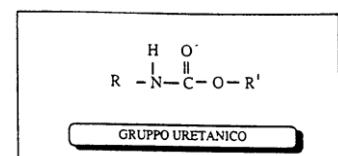
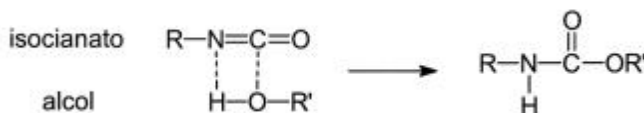
#### **Siliconi:**

Sono biostabili, istocompatibili ed 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.



#### **Poliuretani (PU):**

Sono copolimeri a blocchi ottenuti da diisocianati, macroglicoli ed estensori di catena (molecole bivalenti a basso peso molecolare). Attraverso una 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.

#### **VANTAGGI:**

- Versatilità strutturale e di lavorazione
- Ottime proprietà elastomeriche: è possibile costruire innesti tubulari di piccolo calibro con modulate caratteristiche chimico-fisiche.
- Ottime proprietà di compliance radiale e di emocompatibilità.

#### **SVANTAGGI:**

- I poliuretani biomedici (poli-etero-uretani) possono andare incontro a degradazione biologica secondo un processo noto come ESC, environmental stress cracking.
- Problemi di bistabilità.

L’ESC porta a microfessurazione superficiale nell’ambiente aggressivo del corpo umano; una volta iniziato il processo è inevitabile la rottura catastrofica.

## MATERIALI CARBONIOSI

Il carbonio può esistere in svariate forme, alcune di esse dimostrano una buona inerzia chimica, ottima biocompatibilità e scarsa trombogenicità.

Per questo motivo il carbonio rappresenta uno dei materiali d'elezione in tutti i dispositivi impiantabili che devono entrare in contatto con il sangue (emocompatibilità). Si ha eccellente emocompatibilità, ma non perfetta: anche se si può evitare di eparinizzarlo, il paziente deve comunque assumere anticoagulanti.

La maggior parte delle applicazioni del carbonio in campo biomedico vedono questo materiale come un ottimo e versatile rivestimento di substrati di diversa natura.

### Diamante (ibridazione $sp^3$ )

Presenta una struttura caratterizzata da un reticolo tridimensionale covalente continuo, nel quale ogni atomo di carbonio è legato tramite legami covalenti a quattro atomi di carbonio disposti secondo i vertici di un tetraedro.

### Grafite (ibridazione $sp^2$ )

Gli atomi sono disposti in modo regolare, ma in questo caso si legano per dare una struttura planare e non tridimensionale: ogni atomo di carbonio è legato ad altri tre atomi posti ai vertici di un triangolo equilatero. La struttura risultante è un reticolo bidimensionale, composto da un gran numero di esagoni regolari di atomi di carbonio, distribuiti in modo omogeneo.

Nella grafite la sequenza di sovrapposizione dei piani esagonali è di tipo ABABAB (ciò significa che osservando almeno 3 strati sovrapposti, i primi due risultano disposti in modo sfalsato, mentre il primo e il terzo sono perfettamente combacianti).

Gli strati adiacenti sono tenuti insieme da forze deboli di tipo Van der Waals. Per questa ragione essi possono facilmente slittare l'uno sull'altro, facendo della grafite un ottimo lubrificante solido.

**In campo biomedico** il carbonio viene usato principalmente in tre forme:

- Carbonio amorfo
- Carbonio pirolitico
- Carbonio depositato via vapore

Tutte queste forme sono caratterizzate da una struttura disordinata e possono essere raccolte sotto la dizione generale di "carbonio turbostratico".

### **Carbonio turbostratico**

*Microstruttura priva di ordine a lungo raggio, ma non molto diversa da quella ordinata della forma grafite.*

È possibile disordinare la sequenza di sovrapposizione della grafite tramite delle rotazioni o degli slittamenti casuali degli strati gli uni rispetto agli altri.

La necessità di prevenire la formazione di bolle limita le dimensioni del prodotto finale (di norma non possono essere prodotti oggetti di spessore maggiore dei 2 mm e di lunghezza superiore ai 6 mm).

Poiché il carbonio vetroso proviene da un precursore polimerico, le tecniche di formatura sono mutate dall'industria delle materie plastiche. La lavorazione del materiale finale viene invece effettuata con tecniche tipiche dei materiali ceramici.

Il carbonio amorfo presenta una permeabilità ai gas di 13 ordini di grandezza inferiore alla grafite tradizionale. Questo valore è sorprendente se si pensa al suo basso valore di densità rispetto ad altre forme di carbonio e al notevole sviluppo di gas che si osserva durante la sua preparazione. Di solito è scarsamente poroso e la porosità presente non è interconnessa, proprietà che giustifica la scarsa permeabilità ai gas.

Il carbonio amorfo è molto più stabile rispetto alle altre forme di carbonio, ed è inerte rispetto all'azione della maggior parte degli acidi, e di composti come i perossidi alcalini, i fluoruri di calcio ecc.

Il carbonio amorfo viene soprattutto utilizzato (data la sua fragilità) per la realizzazione di rivestimenti o spugne (non per bulk).

- **Carbonio pirolitico**

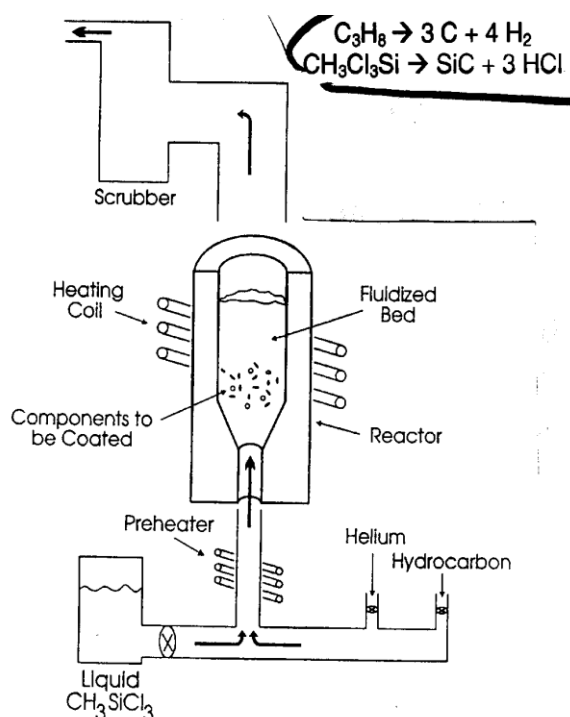
*Viene preparato per decomposizione termica sotto vuoto di gas di idrocarburi.*

È stato originariamente prodotto per impieghi in reattori nucleari, o in generale per alte temperature, grazie alla sua elevata stabilità.

In seguito è stato osservato il suo elevato potere antitrombogenico, così come la sua elevata biocompatibilità con il sangue e con i tessuti molli.

Queste proprietà, unite alla sua eccellente resistenza all'usura, alla fatica ciclica e al degrado, ne ha fatto il materiale di elezione per la realizzazione di valvole cardiache meccaniche.

La maggior parte delle **valvole cardiache artificiali** utilizza componenti costituiti da **carbonio pirolitico contenente carburo di silicio**, sia come rivestimento su substrati di grafite policristallina, sia come materiale monolitico (ottenuto da rivestimenti ai quali viene poi asportato il substrato). Il substrato di grafite funge da forma per il pezzo monolitico; terminata la formatura il substrato viene rimosso.



La struttura dello strato di copertura è la stessa di quella del carbonio pirolitico che costituisce il catodo.

Con questa tecnica si possono creare dei rivestimenti molto sottili (spessore <1mm); ciò permette di modificare superficialmente i substrati senza variarne né la morfologia né le caratteristiche meccaniche, come ad esempio la flessibilità.

Il rivestimento, inoltre, risulta generalmente ben aderente al pezzo.

Una recente applicazione di questa tecnica riguarda il deposito di carbonio pirolitico sulla superficie di vasi sanguigni artificiali fabbricati con materiali polimerici; lo strato di carbonio depositato è sufficientemente sottile da non interferire con la flessibilità dell'impianto al quale conferisce ottima emocompatibilità.

## **CVD**

*Deposizione chimica reattiva in fase vapore. Processo a caldo (400°C). Elevata resistenza all'abrasione e basso coefficiente di attrito.*

Rivestire è un rischio in quanto si modifica la superficie del materiale (substrato) con un'altra specie che ha qualità differenti. Se il substrato ha una resistenza all'abrasione peggiore del rivestimento si hanno problemi all'interfaccia. Per questo, le protesi così ottenute, non sono le più utilizzate.

## **Proprietà meccaniche:**

Nel caso del carbonio pirolitico e di quello depositato in fase vapore, il **modulo elastico** basso si accompagna ad una inconsueta resistenza meccanica, grazie alla densità abbastanza elevata.

Il modulo elastico del carbonio turbostratico è circa 21 GPa, molto simile a quello dell'osso. Ci si può quindi aspettare per impianti in carbonio sotto sollecitazioni fisiologiche a contatto con l'osso, una deformazione elastica in armonia con l'osso stesso, ed una scarsa concentrazione di tensioni all'interfaccia (applicazioni ortopediche).

La **durezza** di questi materiali è direttamente correlata con la loro elevata **resistenza all'abrasione**. Nel carbonio pirolitico questa proprietà è strettamente correlata con il contenuto di silicio, le dimensioni dei cristalli di carbonio, e la temperatura di deposizione. La resistenza all'abrasione è estremamente importante nel caso di componenti di valvole cardiache artificiali che si articolano l'uno sull'altro.

L'elevata resistenza meccanica e il relativamente basso modulo elastico, del carbonio turbostratico lo rendono superiore meccanicamente agli altri ceramici utilizzabili in campo biomedico.

Ad esempio la deformazione totale a rottura dell'allumina è < 0,1% e quello della grafite policristallina cade nell'intervallo 0,1-0,7%. Invece la deformazione a rottura del carbonio pirolitico va da 1,5 a 2,0% e quello del carbonio depositato via vapore può arrivare anche al 5%. Questi valori così elevati (per un ceramico) sono in parte da attribuirsi ai forti legami



$$DK = K_{max} - K_{min}$$

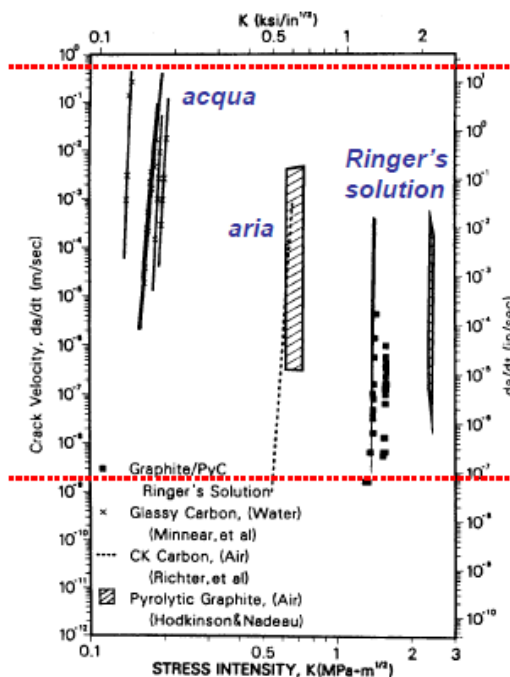
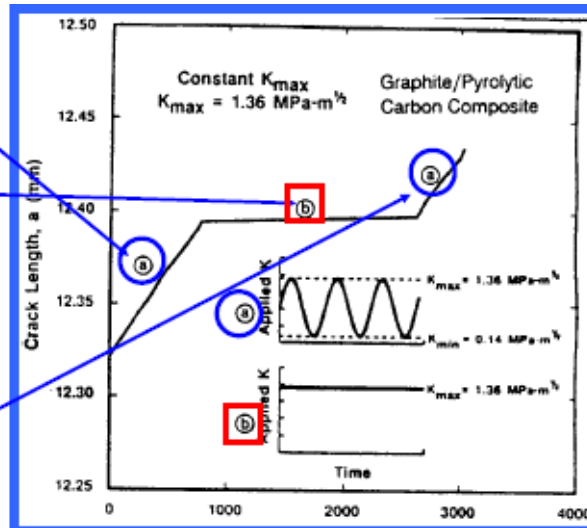
dove  $K_{max}$  e  $K_{min}$  sono rispettivamente il valore massimo e minimo dell'intensità del carico ciclico applicato.

È stata monitorata la dimensione delle cricche in condizioni dinamiche (intensità del carico ciclicamente variata fra  $K_{max}$  e  $K_{min}$ ) e statiche (mantenendo la sollecitazione ai valori di  $K_{max}$ ).

*L'estensione della cricca cresce rapidamente durante l'applicazione di carichi ciclici (a),*

*Rimane costante alla rimozione della componente ciclica (b) (applicando un carico costante pari a  $K_{max}$ )*

*per poi riprendere a crescere tornando in condizioni di carico ciclico.*



*La crescita di cricche può essere valutata in ambiente corrosivo, quale quello del corpo umano.*

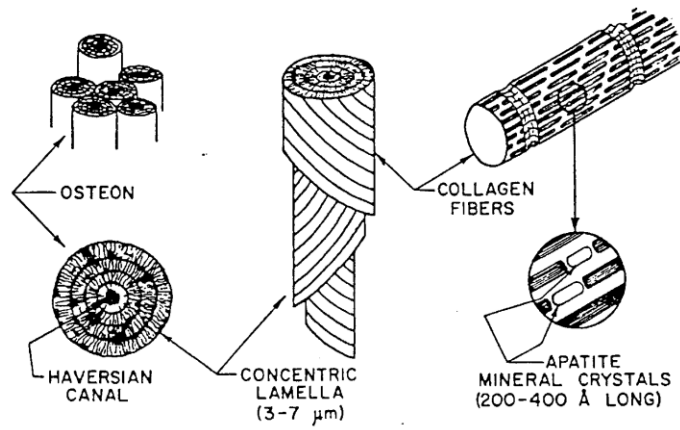
*Confrontando il comportamento di materiali simili in condizioni diverse (aria, soluzione di Ringer, acqua, ecc.) si può notare una variazione nella velocità di propagazione delle cricche in funzione del carico applicato di parecchi ordini di grandezza (da  $10^{-9}$  a  $10^{-1}$  m/sec).*

Nel caso dei rivestimenti sono da valutare gli **stress residui**.

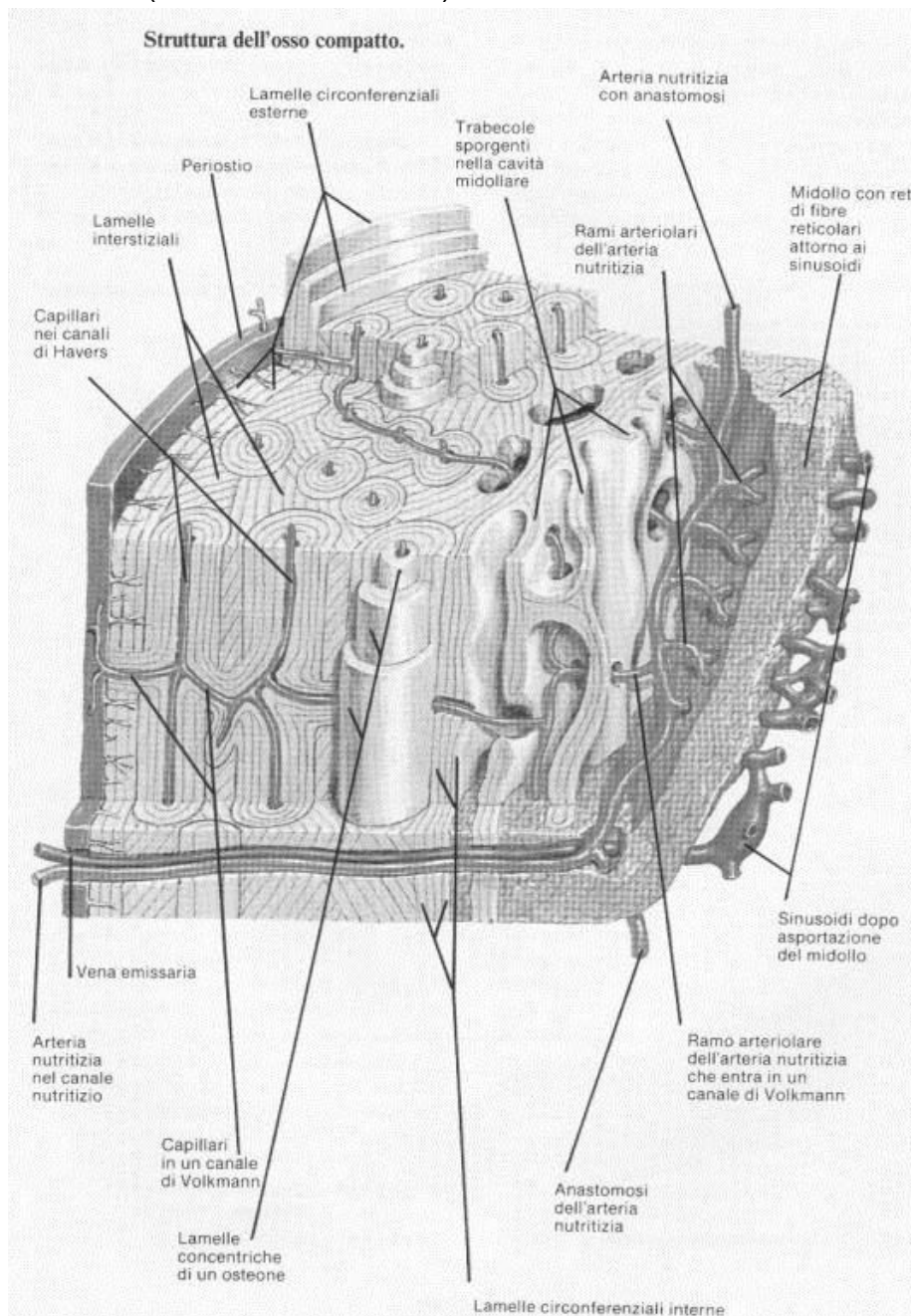
Per effetto del rapido raffreddamento, dovuto al tipo di processo di deposizione, stress termici residui possono essere causati dalla differenza nel coefficiente di espansione termica fra il substrato e il rivestimento o da eventuali variazioni della struttura sulla superficie del substrato.

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.



Nell'osso compatto le lamelle concentriche sono disposte intorno ad un capillare, dando origine ad un Osteone (Sistema Haversiano).





Le cellule consumano ossigeno, si nutrono e riescono a fare in modo che le scorie vengano allontanate e smaltite dall'organismo.

L'osso, infatti, è ricco di capillari sanguigni e la sostanza calcificata è percorsa da minuscoli canali che si estendono da una cellula ossea all'altra e da esse alla superficie dell'osso.

**Osteociti:** fanno dell'osso un tessuto vivente. Regolano l'equilibrio fra fase minerale e fase organica, lo scambio di materia fra matrice ossea e fluidi biologici, i livelli di calcio e fosforo.

**Osteoclasti:** responsabili della distruzione della matrice ossea preesistente nel processo di rimaneggiamento osseo.

**Osteoblasti:** sono i precursori degli osteociti. Hanno un ruolo fondamentale nel processo di formazione e calcificazione delle ossa. L'osteoblasto rappresenta la cellula immatura in grado di produrre la sostanza organica, che poi andrà soggetta a calcificazione.

Gli osteoblasti, producono numerosi prolungamenti del loro citoplasma e vengono a trovarsi nella sostanza da essi elaborata. Questa sostanza è composta da fibre collagene.

È nella matrice ossea che si depositano i sali di calcio provenienti dal sangue. In seguito a questo processo, detto di calcificazione, le cellule vengono a essere disposte in spazi, chiamati lacune. A questo punto le cellule ritirano in gran parte i loro prolungamenti e si trasformano in vere cellule dell'osso o osteociti.

### **Rimodellamento osseo:**

*L'osso può modificare la sua forma, densità e le sue proprietà in dipendenza da fattori esterni.*

In vivo si osserva una interazione biomeccanica con i muscoli: la massa muscolare partecipa al trasferimento dei carichi. La contrazione dei muscoli costituisce una forza contraria che contrasta parzialmente il carico agente dall'esterno.

L'applicazione ciclica di carichi esterni stimola cellule e sangue a produrre sostanze appropriate responsabili del rimodellamento osseo.

Il tessuto osseo cresce e si rigenera grazie all'attività di osteoclasti ed osteoblasti.

Gli osteoclasti producono acidi che dissolvono la matrice ossea, liberando i sali minerali ivi contenuti.

Gli osteoblasti sono responsabili dell'osteogenesi: sintetizzano le componenti organiche della matrice ossea, producendo l'osteotide (miscela risultante di fibre collagene, proteoglicani e glicoproteine).

L'osteotide viene successivamente mineralizzato, mediante deposito di sali di calcio, arrivando così alla formazione di osso nuovo. Il punto in cui comincia il processo di ossificazione è chiamato centro di ossificazione; da questo l'osso si espande in direzione centrifuga.

Man mano che l'ossificazione continua, alcuni osteoblasti rimangono intrappolati all'interno di minuscole tasche ossee (le lacune), differenziandosi in osteociti, che secernono il collagene.

## Proprietà meccaniche dell'osso

Misurate su osso non vitale: i valori ottenuti non sono sempre corrispondenti al comportamento in vivo.

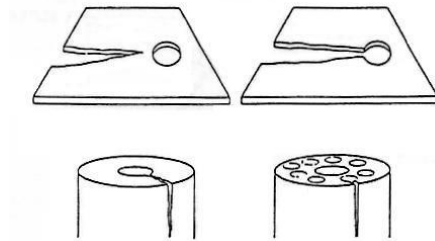
## Resistenza a fatica

Il comportamento dell'osso è simile a quello di altri materiali: al diminuire 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 alla compressione,
- mediocre resistenza alla trazione,
- elevata flessibilità.



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 comporterebbero 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 sono quindi legati in parte a:

- rapporto/lunghezza/diametro delle fibre
- frazione in volume delle fibre ( $V_f$ )

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

$$s_c = s_f V_f + s_m (1 - V_f)$$

## Comportamento viscoelastico dell'osso

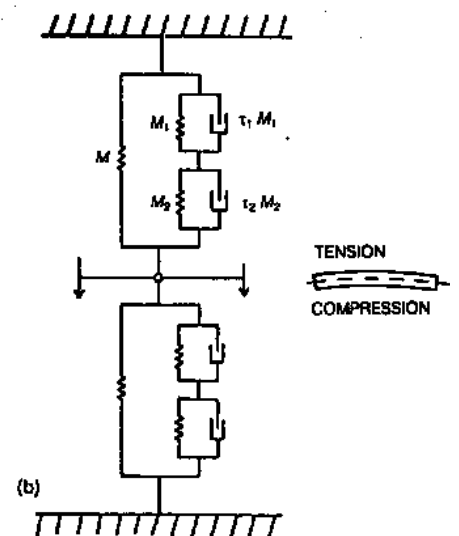
Esiste una dipendenza dal tempo della tensione (fenomeno del rilassamento). Questa dipendenza si spiega supponendo l'esistenza di zone soggette a tensione e compressione, rappresentabili attraverso un modello multiplo:

$$s(t) = s_c + S \sum M_i e^{-t/t_i} + \dots$$

## Proprietà elettriche dell'osso

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.



(a) Voigt model representation: A is the spring; B is the shock absorber; (b) diagram of simplified model explaining the stress-strain behaviours of bone samples.

3) La massima possibilità di movimento è consentita dalle **diartrosi** o **articolazioni mobili**: le superfici ossee adiacenti si presentano rivestite da cartilagine e separate da una cavità articolare nella quale è contenuto un liquido denso e limpido, detto liquido sinoviale, che favorisce lo scorrimento reciproco delle ossa. Talvolta nella cavità si può trovare una lamina cartilaginea che separa le ossa completamente o soltanto in parte (menisco): la sua funzione è di adattare le superfici articolari delle ossa quando non sono perfettamente complementari. Intorno all'articolazione c'è una capsula articolare, prolungamento del periostio, esternamente alla quale si evidenziano i legamenti: questi sono fasci di tessuto connettivo che si inseriscono sulle due ossa affacciate

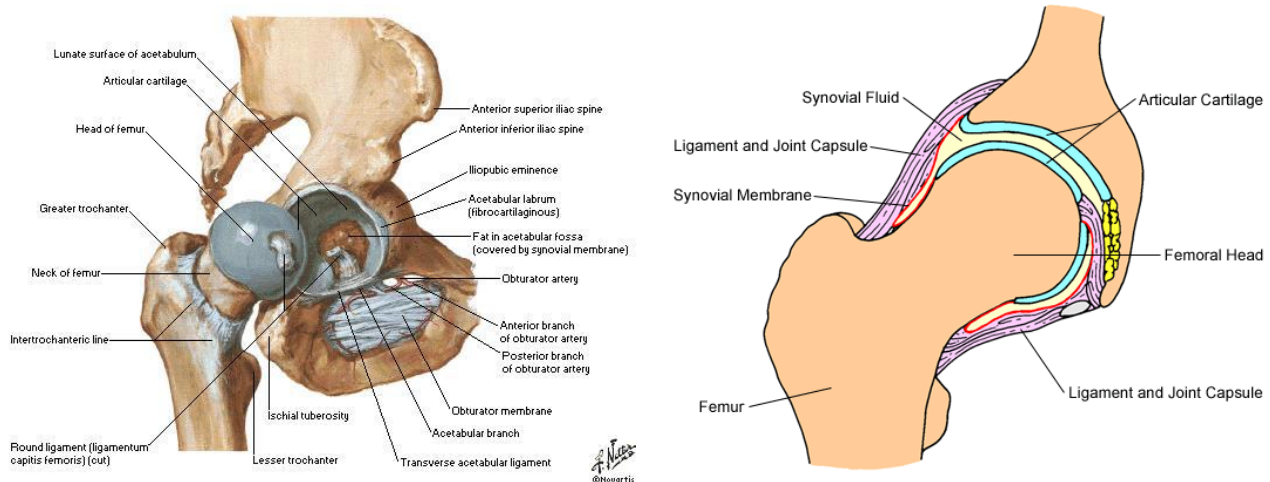
Secondo la forma delle due estremità ossee si hanno:

- **enartrosi o articolazioni sferiche**, in cui un osso presenta un processo sferico che si incastra completamente in una cavità (articolazione del femore con l'anca, e dell'omero con la scapola); garantiscono massima possibilità di movimento in tutti i sensi;
- **trocleoartrosi o articolazione a cerniera o a cardine**: con una cresta che limita il movimento ad una sola direzione (gomito, ginocchio);
- **condiloartrosi**, con una protuberanza adattata ad una cavità: consente flessione in due direzioni ma non la rotazione (temporo-mandibolare).

**Obiettivo clinico**: sollevare dal dolore e aumentare la mobilità dell'articolazione.

**Obiettivo ingegneristico**: assicurare una sollecitazione il più fisiologica possibile all'osso rimanente per mantenere l'integrità e la funzionalità dell'osso e della protesi il più a lungo possibile (> 10 anni).

## L'Anca: Articolazione coxofemorale



L'anca consente il movimento relativo tra la coscia ed il bacino; è un tipo di articolazione “a palla e cavità”, secondo una soluzione ad incastro: la “palla” è rappresentata dalla testa sferica del femore che produce il movimento ruotando all'interno della cavità acetabolare dell'osso iliaco. Questi movimenti rotatori hanno però angoli limitati dalla presenza di legamenti e muscoli.

La disponibilità di materiali avanzati, quali il titanio e la ceramica e nuovi tipi di polietilene, consentono al chirurgo ortopedico di aumentare la longevità della protesi.

Materiale	Applicazione
<b>Metalli</b>	
Acciaio 316L	Steli e teste femorali
Leghe a base di cobalto	Rivestimenti porosi, steli e teste femorali, componenti tibiali
Leghe di titanio	Rivestimenti porosi, steli e teste femorali, componenti tibiali
<b>Ceramici bio-inerti</b>	
Carbonio	(Rivestimenti su steli femorali metallici) Fase dispersa in materiali compositi
Allumina	Teste femorali, coppe acetabolari
Zirconia	(Teste femorali, coppe acetabolari)
<b>Ceramici bioattivi</b>	
Fosfati di calcio	Rivestimenti, materiali di riempimento, seconda fase in compositi a matrice polimerica
Biovetri	Rivestimenti su metalli o ceramici
<b>Polimeri</b>	
PMMA	Cemento osseo
UHMWPE/HDPE	Coppe acetabolari, piatti tibiali, componenti patellari, rivestimenti porosi su metalli.
PTFE	(Steli femorali) Rivestimenti porosi su metalli
<b>Compositi</b>	
Allumina/zirconia	Teste femorali, coppe acetabolari

La lega di Cobalto-Cromo-Molibdeno (CoCrMo) forgiata a caldo, con un elevato contenuto di carbonio ha dato buoni risultati come materiale per le coppie d'attrito metallo-metallo. Diverse leghe di CoCrMo con proprietà differenti sono utilizzate nelle protesica.

La stabilità dell'interfaccia osso/protesi dipende da vari fattori:

- tipologia di sollecitazione
- distribuzione delle sollecitazioni
- rimodellamento del tessuto osseo
- reazione del tessuto al materiale impiantato
- traumi dovuti all'intervento
- mobilità fra osso e protesi
- 

Fattori che contribuiscono al fallimento delle protesi:

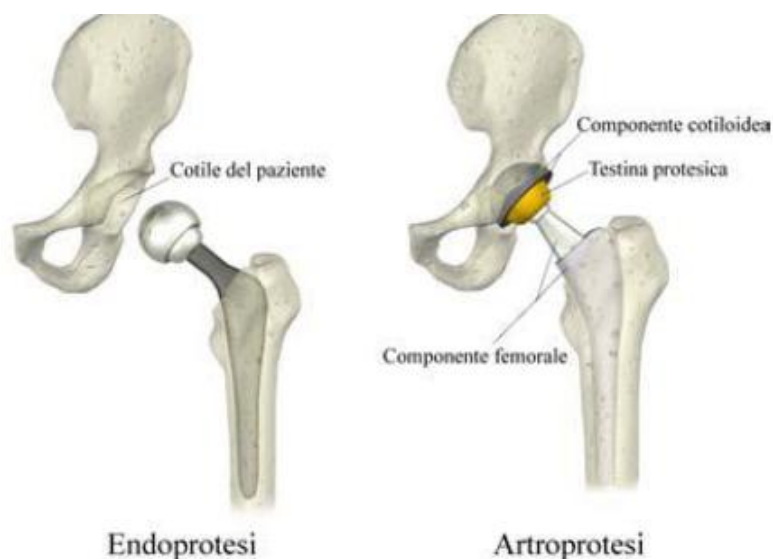
- Materiale non adatto.
- Problemi dovuti al cemento.
- Non adeguata osteointegrazione o riassorbimento troppo rapido del rivestimento osteoconduttore.
- Rimodellamento osseo non adeguato.

## Endoprotesi

*Sostituisce solo la parte femorale che andrà ad articolarsi con il cotile del paziente.*

Viene utilizzata solo nel paziente molto anziano che abbia subito una frattura del collo del femore, con limitazioni funzionali gravi e/o con importanti malattie generali. Riduce i tempi chirurgici e quindi i rischi operatori e permette una veloce ripresa della deambulazione.

Nel paziente giovane o più attivo la presenza della testa protesica a diretto contatto con il cotile osseo può portare ad un'usura precoce del cotile stesso (cotiloidite) con necessità di rioperare il paziente per "completare" l'intervento di protesi applicando un cotile protesico. Nei pazienti "giovani" e/o più attivi, quindi, anche in presenza di frattura, si procede subito all'applicazione di una artroprotesi totale d'anca sostituendo sia il femore prossimale sia il cotile.



La testa femorale che si attacca al gambo può essere una parte separata. Due tipi sono comunemente usati dai chirurghi:

- **Protesi unipolare:** una sfera di metallo solido per sostituire la testa femorale.
- **Protesi bipolare:** una testa femorale che ruota dove si attacca al gambo. La protesi bipolare è stata progettata per cercare di ridurre l'usura sulla cartilagine articolare all'interno dell'acetabolo (cotile del paziente).

La protesi bipolare si deve intendere come una protesi parziale, perché a livello acetabolare non si mette nulla, ma potrebbe funzionare come una protesi totale perché oltre alla testa ha una coppa che si muove.

L'uso della testa bipolare è indicato per il trattamento delle fratture della testa femorale in un acetabolo in buono stato.



Il centro della testa interiore è eccentrico da 1 a 3,5mm riguardo al centro di rotazione della testa bipolare. Ne risulta una stabilizzazione inerente del sistema.

- 3) **Rivestimento con materiali attivi superficialmente** (apporto di materiale bioattivo): si fissano grazie ad una reazione chimica fra il tessuto e la superficie dell'impianto. Idrossiapatite, biovetri.

**Plasma ad elevata energia e temperatura (Spray Termico):**

*Si depositano coating con rugosità e porosità controllabili a partire da polveri fondibili e termicamente stabili.*

- Spray alla fiamma: sorgente termica che comporta la combustione di idrocarburi.
- Plasma spray (in aria, sotto vuoto, in atmosfera controllata): sorgente termica che comporta la formazione di un plasma prodotto da un arco elettrico.

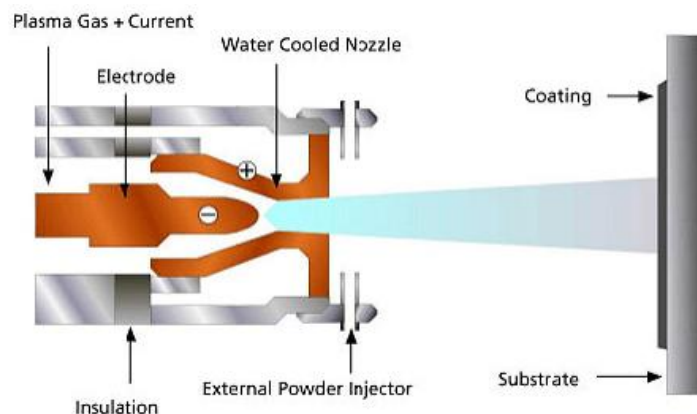
Le polveri vengono portate a fusione o a incipiente fusione tramite un gas ionizzato e ridotto allo stato di plasma da un arco elettrico (l'energia termica prodotta dalla dissociazione delle molecole e dalla ionizzazione del gas plasmogeno porta a fusione le polveri).

Temperatura e tempo di permanenza delle polveri nella torcia sono regolate dalla potenza dell'arco elettrico e dalla velocità di flusso dei gas ionizzati.

La temperatura di innesco della reazione plasmatica è di 5500°C; la temperatura raggiunta dal plasma è di quasi 20000°C nel caso di plasma spray sotto vuoto, inferiore nel caso di spray in aria.

Il tempo di volo delle polveri trascinate dal dardo plasmatico è dell'ordine dei millisecondi. L'impatto con il substrato produce una solidificazione ultraveloce (10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup>°C/sec) per cui la struttura che si ottiene è stratificata e compatta.

Composti termicamente labili si decompongono o evaporano. Il materiale da depositare non deve essere trasparente alle lunghezze d'onda di emissione del plasma. È importantissimo controllare la granulometria delle polveri e ottimizzare i parametri di deposizione.





### **Titanio rugoso plasma spray**

*Deposizione plasma spray (in vuoto) di polvere di titanio.*

VANTAGGI:

- superficie di deposizione in titanio puro
- rugosità elevata in grado di garantire 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

Con biossidi di titanio è possibile compatibilizzare la lega di titanio con una copertura in biovetro amorfo.

### **Microsfere sinterizzate**

*Mediante tecniche di sinterizzazione è possibile depositare sulla superficie metallica delle microsfere (uno o più strati) che determinano macroporosità (alcune centinaia di  $\mu\text{m}$ ) all'interno delle quali possono crescere le trabecole ossee.*

La maggior "interconnessione" osso/impianto non si è dimostrata utile a garantire una buona osteointegrazione, in quanto gli sforzi che agiscono sono essenzialmente di taglio e compressione.

Sotto forze di taglio o di compressione la sollecitazione interessa solo il primo strato (la situazione è analoga a quella che si verifica con finitura adeguatamente rugosa).

Solo sotto forze di trazione una situazione macroporosa a più strati aumenta l'adesione osso/impianto. Forze di trazione si hanno tuttavia solo a livello delle coppe acetabolari e nei componenti tibiali delle protesi di ginocchio.

In presenza delle microsfere sinterizzate si verifica inoltre un drastico decadimento della resistenza a fatica (per la lega Ti6Al4V da più di 600 a circa 50 MPa).

Difficoltà di estrazione possono sorgere in fase di eventuale intervento di revisione della protesi.

### **Filamenti legati per diffusione**

*Filamenti metallici possono essere connessi alle superfici protesiche mediante trattamenti di diffusione 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.

### **Spugne metalliche a bassa rigidità (tantalio poroso)**

Si parte da un precursore polimerico reticolato (PU espanso), con dimensione dei pori paragonabile a quella delle trabecole ossee, che viene pirolizzato ad alta temperatura. Sul precursore vetrificato viene depositato mediante tecnica PVD uno strato di 40-50  $\mu\text{m}$  di

## Osteosintesi Interna

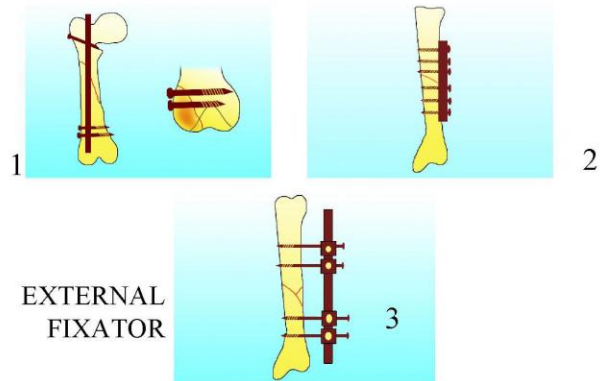
Pratica chirurgica tramite la quale si riducono (uniscono) e rendono stabili i frammenti ossei di una frattura tramite l'utilizzo di mezzi metallici.

Esistono numerosi mezzi di osteosintesi interni che differiscono per la tecnica operatoria, per le dimensioni o per la geometria.

Le due principali tipologie sono:

- **placche** che vengono fissate sulla superficie esterna dell'osso, sopra e sotto la frattura, mediante viti.
- **chiodi endomidollari** che vengono inseriti all'interno del canale midollare di ossa lunghe, con o senza sistemi di fissaggio, allo scopo di tenere fra loro vincolati i vari frammenti ossei.

### INTERNAL FIXATION OF FRACTURES



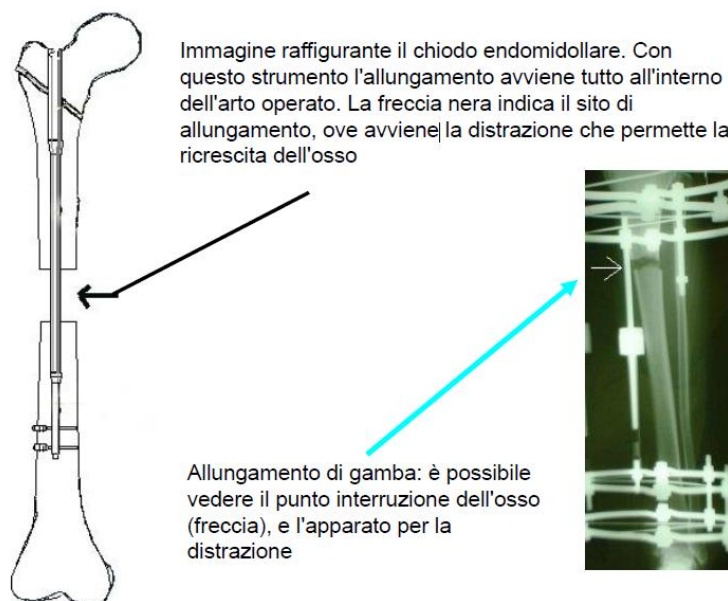
Il mezzo di sintesi ideale in termini di efficienza meccanica e biologica dovrebbe avere due requisiti fondamentali:

- resistenza a trazione e compressione più alta di quella dell'osso, per evitare fenomeni di rottura in esercizio della protesi stessa,
- rigidità a trazione più bassa di quella dell'osso, per consentire una rapida crescita del callo osseo.

## Allungamento degli arti

Gli allungamenti si eseguono con varie metodiche. Quelle attualmente più in uso sono quelle con fissatori esterni circolari per la gamba (tibia-perone) e con fissatori esterni assiali per il braccio (omero) e per la coscia (femore).

A livello femorale è possibile utilizzare in alcuni casi selezionati un chiodo endomidollare (cioè all'interno dell'osso) che permette la graduale distrazione senza necessità di alcun apparato esterno.



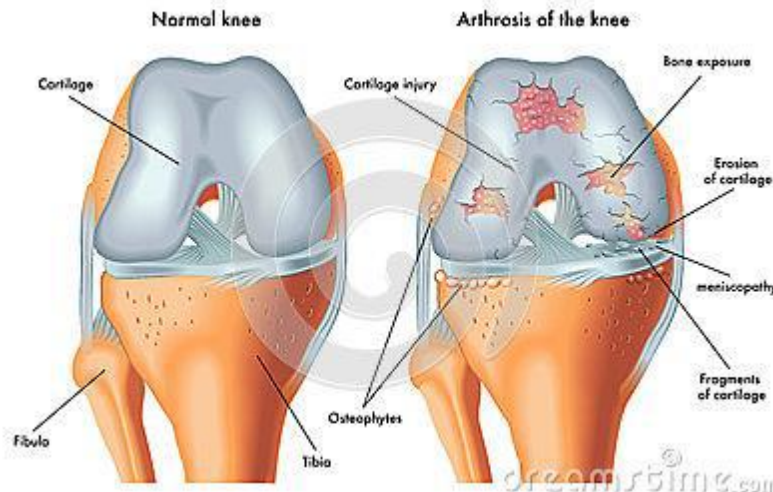
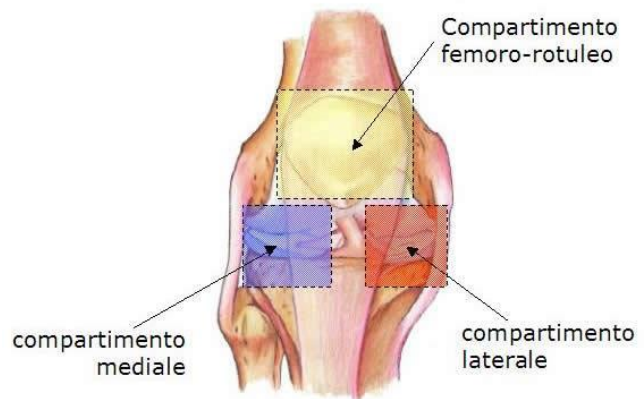


Il ginocchio è composto da tre compartimenti articolari:

- mediale
- laterale
- femoro-rotuleo

La sostituzione protesica del ginocchio è indicata in tutte le **gonartrosi** (malattia degenerativa da usura del ginocchio, consiste nella perdita dello strato di cartilagine che riveste internamente il ginocchio, fino ad esporre l'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, artrite reumatoide soprattutto) possono richiedere un intervento protesico quando l'articolazione sia stata irreversibilmente danneggiata.



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 componente 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 polietilene, fisso oppure rotante a seconda del modello protesico.

In molti casi la rotula viene conservata, e fatta quindi 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.



(immagine concessa da Lima-Lto SpA)

utilizzato per rimuovere la superficie usurata e un nuovo vassoio di metallo è posto sulla parte superiore dell'osso restante. Questo vassoio contiene uno speciale distanziatore di plastica dura che diventerà il nuovo "ammortizzatore" tra le coperture metalliche lisce.

Ulteriori sezioni sono necessarie per ottenere la perfetta congruenza tra protesi e osso. La fissazione delle componenti viene in genere ottenuta mediante l'impiego di **cemento**. Esistono però anche protesi di ginocchio destinate all'uso senza cemento.



Anca	Ginocchio
<b>Articolazione naturale:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geometria "ball-in-socket"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geometria "end-on-end"</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posizionata in tessuti profondi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posizionata in tessuti superficiali</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilità intrinseca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilità dovuta a tessuti molli</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Singolo centro di rotazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Torsione assiale, rotolamento e scorrimento combinati</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Movimento libero in tutte le direzioni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Movimento vincolato in una direzione</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carico di compressione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carico di compressione e impulsivo</li> </ul>
<b>Protesi:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eccesso di PMMA rimovibile durante l'operazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PMMA può rimanere intrappolato posteriormente</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simula la struttura naturale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibile danneggiamento dei legamenti</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilità intrinseca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilità dipendente in parte dai tessuti molli</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carichi di compressione e di bending, picco massimo: 2-3 x peso corporeo, stress &lt; 20 MPa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carichi di compressione, taglio e torsione assiale, picco massimo 3-4 x peso corporeo, stress &gt; 20 MPa</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detriti da usura mobili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detriti da usura intrappolati</li> </ul>

**I Materiali** utilizzati sono del tutto simili a quelli scelti per le protesi d'anca.

Tra i metalli vengono scelte le leghe a base di cobalto oppure le leghe di titanio (Ti6Al4V). Non si usa l'acciaio inossidabile perché la complessità strutturale della protesi di ginocchio non ne permette una forgiatura economica e le leghe da getto sono solitamente troppo poco resistenti per sostenere le tensioni imposte dalla sezione generalmente sottile di questi dispositivi.

In alcune parti dei componenti della protesi possono essere utilizzati metalli in forma di rivestimenti porosi, soprattutto titanio puro.

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 titanio. Inoltre la lega Ti6Al4V è abbastanza tenera da essere erosa dal PMMA.

### **Corrosione**

Sia le leghe a base di titanio che quelle a base di cobalto sono soggette a fenomeni di corrosione significativi anche se molto lenti (10-20 mg per cm<sup>2</sup> all'anno).

Infatti, nel caso delle leghe a base di cobalto, sono state ritrovate elevate concentrazioni di metalli nei liquidi sinoviali.

**Condroplastica:** Rimozione chirurgica dei frammenti superficiali e delle rugosità. Procedura utilizzata per lesioni estese, pazienti anziani con prevista protesi

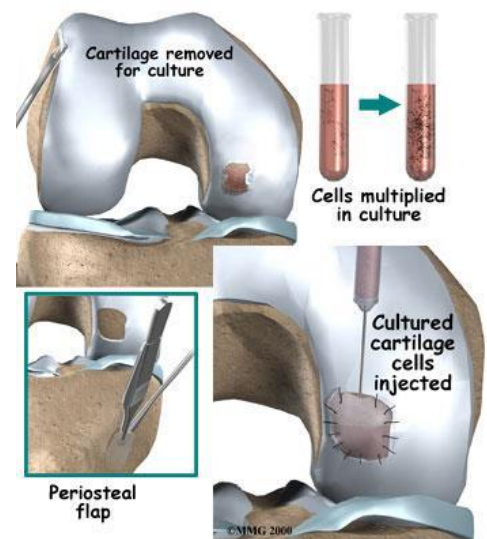
**Abrasion e artoplastica:** Rimozione di tessuto artritico (duro). Si stimola il rimodellamento, la rivascolarizzazione

**Microfrattura:** Piccoli fori inducono risposta riparativa: si riforma fibrocartilagine (meno efficiente della cartilagine).

### **Impianto di condrociti autologhi**

*Prelievo di condrociti dalla cartilagine, coltura cellulare, reimpianto, copertura con laminetta di periostio .*

Indicato per lesioni poco estese, pazienti giovani (20-50 anni) con osso non danneggiato.

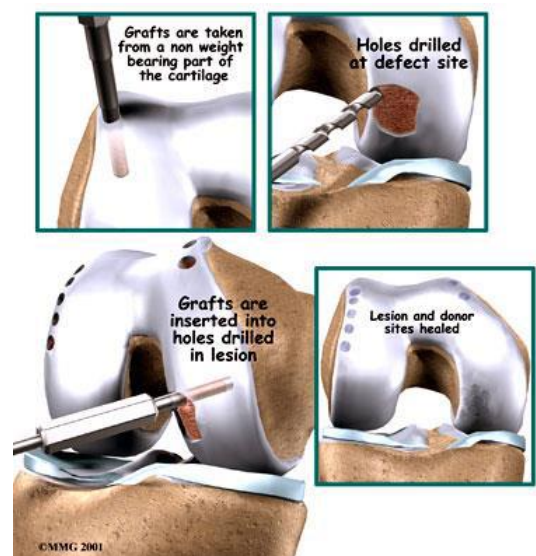


### **Autograft**

*Autoimpianto di osso e cartilagine proveniente da una zona superficiale dello stesso ginocchio.*

### **Allograf**

*Il tessuto da donatore è fissato con viti metalliche.*



## CERAMICI BIOATTIVI

Bioceramici:

- **Inerti:** nessuna reazione, possono formarsi tessuti fibrosi;
- **Bioattivi:** legame tra impianto e tessuto;
- **Bioassorbibili:** dissoluzione e sostituzione con tessuto sano.

### Idrossiapatite

L'idrossiapatite (HA) è un sale doppio costituito da fosfato tricalcico e idrossido di calcio



È il ceramico bioattivo più usato in campo biomedico. Si può usare nella forma densa o porosa, a seconda delle parti di osso che deve sostituire.

Le apatiti sono una famiglia di composti la cui formula chimica ricalca quella del capostipite, la fluoroapatite (FA):  $[Ca_{10}(PO_4)_6]F_2$

Si tratta di sali doppi, dove:

- il Ca può essere sostituito da altri metalli bivalenti, quali Ba, Sr, Pb, ecc.,
- il P può essere sostituito da altri elementi quali As, V, Cr,
- il F da altri alogeni o ioni monovalenti, quali Cl, OH, Br, I, ecc.

Solo le apatiti fosfocalciche sono quelle di interesse biomedico.

Le apatiti possono presentare quindi una lunga serie di sostituzioni isomorfe di tipo cationico o anionico, portando a differenti sali isomorfi a loro soluzioni solide.

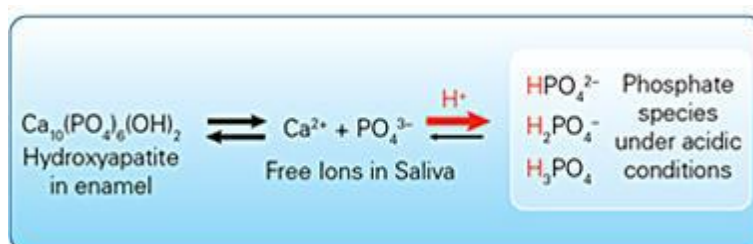
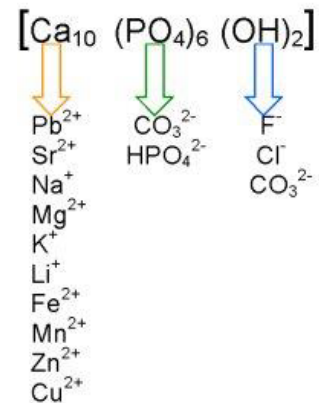
Le sostituzioni isomorfe possono produrre numerose modifiche delle proprietà senza causare grosse modifiche della struttura.

Per esempio: la sostituzione di OH<sup>-</sup> con F<sup>-</sup> dà origine ad una forma di apatite (la fluoroapatite) meno solubile (ecco perché i dentifrici al fluoro rinforzano lo smalto dei denti):



La sostituzione di ossidrili e/o fosfati con carbonati può dare origine ad espansione o contrazione del reticolo.

Ions commonly substituted into the hydroxyapatite lattice





Le **tecniche preparative normalmente utilizzate** per realizzare le polveri di idrossiapatite si dividono in 3 tipi:

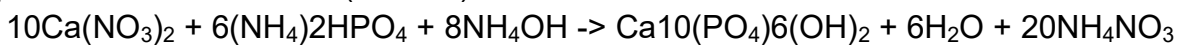
- Per via umida (reazioni di neutralizzazione, sol-gel)
- Con reazioni allo stato solido
- Tramite trattamenti idrotermali

In tutti i casi si ottiene un ceramico con rapporto molare Ca/P circa uguale 1,67, leggermente superiore a quello che normalmente si trova in quelle biologiche.

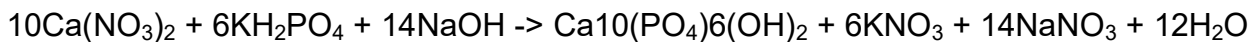
### Sintesi per via umida

Si tratta in genere di precipitazioni da soluzioni acquose.

- Soluzione di diammonio idrogenofosfato goccia a goccia + soluzione nitrato di calcio, pH >12 con ammoniaca (NH<sub>4</sub>OH):



- Precipitazione acidimetrica:

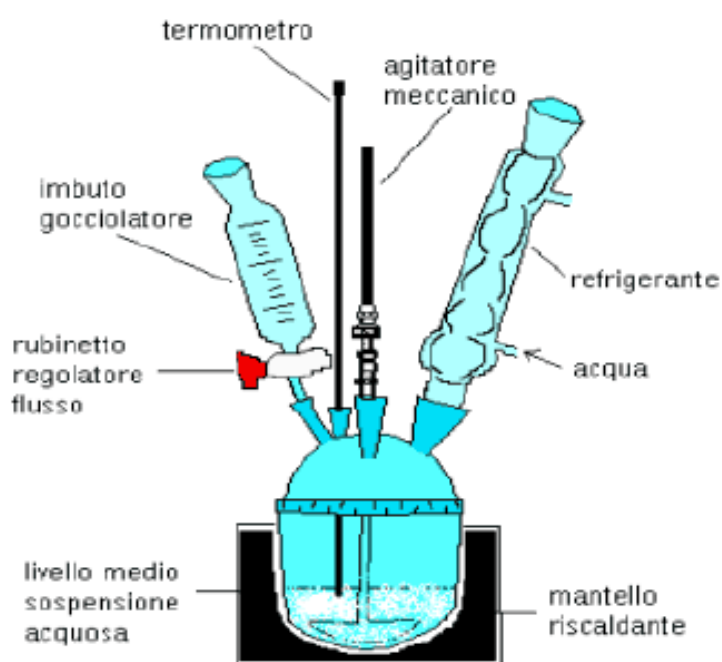


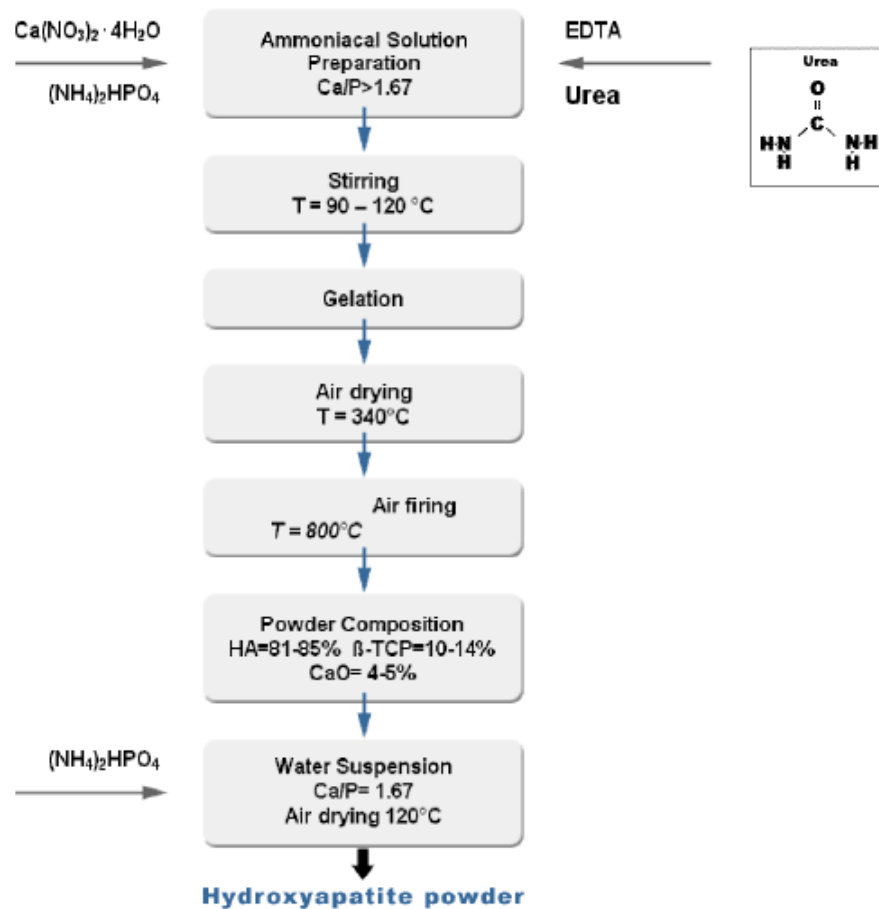
È una reazione analoga alla precedente. Le soluzioni acquose dei reagenti vengono mescolate goccia a goccia in H<sub>2</sub>O bollente. L'indicatore fenolftaleina indica, al viraggio, la completezza della reazione.

- Interazione diretta fra Ca<sup>2+</sup> e PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>:



Tutte queste sono reazioni di scambio, doppio scambio o acido-base, cioè tipiche reazioni di salificazione.

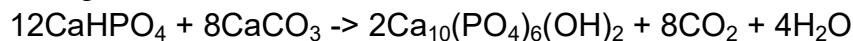




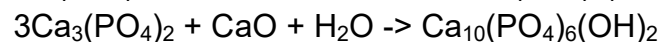
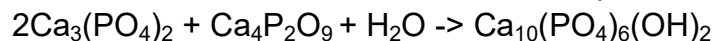
### Reazioni allo stato solido:

Miscela intima di polveri vengono scaldate ad una opportuna temperatura, per dare origine ai composti e alle strutture desiderate, tramite reazioni regolate da diffusione allo stato solido.

- Reazione fra idrogenofosfato di calcio e carbonato di calcio:



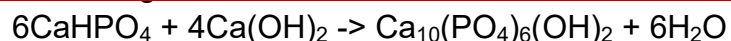
- Reazione fra tri- e tetrafosfato di calcio, oppure fra fosfato tricalcico e ossido di calcio. I composti di partenza vengono miscelati in modo da avere un rapporto Ca/P = 5/3. La reazione viene fatta avvenire a 1050°C in ambiente umido per alcune ore:



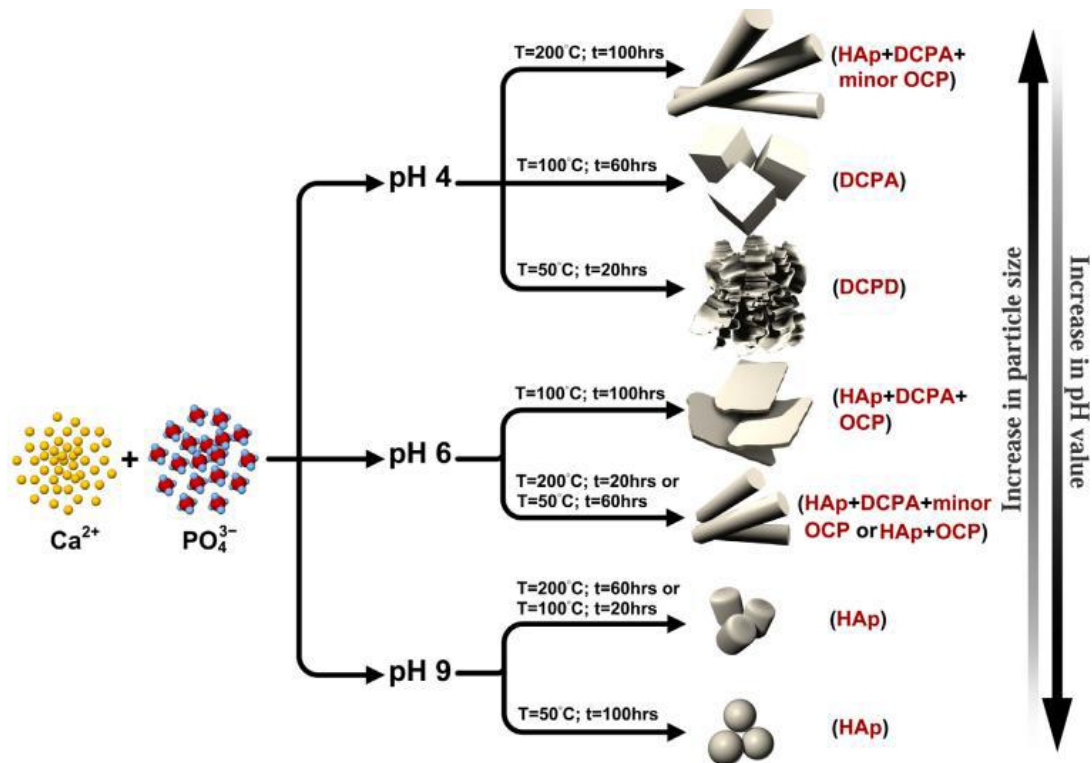
- Riscaldamento in ambiente umido di FA a 1200°C



- Interazione diretta fra idrogenofosfato di calcio e idrossido di calcio a 950°C







### Idrossiapatite densa

Si ottiene per sinterizzazione delle polveri ottenute con uno dei tre metodi precedenti.

**Sinterizzazione in assenza di pressione:** le polveri vengono compattate tramite una pressione di 60-80 MPa, con l'aggiunta di eventuali leganti liquidi, e poi sinterizzate in aria a 950-1300°C per alcune ore, con un gradiente di salita e discesa di temperatura di 100°C/h.

### **Pressatura uniassiale a caldo (HP):**

*si possono ottenere manufatti ad elevata densità senza dover raggiungere temperature troppo elevate.*

Si evita la formazione di altri fosfati, come il fosfato tricalcico che si forma al di sopra dei 950°C, ottenendo un prodotto più puro.

### **Pressatura isostatica a Pressatura isostatica a caldo:**

*polveri già compattate a freddo vengono ulteriormente pressate a caldo tramite l'azione isostatica di un gas.*

Si ottengono materiali molto densi, con ottime proprietà meccaniche.

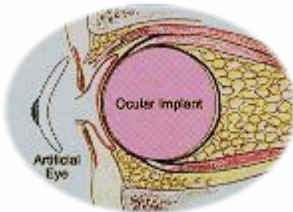
Con questa tecnica si possono ottenere manufatti nella forma desiderata oppure blocchi da lavorare successivamente.

### Idrossiapatite porosa

Si può ottenere per sinterizzazione, partendo dalle polveri mescolate a particelle di una fase organica. Queste ultime volatilizzano durante la sinterizzazione lasciando il posto a porosità.

Per questo motivo le applicazioni sinora sviluppate sono quelle dove non sono previste grosse sollecitazioni meccaniche: rivestimenti su protesi metalliche e piccoli sostitutivi ossei.

### Impianto oculare in idrossiapatite



I muscoli degli occhi possono essere collegati direttamente a questo impianto, che consente di muoversi all'interno dell'orbita, proprio come l'occhio naturale.

Alcuni di questi movimenti sono trasferiti automaticamente all'occhio artificiale, che si inserisce sopra l'impianto. Se si desidera maggior movimento, si utilizza un piolo di titanio collegato all'occhio artificiale e all'impianto. .

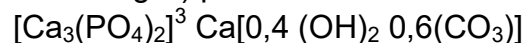
### Chimica superficiale (Bioattività)

Dipende molto dal pH della soluzione con la quale si trova a contatto. Solitamente il pH dei fluidi biologici è acido: questo ambiente favorisce una parziale dissoluzione superficiale con formazione di uno strato idrato.

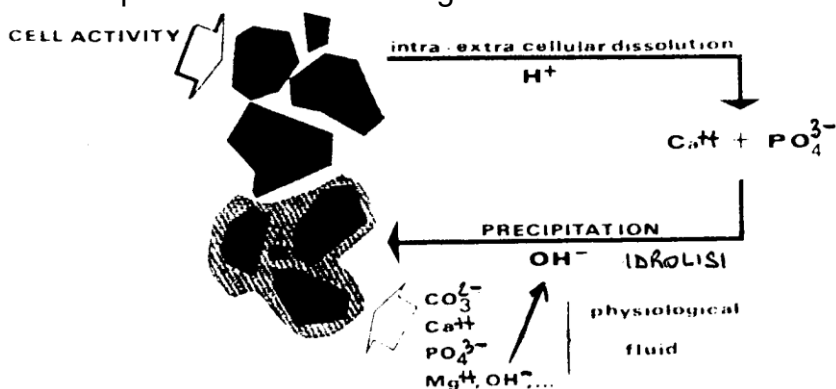
In seguito a processi di dissoluzione/precipitazione si forma sulla superficie dell'idrossiapatite uno strato di neoformazione di idrossicarbonatoapatite:

1) Dissoluzione del fosfato di calcio a causa dell'ambiente acido dovuto all'attività cellulare: aumenta in soluzione la saturazione di ioni  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ .

2) Formazione in soluzione di fosfati misti che in seguito idrolizzano in presenza di ioni  $\text{CO}_3^{2-}$  (abbondanti nei fluidi biologici) per dare idrossicarbonatoapatite:



Il secondo stadio può essere interpretato come una semplice precipitazione di HCA per ricombinazione dei fosfati e degli ioni calcio, provenienti dalla dissoluzione del ceramico, con ioni presenti nei fluidi biologici.



Si ottiene così un materiale vetroceramico.

Il passaggio dallo stato liquido allo stato cristallino non può verificarsi simultaneamente in tutta la massa, poiché ciò comporterebbe un movimento simultaneo e cooperativo di tutti gli atomi del materiale (cosa che richiederebbe un'entropia di attivazione astronomica), ma per accrescimento di nuclei costituiti da clusters di poche centinaia di atomi.

*La trasformazione avviene solo su scala ridottissima, attraverso la formazione di piccoli cluster (dimensioni dell'ordine di centinaia di atomi), chiamati "nuclei", e loro successivo accrescimento, fino alla cristallizzazione di quasi tutto il materiale.*

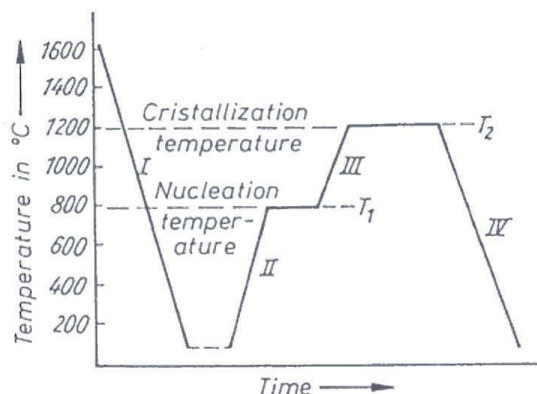
Sia la nucleazione che la crescita dei cristalli sono processi termicamente attivati, cioè richiedono il superamento di barriere energetiche mediante energia termica.

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 ad 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 agiscono da centri di cristallizzazione (nucleazione).

In una fase successiva tali nuclei vengono fatti accrescere tramite un trattamento termico ad una temperatura  $T_2$  (crescita) superiore a  $T_1$ .



Un altro meccanismo è invece quello che vede una smiscelazione di fasi (formazione di fasi vetrose immiscibili fra loro aventi composizione differente) che innescano il processo di nucleazione di fasi cristalline.

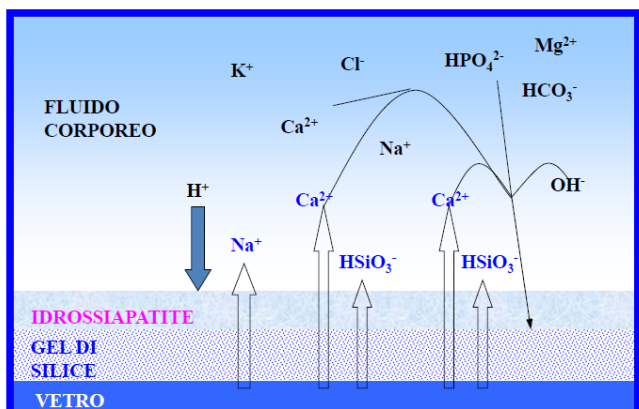
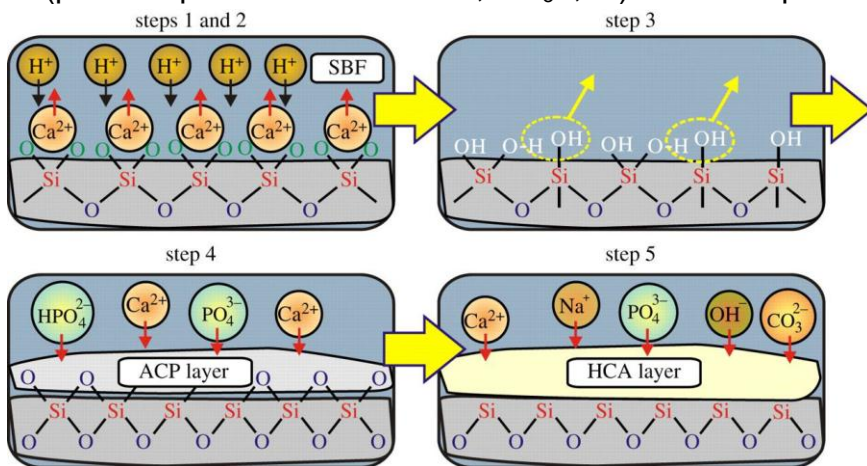
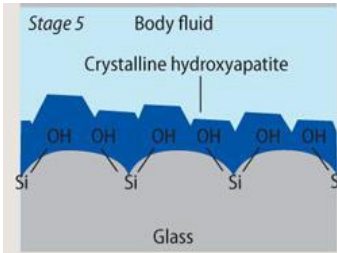
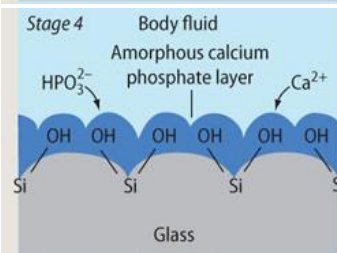
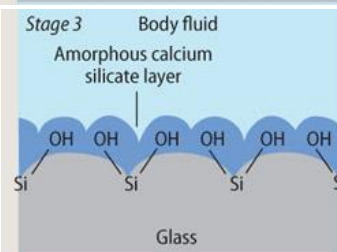
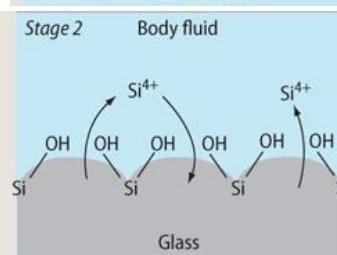
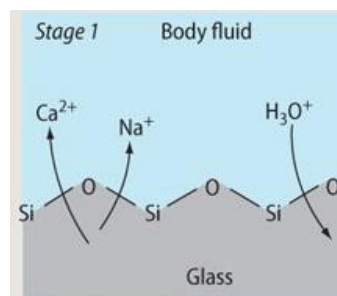
Le fasi cristalline che si generano all'interno della matrice amorfa possono essere evidenziate da un attacco acido che porta in soluzione in modo selettivo solo la fase amorfa, facendo emergere i cristalli in essa contenuti.

Generalmente il fenomeno della cristallizzazione avviene a temperature alle quali la viscosità del vetro assume un valore al quale non si osservano alterazioni della forma geometrica originaria del manufatto (1010 poise).

Tuttavia, grazie alla capacità di rammollire dei vetri, la nucleazione e la crescita delle fasi cristalline possono essere provocate anche a temperature alle quali la viscosità del vetro è tale da favorire alterazioni della forma geometrica originaria del manufatto (<1010Poise). Per esempio durante un procedimento di estrusione si possono generare cristalli orientati in una direzione preferenziale.

**Meccanismo di bioattività proposto:**

- 1) Rapida diffusione controllata a scambio ionico di ioni modificatori del reticolo  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Na}^+$  del vetro con ioni  $\text{H}_3\text{O}^+$  del corpo fluido.  
Questo stadio è controllato dalla diffusione e quindi è dipendente dal tempo.  
Questo passaggio aumenta il pH all'interfaccia osso-impianto.
- 2) Si rompono i legami Si-O-Si e si sviluppano gruppi silanolo Si-OH in superficie per parziale dissoluzione della silice.  
In ambiente alcalino il rilascio della silice è incentivato.  
Questo stadio è controllato dalla reazione all'interfaccia.
- 3) Condensazione si uno strato ricco in silice: strato amorfo di silicato. Si forma uno strato in superficie ricco di tutti gli elementi che servono per formare l'idrossiapatite.
- 4) Incorporazione di fosfati  $\text{PO}_4^{3-}$  e di  $\text{Ca}^{2+}$ : formazione di uno strato amorfo di fosfato di calcio  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ .
- 5) Cristallizzazione e crescita dello strato di fosfato di calcio (per incorporazione di ioni  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{F}^-$ ) in idrossiapatite.



Il gel di silice è come una spugna, concentra le sostanze che comporranno l'idrossiapatite cristallina. Il gel di silice assorbe i fattori di crescita autologhi. La silice rilasciata innesca i meccanismi di differenziamento cellulare e generazione della matrice ossea.