

# Biomateriali: scienza dei materiali ed applicazioni cliniche

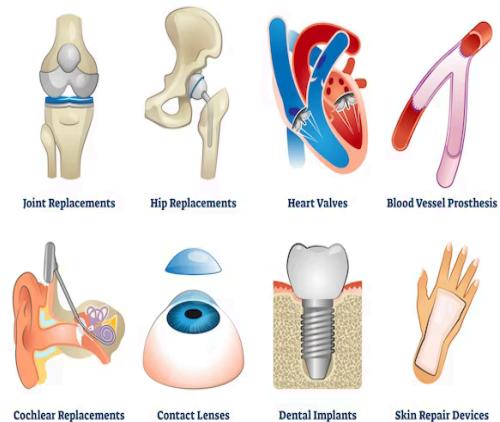
## CAPITOLO 1: CONSIDERAZIONI GENERALI SUI BIOMATERIALI

### 1.1. INTRODUZIONE

Il progresso delle scienze mediche e l'uso massiccio, anche se spesso eccessivo, di antibiotici e di farmaci sempre più sofisticati, permette oggi di controllare le principali malattie infettive. Un problema critico ed attuale, per una popolazione che invecchia sempre di più con aspettative di durata e, soprattutto, di qualità di vita impensabili fino a qualche anno fa; è invece quello delle malattie degenerative. Per ovviare a questa problematica, sono stati introdotti e man mano sviluppati dispositivi biomedicali che permettono di contenere, o talvolta risolvere, queste problematiche. A tale scopo, si definisce **materiale** una sostanza fisica, generalmente solida, manipolata e/o usata dall'uomo per la realizzazione di specifici manufatti, non soggetti a significative trasformazioni durante l'uso. In base a questa definizione molte sostanze, pur importanti dal punto di vista industriale ed applicativo, come, ad esempio, i materiali grezzi dell'industria chimica, gli alimenti, i farmaci, i carburanti; non vengono considerate in tale ambito.

Sono indicati, invece, come **biomateriali** quei particolari materiali che, per una serie di importanti proprietà, vengono comunemente utilizzati per la costruzione di dispositivi medici come protesi, impianti endossei, tessuti e organi artificiali. La medicina e la chirurgia fanno ricorso in maniera crescente a materiali estranei all'organismo, ma anche a **dispositivi autogeni**, ricavati dalle cellule del paziente stesso; al fine di porre rimedio, in via provvisoria o definitiva, al deficit di una funzione fisiologica. Tali materiali hanno la capacità di sostituire parzialmente o completamente le funzioni di un organismo vivente; devono possedere perciò il requisito fondamentale della **biocompatibilità**, legato alla necessità di migliorare e/o ripristinare una determinata funzione biologica, senza interferire o interagire in modo dannoso con le attività fisiologiche. In generale, si vuole evitare il **rigetto** ( $\neq$  reazione avversa), ovvero la risposta del sistema immunitario, che avviene in seguito al riconoscimento reciproco tra antigene ed anticorpo. Al giorno d'oggi i biomateriali vengono utilizzati per le più varie implementazioni:

- sostituzione di parti malate o mancanti: protesi per ortopedia o odontoiatria, cuore artificiale, macchina per dialisi renale, protesi articolari, vascolari, valvolari, mammarie e osteo sintetiche;
- assistenza per la guarigione: suture, placche e viti;
- ripristino di capacità funzionali: lenti a contatto, dispositivi intrauterini e pacemaker;
- correzione di anomalie funzionali: sistemi per i trattamenti vertebrali;
- correzione di anomalie estetiche: protesi maxillo-facciali e mammarie;
- ausilio per la diagnosi e la terapia: cateteri, sensori, drenaggi;
- ferri ed attrezature chirurgiche;
- dispositivi impiantabili per il rilascio controllato di farmaci.



Nel tempo, però, la definizione di biomateriale è cambiata significativamente: all'inizio si definiva biomateriale una *"una sostanza inerte, sia nei confronti dell'organismo che dal punto di vista farmacologico, progettata per essere impiantata o incorporata in un sistema vivente"*. Tuttavia, questa definizione non teneva conto del fatto che il biomateriale può essere una composizione di sostanze che interagiscono con l'organismo. Inoltre, non esiste l'inerzia assoluta, poiché qualsiasi impianto evoca e subisce reazioni da parte dell'organismo. Successivamente, si è passati a descrivere il biomateriale come *"sostanza o combinazione di sostanze di origine sintetica o naturale, diversa da un farmaco, che può essere impiegata per qualsiasi periodo di tempo da sola o come parte di un sistema, che tratta, aumenta o sostituisce un qualsiasi tessuto organo o funzione del corpo"* oppure come *"sostanza non vivente utilizzata nella fabbricazione di un dispositivo medico che ha in*

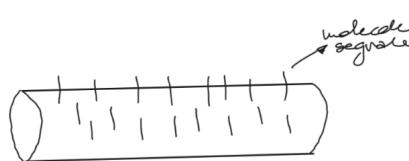
*qualche punto un'interfaccia con un tessuto vivente*". Tuttavia, anche queste definizioni risultano incomplete perché, nella pratica, anche i tessuti viventi possono essere utilizzati come biomateriali (si pensi a protesi autogene) e, in generale, è scorretto implicare a priori un effetto necessariamente positivo. Si è giunti così alla definizione più comune e precisa, usata al giorno d'oggi, che identifica i biomateriali come "materiali sintetici progettati per un uso prolungato a contatto con mezzi biologici, minimizzando eventuali reazioni avverse da parte dell'organismo". Questa definizione è quella più completa e realistica perché tramite il termine "minimizzare" (# evitare), non esclude ipotetici fallimenti, anche imprevedibili.

Prima di entrare nel dettaglio delle diverse classificazioni e descrizioni della scienza dei biomateriali, è opportuno sottolineare alcuni importanti aspetti di questa disciplina:

- interdisciplinarietà: ai biomateriali sono interessate la scienza dei materiali e l'ingegneria, la fisica e la chimica di base, le scienze biologiche, la medicina e l'informatica;
- innovazione: si tratta di un settore in rapida evoluzione nel quale applicazioni e metodologie che fino a ieri sembravano consolidate, devono essere riviste alla luce dei nuovi contributi proposti;
- attualità: questa tematica ha visto l'iniziale interesse accademico evolversi in un settore tecnologico avanzato, che coinvolge in modo sinergico la ricerca e l'industria, con ricadute di enorme rilevanza in campo medico, economico e sociale.

Per quanto riguarda la tradizione, si può ricordare come, sin dai tempi più remoti, la necessità abbia indotto il medico ad utilizzare i materiali più disparati. Medici Egiziani, Greci, e poi Romani, usavano spesso fibre vegetali e materiali di derivazione animale per cucire le ferite. Le prime protesi artificiali erano modellate in legno, con risultati sorprendenti. L'uso dei metalli è molto più recente: risale alla guerra civile americana il caso, divenuto classico, di un chiodo da carpentiere in ferro usato sul campo per fissare la frattura del femore di un soldato. Dagli inizi del secolo scorso, i metalli hanno cominciato ad essere usati comunemente in odontoiatria. In seguito, la disponibilità degli acciai inossidabili e delle leghe, resistenti alla corrosione, ha reso possibile la fabbricazione di protesi di tutti i tipi; in cascata, sono stati usati i materiali polimerici più diversi, i ceramici ed i compositi. È importante sottolineare che la figura del medico utilizza spesso per le protesi i materiali che l'industria, a mano a mano, rende disponibili, ma che non sono necessariamente specificamente progettati per usi biomedicali. I primi cuori artificiali, ad esempio, contenevano materiali polimerici messi a punto per la fabbricazione delle calze da donna. Oppure, il primo materiale usato per fabbricare protesi mammarie è stato un materiale polimerico largamente utilizzato per la fabbricazione di materassi.

La crescente domanda per le diverse applicazioni biomedicali ha stimolato la realizzazione di materiali specificatamente progettati tenendo conto dei complessi meccanismi che regolano le interazioni tra materiali e tessuti biologici. Questi materiali innovativi sono denominati **biomateriali "intelligenti"** o, anche, **biomimetici**, denominati così per il compito di simulare le funzioni chimiche dell'organismo, in quanto reagiscono a stimoli forniti volutamente. Attualmente, si cerca di promuovere i biomateriali a materiali biomimetici, a cui vengono applicati in superficie molecole segnale che sono capaci di farsi riconoscere dai recettori cellulari e favoriscono l'**interazione biochimica**. Le molecole segnale di origine proteica vengono riconosciute in maniera specifica dai recettori (antenne cellulari con funzione informativa) e favoriscono il corretto inserimento del materiale, in quanto ne inducono l'adesione. Nel caso specifico di un osso, si parla di **osteointegrazione**: gli osteoblasti riconoscono le proprietà superficiali della protesi (è liscia? è porosa?) al fine di poter crescere ed avvolgere uniformemente l'osso (congruenza anatomica), conferendo così resistenza al carico meccanico. In generale,

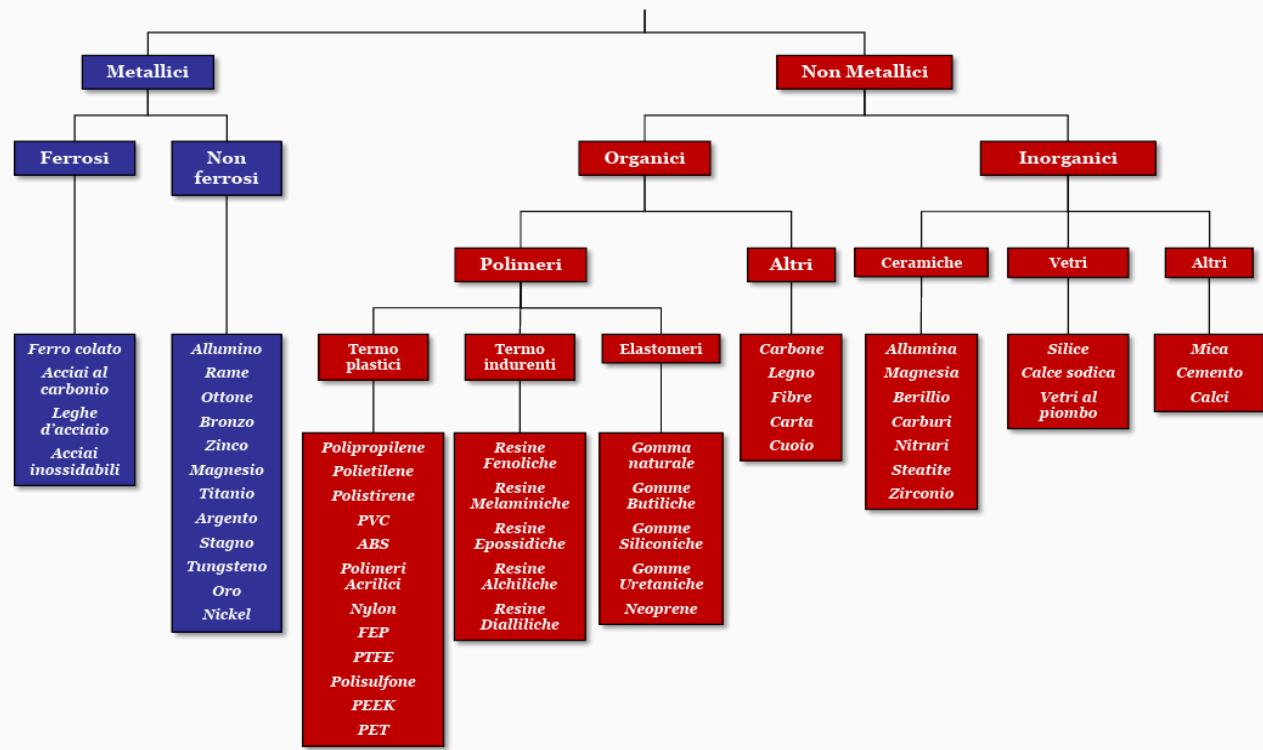


fase iniziale del processo di interazione dipende dall'assorbimento di proteine contenute nei fluidi biologici. Queste vengono adsorbite in superficie per ragioni termodinamiche e di stabilità. L'**interazione matrice-cellule** è sempre mediata dal **layer proteico adsorbito in superficie**.

## 1.2. CLASSIFICAZIONE DEI BIOMATERIALI

E' fondamentale ricordare che l'interazione dei biomateriali con l'organismo è un processo biunivoco: ogni materiale impiantato provoca una reazione da parte dell'organismo e, allo stesso tempo, subisce un attacco da parte dell'organismo.

# MATERIALI



I biomateriali possono essere divisi:

## A. In base agli effetti prodotti sul materiale

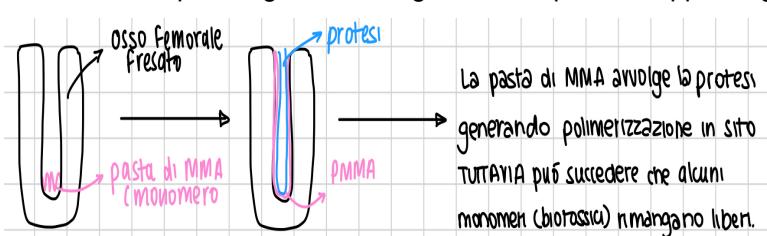
**MATERIALI BIOSTABILI:** una volta impiantati non subiscono sostanziali modifiche chimiche e/o fisiche nel tempo nel prodotto, cioè l'organismo non li attacca con particolare aggressività. Presentano affinità con i materiali bioinerti. Un esempio può essere il polietilene.

**MATERIALI BIODEGRADABILI:** una volta impiantati, subiscono sostanziali modifiche chimiche e fisiche. A contatto con l'ambiente biologico e per effetto di quest'ultimo, degradano progressivamente, scomparendo nel tempo. I materiali metallici sono biodegradabili e rilasciano ioni metallici nell'ambiente biologico, deteriorandosi progressivamente per effetto della corrosione. Anche le catene polimeriche vengono scomposte in pezzi più piccoli, ovvero monomeri, con conseguente modifica delle caratteristiche meccaniche. I materiali biodegradabili presentano alcune affinità con i materiali bioriassorbibili.

Corrosione vs degradazione: la **corrosione** è una reazione chimica composta di due semireazioni, una in cui una specie chimica acquisisce elettroni e si riduce, un'altra in cui l'altra specie (il metallo) si ossida. Comporta un effetto di deterioramento (il materiale protesico perde di consistenza) ed un effetto tossico. A volte, se gli ioni metallici si spostano e si accumulano in organi bersaglio, la tossicità può estendersi a livello sistematico. Al contrario, la **degradazione** consiste nella scissione di catene macromolecolari in parti più piccole, fino a raggiungere l'unità monomerica.

## B. In base agli effetti prodotti sull'organismo

**MATERIALI BIOTOXICI:** provocano una reazione avversa da parte del tessuto biologico a causa di processi di tipo chimico e/o galvanico. Ad esempio, i materiali metallici rilasciano ioni che con il tempo, oltre che ad essere tossici per l'organismo, degradano la protesi. Appartengono a questa classe alcune leghe a base di nichel (può essere allergenico), cadmio, vanadio e altri elementi tossici, alcuni acciai, carburi e metilmelacrilati. Ad esempio, il Polimetilmelacrilato (plexiglas) è polimero amoro



oticamente trasparente, sostituisce il vetro. Quando è in forma di polimero, cioè le unità monomeriche sono concatenate,

sono inerti, stabili. Il monomero, invece, è allergenico se non cancerogeno. Altro esempio è quello del vanadio, che spesso si trova all'interno di leghe di titanio, in quanto in questo modo si ottengono caratteristiche migliori. La tossicità degli ioni, in realtà, dipende dalla quantità, che difficilmente sarà massiccia (diciamo che il rischio è minore rispetto al guadagno in termini di biocompatibilità).

**MATERIALI BIOINERTI:** buona coesistenza con l'organismo. I materiali bioinerti sono stabili dal punto di vista chimico fisico e presentano interazioni minime con i tessuti circostanti: consentono una buona coesistenza tra organismo e impianto. Appartengono a questa classe gli ossidi di tantalio, titanio, alluminio e zirconio, il polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE).

**MATERIALI BIOATTIVI:** si stabilisce un legame diretto tra tessuto e materiale. I materiali bioattivi favoriscono le interazioni dirette di tipo biochimico con il tessuto biologico, che può crescere sulla superficie del materiale stesso: ciò permette l'instaurarsi di un solido legame dal punto di vista meccanico tra il tessuto naturale e l'impianto protesico (ad esempio, l'osteointegrazione). Tipici esempi di materiali bioattivi sono alcuni materiali ceramici, come l'idrossiapatite ed i biovetri. I biovetri sono materiali ceramici che consentono all'osso di crescere sulla superficie del materiale, favoriscono la formazione di tessuto e garantiscono un livello di integrazione eccellente per la crescita di tessuto indotta dal materiale stesso. L'osso è formato prevalentemente da una parte inorganica, minerale, dura, formata da fosfato di calcio, materiale chimicamente identico alla matrice dell'osso, che rivestire le protesi con idrossiapatite perché a contatto con l'osso ne favorisce l'interazione. Anche PGA (Acido Poliglicolico) e PLA (Acido Polilattico) sono materiali polimerici bioattivi che, scomposti, forniscono Acido Glicolico e Acido Lattico, perfettamente compatibili con l'organismo. Vengono utilizzati, ad esempio, nei fili di sutura (che non vengono rimossi) o per piccoli interventi di chirurgia ortopedica (vite realizzate con polimeri bioriassorbibili, che consentono la crescita di nuovo osso).

Attenzione: PGA è meno idrofobico del PLA, infatti contiene un gruppo metilico in meno.

**MATERIALI BIORIASSORBIBILI:** questi materiali subiscono una progressiva degradazione all'interno del sistema biologico, senza che questo provochi reazioni di rigetto o effetti tossici. Appartengono a questa classe i fosfati di calcio come il fosfato tricalcico e l'idrossiapatite porosa, alcuni biovetri. I materiali bioriassorbibili possono essere anche bioattivi. Per queste loro caratteristiche, sono particolarmente utili nel caso in cui la protesi sostitutiva debba occupare uno spazio limitato; vengono anche usati per il rilascio controllato di farmaci. I prodotti generati dalla degradazione devono essere perfettamente compatibili con l'ambiente biologico.

### C. In base alla natura chimica

**MATERIALI POLIMERICI:** sono costituiti da molecole di grandi dimensioni, dette macromolecole, formate dalla ripetizione di unità dette monomeri. I monomeri delle proteine sono amminoacidi, composti bifunzionali caratterizzati dal punto isoelettrico (valore di pH in cui una molecola non ha carica elettrica netta). In genere, la struttura di questo tipo di materiali è scarsamente cristallina; essi sono cattivi conduttori, se non addirittura isolanti, e sono caratterizzati da bassi valori di densità, basse temperature di rammollimento e di decomposizione chimica. Negli ultimi anni, i materiali polimerici di sintesi hanno vantaggiosamente sostituito i materiali tradizionali. I polimeri sono i biomateriali più usati: i polimeri solidi vengono utilizzati tipicamente in ortopedia, per protesi e innesti vascolari e per la costruzione di interi organi artificiali come pancreas, cuore e rene. I polimeri liquidi vengono maggiormente applicati sotto forma di idrogel, nella fabbricazione di lenti a contatto e per altre applicazioni oculari. Inoltre, in chirurgia plastica trovano impiego come semplici riempitivi inerti, assieme al silicone, per protesi mammarie ed applicazioni estetiche. In generale i polimeri possono essere reticolati, lineari e ramificati.

**MATERIALI METALLICI:** hanno struttura cristallina e sono buoni conduttori di elettricità e di calore. Sono costituiti da uno o più elementi, quali ad esempio ferro, rame, cromo, nichel, titanio (usato in lega con oro, vanadio e alluminio), tenuti insieme da legami metallici forti. Possono anche contenere elementi non metallici, come carbonio, azoto, e ossigeno. I materiali metallici vengono principalmente usati nella fabbricazione di impianti ortopedici, di pacemakers, di impianti dentali e come costituenti di parti di impianti e protesi, come ad esempio valvole cardiache. Generalmente, l'utilizzo di metalli pone problemi di biocompatibilità legati alla corrosione e alla conseguente cessione di ioni.

**MATERIALI CERAMICI:** sono di natura inorganica e sono costituiti dalla combinazione chimica di elementi metallici e non metallici legati tra loro tramite legami di tipo covalente e/o ionico (legami forti). Sono largamente

usati nella fabbricazione di impianti otorinolaringoiatrici e ortopedici, come riempitivi delle ossa e per usi odontoiatrici. Ai ceramici appartengono materiali come vetro, silicio, grafite, ossido di alluminio, ossido di zirconio, fosfato e carbonato di calcio. I materiali ceramici sono caratterizzati da elevata durezza, notevole resistenza alle alte temperature (elevata refrattarietà termica) e all'usura, ma anche da elevata fragilità.

**MATERIALI COMPOSITI:** sono costituiti dalla combinazione di due o più materiali, tra loro non solubili. In un materiale composito deve essere sempre possibile individuare un interfaccia tra i diversi componenti. Questa prerogativa permette di sfruttare al meglio le caratteristiche dei singoli componenti la cui combinazione consente di ottenere prestazioni non raggiungibili con i singoli materiali costituenti. Dato che i tessuti naturali sono generalmente di natura composita, queste particolari miscele di biomateriali diversi vengono utilizzate per ottenere proprietà meccaniche e di biocompatibilità soddisfacenti, o quantomeno paragonabili a quelle delle controparti naturali. Un esempio di applicazione sono i cementi ossei composti e i tendini artificiali.

**MATERIALI DI DERIVAZIONE BIOLOGICA:** comprendono proteine naturali e polisaccaridi come collagene, gelatina, enzimi, acido ialuronico, chitosani. Vengono frequentemente usati in combinazione con materiali sintetici, specialmente in dermatologia. Un aspetto particolarmente attuale, riguarda la produzione di tessuti ingegnerizzati attraverso le tecnologie dell'ingegneria tissutale che ha permesso di ottenere interessanti risultati nella ricostruzione in vitro di cute, cartilagine, osso, vasi sanguigni ed anche di tessuto nervoso.

### 1.3. APPLICAZIONI E PROBLEMI CONNESSI ALL'USO DEI BIOMATERIALI

#### 1.3.1. Usura e durata dei biomateriali

Il materiale che compone una protesi è soggetto a carichi elevati a causa di forze di contatto molto intense. Queste forze, che dipendono strettamente dalla natura chimico-fisica del biomateriale, ciclicamente applicate; possono produrre un danno da usura sul materiale, che quindi cede più facilmente.

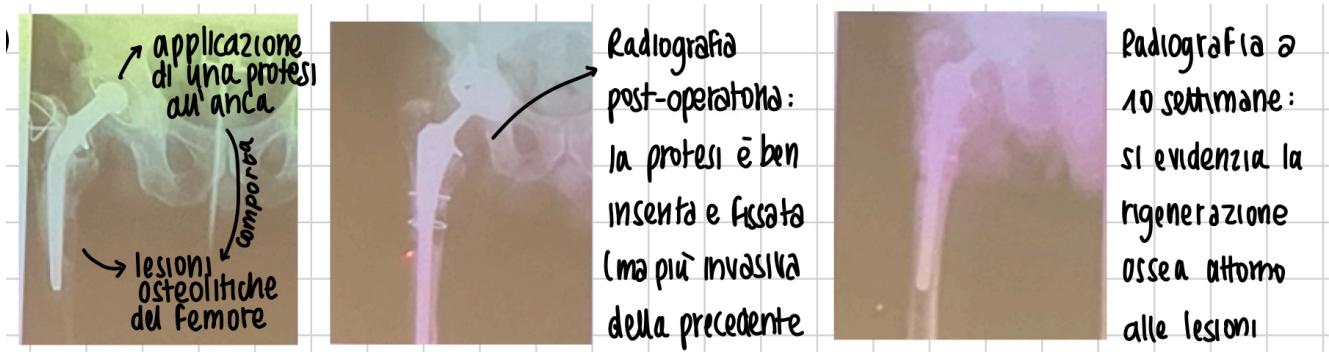
Con **usura** ci si riferisce all'asportazione di frammenti microscopici dal polimero, che porta alla perdita graduale di materiale e alla deformazione della componente protesica. I frammenti staccati conservano l'identità chimica originale (ad esempio, del polimero). Durante il normale utilizzo di una protesi articolare, la testa (metallica/ceramica) si articola ciclicamente all'interno della cavità ospitante, costituita da materiale polimerico. Le elevate forze di contatto localizzate all'interfaccia tra la sfera e la cavità provocano danni progressivi alla superficie del polimero, dalle quali si distaccano fibrille che, a loro volta, vengono frantumate in frammenti microscopici. L'organismo ha una capacità limitata di degradare il materiale polimerico infatti, i frammenti potrebbero essere isolati da capsule fibrotiche, portando quindi ad un **ascesso**, come avviene nei casi di impianti mammari. L'usura condiziona anche la durata di un dispositivo protesico. Fortunatamente, nel 98% dei casi il processo va a buon fine. Uno studio sull'intervento THA (sostituzione totale dell'anca) ha evidenziato che nel rimanente 2% dei casi si deve intervenire con operazioni precoci di revisione della protesi. La causa prevalente di revisione protesica anticipata è la dislocazione. Altre cause sono le infezioni (12%), fallimento dell'impianto, usura o frattura dell'osso dovuta alla protesi.

In genere, la **durata** media di una protesi articolare artificiale è di circa 8-12 anni. Purtroppo questa si riduce per le persone più giovani ed attive. Le protesi usurate devono essere rimosse/sostituite con un nuovo impianto.

#### 1.3.2. Mobilizzazione asettica di un impianto protesico

In ambito medico e fisioterapico la **mobilizzazione** si riferisce a tecniche terapeutiche utilizzate per migliorare la mobilità di un'articolazione o di una struttura muscolare. Viene spesso usata per trattare rigidità, dolori o difficoltà di movimento, e può includere manovre manuali da parte di un fisioterapista per aumentare il range di movimento. In ambito protesico o ortopedico, la mobilizzazione si riferisce, invece, alla mobilità o al recupero della funzione di un'articolazione o di una parte del corpo dopo un intervento chirurgico, come il posizionamento di una protesi, o dopo un trauma.

La protesi all'anca in figura rappresenta un caso di mobilizzazione di protesi in seguito ad osteointegrazione scorretta. Da una prima radiografia post-operatoria, si può osservare che l'osso non è cresciuto attorno alla protesi. Questo può avvenire in modo asettico, ovvero senza l'insorgere di infezione. Tuttavia, l'usura provoca la delaminazione del materiale polimerico con formazione di miliardi di piccolissime particelle di polimero che diffondono nel liquido sinoviale (fluido viscoso che lubrifica e protegge le articolazioni) e nei tessuti circostanti. A questo punto, il sistema immunitario tenta inutilmente di digerire le particelle estranee tramite una reazione di



infiammazione liberando enzimi che, con il tempo, possono provocare la morte delle cellule del tessuto osseo adiacente. Questo fenomeno è detto **osteolisi** (nel tentativo di degradare l'impianto non-self, l'organismo degrada l'osso stesso). La progressiva osteolisi è causa della mobilizzazione meccanica dell'impianto che, alla fine, deve essere sostituito. Un osso di cattiva qualità può essere esposto a fratture e la protesi ne aumenta il rischio perché funge da leva. Dunque, è necessario intervenire e cambiare la geometria della protesi.

In generale, l'osso è un tessuto che garantisce l'attività di **rimodellamento**, attività in cui sono coinvolti diversi tipi cellulari: viene degradato il tessuto osseo non più funzionale che verrà sostituito da tessuto osseo più sano. Le cellule dell'osso, inoltre, sono capaci di **meccano-trasduzione**, ovvero della capacità di trasformare una informazione meccanica, legata al carico a cui è sottoposto l'osso, in una risposta biologica (in questo caso il rimodellamento). La meccanotrasduzione è quindi un processo che regola la densità ossea in risposta ai carichi meccanici. Inoltre, è necessario osservare anche un altro aspetto tecnico: il materiale utilizzato per realizzare gli steli femorali di una protesi NON deve essere il più rigido possibile, poiché, se le proprietà meccaniche del materiale sono troppo diverse da quelle dell'osso, si verifica un fenomeno chiamato **stress shielding**. In questo caso, il carico legato al peso del corpo non viene distribuito uniformemente sull'osso. Invece, la maggior parte del carico si concentra sulla zona apicale della protesi, mentre la zona prossimale dell'osso non riceve il carico fisiologico previsto. Questo squilibrio meccanico impedisce il corretto rimodellamento osseo. Di conseguenza, l'osso diventa più denso nei punti sottoposti a carico maggiore e atrofico (si riduce di densità) nelle aree meno caricate, compromettendo la funzionalità a lungo termine di osso e protesi.

### 1.3.3. Crescita batterica sui biomateriali

La carica batterica presente sulle protesi prima dell'impianto può essere eliminata tramite sterilizzazione, mentre la crescita batterica sulle protesi dopo l'impianto rappresenta un problema critico. I batteri, data la loro capacità di aderire ai tessuti, formano complesse strutture multistrato, denominate **biofilm**, che agiscono come vere e proprie barriere chimico-fisiche capaci di proteggere i batteri localizzati al loro interno dall'attacco degli antibiotici. Sono strutture impermeabili, quindi difficilmente raggiungibili da antibiotici. La formazione di biofilm batterici sui biomateriali impiantati rappresenta un grave problema per tubi endotracheali, cateteri intravenosi ed urinari, lenti a contatto e per gli impianti protesici in generale. Uno dei contaminanti più comuni è lo *Staphylococcus epidermidis*.

La contaminazione batterica è la causa più comune delle infezioni acute e delle infezioni croniche; la formazione di biofilm batterici può anche essere causa di infezioni irreversibili che obbligano alla rimozione della protesi o dell'impianto. Si devono utilizzare materiali che abbiano rigidità/modulo elastico simile a quello dell'osso. I batteri, che eventualmente colonizzano una protesi, sono prevalentemente anaerobici (vivono in condizioni di scarso ossigeno). Conosciamo tre tipi di **infezioni** relative agli impianti:

- **immediata superficiale**: dà sintomi rapidamente in superficie, a livello cutaneo. Può essere trattata con facilità. Ha luogo sulla pelle o vicino alla pelle e può essere causata dai batteri che normalmente popolano la pelle o l'ambiente esterno. L'applicazione locale di antibiotici è il rimedio per trattare le infezioni superficiali; si ricorre a blandi antibiotici sistematici anche per la cura di infezioni immediate, quando i batteri non abbiano ancora avuto tempo di sviluppare colonie estese.
- **immediata in profondità**: tende ad avvenire poco dopo le procedure chirurgiche invasive e sembra essere dovuta ai batteri inavvertitamente trasferiti dalla pelle o dall'ambiente esterno;
- **ritardata in profondità**: i sintomi compaiono a distanza di mesi o anni dalla causa; si sa dov'è il sintomo, ma a distanza di tempo potrebbe essere migrato altrove. Tale infezione prevede una massiccia terapia antibiotica nel tentativo di debellare l'infezione ovunque. Ha luogo a mesi (o anni) di distanza

dall'intervento chirurgico e può essere imputata ad una comparsa ritardata della contaminazione che è stata effettivamente prodotta nel corso dell'intervento, ma che si è sviluppata lentamente. Può anche essere il risultato di batteri che erano presenti in un altro sito anatomico e che, una volta entrati nel flusso sanguigno, hanno colonizzato il nuovo sito. Le infezioni ritardate sono un grosso problema in molte procedure di impianto, non perché abbiano luogo frequentemente, ma perché è assai difficile trattarle. La rimozione di suture infette è facile; la rimozione di una valvola cardiaca o di una protesi d'anca con nuovi materiali è, invece, molto più complicata.

Un esempio storico di infezione da batterio killer è quello verificatosi in alcune sale operatorie cardiochirurgiche, dove pazienti sottoposti a interventi su lettini termostatati sono stati infettati da un batterio del ceppo della tubercolosi che prolifera in ambienti umidi e a temperatura elevata. La contaminazione è stata attribuita ai dispositivi di riscaldamento/raffreddamento del sangue, nei quali il batterio si annidava. La soluzione adottata ha comportato la chiusura ermetica dei dispositivi e la loro rimozione dalle sale operatorie, oltre all'aggiunta di acqua ossigenata per inibire la proliferazione batterica.

Un altro esempio riguarda l'uso del teflon (politetrafluoroetilene, PTFE) nelle protesi mandibolari. Il teflon è un materiale biostabile, rigido e autolubrificante, che riduce l'attrito tra le superfici articolari. Tuttavia, l'usura di tale materiale nel tempo può portare al rilascio di frammenti microscopici nel corpo. Questi frammenti possono causare infiammazione cronica e reazioni avverse, portando alla necessità di rimuovere tali protesi dal mercato. Questi esempi sottolineano l'importanza di una valutazione approfondita dei materiali utilizzati nelle protesi, considerando sia le loro proprietà meccaniche che le possibili reazioni biologiche nel corpo umano.

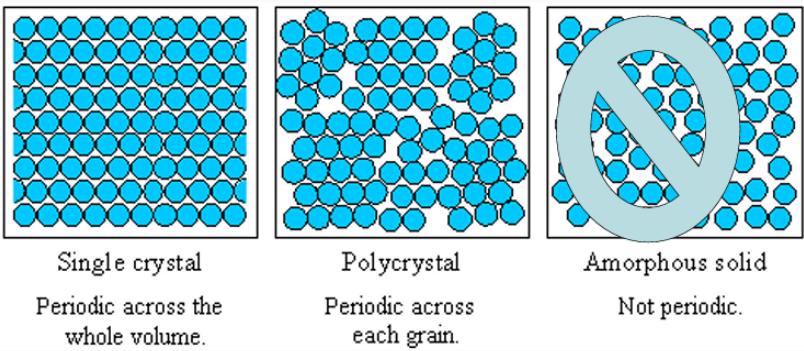
Infiammazione vs infezione: l'**infiammazione** è un evento fisiologico, ed è una reazione normale dell'organismo ad un evento patologico. È la risposta nella prima fase della guarigione nel tentativo di tornare a stabilità. L'**infezione**, invece, è un evento patologico, è malattia che va curata, che ha sintomi sovrappponibili a quelli dell'infiammazione con un sintomo in più, ovvero la purulenza (formazione di pus). Quest'ultima si oppone alla corretta guarigione.

## CAPITOLO 2: LA STRUTTURA DEI SOLIDI

### 2.1. LO STATO SOLIDO

Considerando la struttura microscopica, i solidi possono essere suddivisi in tre grandi categorie: amorfi, cristallini e parzialmente cristallini. Le differenti configurazioni sono caratterizzate dal modo in cui le particelle costitutive (atomi, molecole o ioni) sono disposte: infatti, mentre nei solidi amorfi le particelle sono distribuite in modo casuale e la struttura risulta disordinata, nei solidi cristallini esse sono organizzate in modo ordinato e regolare. Nei solidi parzialmente cristallini le zone ordinate interessano invece solo una parte del solido.

Isotropia vs anisotropia: questi due termini servono a definire la “distribuzione” delle proprietà fisiche in un corpo solido. Viene definito **isotropo** un mezzo le cui proprietà fisiche non dipendono dalla direzione lungo la quale sono esaminate. L’isotropia è tipicamente associata allo stato amorfico. Mentre **anisotropo** è un mezzo nel quale i valori delle grandezze fisiche variano a seconda della direzione. Un solido polimerico in cui riesco ad allineare tutte le fibre di polimero in una direzione, è fortemente anisotropo perché, se sottopongo il solido a trazione in direzioni diverse, si ottengono deformazioni diverse. In generale, se sono presenti direzioni preferenziali nel solido, è detto anisotropo. Un solido con fibre disposte in modo randomico, se soggetto a trazione risponde allo stesso modo in qualunque caso perché non ha direzioni preferenziali, e quindi è isotropo.



**SOLIDI AMORFI:** a causa del disordine che li caratterizza, sono generalmente isotropi e il fenomeno dell’anisotropia, se presente, è limitato solo a particolari zone. Questi solidi sono assimilati a liquidi ad altissima viscosità. Non hanno forma definita e non sono caratterizzati da temperature di fusione precise; se riscaldati, le proprietà fisiche variano con continuità: prima rammolliscono, poi fondono. In una porzione del solido le particelle possono risultare più compatte (densità elevata), in un’altra possono essere meno dense. Le due porzioni del materiale rispondono al riscaldamento in modo diverso e rispondono alla temperatura con transizioni di stato che non avvengono ad una T precisa, ma ad intervalli di temperatura. L’esempio più comune di solidi amorfi è rappresentato dai vetri, tanto che lo stato solido amorfico è definito anche stato vetroso.

**SOLIDI CRISTALLINI:** sono caratterizzati da una distribuzione ordinata delle particelle costitutive, che si legano tra loro in modo da costruire l’edificio cristallino. A differenza dei solidi amorfi, i solidi cristallini si presentano spesso con forme geometriche esterne definite e limitate da facce piane che formano tra loro angoli ben precisi; sono anisotropi e hanno temperature di fusione caratteristiche (transizione netta di fase). Quando si trova a temperatura di passaggio di stato, tutto il solido cambia stato perché è perfettamente omogeneo dal punto di vista strutturale. Un cristallo sottoposto a riscaldamento conserva la sua struttura fino ad una determinata temperatura, detta temperatura di fusione, al raggiungimento della quale improvvisamente collassa: si ha il passaggio dallo stato solido allo stato liquido. In natura esistono solidi cristallini in cui l’ordine reticolare si estende per tutto il volume del solido: sono denominati monocrystalli, hanno dimensioni rilevanti rispetto alle dimensioni atomiche e sono tipici di materiali come quarzo, diamante, sal gemma, etc.

Il grado di cristallinità di un polimero può dipendere dalla lavorazione meccanica del polimero stesso, dalla struttura delle macromolecole ed è, in generale, definito come la percentuale in peso della sostanza allo stato cristallino rispetto al peso totale.

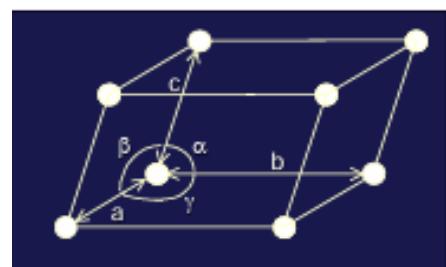
**SOLIDI POLICRISTALLINI:** molti solidi cristallini si presentano come agglomerati costituiti da numerosissimi cristalli microscopici, chiamati cristalliti o grani, separati da superfici chiamate bordi di grano. La maggior parte dei solidi cristallini è, in effetti, policristallina: ad esempio, tutti i solidi metallici lo sono. Nei solidi policristallini, i grani hanno una organizzazione non sistematica e di conseguenza essi sono generalmente isotropi: ogni singolo cristalite componente è anisotropo, ma la loro orientazione casuale fa sì che le proprietà dell’insieme risultino uguali in tutte le direzioni. I metalli puri, a differenza degli altri materiali, sono costituiti da atomi uguali, interpretati come sfere rigide che si collocano con ordine nello spazio. L’ordine si può conseguire quando le unità sono piccole e tutte uguali tra loro. Anche il diamante è ordinato perché costituito solo da atomi di carbonio

con ibridazione sp<sub>3</sub>. Quando le particelle sono molecole è più difficile che si collocino con ordine nello spazio. Nonostante il ferro “vorrebbe avere” una struttura cristallina, per via del suo comportamento durante il raffreddamento e la solidificazione, la sua struttura risulta essere policristallina. Quando il ferro si raffredda da stato liquido a solido, i singoli atomi di ferro si organizzano in una rete cristallina ordinata, ma a causa di piccole imperfezioni e variazioni nei processi di raffreddamento, si formano molti centri di nucleazione che danno origine a piccoli grani, che si orientano in direzioni diverse conferendo al ferro caratteristiche isotrope.

## 2.2. RETICOLI CRISTALLINI E CELLE ELEMENTARI

Un cristallo può essere descritto come un sistema tridimensionale nel quale un elemento strutturale si ripete in modo tale che l'intorno di ciascun elemento sia il medesimo in tutto il cristallo. L'elemento di base (**unità costitutiva o molecola**) può essere costituito da un gruppo di atomi collegati ad altri atomi in elementi strutturali vicini, come accade nei cristalli di materiali inorganici, oppure da una o più molecole. In molti casi risulta conveniente concentrare l'attenzione sulla geometria della ripetizione e rappresentare l'elemento strutturale con un punto in modo da ottenere un reticolo. Il reticolo può essere generato, a partire da un singolo punto iniziale, dalla ripetizione all'infinito di un gruppo di traslazioni fondamentali che caratterizzano il reticolo stesso. Il reticolo cristallino può essere descritto come una maglia tridimensionale nella quale i singoli costituenti occupano i punti di intersezione tra le linee.

La struttura geometrica tridimensionale, che si ripete in modo identico nelle tre direzioni dello spazio (periodicità regolare), prende il nome di **cella elementare o cella unitaria**. La cella elementare rappresenta l'unità più piccola del reticolo e, ripetendosi nelle tre direzioni dello spazio, genera l'intero cristallo. Quest'ultima non può essere semplificata ulteriormente, altrimenti si otterebbero singole particelle costituenti. Il reticolo cristallino può essere descritto in base alle dimensioni ed alla geometria della cella elementare, che è assimilabile ad un parallelepipedo, ovvero tramite sei parametri: le lunghezze degli assi a, b e c, denominati assi cristallografici; ed i tre gli angoli  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , formati dagli assi della cella. Definendo la lunghezza degli assi e gli angoli, individuiamo la cella unitaria. Nei nodi della cellula unitaria, si collocano le particelle costituenti che, a seconda dei casi, possono essere atomi, molecole o ioni.



È stato dimostrato che tutti i possibili reticoli spaziali sono riconducibili a 14 tipi fondamentali, denominati **reticoli di Bravais**; in base alle loro caratteristiche di simmetria, i 14 tipi di reticoli possono essere raggruppati in 7 diversi gruppi o sistemi cristallografici, ovvero i sistemi cubico, tetragonale, ortorombico, romboedrico, esagonale, monoclinico e triclinico. Tre parametri identificano le caratteristiche del reticolo cristallino:

- **numero di coordinazione (Nc)** = numero di atomi con cui ogni atomo è a contatto;
- **numero di atomi per cella (Ac)** = numero intero di atomi che competono alla cella elementare;
- **fattore di impaccamento (Fi)** = rapporto tra volume occupato dagli atomi nella cella e il volume della cella stessa. Fornisce il volume libero nella cella ed una stima della densità del materiale. Il fattore di impaccamento (Fi) è dato dalla relazione dove V<sub>c</sub> è il volume della cella, V<sub>a</sub> il volume di un atomo e A<sub>c</sub> il numero di atomi:  $F_i = \frac{A_c V_a}{V_c}$

Questi tre indici, e più in generale la geometria della cella, forniscono informazioni sulle proprietà fisiche delle sostanze solide cristalline: la conoscenza del tipo di cella elementare e delle sue dimensioni permette di calcolare la densità del materiale e di identificare i piani di scorrimento, cioè i piani secondo i quali si ottiene la **deformazione plastica** del materiale (previsione del comportamento meccanico).

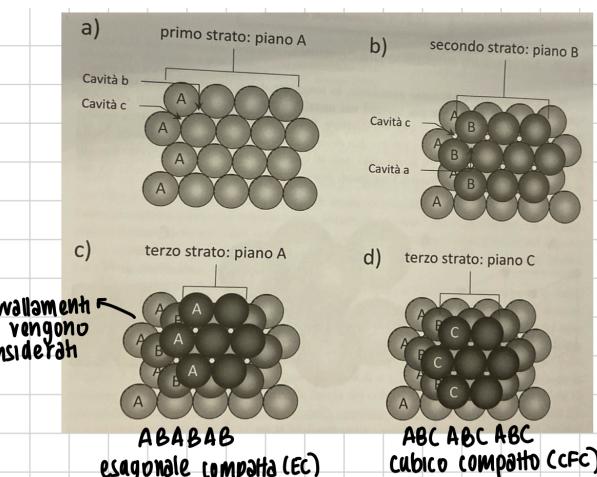
**Deformazione elastica vs deformazione plastica:** un materiale sottoposto a sollecitazione (es. trazione) subisce allungamento o contrazione. Esiste un limite alla sollecitazione per cui, quando la sollecitazione dovesse cessare, il materiale torna alla forma iniziale, ovvero subisce **deformazione elastica**. La **deformazione plastica**, invece, avviene quando si ha un eccesso di sollecitazione, fino a superare la soglia del campo elastico. Durante la fase di scarico, il materiale cerca di tornare alla forma iniziale, ma non ci riesce e conserva parte della deformazione che rimarrà in modo permanente.

### 2.3. STRUTTURE CRISTALLINE COMPATTE

La struttura cristallina della maggior parte degli elementi metallici e di molti cristalli molecolari può essere convenientemente descritta da un modello nel quale gli elementi costituenti sono rappresentati da sfere identiche. Le sfere devono essere disposte in modo da ottenere la massima densità, ossia il maggior impaccamento possibile. La disposizione a massimo impaccamento di sfere di identica dimensione con i centri giacenti su di uno stesso piano produce un **reticolo piano a maglie triangolari** ed ogni sfera appare circondata da altre sei sfere. Per rappresentare la geometria della ripetizione si assume che le particelle costituenti siano sfere rigide di ugual volume (incapaci di penetrazione reciproca). Tale ipotesi si applica bene ai materiali metallici, invece è più difficile estenderla a:

- solidi ionici perché in generale gli anioni hanno volume maggiore dei cationi, in quanto più ricchi di elettroni (es: sale da cucina, Cl- ed Na+): è necessario tenere conto del fatto che i due ioni hanno dimensioni diverse ed, inoltre, la neutralità di carica deve essere garantita;
- solidi molecolari perché non posso assimilare le molecole a sfere;
- solidi macromolecolari (polimeri) perché non assimilabili a sfere. Le unità fondamentali sono macromolecole. In generale i polimeri sono amorfi (eterogeneità strutturale) e tendono verso una configurazione "omo" piuttosto che "etero".

Denominato A il primo strato di partenza, si indicano con a la posizione di ciascuna sfera e con b e c le posizioni delle cavità individuate da tre sfere contigue del medesimo strato. Sovrapponendo a questo primo strato un secondo strato di sfere B, il massimo impaccamento si ottiene ponendo ciascuna sfera del secondo strato in corrispondenza di una cavità dello strato precedente. È ovvio che se le sfere sono situate su vuoti di tipo c, è impedita la collocazione di altre sfere nelle cavità di tipo b, e viceversa. Ora, supponendo che le sfere del secondo strato siano state collocate in corrispondenza delle cavità b, nel nuovo piano esisteranno due tipi di cavità tra sfere contigue: la cavità di tipo a, in corrispondenza dei centri delle sfere del primo strato, e quelle di tipo c, poste sulla verticale delle cavità c del primo strato. Se si aggiunge un terzo strato, le sfere possono essere così collocate nelle cavità a oppure in quelle c, rendendo in questo modo possibile la costruzione di due strutture differenti:

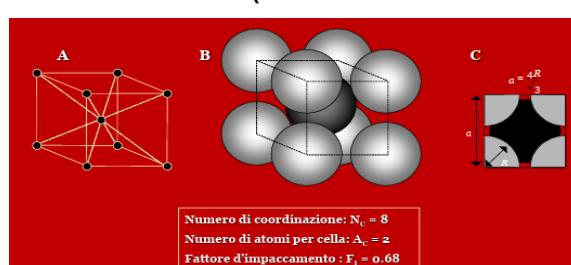


1. **strutture esagonali compatte (EC):** ABABABAB.

2. **strutture cubiche a facce centrate (CFC):** ABCABCABC.

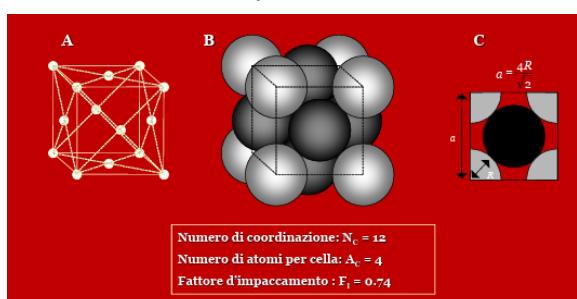
Entrambe le strutture sono definite strutture cristalline compatte dal momento che possiedono un identico fattore di impaccamento del 74%, che è il più alto possibile nel caso di atomi rappresentati da sfere. Il restante 26% è volume vuoto. Esiste anche una terza struttura, quella **cubica a corpo centrale (CCC)**, che pur possedendo comunque un'alta densità, risulta meno compatta delle due precedenti (fattore di impaccamento del 68%). Essa si ottiene sovrapponendo strati di sfere a reticolo piano con maglie quadrate. In questo caso gli strati vanno disposti in modo che ciascuna sfera di uno di essi si collochi nella cavità esistente tra quattro sfere dello strato sottostante. A seconda della geometria di partenza, quindi, si ottengono strutture diverse.

**STRUTTURA CCC (CUBICA A CORPO CENTRATO):** l'unico atomo completamente contenuto nella cella è



quello centrale, quelli ai vertici sono presenti solo in parte, ognuno per 1/8 di sfera. Gli atomi totali nella cella sono 4 ed il suo fattore di impaccamento ( $F_i$ ) è 0.68. Gli atomi, in contatto tra loro lungo la diagonale del cubo occupano quindi il 68% del volume totale, mentre il restante 32% dello spazio risulta libero. Questa struttura è tipica di metalli come ferro a temperatura ambiente, cromo e tungsteno, che permettono la formazione di materiali inossidabili .

**STRUTTURA CFC (CUBICA A FACCE CENTRATE):** gli otto atomi posti ai vertici della cella cubica sono ancora presenti, mentre l'atomo posto al centro del cubo è assente. Sono presenti sei nuovi atomi localizzati al centro di ciascuna delle facce del cubo. La cella risulta più compatta rispetto alla CCC. Questa struttura, come la precedente, contiene 1/8 di atomo per ogni angolo, cui va però aggiunto 1/2 atomo per ognuna delle sei facce del cubo. Essa contiene dunque 4 atomi per cella, che sono in contatto tra loro lungo la diagonale della faccia del cubo. Ciascun atomo è circondato da 12 altri atomi. Il numero di coordinazione della struttura cubica a facce centrate è quindi 12, con un fattore di impaccamento di 0.74, il più alto possibile per atomi rappresentati da sfere rigide. La struttura cubica a facce centrate è la struttura cristallina di metalli come alluminio, rame, piombo, nichel e ferro ad alta temperatura.



**Variazione reticolare vs dilatazione termica:** aumentando la temperatura di un metallo, ne cambiamo la struttura ottenendo una **variazione reticolare**. NON si parla di **dilatazione termica** che consiste, invece, in un aumento di volume. Ad esempio, se scaldo il Ferro solido, che si trova in una struttura CCC, oltre una certa temperatura; gli atomi del metallo si collocano in struttura CFC. Passando da CCC a CFC, il ferro si contrae, diventa più denso e, a parità di peso, il volume diminuisce. Come precisato, non si tratta di espansione termica (fornendo calore, aumenta l'energia cinetica e il volume aumenta), ma di variazione della struttura, cioè del modo in cui sono distribuiti gli atomi.

**STRUTTURA EC (ESAGONALE COMPATTA):** gli atomi sono posti sia ai vertici che al centro di ciascuno dei due piani esagonali, superiore e inferiore, della cella. Inoltre, tre altri atomi sono disposti ai vertici di un triangolo giacente nel piano intermedio della struttura. Questa cella elementare contiene completamente solo i 3 atomi disposti ai vertici del piano triangolare intermedio. Gli atomi posti ai vertici dei piani esagonali sono invece contenuti per 1/6, mentre quelli al centro di questi piani sono contenuti per 1/2. Dunque, il numero totale di atomi contenuti nella struttura esagonale compatta è 6, con un fattore di impaccamento calcolato pari a 0.74, identico a quello della struttura cubica a facce centrate. Un ultimo fattore che caratterizza la struttura esagonale compatta è il rapporto tra l'altezza  $c$  del prisma esagonale e il lato  $a$  della base, chiamato rapporto  $c/a$ , che per una struttura ideale formata da sfere uniformi poste a contatto tra loro è pari a 1.633. La struttura esagonale compatta è tipica di metalli come zinco, magnesio, cobalto e titanio, anche se nelle strutture cristalline reali il valore del rapporto  $c/a$  devia dall'idealità.

#### 2.4. CLASSIFICAZIONE DEI SOLIDI CRISTALLINI

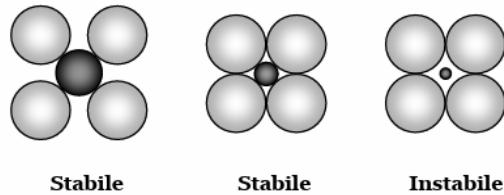
Le proprietà dei solidi cristallini sono legate alla natura e dalle caratteristiche delle forze che tengono unite le particelle costituenti nel reticolo. Risulta pertanto utile distinguere i solidi in ionici, covalenti, molecolari, metallici e con strutture a strati o a catene. La semplice descrizione delle più comuni celle elementari adottate dai composti metallici vista sopra, tuttavia, non è applicabile ai solidi ionici e, soprattutto, ai solidi molecolari, come spiegato in precedenza.

**SOLIDI IONICI:** nei cristalli ionici, gli ioni sono tenuti insieme da **legame elettrostatico forte ionico non direzionale** perché la carica esercita il suo effetto in tutte le direzioni dello spazio. L'energia per scindere il legame ionico è molto elevata, in genere dell'ordine di migliaia di kJ/mol. L'elevata energia di coesione fa sì che i cristalli ionici siano caratterizzati da tensione di vapore basse e temperature di fusioni piuttosto elevate. Dal punto di vista pratico, la lavorazione di questi materiali ha un costo maggiore. Anche la struttura cristallina dei solidi formati da ioni può essere descritta tramite un impaccamento di sfere rigide. In questo caso, tuttavia, le sfere vanno considerate di dimensioni diverse e disposte in modo da rispettare due fattori: i limiti geometrici dovuti alla dimensione relativa degli ioni di segno opposto e la necessità di mantenere la neutralità elettrica nel solido. I limiti geometrici dipendono dal fatto che i cationi in genere sono più piccoli degli anioni, e che una struttura stabile si ottiene quando il maggior numero di anioni circonda un catione centrale.

La stabilità della struttura viene identificata dal **ciclo di Born-Haber** e richiede, inoltre, che gli anioni siano a contatto con il catione che circondano. Di conseguenza, nei solidi ionici il numero di coordinazione, cioè il numero di anioni che circonda un catione, e la geometria della cella elementare dipendono dal rapporto tra i raggi ionici ( $RC\text{atione}/R\text{Anione}$ ). Il rapporto dei raggi ionici di anione e catione definisce se la struttura reticolare è

stabile oppure no: se vi è contatto tra catione e anione si ha stabilità, altrimenti no. Tale rapporto, quando gli anioni sono in contatto, sia tra di loro che con il catione centrale; è detto **rapporto critico**. Ogni disposizione degli anioni attorno ad un catione possiede un valore di rapporto critico caratteristico che rappresenta il valore minimo necessario alla stabilità di una particolare struttura. Per costruire un edificio cristallino in cui ci siano ioni, è necessario considerare il rapporto critico:

- Cloruro di cesio ( $\text{CsCl}$ ): il rapporto tra i raggi ionici è 0.94. Tale valore è maggiore del rapporto critico caratteristico della coordinazione cubica ( $C_n = 8$ ) pari a 0.732 quindi otto ioni  $\text{Cl}^-$  circondano un catione  $\text{Cs}^+$  centrale;
- Cloruro di sodio: il rapporto tra i raggi è di 0.56, inferiore al rapporto critico caratteristico della coordinazione cubica, ma superiore a quello della coordinazione ottaedrica (0.414). Di conseguenza ogni ione  $\text{Na}^+$  è circondato da sei ioni  $\text{Cl}^-$ .



Stabile

Stabile

Instabile

Dal punto di vista delle proprietà elettriche, i cristalli ionici hanno scarsa conducibilità allo stato solido; allo stato fuso, invece, risultano buoni conduttori in quanto, una volta ottenuta la fusione del cristallo, vengono resi disponibili ioni sia positivi che negativi molto adatti alla conduzione. Un'ulteriore caratteristica peculiare dei solidi ionici è l'elevata solubilità in acqua. Il processo di soluzione del solido cristallino è dovuto al fatto che la costante dielettrica di questo solvente è molto elevata: essa risulta, infatti, pari a circa 78 volte quella del vuoto. Tra gli ioni del reticolo ed i dipoli, rappresentati dalle molecole d'acqua opportunamente orientate, si generano interazioni specifiche che avvolgono completamente gli ioni medesimi. In generale, tale fenomeno è denominato **solvatazione degli ioni** e, nel caso specifico di soluzioni acquose, idratazione. L'**idratazione** è un processo esotermico e contribuisce in modo sostanziale a rendere le interazioni coulombiane tra gli ioni così deboli da non essere più sufficienti a trattenere gli ioni nel reticolo cristallino e a provocare la dissoluzione del solido cristallino nell'acqua.

**Durezza vs fragilità:** i solidi ionici, in generale, sono duri e fragili. La **durezza** è la resistenza alla scalfittura, e si misura empiricamente. Tuttavia, una volta procurata una frattura, il cristallo ionico si rompe con facilità e questo rende conto della sua caratteristica **fragilità**. Sotto sollecitazione sono infatti consentite solo deformazioni elastiche minime. Se si prende in esame la sezione di un semplice reticolo cubico risulta chiaro che una sollecitazione che provoca lo slittamento del piano A sul piano B, lungo la direzione 1, porta a sostituire alle forze attrattive tra ioni di segno diverso dei due piani forze repulsive tra ioni di segno uguale.

**SOLIDI A RETICOLO COVALENTE:** hanno particelle legate da **legame covalente forte e direzionale**. L'energia di coesione di tali cristalli è molto elevata, per cui essi sono poco volatili e possiedono temperature di fusione, in genere, molto alte. Infatti, poiché i legami covalenti sono fortemente direzionali, un'eventuale distorsione del reticolo altera le posizioni reciproche degli atomi e provoca un'immediata rottura del cristallo, che presenta pertanto un comportamento fragile: il legame meccanico non ha flessibilità attorno all'asse quindi, appena viene scostato da quella posizione, si spezza. Dato l'alto valore delle energie di coesione, per poter distorcere il reticolo e rompere il cristallo, è necessario spendere una grande quantità d'energia: ciò rende i solidi covalenti i più duri ed i meno deformabili tra tutti i solidi cristallini.

Tra solidi covalenti e ionici esiste una notevole somiglianza per quanto attiene alle proprietà meccaniche ed alla tensione superficiale, mentre una notevole differenza si ha per le proprietà elettriche. I cristalli ionici fusi diventano conduttori mentre i cristalli covalenti sono sempre isolanti (non ci sono ioni carichi liberi). I solidi covalenti sono praticamente insolubili, a meno che non vengano discolti in acqua (o in solventi polari con i quali interagiscono chimicamente) per effetto della solvatazione. Una volta messo un solido covalente in acqua, la costante dielettrica è molto più alta ed in questo modo si interrompe facilmente l'efficacia del legame elettrostatico fra il materiale solido.

Un tipico esempio di cristallo covalente è costituito dal diamante, in cui ogni atomo di carbonio è legato da legami covalenti ad altri quattro atomi di carbonio, dando origine ad un reticolo cristallino tridimensionale, che può essere considerato come una sola molecola. La struttura cubica a facce centrate del diamante può essere

deformata con difficoltà, dato l'elevato valore dell'energia di ogni singolo legame C-C (340 kcal/mol). Questo fa del diamante il solido cristallino più duro e meno scalfibile; esso occupa, infatti, la decima e più elevata posizione nella scala delle durezze di Mohs.

**SOLIDI MOLECOLARI:** nei cristalli molecolari l'unità che si ripete nel reticolo è costituita da una molecola chimicamente identificabile. I legami che si formano tra questi atomi o molecole sono dovuti alle **forze di Van der Waals**, alle quali si possono sovrapporre legami a ponte di idrogeno. Dato che le forze di Van der Waals sono piuttosto deboli, i solidi molecolari, in assenza di legami ad idrogeno, sono molto volatili: molti di essi, già a pressione atmosferica, sublimano, passano cioè direttamente dalla fase solida a quella di vapore. Un esempio tipico di cristallo molecolare è rappresentato dallo iodio.

Dal punto di vista delle proprietà meccaniche, i solidi molecolari sono in genere facilmente deformabili, dato che le forze di Van der Waals sono deboli e non direzionali. I solidi molecolari sono buoni isolanti elettrici perché non portano una carica elettrica netta né presentano legami delocalizzati sul cristallo. Per quanto riguarda la solubilità, la maggior parte dei solidi molecolari è solubile in solventi che abbiano caratteristiche simili a quelle del soluto. Così, un solido molecolare le cui molecole siano fortemente polari si scioglie più facilmente in solventi polari, mentre può essere insolubile in solventi apolari, e viceversa.

**SOLIDI METALLICI:** i solidi metallici sono solidi policristallini, caratterizzati da elevata conducibilità elettrica e termica, lucentezza, duttilità, malleabilità, alta temperatura di fusione ed elevata densità. Tutte queste proprietà caratteristiche possono essere interpretate alla luce della natura del particolare tipo di legame chimico che li caratterizza, il **legame metallico**. Nei solidi metallici, in virtù dell'elevata densità, c'è una completa condivisione degli elettroni. I nuclei sono ordinati e collocati avvolti da una nube elettronica comune a tutti gli atomi del reticolo. Gli atomi metallici si dispongono nello spazio con elevata densità e, avvicinandosi tra loro, sono in grado di formare delle bande/orbitali che ospitano tutti gli elettroni che sono condivisi (elevata conducibilità elettrica e termica). Il reticolo cristallino deve essere molto compatto, al fine di permettere l'interazione degli elettroni più esterni di ciascun atomo con il numero maggiore di atomi. Vi è la completa condivisione di atomi di valenza, che fa sì che gli atomi metallici siano molto densi e impaccati, influenzando l'elettricità dei materiali. In accordo con questa esigenza, i cristalli degli elementi metallici hanno, in genere, strutture del tipo EC, oppure CFC, entrambe con numero di coordinazione 12; o, anche, CCC, con numero di coordinazione 8. Cristallizzano:

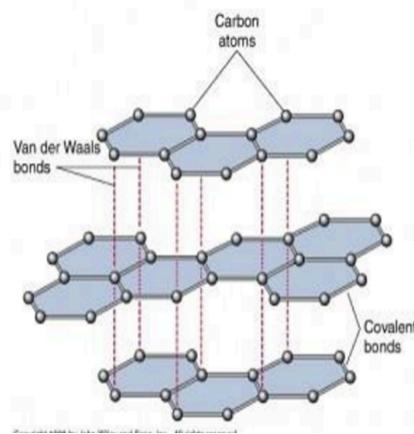
- secondo reticolni cubici a facce centrate: Ca, Sr, Ag, Au, Al, Ni, Pt, Pb;
- secondo reticolni esagonali compatti: Be, Mg, Zn, Cd, Ti;
- secondo reticolni cubici a corpo centrale: Na, K, Fe, Cr, Ba

Altre strutture tipiche dei solidi metallici sono quella cubica tipo diamante (Sn grigio), la tetragonale a facce centrate (In) e a corpo centrale (Sn bianco) e la romboedrica (Hg, Sb, Bi).

I metalli, in genere, non vengono impiegati allo stato puro, ma in miscela con altri elementi che possono essere metalli o non metalli. E' importante sottolineare come la presenza di quantità anche piccolissime di elementi diversi nella struttura base, possa portare a variazioni molto rilevanti delle proprietà del solido.

**SOLIDI CON STRUTTURE A STRATI O A CATENE:** alcune sostanze solide hanno strutture cristalline che non sono riconducibili a nessuno dei quattro tipi sin qui esaminati. Per questi solidi è impossibile l'assimilazione a sfere rigide, dunque la loro struttura non potrà mai essere a sfere centrate. In alcuni casi, infatti, si osservano strutture in cui sono presenti legami di tipo ionico o covalente in un piano, oppure anche lungo una particolare direzione, mentre i piani reticolari, o le catene, così generati sono tenuti insieme da legami intermolecolari, ossia da forze di Van der Waals, ed in particolare da forze di London.

Riassumendo, lungo il piano e la catena sussistono legami forti, mentre tra piani e tra catene si trovano legami deboli. Un esempio tipico di queste strutture è rappresentato dalla grafite, solido anisotropo. In questo caso, osservando in dettaglio un piano reticolare, si nota che gli atomi di C, disposti ai vertici di esagoni regolari, sono legati tra loro da legami covalenti tipo  $\sigma$  (lungo il piano), dovuti alla sovrapposizione di orbitali atomici ibridi  $sp^2$  (ho un orbitale non ibridizzato per ciascun atomo di carbonio normale al piano), mentre i legami tra i diversi piani reticolare sono costituiti da interazioni deboli. Gli elettroni degli orbitali  $p$  sono delocalizzati su ciascun piano reticolare; ciò spiega il comportamento fortemente anisotropo della grafite: essa è caratterizzata da elevata conducibilità elettrica lungo qualsiasi direzione che giaccia nel piano

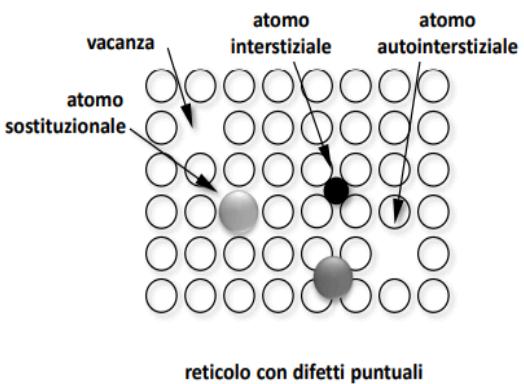


reticolare e da bassa conducibilità nelle direzioni perpendicolari ad esso. Dal punto di vista delle proprietà meccaniche, la grafite, se sottoposta a sollecitazioni in direzioni parallele al piano reticolare, si sfalda facilmente dal momento che i piani adiacenti sono tenuti insieme dalle deboli forze di London.

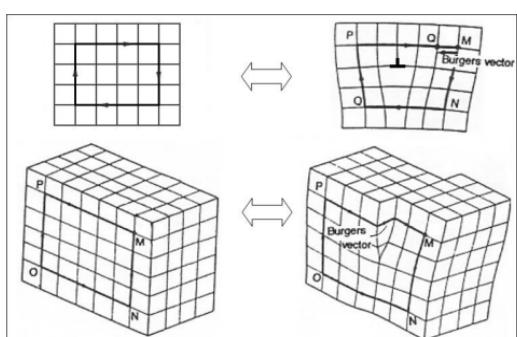
**STRUTTURE CRISTALLINE DIFETTIVE:** i cristalli finora considerati sono cristalli ideali, ossia esenti da imperfezioni. Nella realtà, la struttura cristallina perfetta non esiste, in quanto ogni cristallo presenta sempre un certo numero di difetti che influiscono, in modo talvolta rilevante, sulle proprietà meccaniche, elettriche ed ottiche. In generale, anche se le imperfezioni interessano una minima parte degli atomi di cui il materiale è composto, esse possono ugualmente produrre variazioni apprezzabili delle caratteristiche complessive del materiale stesso. I difetti possono rappresentare un aspetto critico per il materiale, mentre talvolta è necessario produrli per ottenere le proprietà desiderate. Un esempio è rappresentato dall'effetto prodotto dalla presenza di tracce infinitesime di boro nel silicio: la presenza di un atomo di boro ogni 100 miliardi di atomi di silicio è sufficiente a raddoppiare la conducibilità elettrica rispetto a quella del silicio puro. Un altro esempio è dato dai difetti reticolari nell'acciaio che possono ridurne la resistenza meccanica in modo sostanziale. Le conseguenze dei difetti includono la mancanza di stabilità (struttura non ideale), si generano tensioni reticolari, energia più elevata associata ad un comportamento meno prevedibile. Le modifiche a livello locale possono essere minime, ma le caratteristiche del materiale possono variare notevolmente. Dal punto di vista geometrico, i difetti possono essere classificati in:

**A. Difetti di punto (o puntuali):** il difetto è uno spostamento dall'idealità. La condizione di minore stabilità comporta con maggiore facilità la deformazione della struttura. Tali difetti interessano singole cellule e/o atomi, sono di vari tipi:

- **vacanza:** detta anche lacuna; è la mancanza di un atomo/sfera in posizione reticolare per cui lascia una posizione vuota/vacante;
- **sostituzionali:** atomi di altri elementi, presenti come impurezze, occupano normali posizioni reticolari;
- **interstiziali:** atomi di altri elementi, presenti come impurezze, occupano posizioni NON reticolari. Sono imbrigliati nel 26% di vuoto (spazi tra le cellule del reticolo);
- **auto interstiziali:** un atomo del reticolo/appartenente all'elemento si trova in posizione NON reticolare.



**B. Difetti lineari (o dislocazioni):** sono dovuti ad una irregolare disposizione dei piani reticolari; essi si formano con facilità sia durante la cristallizzazione (cioè, solidificazione) che durante la lavorazione del materiale. La loro presenza ha notevole influenza sulle proprietà meccaniche dei materiali, dal momento che tende a facilitare lo scorrimento tra i piani del reticolo e quindi la deformazione plastica, anche sotto sollecitazioni relativamente contenute. Più in dettaglio, la particolare geometria di ogni reticolo cristallino fa sì che esistano piani di scorrimento preferenziali di una parte del reticolo sull'altra: tale scorrimento avviene in presenza di uno sforzo di taglio che superi un valore critico, funzione delle forze che vincolano gli atomi al rispetto della geometria reticolare. Nel tempo la deformazione e la rottura del materiale avvengono con maggiore facilità poiché il materiale contiene già difetti. Lo scorrimento produce difetti lineari nel cristallo, cioè distorsioni nel reticolo attorno ad una linea chiamate **dislocazioni**. Le dislocazioni costituiscono situazioni di non equilibrio ed il loro evolversi nel tempo conduce alla deformazione plastica del reticolo. Dato che nelle dislocazioni i legami tra gli atomi del reticolo sono distorti, per la loro rottura è necessaria una energia inferiore a quella richiesta quando la geometria reticolare non è alterata. Ciò spiega perché i valori dello sforzo critico di taglio risultino, in questo caso, inferiori a quelli calcolati per via teorica e perché spesso le dislocazioni siano in grado di muoversi facilmente lungo il reticolo a seguito dell'applicazione di deboli sollecitazioni. Le dislocazioni sono misurabili mediante il **circuito di Burgers** che si ottiene costruendo un circuito reticolare chiuso in un reticolo perfetto e riportandolo in un reticolo contenente la dislocazione. Quando la dislocazione è presente, il circuito non è



più chiuso. Il vettore, con modulo un numero intero, che collega il punto finale del circuito con quello iniziale è chiamato **vettore di Burgers**. Esistono due tipi di dislocazione:

- **dislocazione a spigolo:** il vettore ed il circuito di Burgers giacciono sullo stesso piano.
- **dislocazione a vite:** il vettore ed il circuito giacciono su piani perpendicolari.

Nel corso della deformazione plastica le dislocazioni si muovono sul volume per effetto della continua modifica della struttura del materiale; quando più dislocazioni si muovono su piani diversi, il loro incontro può bloccare il successivo scorrimento, irrigidendo il materiale e causando un aumento dello sforzo necessario per produrre una ulteriore deformazione. Se le dislocazioni si scontrano, allora non si propagano più liberando tutta la loro energia nello scontro. Tale incontro può essere un vantaggio per il materiale necessario; infatti, le dislocazioni muovendosi possono creare delle cricche macroscopiche a causa della ciclicità del carico, aumentando il rischio di rottura. Questo è quanto avviene nel caso della deformazione a freddo dei metalli, che produce un aumento della rigidezza del materiale. Le caratteristiche, precedenti alla lavorazione a freddo, possono essere eventualmente ripristinate mediante opportuni trattamenti termici. Con tecniche di lavorazione, ad esempio termiche, posso produrre una condizione di mobilità di atomi che possono riposizionarsi in maniera regolare (ripristino dell'equilibrio). Non devo per forza arrivare alla fusione, ma semplicemente ad un riscaldamento sufficiente da far svincolare anche solo parzialmente le particelle "congelate".

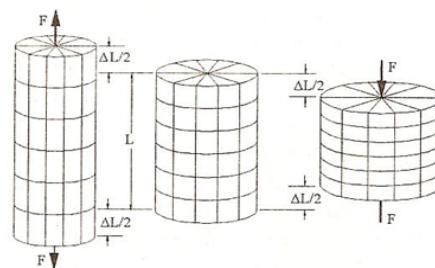
**C. Difetti superficiali o a bordo di grano:** molti solidi sono policristallini con struttura eterogenea, ossia sono formati dall'aggregazione di singoli cristalliti. Poiché le dimensioni e l'orientamento dei grani dipendono dal processo di solidificazione ed i grani risultano orientati in modo casuale, nelle zone di transizione tra cristalliti adiacenti dove i piani reticolari dei cristalli sono a contatto reciproco; questi difetti provocano tensioni nell'impaccamento atomico del materiale policristallino e comportano un aumento dell'energia interna, riflettendo negativamente sulla sua stabilità. Talvolta tra grano e grano si osserva un **punto di eterogeneità**.

Tale difetto si trova sulla superficie o bordo del grano che causa una differenza di potenziale tra grano e superficie del grano. In questo modo si genera una **cella galvanica**, che comporta un trasferimento di elettroni, ossidazione o riduzione degli elementi, oppure deterioramento (la corrosione galvanica avviene per accoppiamento tra due metalli con diverso potenziale di riduzione). Questo difetto è inevitabile perché il fronte di confine tra grano e grano è naturale. Per evitare, o limitare, questo tipo di difetti, in una protesi all'anca, ad esempio, fatta in Titanio, potremmo usare un'ossidazione superficiale ( $TiO_2$ ), detta anche **passivazione**, in modo da creare uno strato ceramico che protegga la protesi all'interno da ulteriore ossidazione.

## 2.5 PRECISAZIONI SUL COMPORTAMENTO MECCANICO

Quando un oggetto viene sottoposto ad una forza esterna  $F$  (o ad un momento esterno  $M$ ), si deforma e la deformazione dipende dalla forza applicata, dalle caratteristiche del materiale e dalla forma dell'oggetto. La **deformazione** di un provino per trazione e compressione è **assiale**. Quando avviene una trazione, il materiale si allunga e diminuisce la sua area circolare di base (volume costante). Il contrario avviene per la compressione. In tutti i casi la sollecitazione deforma il cilindro rispetto alla forma originale. In generale, quando la sollecitazione provoca una deformazione reversibile si dice che il comportamento del materiale è elastico. Esiste un **limite elastico** oltre il quale il comportamento del materiale cessa di essere elastico. Oltre il limite elastico il comportamento è detto plastico poiché l'oggetto conserva una deformazione deformazione plastica. Con riferimento alla trazione, si definisce:

- **SFORZO:**  $\sigma = \frac{F}{A_0}$  (forza applicata/area resistente);
- **DEFORMAZIONE:**  $\varepsilon = \frac{l-l_0}{l_0}$  (allungamento/ lunghezza iniziale)



Comportamento meccanico di un provino sottoposto a trazione (sinistra) e a compressione (destra). Si noti la variazione della superficie della sezione resistente del provino.

Il fenomeno di **strizione** avviene quando c'è un accorciamento improvviso dell'area resistente. Per calcolare la trazione, dunque, dovrei trovare per il sigma, un'A istante per istante, perché so che A cambia durante il processo. Tale considerazione però renderebbe troppo complicati i calcoli, dunque assumo  $A_0$  iniziale e distinguo tra sigma reale e sigma ideale.  $\sigma_r \neq \sigma$

In presenza del fenomeno della strizione, va definito lo

$$- \text{SFORZO REALE } \sigma_r = \frac{F}{A}.$$

Perché dividiamo la forza applicata per l'area resistente? Normalizzando tutto in base all'area resistente, è possibile paragonare in maniera "equa" ed efficace sezioni differenti. Ad esempio, se si ha a che fare con tessuti biologici, come un pezzo di pericardio, è necessario considerare che lo spessore condiziona l'esperimento pertanto, devo valutare l'area superficiale di spessore per poter comparare anche pericardi di spessori differenti.

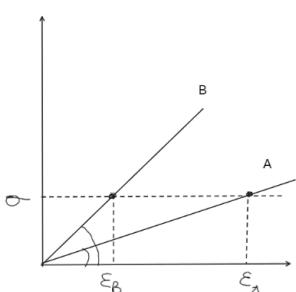
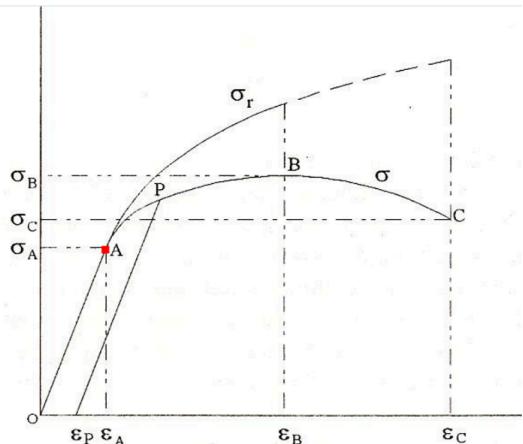
### 2.5.1. Grafico sforzo-allungamento

Il grafico presenta il rapporto tra sforzo e allungamento di due elementi diversi tra loro, in particolare di una **trazione monoassiale**. Fino ad A: il materiale recupera la sua geometria iniziale durante la fase di scarico, seguendo esattamente la curva di carico. A è il limite elastico.

Fino ad A c'è linearità tra sforzo e deformazione. Oltre il punto A:

l'oggetto si deforma plasticamente e se viene eliminata la sollecitazione, mantiene una deformazione plastica permanente.

Nel punto B: si ha il punto di massimo sforzo ma non di massima deformazione (strizione).  $\sigma_{MAX}$  è il massimo valore di forza applicata prima della rottura. Oltre il punto B: (massima sollecitazione) avviene il fenomeno della strizione che rende più piccola l'area resistente. Serve sempre meno energia per conferire deformazione: si provoca un danno tale, che il materiale non resiste più come prima alla pressione.  $\varepsilon_{max}$  è la massima deformazione prima della rottura. Oltre il punto C: il materiale subisce rottura. Anche se, in certi casi, il provino si rompe prima.



Il coefficiente lineare, cioè il valore che determina la pendenza della retta, è detto **modulo di Young**. La pendenza dà anche un'idea di quanto il materiale si oppone alla deformazione: in questo caso possiamo vedere che B si oppone di più che A. Infatti, a parità di trazione, l'allungamento di B è decisamente minore dell'allungamento di A. Dopo A la deformazione è irrecuperabile, infatti possiamo notare che non c'è più linearità tra sforzo e allungamento. Se mi fermo in P e scarico, il materiale segue una retta parallela alla retta di deformazione indotta conservando una certa deformazione, quantificata da  $\varepsilon_p$ . Infatti, tale deformazione è permanente poiché non torno al punto iniziale. Si parla di **viscoelasticità** quando la curva sforzo/deformazione di un materiale dipende dal tempo.

Fragilità vs duttilità: il materiale è **fragile** quando **si rompe** in coincidenza del limite elastico. Invece, il materiale è **duttile** quando si deforma in campo plastico.

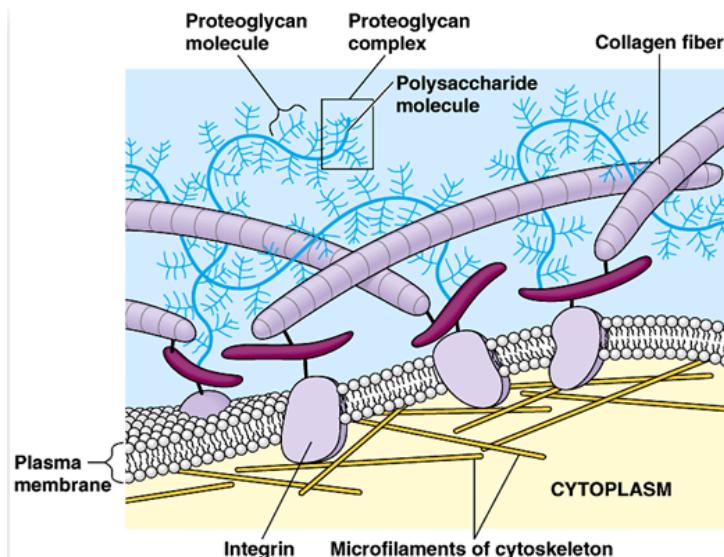
Snervamento vs fatica: lo **snervamento** è il punto limite del campo elastico, in cui la deformazione non è più proporzionale al carico applicato. Quando si applica trazione a un polimero, le macromolecole scivolano, causando una deformazione che può essere recuperata se il carico viene rimosso. Se il carico supera il limite, si verifica una deformazione permanente, con le macromolecole che si riarrangiano in una nuova configurazione. La **fatica**, invece, è causata dalla ripetizione ciclica del carico nel tempo. Con l'applicazione continua di stress, i difetti reticolari nel materiale si diffondono, provocando la rottura della molecola per effetto della criticità del carico.

# CAPITOLO 3: I TESSUTI BIOLOGICI

## 3.1. INTRODUZIONE

I tessuti biologici possono essere considerati come materiali compositi costituiti da un numero variabile di cellule legate ad una sostanza complessa denominata matrice extracellulare (ECM), la quale è formata da matrice ed inclusioni/cellule. Le cellule, correlate tra loro dal punto di vista morfologico e funzionale (simile forma e funzione), costituiscono il tessuto vivente vero e proprio; il loro numero, la tipologia e le modalità di associazione, assieme alle caratteristiche chimico-fisiche ed ai rapporti quantitativi tra i diversi componenti della ECM, determinano la struttura e le proprietà dei diversi tessuti. Il tessuto nervoso, ad esempio, è composto quasi interamente di cellule, mentre l'osso è composto principalmente da matrice mineralizzata con un numero relativamente limitato di cellule e piccole quantità di sostanze di natura organica. La comprensione dell'esatto ruolo biochimico e meccanico giocato dai tessuti risulta del tutto essenziale per un corretto impiego di questi particolari materiali che non solo costituiscono il punto di contatto diretto con dispositivi protesici, ma trovano di per se stessi sempre maggiori impiego come biomateriali.

## 3.2. LA MATRICE EXTRACELLULARE



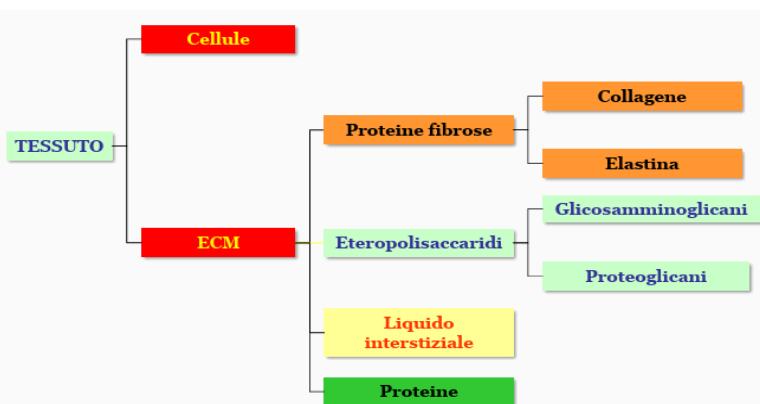
La matrice extracellulare (ECM) è un'entità strutturale complessa, formata da un intreccio di eteropolisaccaridi e di proteine fibrose, nel quale vengono trattenute quantità rilevanti di liquido interstiziale (soluzione salina che garantisce il trasporto di sostanze, lubrifica, attutisce gli urti essendo incomprensibile, e separa lo spazio tra sangue e cellule), rappresentato prevalentemente da acqua (mezzo che permette la diffusione e passaggio transmembrana). La presenza di un'organizzazione strutturale ben definita rende il sistema extracellulare nettamente diverso dalle normali sospensioni di particelle in un fluido e conferisce ad esso viscosità, consistenza, resistenza ed interessanti proprietà come collante, lubrificante ed ammortizzatore d'urti. Alcune di queste

caratteristiche sono dovute al fatto che l'ECM è costituita da macromolecole ricche di cariche negative che tendono a respingersi favorendo l'adozione di conformazioni estese.

Il coacervo fibroso rappresentato dalla ECM, grazie alla relativa rigidità della sua struttura reticolare a larghe maglie, funge da supporto e protezione per le cellule che possono così mantenere la loro forma ed integrità in una molteplicità di condizioni. Inoltre, i numerosi passaggi presenti nel reticolo consentono la diffusione da (e verso) le singole cellule delle sostanze nutritive, dei prodotti del metabolismo e dell'ossigeno.

L'ECM non ha solo funzioni di stabilizzazione strutturale dei tessuti, ma svolge anche un complesso ed attivo ruolo nella trasmissione di segnali biochimici; infatti, regola lo sviluppo, la migrazione, la proliferazione, la forma e la funzione delle cellule che sono in stretto contatto con essa. I segnali biochimici, quindi, inducono specifiche attività biologiche come differenziazione, adesione e proliferazione.

Le macromolecole che costituiscono la matrice extracellulare della maggior parte dei tessuti connettivi vengono prodotte da cellule specializzate denominate fibroblasti. In alcuni tessuti connettivi specializzati, come la cartilagine e l'osso esse vengono prodotte da particolari cellule, appartenenti alla famiglia dei fibroblasti, denominate rispettivamente condroblasti e osteoblasti. Attenzione: nel caso di decellularizzazione è importante mantenere la composizione e la microstruttura della matrice, perché è da lì che ne dipende la funzionalità.

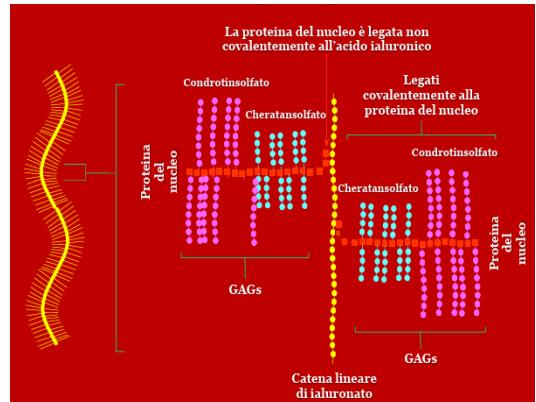


### 3.2.1. Eteropolisaccaridi: glicosaminoglicani e proteoglicani

Gli etero polisaccaridi, rappresentati in particolare da glicosaminoglicani e proteoglicani, assieme alle proteine fibrose (collagene, e elastina), costituiscono il vasto intreccio che caratterizza la matrice cellulare.

**GLICOSAMINOGLICANI (GAGs):** sono anche detti mucopolisaccaridi. Sono una famiglia di polimeri lineari costituiti dalla ripetizione di monomeri formati da due unità di natura glucidica. I più importanti sono: acido ialuronico (ad esempio, nell'umor vitreo dell'occhio), condroitina, condroitina sulfato e dermatansulfato. Nei tessuti essi sono legati a proteine extracellulari per formare i cosiddetti proteoglicani.

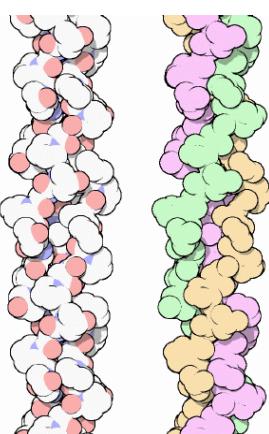
**PROTEOGLICANI:** sono composti da catene molto lunghe di ialuronato (presente nello scheletro e ossatura ed acido ialuronico in forma di sale) cui, ad intervalli di circa 40 nm, sono legate in modo non covalente numerose unità proteiche. Ogni proteina, a sua volta, lega covalentemente piccole molecole di GAGs. I proteoglicani sono quindi enormi aggregati di natura covalente e non covalente, nei quali i polisaccaridi spesso rappresentano oltre il 95% del complesso. I legami covalenti tra le proteine e di GAGs sono costituiti da legami glicosidici tra gruppi ossidrilici dei residui saccaridi e gruppi ossidrilici di residui serinici delle proteine. In alcuni GAGs alcune delle funzioni ossidriliche risultano esterificate con gruppi sulfato: a pH fisiologico, la combinazione dei gruppi sulfato e dei gruppi carbossilici presenti nella struttura, crea sulla molecola del GAG un'elevata densità di cariche negative. Per minimizzare le forze repulsive tra cariche vicine e dello stesso segno le molecole assumono una conformazione estesa, che conferisce elevata viscosità alle sospensioni.



### 3.2.2. Proteine fibrose: collagene ed elastina

Le proteine fibrose sono inframmezzate agli enormi aggregati extracellulari costituiti dai proteoglicani e formano un reticolo di legami trasversali che conferisce consistenza e resistenza a tutta l'ECM.

**COLLAGENE:** è una proteina strutturale e rappresenta circa il 25% di tutte le proteine del corpo umano; svolge funzioni di supporto e di collegamento. Il collagene è uno dei principali costituenti dei tessuti molli che supportano la cute e gli organi interni, mentre nei tessuti duri sono presenti particolari forme di collagene oltre ad elevate quantità di cristalli minerali. Anche la delicata matrice trasparente della cornea, così come la struttura di tendini e legamenti sono formate principalmente da collagene.

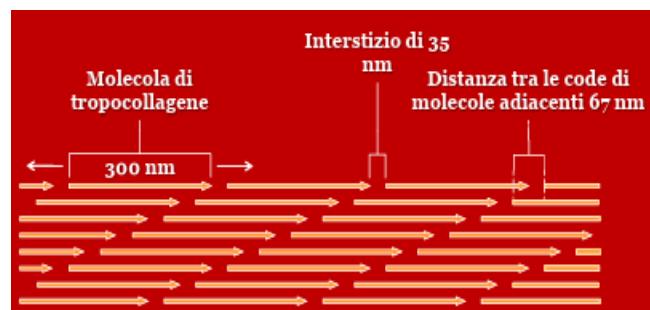


Le caratteristiche del collagene sono dovute ai particolari aminoacidi presenti nella sua struttura e dalle specifiche interazioni che si formano tra le catene che lo compongono. Il collagene è costituito da catene polipeptidiche, denominate catene  $\alpha$  strettamente intrecciate tra loro in modo da formare una superelica compatta. La struttura primaria delle singole catene è composta da oltre 1400 aminoacidi ed è caratterizzata dalla frequente, ma non esclusiva, ripetizione di triplette di sequenza: glicina, prolina e idrossiprolina (**Gly-Pro-Hyp**). Tre catene polipeptidiche formano la tripla elica del collagene. Nella struttura del collagene, ogni singolo filamento assume una struttura terziaria caratterizzata da un particolare tipo di elica sinistrorsa. Tre singoli filamenti elicoidali si organizzano quindi in una superelica destrorsa, che costituisce la superstruttura quaternaria del tropocollagene.

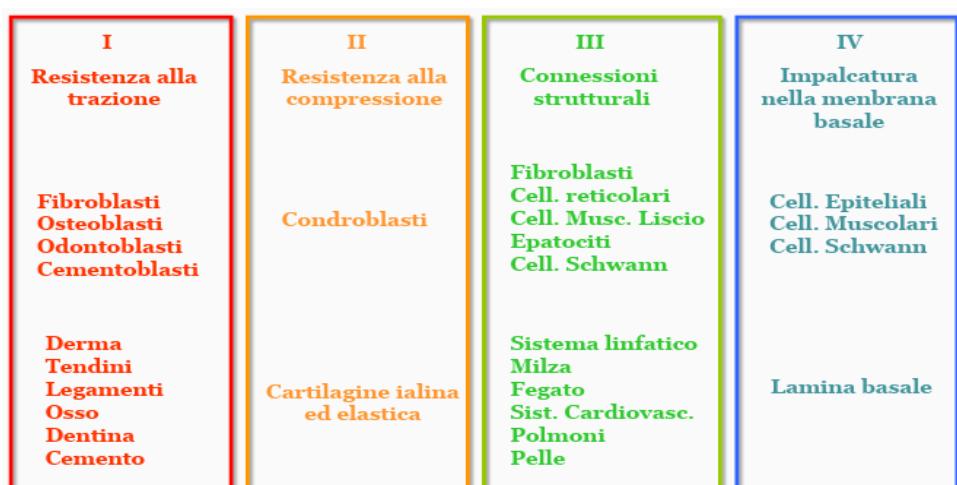
Il **tropocollagene** ha un peso molecolare complessivo di circa 300 KDa ed è il precursore del collagene. La glicina, date le sue piccole dimensioni, si colloca perfettamente all'interno della tripla elica mentre prolina e idrossiprolina, due aminoacidi non molto, o per nulla, rappresentati nelle proteine globulari, favoriscono il caratteristico avvolgimento a spirale delle catene. I fattori di stabilizzazione delle molecole di collagene sono legati alle interazioni tra le tre eliche costituenti la superelica. Sono dovuti a legami ad idrogeno, a legami ionici e a reticolazioni intercatena detti **cross-links**. Particolare importanza riveste la formazione di **legami a ponte idrogeno tra i gruppi -NH dei residui di glicina di una catena ed i gruppi -OH dell'idrossiprolina** di un'altra catena; la direzione di questi legami ad idrogeno è perpendicolare all'asse longitudinale della superelica. Le interazioni chimiche tra NH e OH danno stabilità al tropocollagene singolarmente preso. L'idrossiprolina ha una funzione fondamentale per la stabilità del collagene: essa viene

prodotta solo dopo che la catena di amminoacidi è stata assemblata, attraverso un processo di idrossilazione che richiede la presenza di **vitamina C**. Poiché l'organismo umano non è in grado di sintetizzare questa vitamina, la produzione di nuovo collagene viene depressa dalla carenza di questo fattore nella dieta. Si ingenerano così fenomeni come lo scorbuto, legati all'impossibilità di sostituire con materiale neoformato il collagene usurato dalle normali attività dell'organismo. L'**idrossiprolina** è detto “**amminoacido diagnostico**” in quanto, dalla sua semplice determinazione quantitativa, è possibile risalire alla concentrazione totale del collagene, dal momento che essa è presente quasi esclusivamente in questa proteina.

Le fibre di collagene presentano un'organizzazione strutturale caratteristica a livello sia submicroscopico che microscopico. Le molecole di tropocollagene si associano infatti tra loro a formare file parallele ma sfalsate, che costituiscono le microfibrille submicroscopiche dello spessore di 20-100 nm. Lungo una identica fila, la distanza tra la testa di una molecola e la coda della successiva è sempre di 35 nm; le diverse file sono poi disposte in modo sfalsato cosicché molecole adiacenti siano spostate di 64-67 nm. Questo tipo di disposizione spiega le striature orizzontali che si osservano nel collagene al microscopio elettronico, dopo fissaggio e colorazione del campione. La formazione di legami crociati tra molecole adiacenti rende massima la resistenza delle fibre alla trazione e risulta fondamentale per la deposizione della fase inorganica durante la formazione dell'osso. La presenza regolare di bande chiare e scure comporta al tropocollagene direzionalità, stabilità e ordine, per cui esso è anisotropo. Vi sono **legami forti direzionali testa-coda (terminale carbossilico C e amminico N)**, che evitano scivolamenti. La quantità e il tipo di legami trasversali variano con la funzione fisiologica e con l'età del tessuto (per questo il tessuto epiteliale, la pelle, in vecchiaia è meno plastico e più morbido). Nelle fibre di collagene, le microfibrille si associano tra loro lungo una direzione per formare fibrille microscopiche spesse 0.2-0.3 µm che, a loro volta, si organizzano in fibre microscopiche di 1-12 µm.



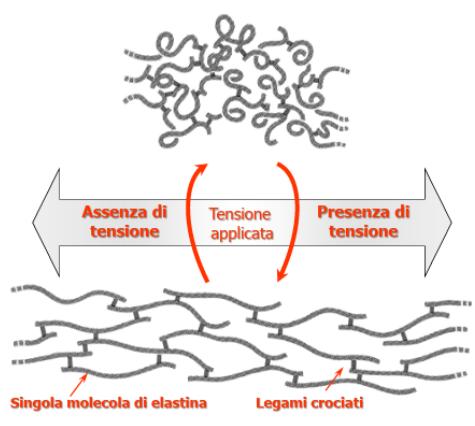
Esistono oltre 25 tipi di collagene, tutti caratterizzati da triple eliche che sono però collegate tra loro in modi diversi. Il **collagene di tipo I** è il più semplice ed abbondante (oltre il 90% dell'intero collagene) ed è presente nella pelle e nelle ossa. Presenta una struttura quaternaria con alternanza di bande chiare e scure. In generale, fornisce resistenza alla trazione. Le catene di tropocollagene si associano fianco a fianco, come in una fune, formando fibre che reticolano gli spazi intercellulari. Il **collagene di tipo II** garantisce resistenza alla compressione ed elasticità, ed è contenuto nella cartilagine. Il **collagene di tipo III** si organizza a forma di lamina e permette la formazione di membrana basale di molti tessuti. È presente anche nelle cellule del tessuto nervoso. Infine, il **collagene di tipo IV** è caratterizzato da una testa globulare ad una estremità e una coda lineare all'altra estremità: quattro molecole di tropocollagene si associano strettamente tra loro formando un complesso a forma di X. Il collagene di tipo IV forma una rete estesa che, insieme a proteoglicani e alla laminina (un enorme complesso formato da tre diverse catene polipeptidiche contenenti migliaia di amminoacidi ciascuna) costituisce la struttura fondamentale delle membrane basali di sostegno della cute e di molti organi.



Le fibre di collagene presentano un'organizzazione strutturale caratteristica a livello sia submicroscopico che microscopico. Le molecole di tropocollagene si associano infatti tra loro a formare file parallele ma sfalsate, che costituiscono le microfibrille submicroscopiche dello spessore di 20-100 nm. Lungo una identica fila, la distanza tra la testa di una molecola e la coda della successiva è sempre di 35 nm; le diverse file sono poi disposte in modo sfalsato cosicché molecole adiacenti siano spostate di 64-67 nm. Questo tipo di disposizione spiega le striature orizzontali che si osservano nel collagene al microscopio elettronico, dopo fissaggio e colorazione del campione. La formazione di legami crociati tra molecole adiacenti rende massima la resistenza delle fibre alla trazione e risulta fondamentale per la deposizione della fase inorganica durante la formazione dell'osso. La presenza regolare di bande chiare e scure comporta al tropocollagene direzionalità, stabilità e ordine, per cui esso è anisotropo. Vi sono **legami forti direzionali testa-coda (terminale carbossilico C e amminico N)**, che evitano scivolamenti. La quantità e il tipo di legami trasversali variano con la funzione fisiologica e con l'età del tessuto (per questo il tessuto epiteliale, la pelle, in vecchiaia è meno plastico e più morbido). Nelle fibre di collagene, le microfibrille si associano tra loro lungo una direzione per formare fibrille microscopiche spesse 0.2-0.3 µm che, a loro volta, si organizzano in fibre microscopiche di 1-12 µm.

Il collagene, come la maggior parte delle proteine, quando viene riscaldato perde completamente la sua struttura: la tripla elica si srotola e le catene si separano formando una massa denaturata che, durante il raffreddamento, assorbe grandi quantità di acqua e si trasforma nella ben nota gelatina.

**ELASTINA:** è una proteina fibrosa che si trova in grande quantità nei tessuti elastici (ad esempio, nelle pareti dell'aorta). Ha un peso molecolare intorno ai 72 kDa (<< collagene). Nella struttura primaria sono presenti prolina, amminoacidi idrofobici come alanina, valina, leucina e glicina, idrossiprolina solo in tracce. Sono inoltre presenti particolari amminoacidi come la desmosina, la isodesmosina e la lisino-norleucina che servono per la reticolazione, che è alla base delle caratteristiche elastiche di questa proteina. La biosintesi di desmosina è possibile solo in presenza di un particolare enzima che contiene rame, denominato **lisil-ossidasi** e pertanto, una mancanza di questo elemento nella dieta può dare luogo alla produzione di una elastina insufficientemente reticolata, un'anomalia che può causare la rottura delle pareti dell'aorta.



Lo scheletro dell'elastina adotta una conformazione spiraliforme ad avvolgimento disordinato denominato **random coil**. Le singole catene in random coil sono legate tra loro tramite numerosi **legami reticolari deboli** che impediscono lo scivolamento di una molecola contro l'altra e, in generale, stabilizzano l'elastina. Questa particolare struttura consente alle fibre di estendersi e di tornare successivamente alla posizione di partenza, cioè di avere un comportamento tipicamente elastico. Le singole catene hanno vincoli precisi, se sollecitate le fibre si allungano e si allineano, ma poi in assenza di forza ritornano in una condizione di caos. La forma di gomitolo casuale è la conformazione più stabile in virtù delle interazioni deboli tra le molecole di elastina. Le catene allungate, tuttavia, non possono andare oltre un certo limite se viene applicata forza dall'esterno. La forza applicata in trazione allinea le molecole di elastina, comportando la rottura dei legami deboli che, tolta la sollecitazione, si ricreano riportandola nella sua forma più stabile.

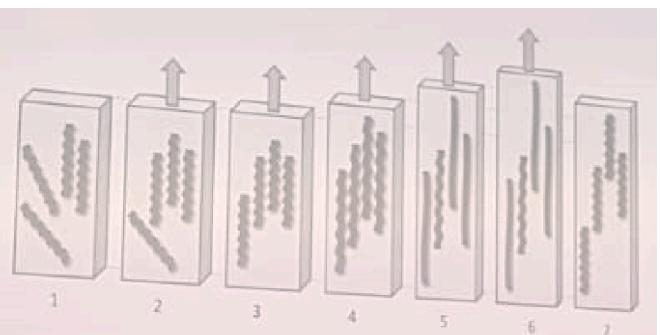
Tessuto	Collagene	Elastina
Aorta	12 - 24	28 - 32
Fegato	3.9	0.15 - 0.30
Ligamentum nuchae	17	74.8
Pelle	71.9	0.6 - 2.1
Polmoni	10	3 - 7
Tendine d'Achille	86	4.4

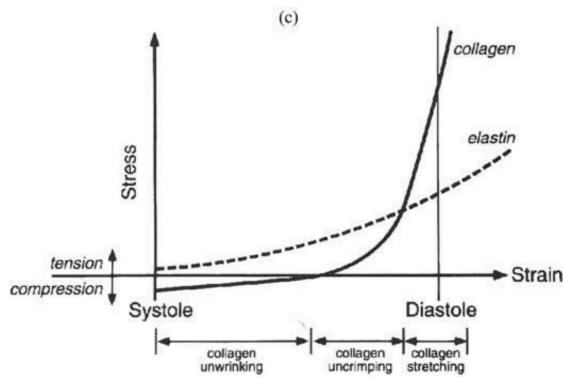
In natura le fibre dell'elastina sono intrecciate con le fibrille di collagene che, essendo invece dotate di scarsa elasticità, limitano l'entità della deformazione, evitando così la lacerazione dei tessuti. Le fibre di elastina, sono più sottili delle fibre di collagene, non sono organizzate in fasci ma in modo da formare estesi reticolati. L'abbondante presenza di amminoacidi idrofobici e l'estesa reticolazione fanno dell'elastina una delle proteine più insolubili.

### 3.3. EFFETTO DELLA TRAZIONE SU UN PROVINO DI PERICARDIO

Il pericardio ha funzione protettiva e allo stesso tempo limita le deformazioni dei grossi vasi durante la contrazione. Il collagene del pericardio deve consentire le contrazioni cicliche del muscolo cardiaco. Di conseguenza, la deformazione fisiologica massima è quella nella zona iniziale (dove ancora non si è raggiunta deformazione permanente).

Nell'esperimento in analisi, a partire dalla struttura nativa (1), si procede all'allungamento del provino di pericardio tramite l'applicazione di una piccola sollecitazione, che comporta l'allineamento di fibre collageniche (2) e l'iniziale perdita di ondulazione (3). Ciò comporta un ulteriore avanzamento della deformazione (4). Nel tentativo di contrastare la deformazione, aumenta la rigidità conferita da una maggiore presenza di collagene (5). Quando si scarica il tessuto dalla sollecitazione, le fibre recuperano la loro conformazione, ma in una posizione diversa rispetto a quella iniziale. I bundles di collagene sono scivolati gli uni contro gli altri e, pertanto, hanno cambiato la loro posizione all'interno del tessuto. Questo porta al mantenimento di una deformazione plastica.





Il grafico sforzo-deformazione evidenzia il tipico andamento di tessuti molli come il pericardio: la prima zona è definita **regione elastinica** (o non collagenica): il collagene risulta essere ancora ondulato, ma i legami deboli, consentono di allineare le fibre con poca sollecitazione. E' quindi possibile deformare il tessuto perché il collagene non interviene più di tanto. Nel frattempo però, allungando il tessuto comincia a far perdere la "crimpatura" (o ondulazione) delle fibre collageniche, entrando così nella seconda zona detta **zona collagenica**, dove l'azione del collagene in forma distesa prevale ed inizia ad opporsi alla deformazione fino allo snervamento.

Nel punto di snervamento si danneggiano le interazioni che mantengono insieme le fibre di collagene nella massa. Il tessuto cede più facilmente. A questo punto si conserva una **deformazione plastica permanente** perché si è superato il limite elastico fisiologico. Nel momento di scarico, le fibre del pericardio recuperano la configurazione ondulata, ovvero quella più stabile, ma hanno cambiato le loro posizioni relative raggiungendo uno stato di "**break**".

### 3.4. IL TESSUTO OSSEO

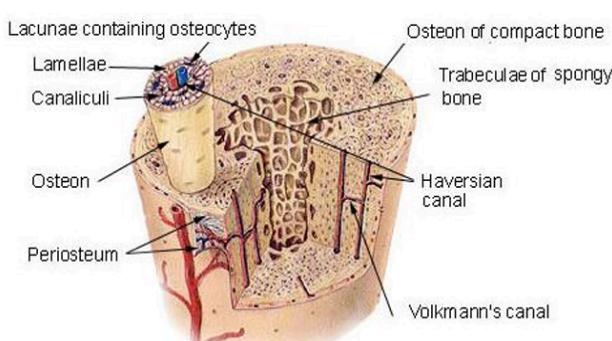
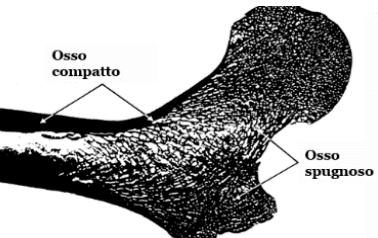
#### 3.4.1. Composizione e struttura

Il tessuto osseo è una forma specializzata di tessuto connettivo nel quale l'ECM risulta mineralizzata. È formato da cellule (osteociti) e da una matrice resa particolarmente dura dalle sostanze minerali in essa presenti. Un tessuto nella sua interezza presenta una forte eterogeneità. Composizione tipica dell'osso:

- matrice inorganica (69%)
- matrice organica (22%) di cui: collagene (90-96%), proteoglicani e glicoproteine, che contano per una porzione piccola (4-10 %)
- acqua (9%): per garantire gli scambi diffusivi (meccanismo di trasporto basato sulla differenza di concentrazione, reso possibile solo in presenza di un mezzo che media).

La matrice inorganica è formata principalmente da cristalli aghiformi di apatite, minerale fosfato di calcio e fosforo simile all'idrossiapatite  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ . Le caratteristiche di resistenza elevata in torsione, flessione, trazione e compressione sono dovute alla presenza di collagene che costituisce l'idrossiapatite. I cristalli di apatite sono immersi in una matrice formata principalmente da fibre di collagene, ma che contiene anche una componente amorfa di proteoglicani e glicoproteine. Sotto l'aspetto macroscopico si possono distinguere due tipi di tessuto osseo:

- **osso compatto**, che appare come una massa solida continua;
- **osso spugnoso**, che possiede un aspetto alveolare ed è formato da sottili trabecole ramificate in una rete tridimensionale, al cui interno è accolto il midollo osseo. Le trabecole sono prevalentemente orientate secondo le direzioni di trasmissione delle sollecitazioni cui l'osso è sottoposto.

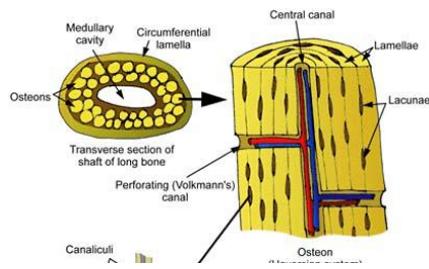
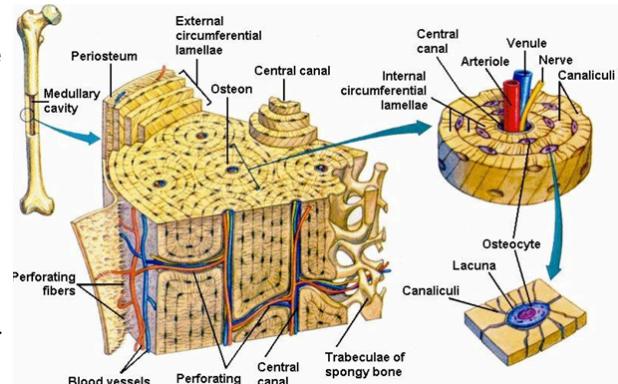


Le dimensioni e la disposizione delle fibre di collagene individuano due varietà di tessuto osseo: fibroso e lamellare. Il **tessuto osseo fibroso** è caratterizzato dalla presenza di fibre di collagene di rilevanti dimensioni (5-10  $\mu m$  di diametro) che sintetizzano in tutte le direzioni, come nel tessuto connettivo denso; il tessuto osseo fibroso è il primo ad essere deposto sia durante lo sviluppo che nei processi riparativi, e viene poi rapidamente riassorbito e sostituito con tessuto osseo di tipo lamellare. Il **tessuto osseo lamellare** è la forma più diffusa di tessuto osseo e costituisce la quasi totalità dell'osso compatto e buona parte dell'osso spugnoso; nel tessuto osseo lamellare le fibre di collagene e gli osteociti sono organizzati in strati ordinati e sovrapposti formando le cosiddette lamelle ossee che, a seconda della loro disposizione, danno luogo al tessuto lamellare semplice, caratterizzato da un numero limitato di lamelle parallele tra loro, e dal

parte dell'osso spugnoso; nel tessuto osseo lamellare le fibre di collagene e gli osteociti sono organizzati in strati ordinati e sovrapposti formando le cosiddette lamelle ossee che, a seconda della loro disposizione, danno luogo al tessuto lamellare semplice, caratterizzato da un numero limitato di lamelle parallele tra loro, e dal

tessuto lamellare osteonico, caratterizzato da lamelle disposti in modo concentrico attorno ad un canale centrale, detto **canale di Havers**, nel quale è contenuto un vaso sanguigno. Un gruppo di 8/10 lamelle centrate intorno al canale di Havers costituisce l'unità fondamentale del tessuto lamellare, funzionalmente indipendente dalle unità circostanti, denominata osteone. Il canale haversiano permette all'osso di essere innervato e vascolarizzato, esso attraversa tutto l'osteone ed ha una lunghissima estensione. Ci sono anche canali obliqui detti **canali di Volkmanns** che mettono in comunicazione i canali Haversiani.

Come anticipato, gli **osteoni** sono le unità strutturali dell'osso compatto e hanno forma grossolanamente cilindrica; sono formati da 4 a 20 lamelle organizzate in anelli concentrici al cui centro passa un canale di Havers, che attraversa tutta la struttura. Hanno diametro compreso tra 150 e 250 micron. Lo spazio compreso tra gli osteoni è riempito da strati di lamelle ossee parallele, che costituiscono i sistemi interstiziali. Nell'immagine i punti neri sono le lacune dove risiedono le cellule dell'osso. Non si vede, ma c'è una rete di canali che permette di far arrivare alle cellule le sostanze per la sopravvivenza e la comunicazione.



Oltre ai canali di Havers, nell'osso compatto sono presenti degli altri canali di calibro inferiore, ovvero i **canali di Volkmann**, che attraversano l'osso obliquamente o perpendicolarmente al suo asse. Nell'immagine si osserva che l'osteocita è ospitato all'interno della lacuna. Questa struttura è alla base del meccanismo di **meccano-trasduzione**, ovvero sta alla base della comunicazione tra cellule, che permette all'osso di adattarsi e di ricevere informazioni e segnali: le cellule rispondono al carico meccanico che percepiscono, convertendo il carico in attività biologica.

Il quadro strutturale dell'osso è completato dalle **lacune ossee**, piccole cavità della matrice minerale che contengono gli osteociti. Dalle lacune ossee si diramano, in tutte le direzioni, i canalicoli ossei, che mettono in connessione le lacune vicine, appartenenti sia alla stessa lamella che a lamelle contigue. Le lacune e i canalicoli ossei costituiscono un sistema continuo di cavità ramificate all'interno dell'osso, che permette gli scambi metabolici e gassosi tra il sangue che scorre e i vasi contenuti nel tessuto e le cellule.

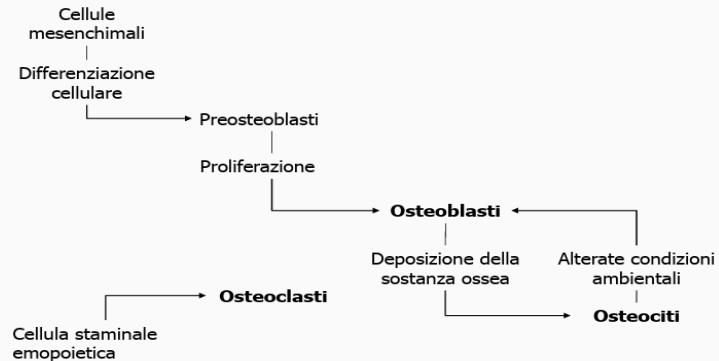
Dal punto di vista morfologico le ossa vengono distinte in **ossa lunghe**, nelle quali la lunghezza prevale sulle altre due dimensioni (ossa degli arti), **ossa piatte**, in cui lunghezza e larghezza prevalgono sullo spessore (ossa del cranio), e **ossa brevi**, in cui le tre dimensioni sono pressoché uguali tra loro (vertebre). Nelle ossa lunghe si riconoscono una parte centrale cilindrica allungata, detta diafisi, e due estremità allargate, dette epifisi. La diafisi è formata da un rivestimento esterno di tessuto osseo compatto ed è percorsa da un'ampia cavità longitudinale, denominata cavità midollare, il cui strato più interno, contenente il midollo osseo, è costituito invece da osso spugnoso. Le epifisi sono formate da tessuto osseo spugnoso ricoperto da un sottile strato periferico di osso compatto.

### 3.4.2. Periostio ed endostio

Le superfici esterna e interna delle ossa lunghe sono ricoperte da due sottili strati di tessuto connettivo non mineralizzati, chiamati rispettivamente periostio ed endostio, dotati di potenzialità osteogeniche. Il **periostio** è una lamina connettivale fibrosa che riveste la superficie dell'osso, tranne che in corrispondenza delle superfici articolari che sono invece ricoperte da uno strato di cartilagine talvolta spesso anche alcuni millimetri. Durante lo sviluppo e l'accrescimento nella zona del periostio situata in prossimità dell'osso, si trova uno strato di osteoblasti con proprietà osteo formative, denominato **strato cambiale**. Nell'adulto, questo strato è sostituito da numerose cellule connettivali che, all'occorrenza, possono trasformarsi in osteoblasti capaci di produrre tessuto osseo. L'**endostio** è un sottile strato connettivale che riveste le cavità midollari e i canali di Havers, le cui cellule hanno potenzialità emopoietiche di produzione di sostanza ossea sia durante lo sviluppo che in seguito.

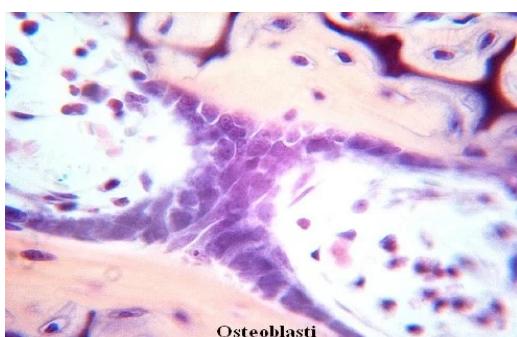
### 3.4.3. Le componenti cellulari del tessuto osseo

Nel tessuto osseo esistono quattro diversi tipi di cellule: osteoprogenitrici o preosteoblasti, osteoblasti, osteociti e osteoclasti. Il processo di formazione dell'osso ha inizio con la **proliferazione dei preosteoblasti (osteoprogenitori)** che si trasformano in osteoblasti e poi, terminata la deposizione della sostanza ossea intercellulare, gli osteoblasti si trasformano in osteociti. Gli osteoclasti hanno, invece, derivazione ematopoietica.



**CELLULE OSTEOPROGENITRICI:** sono presenti in modo particolare durante l'accrescimento ed anche, seppur in misura minore, nell'individuo adulto. Quando il feto si forma, lo scheletro non è mineralizzato, ma è tutto cartilagine che un po' alla volta si mineralizza. Queste cellule, dotate di capacità proliferative, producono e secernono fattori di crescita e differenziamento che, assieme ad altre molecole segnale, regolano la produzione del tessuto osseo. Possono essere pertanto considerate come segnali biochimici trasferiti da cellula a cellula che risiedono nella matrice.

**OSTEOBLASTI:** sono le cellule deputate alla sintesi della matrice intercellulare (collagene, proteoglicani e glicoproteine) del tessuto osseo ed alla mineralizzazione della matrice inorganica (cristalli di calcio e fosforo, idrossiapatite, fosfato di calcio). Essi derivano dal differenziamento delle cellule osteoprogenitrici, hanno forma globulare, dimensioni rilevanti (circa 20 µm) e tendono ad associarsi e ad appiattirsi per formare lame a ridosso delle superfici ossee in via di formazione. L'aspetto dell'osteoblasto al microscopio è quello di una cellula che svolge una forte attività di sintesi proteica; si riconoscono infatti un reticolo endoplasmatico granulare molto esteso, un numero elevato di ribosomi liberi (organelli in cui avviene la sintesi proteica) ed un apparato del Golgi molto sviluppato (struttura che ha il compito di smistare le proteine e le dirige dove devono andare).



Gli osteoblasti sono importanti protagonisti dei processi di **rimodellamento osseo**. Essi, infatti, oltre alla produzione di nuovo tessuto, sono anche in grado di innescare il riassorbimento della matrice ossea:

- indirettamente: producono fattori solubili e segnali biochimici che attivano gli osteoclasti. Questi fattori permettono il reclutamento di osteoblasti nel caso di necessità di degradazione della matrice;
- direttamente: secernono enzimi capaci di scindere/degradare i componenti organici della matrice ossea.

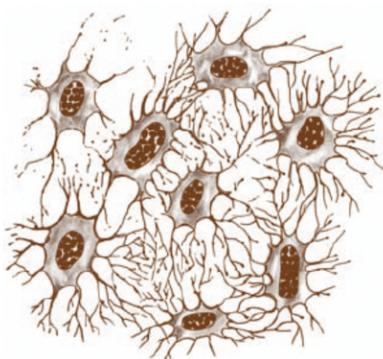
La produzione della matrice ossea e la sua mineralizzazione avvengono secondo un processo ben sincronizzato e con un preciso orientamento: inizialmente l'osteoblasto depone l'osso dal lato rivolto verso la superficie ossea preesistente (forma osso già dove ce n'è); successivamente, ne depone da ogni lato di modo che ciascuna cellula, a causa dell'interposizione della sostanza intercellulare, si allontana progressivamente dalle cellule circostanti, isolandosi in una lacuna diventando, al termine dell'attività, un osteocita.

Gli osteoblasti producono e secernono **fattori solubili**:

- **TGF- $\beta$** : il **transforming growth factor- $\beta$**  è un potente stimolatore degli osteoblasti stessi in quanto promuove l'attività di formazione dell'osso derivato dal fatto che alcune cellule trasportano i segnali alle cellule ancora inattive;
- **BMPs**: le **bone morphogenetic proteins** sono in grado di modulare la proliferazione delle cellule osteoprogenitrici, di promuovere il loro differenziamento in osteoblasti e di incrementare il metabolismo e le sintesi macromolecolari degli osteoblasti maturi. Attenzione: per trasformare un biomateriale in un materiale biomimetico potrei, ad esempio, favorire l'integrazione di una protesi nell'osso ricoprendola di questi segnali. Tuttavia, questa è una procedura molto delicata;
- **IGF**: l'**insulin-like growth factors** hanno una struttura simile all'insulina. Queste molecole sono dotate di una spiccata azione di stimolo sulla crescita e sul metabolismo degli osteoblasti.

Nel periodo di inattività, gli osteoblasti assumono una forma fusata e sono denominati osteoblasti inattivi. In particolare, gli osteoblasti che rimangono a ridosso della superficie ossea, al cessare della loro attività, riducono i loro organuli e si trasformano in una membrana di cellule appiattite, le cosiddette cellule di rivestimento dell'osso dette **bone lining cells**, cui si attribuisce un ruolo nel mediare gli scambi metabolici tra vasi sanguigni e le cellule ossee stesse.

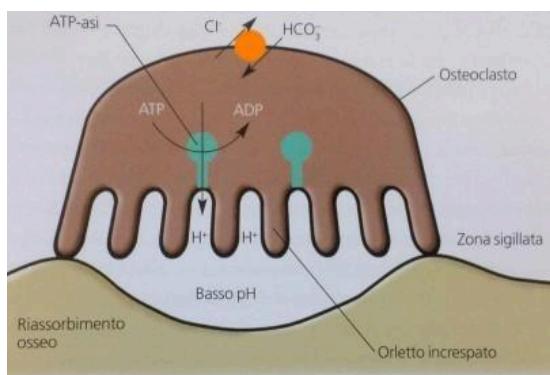
**OSTEOCITI:** sono la forma adulta degli osteoblasti e rimangono intrappolati nella matrice ossea calcificata all'interno delle lacune ossee, quindi sono inattive. In risposta ad alterate condizioni ambientali, gli osteociti possono ritrasformarsi in osteoblasti funzionalmente attivi. Queste condizioni alterate possono derivare, ad esempio, dalla frattura di un osso: la necessità di fissare l'osso successivamente all'inserimento della protesi, richiede un'**attività spontanea di rimodellamento** dell'osso per riparare i micro-danni (processo mediato dalla meccano-trasduzione). Gli osteociti sono cellule tipiche dell'osso maturo, responsabili del suo mantenimento ed anche capaci di avviare il rimodellamento (bone remodeling).



Dal punto di vista morfologico gli osteociti si presentano come cellule stellate caratterizzate da un corpo a forma di lente biconvessa (stellate, con estroflessioni), dal quale si distaccano numerosi prolungamenti citoplasmatici ramificati, che si infilano all'interno dei canali ossei per poter comunicare fra di loro. Il diametro maggiore del corpo cellulare è di circa 25 mm ed è contenuto nelle lacune ossee scavate nella matrice calcificata: la loro forma ricalca quella della cellula e da esse si dipartono sottili canalicoli contenenti i prolungamenti delle cellule, le cui estremità sono connesse a quelle degli osteociti circostanti mediante **giunzioni serrate (gap junctions)** che consentono la formazione di un network cellulare e lo scambio di molecole segnale nel citoplasma. Tra la membrana plasmatica del corpo cellulare e dei prolungamenti citoplasmatici e la matrice

mineralizzata rimane uno spazio sottile, occupato da tessuto osteoide che non mineralizza (è una specie di "cuscinetto"). Attraverso il tessuto osteoide che riveste le lacune e i canalicoli ossei, tra loro ampiamente comunicanti; l'acqua e le sostanze disciolte, inclusi i gas respiratori e metabolici, riescono a raggiungere tutti gli osteociti, anche quelli più distanti dai vasi sanguigni. Quando l'osteocita giunge al termine del suo ciclo vitale ritrae i propri prolungamenti e degenera tramite meccanismi endocrini, fino alla morte cellulare (apoptosi).

**OSTEOCLASTI:** sono le cellule preposte al riassorbimento osseo, che avviene attraverso la combinazione di degradazione della componente minerale e dissoluzione della componente organica del tessuto osseo. In forma matura sono cellule giganti di 100-200 µm plurinucleate (nuclei di cellule mononucleate fusi insieme) e possono infatti presentare fino a 50-100 nuclei. Gli osteoclasti non sono cellule originarie del tessuto osseo, in quanto non appartengono alla linea delle cellule osteoprogenitrici; secondo studi recenti, derivano da cellule staminali emopoietiche midollari. I precursori degli osteoclasti, detti preosteoclasti, sono infatti imparentati con la linea differenziativa di una categoria di globuli bianchi, i monociti. I **pre osteoclasti** vengono trasportati dal torrente circolatorio fino alle sedi in cui debbono avvenire processi di riassorbimento osseo; qui giunti, migrano nel tessuto osseo dove, dalla fusione di molte unità, hanno origine gli osteoclasti attivi.



Il **processo di riassorbimento** ha inizio con l'adesione dell'osteoclasto attivo alla superficie del tessuto osseo che deve essere riassorbito: l'esito finale del processo di erosione è detto **lacuna di Howship**. Sul versante della cellula rivolto verso l'osso è visibile, al microscopio elettronico, un ispessimento della superficie cellulare con una sottile striatura disposta perpendicolarmente alla superficie stessa, denominato **orletto increspato**. La zona extracellulare compresa tra la superficie dell'osso e l'orletto increspato costituisce la cosiddetta **zona sigillata**: un'area nella quale le sostanze liberate dall'osteoclasto possono agire sulla matrice ossea senza diffondersi all'intorno. Nel citoplasma, dal lato opposto rispetto

all'osso, sono presenti i nuclei, gli apparati di Golgi ed un buon numero di mitocondri e di cisterne di reticolo endoplasmatico. Ai margini dell'orletto increspato vi è una porzione di citoplasma di aspetto astrutturato, detta **zona chiara** (detta chiara perché meno densa dell'orletto increspato); essa è occupata da abbondanti strutture

citoscheletriche, in particolare microfilamenti contrattili, che costituiscono una sorta di anello periferico tramite il quale l'osteoclasto aderisce/ si ancora strettamente alla superficie dell'osso da riassorbire.

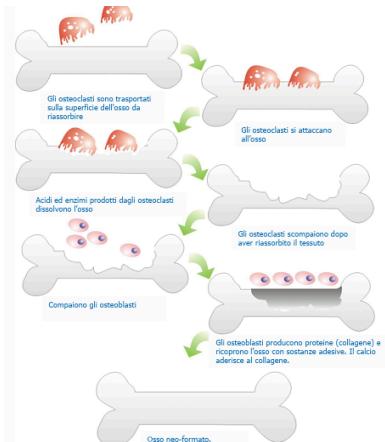
#### 3.4.4. Il rimodellamento osseo (ipotesi di meccanismo abbastanza accreditata)

Il meccanismo attraverso il quale gli osteoclasti esplicano la loro attività erosiva non è stato ancora del tutto accertato; è tuttavia probabile che questa abbia luogo sia attraverso un processo di fagocitosi (ingloba quello che c'è nell'ambiente esterno) nei confronti della sostanza fondamentale, sia attraverso la secrezione di enzimi idrolitici lisosomiali all'interno della zona sigillata. Indagini su osteoclasti in attività hanno permesso di accettare la presenza di cristalli di apatite (sale stabile a pH neutro, prossimo a 7) e di microfibrille di collagene in via di disgregazione soltanto fra i microvilli dell'orletto striato, e non dentro alla cellula. D'altra parte, l'attività fagocitaria degli osteoclasti nei confronti degli osteociti liberati dalla matrice ossea durante il processo di erosione trova conferma nel fatto che i nuclei delle cellule fagocitate sono per qualche tempo ancora riconoscibili all'interno dell'osteoclasto. Gli enzimi degradano collagene e proteine varie (componente organica della matrice).

Il processo di riassorbimento della matrice ossea inizia con la dissoluzione della componente minerale, dovuta all'**acidificazione del microambiente della zona sigillata**: l'osteoblasto sfrutta la non stabilità dell'idrossiapatite a pH debolmente acido. La cellula rilascia protoni derivati dalla dissociazione dell'acido carbonico e di altri acidi organici di origine metabolica a partire da CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O e le pompe localizzate sulla membrana plasmatica dell'orletto increspato li trasportano attivamente. In questo modo, la zona sigillata si acidifica grazie al rilascio di ioni H<sup>+</sup> da parte degli osteoclasti e il pH si abbassa (debolmente) a 4.5/5, l'idrossiapatite non è più stabile e scinde i suoi cristalli, quindi avviene la **dissoluzione della matrice inorganica**. Successivamente, avviene la **degradazione della componente organica**. L'osteoclasto libera enzimi lisosomiali che, a basso pH, si attivano (la variazione di pH comporta una modifica della struttura della proteina) e digeriscono i componenti organici della matrice ossea. L'osteoclasto libera, inoltre, l'attivatore tissutale del plasminogeno, il quale a sua volta attiva la plasmina e, per suo tramite, la collagenasi prodotta dagli osteoblasti. Quest'ultimo enzima contribuisce con la sua azione litica alla digestione della sostanza intercellulare organica dell'osso, ovvero il **processo di fibrinolisi**. Una volta formata una prima lacuna, l'osteoclasto si distacca dalla matrice ossea e, con moto ameboide, si posiziona su una porzione di osso adiacente a quella appena riassorbita, aderisce alla superficie e forma una nuova lacuna. In questo modo l'osteoclasto procede lungo l'osso scavando solchi profondi; l'insieme di più osteoclasti attivati riesce, in un tempo relativamente breve, a riassorbire porzioni anche cospicue di osso.

L'azione degli osteoclasti è finemente regolata da ormoni come il paratormone e la calcitonina. Il **paratormone** determina un aumento numerico degli osteoclasti e di conseguenza mobilizza il calcio dalle ossa aumentando la calcemia (livello di concentrazione del calcio nel sangue). La **calcitonina**, invece, è un inibitore del riassorbimento dell'osso con azione ipocalcemizzante: induce il distacco degli osteoclasti dall'osso, la scomparsa dell'orletto increspato e la riduzione del metabolismo cellulare. Il tessuto osseo svolge, inoltre, una funzione fondamentale di **riserva di calcio**. Quindi, l'attività di rimodellamento, oltre a tenere in salute l'osso, permette di liberare o accumulare calcio.

Il cosiddetto **bone remodeling** consiste in un continuo rinnovamento del tessuto osseo primario, attraverso la formazione di tessuto osseo secondario (osso corticale osteonico), in funzione di numerosi fattori e segnali ambientali che operano sia a livello locale che sistemico, come ad esempio la variazione di carico sull'osso dato dall'inserimento di una protesi. Il processo ha inizio con la comparsa ed attivazione di osteoclasti in una porzione d'osso, corticale o trabecolare; l'attività di tali cellule determina il riassorbimento, tramite l'escavazione nell'osso di un canale con diametro e lunghezza tipiche rispettivamente di 200 e 4000 µm (4mm) e con velocità media di circa 40 µm/giorno. Contemporaneamente, nella cavità che viene formandosi vi è una forte tendenza alla vascolarizzazione che fornisce sostentamento alle cellule circostanti. Le cellule non possono sopravvivere senza vasi sanguigni che portano nutrimento.



La fase di riassorbimento dura dai 30 ai 50 giorni ed il vuoto viene riempito in progressione centripeta da **osteoidi**, ovvero da porzioni d'osso non mineralizzato, depositati dagli osteoblasti in un lasso temporale che può raggiungere i 150 giorni. Gli osteoblasti che rimangono intrappolati nel nuovo materiale osteoide (tessuto non mineralizzato depositato durante il rimodellamento osseo) cambiano aspetto e funzioni, trasformandosi in osteociti e rimangono collegati ai propri vicini attraverso i canalicoli; l'osteoide Haversiano che circonda il vaso sanguigno viene gradualmente mineralizzato, sin quasi a rimpiazzare l'intero volume d'osso che era stato riassorbito. In generale, il feto non presenta osso, ma solo cartilagine. Infatti, l'osso secondario è l'esito del rimodellamento. Le proprietà dell'osso secondario sono inferiori rispetto a quelle dell'osso primario. Il rimodellamento sembra comunque essere importante soprattutto per la riparazione dei danni a livello microscopico che andrebbero altrimenti accumulandosi nell'osso maturo. Esso ha inoltre un ruolo nel mantenimento degli equilibri del livello di calcio nel sangue, elemento fondamentale per il corretto sviluppo delle integrine e per la coagulazione.

### 3.4.5 I denti



Sotto l'aspetto anatomico, i denti sono costituiti da due porzioni: la corona, che è la parte visibile sporgente dalla gengiva nella cavità orale, e la radice, di forma più appuntita, che è inserita in una cavità dell'osso chiamata alveolo; la zona di transizione tra la corona e la radice è detta colletto. Le radici permettono di connettere il dente all'osso. Non è una connessione diretta ma per **legamenti parodontali connettivi** che lasciano spazio alla correzione della dentatura. Nel caso di radice artificiale essa è legata direttamente all'osso a differenza delle radici naturali del dente. I denti presentano due particolari tipi di tessuto osseo specializzato:

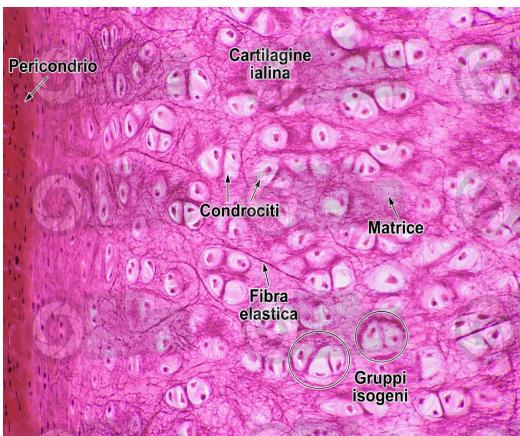
**DENTINA:** ha la caratteristica di essere più dura dell'osso compatto; la sua sostanza intercellulare è formata da una matrice organica di collagene, proteoglicani e glicoproteine (28%) e da una matrice inorganica (72%). Le cellule che la producono sono gli **odontoblasti**. Questi non sono contenuti in essa, ma sono disposti in uno strato epitelioide sulla parete della cavità pulpare e possiedono dei lunghi prolungamenti (fibre della dentina). La dentina a livello del colletto e della radice è rivestita da un sottile strato di cemento; in corrispondenza della corona dentaria è invece ricoperta da un tessuto epiteliale calcificato, chiamato smalto. Infine, il cemento ricoperto dalla **membrana parodontale o legamento alveolo-dentale**, membrana connettivale fibrosa formata da spessi fasci di fibre di collagene che ha la funzione di rendere salda la connessione tra radici e alveolo.

**SMALTO:** è il tessuto più duro presente nel corpo umano ed è privo di cellule. Gli **ameloblasti**, cellule che producono lo smalto durante lo sviluppo del dente, si atrofizzano e scompaiono terminata la loro azione. È composto quasi esclusivamente di una matrice inorganica di grossi cristalli di apatite, mentre la sostanza organica è presente solo per un 3-4%.

Lo stress-shielding si presenta per tutte le implantologie su osso, anche quelle dentali (viti ecc.). I tempi di guarigione variano moltissimo da paziente a paziente perché l'attività delle cellule è diversa da paziente a paziente. Notevole variabilità è spesso associata all'età. L'implantologia orale ha 3 approcci:

1. **CARICO RITARDATO:** si prende l'osso del paziente, si asporta il legamento paradontale e si crea una cavità nell'osso, dove si avvia una vite metallica, che presenta una filettatura interna per avvitare poi la corona. Il dentista mette la vite e la lascia non caricata. Dopo 3/6 mesi il medico controlla l'osteointegrazione e verifica se l'osso può reggere carichi fisiologici. La sollecita cercando di toglierla, poi si procede con l'inserzione della corona. Se la vite balla, si toglie tutto. Si riempie la cavità con un materiale riassorbibile formato da collagene e idrossiapatite (calcio). In questo caso non si sfrutta la legge di Boltz perché la vite non è ancora carica;
2. **CARICO IMMEDIATO:** il medico applica la vite e a distanza di pochi giorni anche la corona. Forse è il tipo di carico migliore. Si pensa che applicare un carico alla vite, subito dopo che la fase di infiammazione si è risolta; aiuti l'osteointegrazione;
3. **CARICO ISTANTANEO:** il medico applica la vite e corona subito. Il giorno stesso il paziente può masticare. In questo caso, l'infiammazione è troppo "calda" (appena prodotta) per poter essere caricata senza ulteriori danni ai tessuti. Applicando un carico ad una vite non correttamente osteointegrata, inoltre, si possono creare dei micromovimenti che portano quindi ad uno spostamento della protesi.

### 3.5. TESSUTO CARTILAGINEO - sistemare da qui

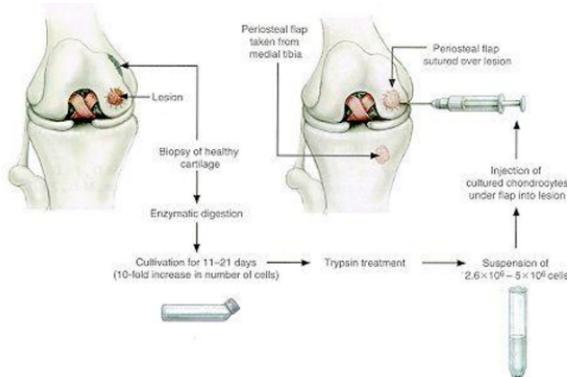


Il tessuto cartilagineo è ricco di acqua trattenuta dai proteoglicani e rappresenta una forma specializzata di tessuto connettivo appartenente ai tessuti scheletrici o tessuti connettivi di sostegno. In generale garantisce lo scorrimento delle articolazioni ed è difficile ricrearne le proprietà a livello artificiale. Questo tessuto è formato da **cellule cartilaginee** o **condrociti** (contenuti in cavità, lacune, presenti nella sostanza intercellulare) e da un'abbondante sostanza intercellulare composta da fibre extracellulari immerse in una matrice amorfica allo stato di gel. Diversamente dai tessuti connettivi propriamente detti, la matrice amorfa della cartilagine è solida; il suo contenuto in collagene rappresenta il 40% del peso secco, quelle in proteoglicani il 35-37% mentre quelle in altre proteine, tra cui le glicoproteine, è pari a circa il 14%.

Nei mammiferi, durante lo sviluppo dell'individuo, la cartilagine forma l'abbozzo della maggioranza dello scheletro; essa viene successivamente sostituita dall'osso tranne che in corrispondenza delle articolazioni e in poche altre sedi. Nei mammiferi adulti la cartilagine è presente sulle superfici delle articolazioni e forma lo scheletro di sostegno dell'orecchio esterno, del naso, della laringe, della trachea e dei bronchi. Nella cartilagine sono assenti nervi e vasi; sulla sua superficie invece è presente un rivestimento di tessuto connettivo fibroso compatto, chiamato **pericondrio**, assente nelle articolazioni. La nutrizione del tessuto cartilagineo avviene per diffusione attraverso la matrice gelificata che lo compone.

#### 3.5.1. Intervento di rigenerazione della cartilagine del ginocchio

L'immagine schematizza il processo di cura di una lesione a livello cartilagineo: una porzione di cartilagine viene esportata da un sito sano, viene fatta proliferare in laboratorio per essere poi iniettata nel sito della lesione, tra femore (sopra) e tibia (sotto). Purtroppo tale metodologia non è sempre di successo. Infatti, in alcuni casi quei condrociti, estratti ed espansi in vitro, non riescono a formare nuova cartilagine autologa per mancanza di un sito di adesione (le cellule sono ancoraggio dipendenti). Al fine di risolvere il problema, si cerca di modificare le cellule già in laboratorio offrendo un sostegno su uno scaffold temporaneo che simula la matrice della cartilagine, affinché già in laboratorio si crei nuova cartilagine autologa. Per lo scaffold posso usare biomateriali biodegradabili e bioriassorbibili come PGA, polimeri di acido poliglicolico, o PLA, polimeri di acido polilattico (polimeri di sintesi ottenuti da materiali naturali). Oppure, si può utilizzare un glicosaminoglicano come l'acido ialuronico (HA), polimero semi-sintetico che deriva dall'esterificazione con alcol benzilico dell'acido ialuronico naturale. Tramite questo processo si è certi che le cellule abbiano aderito ad un substrato e che stiano svolgendo la funzione corretta. Successivamente, il medico chirurgo taglia l'area di tessuto che gli serve e inietta la nuova cartilagine.

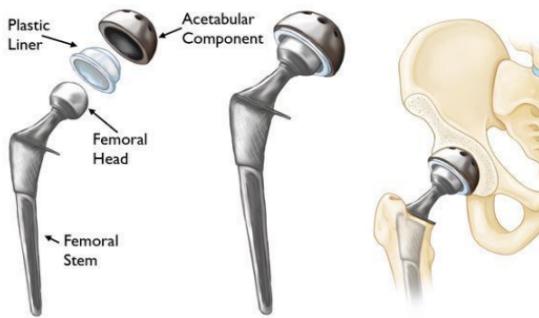


**Rischio nell'uso di segnali biochimici:** sfruttando l'interazione tra un recettore cellulare ed un ligando (segnale che io fornisco) è necessario conoscere perfettamente il "linguaggio cellulare". Tuttavia, le cellule sono molto sofisticate. Se erro la concentrazione del segnale biochimico, posso talvolta indurre comportamenti molto diversi da quelli attesi. E' necessario bilanciare in maniera perfetta quali cellule usare e in che concentrazione.

### 3.6. STRESS-SHIELDING EFFECT ON TOTAL HIP PROSTHESIS (CASE STUDY)

"When the Total Hip Replacement Fails: A Review on the Stress Shielding Effect"

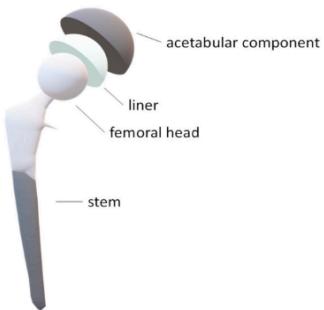
The main function of the hip joint is to provide dynamic support to the body weight, transmitting loads from the axial skeleton to the lower limbs. The hip plays a primary role in locomotion but it is exposed to many risks and damages that can lead to pathological conditions. The hip joint can be surgically replaced with a prosthetic device: the surgery may require the total joint replacement (total hip arthroplasty, THA), when both patient's femoral head and acetabulum are removed, or the hemi-replacement when only a part of the joint is replaced. The hip resurfacing arthroplasty (HRA) is an alternative to the conventional THA: the femoral head is not removed, it is trimmed and capped with a smooth metallic surface, which allows the correct scrolling.



The earliest replacements of the hip joint (invasive medical intervention) were performed in Germany: in 1891, Professor Glück exploited ivory as a biomaterial for substituting the femoral head in patients whose joint had been damaged by tuberculosis. Since then, the development of novel design and the exploration of new materials has progressed continuously; the first total hip arthroplasty in the modern era was carried out in the early 1960s by Sir John Charnley, the true inventor of prosthesis, an orthopedic surgeon whose prosthesis model is still the most frequently used.

Presently, hip replacement is one of the most common orthopedic operations and almost one million joint replacements are performed every year in the world. These numbers are inevitably going to grow with the increasing aging of the world population. Since 2000, the number of hip and knee replacements has increased rapidly in most OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) countries. On average, hip replacement rates increased by 30% between 2007 and 2017 as a consequence of the rising incidence and prevalence of osteoarthritis, caused by aging and obesity. In the United States, the total annual count of THA is expected to increase by 75% in 2025 to 652,000 replacements; by 129% in 2030 to 850,000 replacements, and by 284% in 2040 to 1,429,000 replacements. Trends are similar for both total hip and total knee arthroplasty: replacements are slightly more frequent in women and in individuals aged between 45 to 64 and from 65 to 84 years.

→ in generale, si tende a procrastinare il più possibile l'intervento di protesi del ginocchio, in quanto è più difficile da applicare perché il meccanismo dell'articolazione del ginocchio è più complesso.



THA is indicated in patients suffering from severe osteoarthritis, juvenile rheumatoid arthritis, and in people with compound fractures of the femoral head or bone cancer. The main objective of THA is the complete restoration of the original biomechanical balance of the coxofemoral joint. Hip replacement has to function under high mechanical loads for many years and the mechanical strength of the materials used, combined with their biocompatibility, is crucial. Typical components of a total hip prosthesis are the cup (acetabular component, made of metallic materials), the ceramic or polymeric liner, the femoral head made of metals or ceramic materials), and the metallic femoral stem.

→ questa protesi ha emivita di almeno 15 anni. Un aspetto molto importante che la riguarda è quello della biocompatibilità, ovvero quali sono gli accoppiamenti migliori tra testina, liner e metal back? I materiali, combinati insieme, devono garantire **caratteristiche tribologiche** (come il materiale si comporta in termini di attrito, usura e lubrificazione quando entra in contatto con altri materiali), che facilitano lo scorrimento.

Various are the possible causes of hip prostheses failure, including bone fracture, dislocation, deep vein thrombosis as consequence of the surgical operation: pulmonary embolism, abductor muscle failure, wound complications, infection (septic mobilization, rupture of prosthetic components, wear and aseptic mobilization. Generally speaking, periprosthetic bone loss caused by

the stress shielding effect depends on both implant characteristics (design, materials, etc.) and bone quality. Mechanical based models are useful for predicting bone adaptation and rely on mechanical stimuli such as stress, strain, and strain energy.

→ mobilizzazione asettica: la protesi non è in grado di osteointegrazione perché si forma un biofilm batterico che glielo impedisce. Ciò può essere dovuto anche ad altre cause come lo stress shielding (in assenza di infusione), Nell'immagine (ultimo caso) si può attribuire la colpa del fallimento a chi ha impiantato



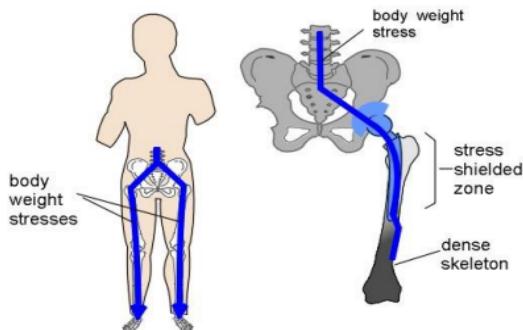
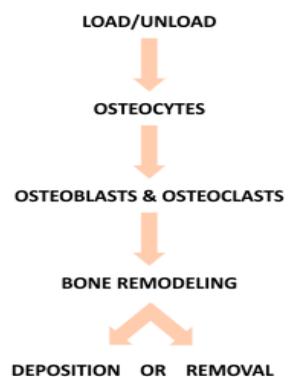
(erroneamente) la protesi, mentre tutti gli altri casi sono dovuto ad un errato uso dei materiali e quindi ad un errore (grave) di progettazione.

*Why does Stress-Shielding Appear?* Generally, the stress applied to the bone promotes its physiological remodeling in healthy individuals. This evidence had been expressed in qualitative terms by Julius Wolff in the 19th century: his law describes the capacity of healthy bone to adapt to variable loading conditions: "bone in a healthy animal will adapt to the loads under which it is placed". The term "mechanosensation" has been recently introduced to indicate the ability of bone tissue to dynamically modify its morphology: new bone is added to withstand increased loads, whereas bone is resorbed when unloaded or disused.

→ l'osso non è un tessuto inerte ma interagisce con lo stress, che addirittura favorisce il rimodellamento osseo. L'osso percepisce il carico, traducendolo attraverso la meccano-trasduzione in rimodellamento fisiologico. Il carico deve essere però giusto.

The exact mechanism of bone adaptation load has not been completely understood, but it is acknowledged that a number of stimuli can be detected by the osteocytes, which can sense the mechanical load and transduce it into a specific biological activity. Osteocytes are terminally differentiated osteoblasts that reside within the bone matrix; they are sheltered into lacunae but still able to communicate with each other. Osteocytes play a fundamental role in mechanosensation (or mechanotransduction) thanks to their capacity to coordinate the regulation of bone mass and structure: indeed, they release biochemical factors that control the activity of both osteoclasts and osteoblasts. Osteoclasts are large, multinucleated giant cells formed from the fusion of mononuclear progenitors and are mainly responsible for bone resorption; osteoclasts derive from mesenchymal stem cells in the bone marrow and are responsible for bone matrix deposition and mineralization. Physiologically, bone remodeling is necessary to repair damaged bone and avoid the effects of aging. Thus, the maintenance of healthy bone is eventually assured by the balanced actions of osteoclasts (resorption) and osteoblasts (deposition), whose orchestrated functions result in the correct bone remodeling.

→ con rimodellamento intendiamo sia la deposizione di nuovo osso, che il riassorbimento, in seguito a carico o scarico. Questa attività è guidata da fattori biochimici, "comprendibili in linguaggio" alle cellule.



When the body weight is equally distributed over the lower limbs, the remodeling is properly regulated. Viceversa, when a prosthetic device is introduced into the bone, it significantly modifies the distribution of loads, thus altering the appropriate bone remodeling: in particular, the presence of the hip prosthesis can induce the formation of atrophic bone (of low quality) in the region of the femur that is no longer physiologically loaded (stress protected or stress shielded zone) and denser bone (area distale, dalla protesi in giù) in the area exposed to stresses higher than physiological.

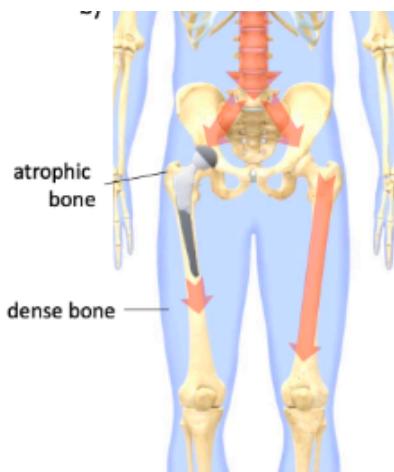
→ il paziente dopo l'operazione deve camminare il prima possibile per promuovere l'attività biologica. Quando si altera la meccanica dell'osso per la presenza di dispositivi, si modifica la distribuzione del carico. L'osso si addensa dove c'è più carico per compensare lo stress. Se il carico rientra nel fisiologico, l'esito è corretto. Protesi cementate garantiscono la congruenza anatomica con molta più facilità e quindi la riabilitazione può cominciare prima. Il cemento, infatti, si dispone intorno alla protesi durante l'intervento, permettendo una fissazione immediata e solida della protesi, evitando il bisogno di tempi di attesa per l'osteointegrazione.

The phenomenon is a direct consequence of the different mechanical properties between the bone tissue and the implanted materials: for example, metals have higher stiffness (rigidità) values than both cortical and spongy bone. This gap causes the stress-shielding effect, exposing the atrophic bone, of poor quality, to possible fractures. This event can be intuitively explained by considering the stem and the femur as an extremely simplified mechanical model composed of two springs in parallel: the one with a higher elastic constant (the metallic stem) will be loaded with a greater amount of external force. In this sense, the magnitude of femoral stress shielding can be estimated using the "composite beam theory". This analytical method predicts that the

reduction in femoral stress following the implantation of a prosthesis is proportional to the relative structural stiffnesses of bone and femoral stem (stiffness gap). Therefore, a stem with a large diameter will cause a more significant bone loss compared to a device with a smaller diameter implanted in the same anatomical site.

→ la differenza di moduli elastici (modulo di Young) tra il tessuto osseo e il materiale della protesi è la causa dello stress shielding. L'osso in corrispondenza della protesi nella parte in cui è protetta (shielding - protezione con accezione negativa) diventa di bassa qualità, aumentando il rischio di una frattura interna. L'osteolisi è un effetto che uccide le cellule e mina alla base della meccanotrasduzione, le cellule non riescono a convertire il carico in risposta biologica.

The study by Engh and Bobyn reported that the incidence of osteolysis following arthroplasty with an uncemented stem increases contextually with the increase in the degree of stress shielding predicted by the compound beam theory. Osteolysis is also related to possible aseptic loosening of the implant. Mechanical loosening due to the physiological response of the bone, which is dynamic, is one of the main factors negatively



affecting an implant's lifespan. In this sense, it has been recognized that the choice of material with superior mechanical characteristics is not always the best solution. Mechanical loosening due to the physiological response of the bone, which is dynamic, is one of the main factors negatively affecting an implant's lifespan. In this sense, it has been recognized that the choice of material with superior mechanical characteristics is not always the best solution. When the prosthesis is inserted into the medullary canal of the femur, the load that is normally applied to the proximal portion of the femur is drastically altered, causing bone resorption, bone loss (fallimento della protesi), thinning of the cortical bone, and, in some cases, failure of the prosthesis. By inserting the femoral component of a total hip prosthesis, the stresses on the proximal and medial regions of the femur are reduced, because most of the load bypasses this area and is transmitted from the metal shaft to the distal portion of the femur.

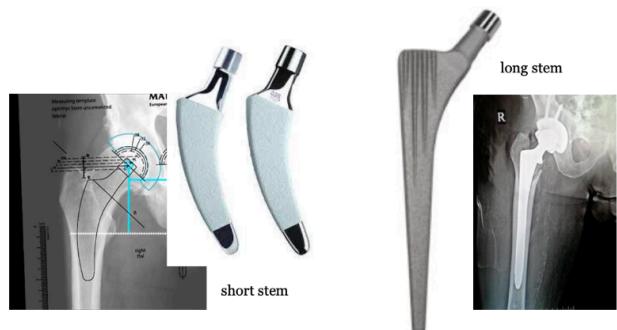
**How to prevent femoral stress-shielding?** In order to guarantee the correct distribution of stresses and prevent bone resorption resulting from the stress-shielding effect, several solutions have been developed over the years with specific regard to the femoral component of the hip prosthesis:

### 1. Prosthesis (re)design:

Being the stress-shielding phenomenon due to the altered distribution of load because of the presence of the prosthetic system, several efforts have been addressed to redesign the prosthetic device in order to transfer the load to the bone in a more physiological way.

### 2. The short stem:

Hip prostheses with short stems have been developed: the femoral component generally measures less than 120 mm in length (distance from the center of the head to the apex of the stem), allows conservative surgery, and assures a better transmission of the load. However, long-term clinical outcomes are still lacking: thus, the performance of the prosthesis has been evaluated in vitro. The study published by Bieger analyzed the primary stability and the stress-shielding effect associated with a short stem prosthesis and a conventional device in nine pairs of human cadaveric femurs. The short stem guarantees a more uniform distribution of the load with percent differences ranging from approximately 12% for the lateral portion to 7-8% for the medial section. With regard to the micromotions (non c'è consenso sull'entità di questi micromovimenti), the authors stated that the short stem displayed lower values at the proximal compared to the distal points, with the opposite findings around the straight stem: this finding suggests a more stable metaphyseal fixation of the short stem and a more diaphyseal anchorage of the straight one. These results have been confirmed by



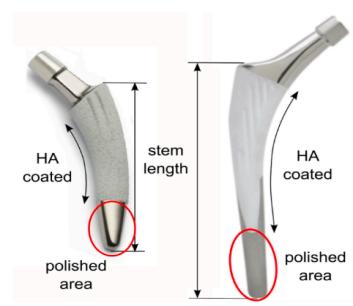
numerical studies, which found a smaller stress-shielding effect in the proximal femur following implantation of short stems compared to longer stems.

### 3. The hollow stem (stelo cavo):

The advantage of the hollow configuration lies in the possibility to control stem stiffness through the overall design and the choice of internal diameters. It was also suggested that the external shape of the stem can be defined on the basis of a single patient's anatomical requirements.

### 4. Surface Treatment and Coating:

Several attempts to promote the fixation of the stem to the femur have been investigated and implemented, with specific regard to the treatment of the prosthetic surface. Two kinds of cementless prosthesis have been developed: those promoting bone growth on the surface of the prosthetic stem itself (ongrowth) and those promoting bone growth within a microscopic three-dimensional structure that coats the body of the prosthesis (ingrowth).



Hydroxyapatite (HA - idrossiapatite) coating is a particular type of plasma spray technique: HA is a phosphocalcic ceramic and represents the main mineral component of the bone tissue matrix. HA coatings are acknowledged to offer some advantages: they stimulate bone formation, accelerate implant fixation to bone, reduce the risk of release of metallic wear particles or metallic ions from implants. Once a strong osteo-apposition is achieved, HA gradually disappears due to bone remodeling: therefore, the HA coating is replaced by newly grown bone. HA has been widely applied to coat metallic stems and it is recently proposed also to coat composite stems (see CF/PA composite).

### 5. Rendere il materiale della protesi biomimetico:

È possibile fare in modo che i fattori chimici (dal punto di vista chimico sono proteine, che con il tempo vengono degradate) promuovano l'adesione all'osso e la crescita di esso stesso.

### 6. Utilizzare materiali compositi o porosi:

A pari caratteristiche, il materiale protesico deve avere un simile modulo di Young rispetto a quello dell'osso. A tal fine si possono usare materiali compositi oppure lavorarli in modo opportuno, rendendoli porosi.

I materiali porosi (#rugosi) sono caratterizzati da porosità di dimensione nell'ordine delle cellule; si integrano meglio perché permettono l'infiltrazione di cellule dell'osso favorendo così l'integrazione. Inoltre la presenza di pori abbassa la densità (variando la stiffness della protesi, si riduce il gap di rigidezza). Un materiale spesso utilizzato per rivestimenti porosi è il Tantalo. Questi materiali vengono detti con proprietà "a gradiente" perché le loro proprietà (come la densità) variano dalla superficie all'interno: questa caratteristica garantisce un'interazione meno drastica con il tessuto del paziente. Tuttavia, questi materiali sono più difficilmente sterilizzabili rispetto a materiali lisci e rendono più difficile il processo di revisione (l'osso si integra e cresce all'interno della protesi, è difficile toglierla).

Durezza vs rigidità: la **durezza** è la resistenza di un materiale alla deformazione permanente o all'impronta quando sottoposto a carico. La durezza misura quanto un materiale può resistere a graffi o indentazioni. La **rigidità**, invece, è la resistenza di un materiale alla deformazione elastica quando sottoposto a carico. La rigidità descrive quanto un materiale si deforma sotto un carico senza rottura.

## 3.7. TESSUTO CONNETTIVO E SANGUE - sistemare da qui

Il sangue è un tessuto connettivo formato da una componente liquida, denominata plasma, che rappresenta il 55% del volume del sangue, e da una componente solida, detta frazione corpuscolata, che occupa il volume residuo. Il plasma si presenta come un fluido giallo ed è costituito per circa il 90% da acqua; esso contiene diversi tipi di sostanze: principalmente albumina e immunoglobuline, proteine della coagulazione ed enzimi del metabolismo, ormoni, molecole solubili quali nutrienti organici, prodotti di rifiuto, numerosi elettroliti e gas respiratori. Il restante volume è costituito da piastrine (< 1%), leucociti (circa 1%) ed eritrociti (45%).

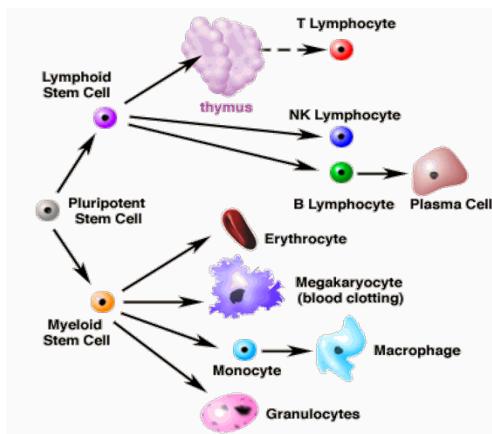
### 3.7.1. Cellule del sangue

Con il termine **ematopoiesi** si intende il complesso processo di produzione di tutte le cellule del sangue all'interno del midollo osseo. Alla nascita, tutto il midollo presente nell'organismo appare rosso ed è adibito alla produzione delle cellule del sangue; con il tempo, gran parte del midollo cambia colore diventando giallo e

cessa di produrre le cellule del sangue. Questa transizione è reversibile in condizioni di malattia e di stress. In età adulta, il midollo che produce le cellule del sangue è localizzato nel tessuto osseo spongioso (vertebre, cranio, coste, ossa lunghe delle braccia e delle gambe). Tutte le cellule che circolano nel flusso sanguigno derivano da un solo tipo di cellule nel midollo osseo: le **cellule staminali emopoietiche pluripotenti** indicate con l'acronimo PHSCs. Con il termine "pluripotente" si intende la capacità delle cellule di replicarsi e differenziarsi in più classi. Tali cellule sono relativamente rare e si ritiene che rimangano inesauribili nell'arco della vita di ogni individuo, a meno di esposizione a radiazioni o di alcune malattie. Le PHSCs sono in grado di replicarsi producendo nuove PHSCs e di differenziarsi generando due nuovi tipi di cellule staminali:

**CELLULE STAMINALI LINFOIDI:** migrano verso il sistema linfatico (nodi linfatici, timo, milza) dove eventualmente producono linfociti (cellule bianche del sangue). Dalle linfoidi derivano 3 cellule fondamentali per la difesa immunitaria. Le cellule T sono adibite al sistema immunitario, le NK (natural killer) trovano e distruggono le malattie (meccanismo di riconoscimento e difesa).

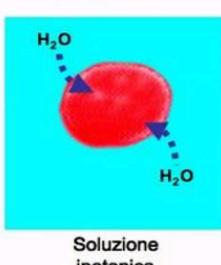
**CELLULE STAMINALI MIELOIDI:** restano nel midollo a produrre tutte le altre cellule: **eritrociti** (derivano da proeritroblasti), **piastrine** (o trombociti, derivano da megacarioblasti), **leucociti** (derivano da mieloblasti).



**ERITROCITI O GLOBULI ROSSI:** costituiscono la maggior parte della frazione corpuscolata del sangue (99% della popolazione cellulare) e sono trasportati per convezione. Sebbene siano chiamati cellule, in realtà sono frammenti di cellule prive di nucleo e mitocondri, e non possono né sintetizzare né proliferare l'emoglobina. La loro funzione principale è il trasporto dell'emoglobina. Gli eritrociti hanno una vita media di circa 120 giorni nel sangue. La loro forma a disco biconcavo, con un diametro di circa 7 µm e uno spessore di 2,2 µm, è ottimizzata per massimizzare l'area superficiale, facilitando così lo scambio di ossigeno e CO<sub>2</sub> per diffusione attraverso la pressione parziale. La produzione degli eritrociti è continuamente regolata in risposta alle necessità di ossigeno dell'organismo e può essere aumentata quando la richiesta cresce.

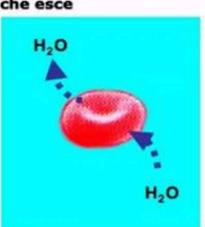
Gli eritrociti devono essere conservati in condizioni isotoniche per evitare alterazioni della loro forma dovute a processi osmotici. Le variazioni della forma degli eritrociti possono essere causate da cambiamenti nel pH e

**La cellula in una soluzione ipotonica (soluzione dei soluti minore di quella del citoplasma)** si rigonfia a causa dell'ingresso di acqua per osmosi



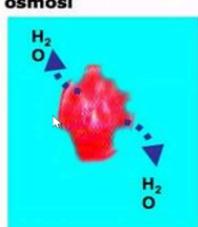
Soluzione ipotonica

**La cellula in una soluzione isotonica (soluzione dei soluti uguale a quella del citoplasma)** mantiene la sua forma, perché il flusso di acqua che entra è uguale a quello che esce



Soluzione isotonica

**La cellula messa in una soluzione ipertonica (soluzione dei soluti maggiore di quella del citoplasma)** si contrae per la perdita di acqua per osmosi



Soluzione ipertonica

nell'osmolarità, o da condizioni patologiche. In una soluzione ipertonica, la cellula perde acqua e si restringe, mentre in una soluzione ipotonica assorbe acqua e si gonfia, con il rischio di lisi, ovvero la rottura della cellula.

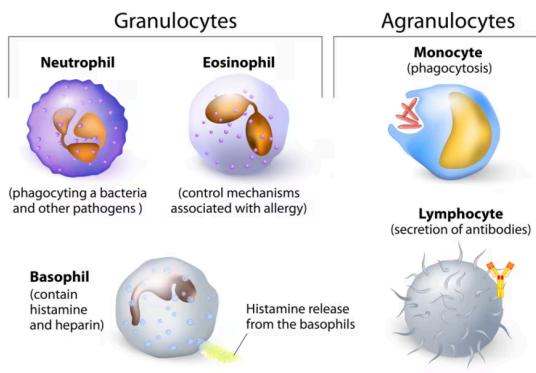
Osmosi: processo mediante il quale l'acqua si muove attraverso una membrana semi-permeabile per equilibrare la concentrazione di soluti. In soluzioni saline, se la concentrazione di sale è troppo alta, l'acqua lascia la cellula, facendola contrarre; al contrario, se la concentrazione di soluti è bassa, la cellula si gonfia.

L'**emoglobina** è la proteina responsabile del trasporto dell'ossigeno. È formata da 4 subunità e un gruppo eme contenente ferro, che lega oltre il 97% dell'ossigeno presente nell'organismo. Gli eritrociti trasportano l'emoglobina attraverso il flusso sanguigno fino ai capillari, dove avviene lo scambio di gas attraverso le pareti sottili. L'emoglobina è protetta da un doppio strato fosfolipidico, che previene la diffusione dell'ossigeno, dato che quest'ultimo è poco solubile in acqua e verrebbe altrimenti escreto dai reni. Ogni eritrocita contiene oltre 280 milioni di molecole di emoglobina, permettendo di trasportare una quantità di ossigeno circa 70 volte superiore rispetto a quella che potrebbe essere trasportata dalla sola corrente sanguigna.

Sickle-cell disease (SCD) o anemia falciforme (drepanocitosi): malattia ereditaria che riguarda l'emoglobina. Si forma un precipitato di emoglobina in sali rigidi a forma di falce che può deformare l'eritrocita e che rende i globuli rossi rigidi; dunque, l'eritrocita perde la capacità di flessibilità e non attraversa i vasi di diametri piccoli.

Decellularizzazione dei tessuti: uno dei metodi utilizzato per decellularizzare i tessuti è un processo ciclico di rigonfiamento-raggrinzimento delle cellule, che in questo modo muoiono e possono essere rimosse. Si parla di shock osmotico dovuto all'alternarsi di queste fasi tra loro opposte. La flessibilità degli eritrociti è fondamentale per la loro funzione; se non fossero così deformabili, non sarebbero in grado di transitare attraverso i capillari più piccoli, così arrestando il flusso sanguigno e provocando condizioni di ipossia nei tessuti. Può attraversare capillari piccolissimi.

**LEUCOCITI O GLOBULI BIANCHI:** sono cellule dotate di nucleo e di mitocondri; non essendo pigmentati sono difficili da vedere al microscopio e la loro evidenziazione è ottenuta per mezzo di coloranti specifici. Esistono 5 diverse classi di leucociti: neutrofili, eosinofili, basofili, monociti e linfociti.



**Neutrofili e monociti**, che diventano macrofagi, hanno un ruolo fondamentale nell'evento fisiologico dell'infiammazione, processo che segna l'inizio della guarigione di una ferita. Hanno il compito di ripulire il letto della ferita, rimuovendo ciò che non è necessario (residui cellulari e della matrice danneggiata) e che potrebbe ostacolare l'integrità. L'obiettivo è la restitutio ad integrum.

I **leucociti**, contrariamente ai globuli rossi, che non sono in grado di muoversi da soli; si muovono con movimenti ameboidi ed hanno funzioni di degradazione e di smaltimento delle cellule morte e dei frammenti cellulari e della ECM derivanti

dalla degradazione dei tessuti il cui accumulo potrebbe creare problemi. La funzione più importante e caratteristica dei leucociti è quella legata alla difesa dell'organismo dagli attacchi provenienti dall'esterno; l'attacco infettivo stimola infatti il rilascio nella corrente sanguigna di un grande numero di leucociti che, in condizioni normali, sono invece tenuti di riserva.

**PIASTRINE (TROMBOCITI):** sono frammenti cellulari anche loro. Le piastrine rappresentano gli elementi corpuscolari più piccoli, sono prive di nucleo e sono capaci di movimenti ameboidi; il loro numero per millimetro cubo di sangue è compreso tra 130.000 e 360.000. Esse sono costituite da piccoli frammenti di citoplasma avvolti da membrana e derivano dalla frammentazione di grandi cellule, denominate megacariociti, presenti nel midollo osseo. Le piastrine svolgono un importante ruolo nel processo di coagulazione del sangue: i pazienti che ne sono carenti rischiano gravissime emorragie. Le piastrine costituiscono la maggior parte della massa del coagulo e rilasciano la serotonina che stimola la costrizione dei vasi sanguigni riducendo l'emorragia.

**Attenzione:** i dispositivi protesici a contatto diretto con il sangue, oltre al non danneggiare gli eritrociti; non devono indurre la coagulazione perché, se si forma il coagulo potrebbe intaccare il funzionamento della protesi, inducendo un trombo, tappando così i vasi più piccoli e provocando un'ischemia.

**Coagulo vs trombo:** un **coagulo** è una massa solida di sangue che si forma in risposta a una ferita per fermare il sanguinamento, ed è temporaneo. Un **trombo** (potenzialmente pericoloso, non fisiologico), invece, è una massa di sangue che si forma all'interno di un vaso sanguigno senza una causa esterna, come una lesione, a contatto con un materiale esterno (es. valvola cardiaca artificiale) e può causare ostruzioni circolatorie.

Le piastrine non hanno nucleo e quindi non possono proliferare; hanno un' emivita di circa 8-10 giorni e una volta inattive vengono rimosse dai macrofagi della milza. Le piastrine umane contengono dei granuli arrotondati che, a loro volta, contengono diversi composti chimici, importanti nel processo di coagulazione, come la serotonina. Questi punti neri vengono detti **granuli** e quando vengono rilasciate le sostanze chimiche si parla di **degranulazione**. Le piastrine non aderiscono al tessuto endoteliale di rivestimento dei vasi sani, ma aderiscono invece al tessuto connettivo che viene esposto in vasi danneggiati (così come alla superficie di biomateriali sintetici). Per effetto dell'adesione, si attivano e comandano la fase iniziale della coagulazione. Poiché l'unico tessuto non trombogenico è l'endotelio sano, ogni altra superficie, invece, è potenzialmente trombogenica per il fatto che le piastrine possono attaccarsi su essi.

Il collagene è una molecola trombogenica, la piastrina scorre nel vaso e rimbalza sulle pareti endoteliali, ma appena la piastrina percepisce una discontinuità sulla superficie endoteliale e recepisce la presenza della

sequenza RGD nel collagene, un tessuto sub-endoteliale, vi aderisce. Le piastrine si aggregano per formare un tappo nella parte di endotelio lesionato (il vaso non è necessariamente leso completamente, non deve per forza uscire sangue!). Tuttavia, il tappo di piastrine non è sufficiente, segue una cascata che comporta la formazione di una fibrina.

### 3.7.2. Funzioni del sangue

Le funzioni del sangue sono numerose e complesse e coinvolgono non solo gli elementi corpuscolari, ma anche le numerose sostanze disiolte nel plasma che riflettono le attività metaboliche dei tessuti collegati tra loro attraverso la circolazione sanguigna.

Le principali funzioni del sangue sono:

- **trasporto di O<sub>2</sub> verso i tessuti e rimozione di CO<sub>2</sub>.** In una prima fase, l'ossigeno viene trasportato dagli alveoli polmonari alla periferia per **meccanismo convettivo**. Dalla periferia in poi (dove i vasi diventano molto sottili, dimensioni dell'ordine dei micron) si innesca il **meccanismo diffusivo** (differenza di concentrazione tra le cellule e il sangue). Anche la CO<sub>2</sub> si muove per effetti della diffusione e poi per convezione nei polmoni;
- **assunzione e trasporto di nutrienti** processati nell'intestino e nel fegato;
- **trasporto di ormoni** prodotti dalle ghiandole di secrezione interna alle cellule bersaglio;
- **regolazione** di temperatura, pH, elettroliti, glucosio, colesterolo;
- **mantenimento del volume** del fluido vascolare;
- **difesa dell'organismo** dalle infezioni e contenimento della perdita di sangue in seguito a ferite;
- **trasporto dei prodotti di rifiuto** non volatili verso i reni.

### 3.7.3. L'emostasi

L'**emostasi** è un processo fisiologico che viene attivato quando un vaso sanguigno si rompe, per arrestare la perdita di sangue e ristabilire l'integrità del vaso. La rottura del rivestimento endoteliale espone il collagene del tessuto subendoteliale, che entra in contatto con il sangue, tramite le code RGD, avviando una serie di meccanismi fisiologici:

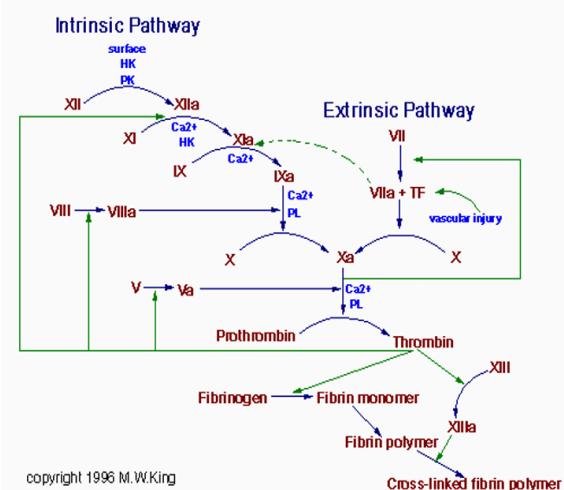
1. **vasocostrizione:** i vasi sanguigni dotati di muscolo si restringono, riducendo il flusso sanguigno nell'area danneggiata (responsabili anche della vasodilatazione);
2. **formazione del tappo piastrinico:** le piastrine aderiscono alla superficie danneggiata, legandosi al collagene esposto tramite i recettori cellulari (come le integrine). Si aggregano tra loro, formando un tappo piastrinico. Tramite un processo chiamato **spreading**, le piastrine si appiattiscono e mascherano il subendotelio, mentre contemporaneamente inviano segnali per attirare altre piastrine, che si aggregano ulteriormente;
3. **attivazione della cascata coagulativa (coagulazione):** in seguito all'aggregazione piastrinica, viene attivato un complesso sistema proteico che porta alla formazione di **fibrina**, una rete proteica insolubile che stabilizza il tappo piastrinico e blocca la fuoriuscita di sangue. La cascata coagulativa è una serie di reazioni proteolitiche in cui enzimi specifici, inizialmente in forma inattiva (**zimogeni**), vengono attivati sequenzialmente tramite la modifica della loro conformazione ad opera di enzimi proteolitici.

#### 3.7.3.1. La coagulazione

Esistono due vie principali attraverso le quali si attiva la coagulazione:

**VIA INTRINSECA:** si attiva quando il sangue entra in contatto con superfici non endoteliali (ad esempio, una superficie protesica) o sub-endoteliali (ad esempio, il collagene esposto dalla ferita). Si apre con il fattore XII che, in contatto con la superficie danneggiata, si attiva diventando XIIa, allora converte il fattore XI in XIa, che in sequenza attiva il fattore IX in IXa e poi X in Xa. La via intrinseca è seguita anche nel caso in cui il collagene, a seguito di una ferita, incontri il plasma sanguigno. Ma come fa il fattore XII ad attivarsi per il contatto con la superficie? Non è proteolitico né catalitico, ma alla vista di una superficie non endoteliale acquisisce una funzionalità. Si lega alla superficie (adsorbito) con cui ha una certa affinità e per una questione di equilibrio energetico, stabilisce interazioni con la superficie che determinano una trasformazione conformazionale e si apre tramite un-folding, acquisendo una **funzionalità biochimica** (attivazione per contatto).

**VIA ESTRINSECA:** si attiva in seguito a un danno tissutale (o, in generale, dalla non continuità dell'endotelio). Il fattore VII si attiva e, a sua volta, attiva direttamente il fattore X, avviando la cascata coagulativa.



Le due vie, pur seguendo percorsi distinti, si incontrano nell'attivazione del fattore X in Xa. Questo fattore attiva la trombina, che è l'enzima centrale della coagulazione. La **trombina** svolge un ruolo cruciale nel processo di coagulazione, convertendo il **fibrinogeno** (proteina solubile nel plasma) in **fibrina** (una proteina insolubile che forma una rete che stabilizza il coagulo).

Il fibrinogeno, dimero, viene rotto in frammenti che polimerizzano spontaneamente fino a dare un gel insolubile denominato fibrina.

La fibrina, insieme alle piastrine, forma il coagulo che arresta la perdita di sangue, imbrigliando il tappo piastrinico e tutto quello che passa per il vaso, anche eritrociti.

Il processo di **fibrinolisi** avviene dopo la formazione del coagulo. In questa fase, il **plasminogeno** viene attivato in

**plasmina**, un enzima che dissolve il coagulo di fibrina, permettendo il riassorbimento e la rimozione del coagulo una volta che la ferita è guarita. Tutte queste reazioni richiedono la presenza dello **ione Calcio (Ca<sup>++</sup>)**.

La cascata coagulativa è un processo complesso, dotato di più **punti di controllo** che ne regolano l'attivazione. Questo permette di evitare una coagulazione incontrollata o indesiderata. La formazione di coaguli indesiderati, infatti, potrebbero causare **trombosi**. Il **tromboembolismo** è una condizione in cui un **trombo** (coagulo di sangue) si stacca da una parte del corpo e viaggia attraverso il flusso sanguigno, bloccando un vaso sanguigno in un'altra zona, come nei polmoni (embolia polmonare) o nel cervello (ictus ischemico). Può portare a gravi complicazioni come danni agli organi, insufficienza respiratoria o ictus. Inoltre, la coagulazione è confinata al sito della lesione grazie alla presenza di **fosfolipidi associati alle piastrine**, che catalizzano le reazioni della cascata solo in prossimità delle piastrine stesse. Il **fattore XII** si attiva in modo non catalitico attraverso il contatto con superfici non endoteliali, come il collagene esposto dalla ferita. Questo fattore si lega a tali superfici, acquisendo funzionalità biochimiche e innescando la cascata coagulativa.

Ictus ischemico vs emorragico: l'**ictus ischemico** è causato da un blocco di un'arteria che impedisce il flusso sanguigno al cervello. L'**ictus emorragico**, invece, è dovuto alla rottura di un vaso sanguigno, che provoca sanguinamento nel cervello.

Un aspetto fondamentale da ricordare è che tutti questi meccanismi sono attivi continuamente nell'organismo in condizioni normali, cosicché la normale fluidità del sangue può essere considerata come l'equilibrio che si raggiunge fra la naturale tendenza del sangue a coagulare da una parte e, dall'altra, dell'attività dei meccanismi anticoagulanti e fibrinolitici che vi si oppongono. Il controllo della coagulazione avviene grazie a meccanismi che oppongono resistenza e ne prevengono l'attivazione in aree non necessarie. Questi meccanismi includono:

- **anticoagulanti naturali** come **antitrombina III, proteina C e proteina S**, che inibiscono l'attività di vari fattori della coagulazione. L'eparina, ad esempio, è una molecola (GAG) con attività anticoagulante naturale: si lega naturalmente all'antitrombina III, che a seguito del legame con l'eparina stessa cambia conformazione esponendo il suo sito attivo, incrementando l'attività dell'antitrombina a cui si lega;
- **plasmina**, che dissolve il coagulo formato dalla fibrina, completando il processo di fibrinolisi;
- **"auto-wash-out" del sangue**, processo naturale in cui viene "ripulito" o "sgombrato" da sostanze in eccesso, tossine o impurità, tramite i meccanismi fisiologici del corpo, come il flusso sanguigno, la funzione renale, e la funzione epatica; impedisce la formazione di coaguli;
- **farmaci antiaggreganti** (ad esempio, **aspirina** o farmaci antinfiammatori non steroidei) inibiscono la fase di aggregazione piastrinica, prevenendo la formazione del tappo piastrinico ≠ i **farmaci anticoagulanti** (come il **coumadin**) agiscono sui fattori della coagulazione, bloccando alcune fasi del processo e prevenendo l'eccessiva coagulazione, ma il loro abuso può provocare emorragie.

### 3.7.3.2. I fattori della coagulazione

I **fattori della coagulazione** sono proteine prodotte in gran parte dal fegato e circolano nel sangue in forma di **zimogeni**. Alcuni di questi richiedono la presenza di **vitamina K** per la loro attivazione. Durante la cascata coagulativa, vengono attivati uno dopo l'altro. I fattori della coagulazione agiscono in sequenza: un fattore

attivato attiva il successivo, portando all'amplificazione della risposta. Alla fine della cascata, si forma una grande quantità di fibrina, che stabilizza il coagulo.

NUMBER AND/OR NAME	FUNCTION
I (fibrinogen)	Forms clot (fibrin)
II (prothrombin)	Its active form (IIa) activates I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C, platelets
III Tissue factor	Co-factor of VIIa (formerly known as factor III)
IV Calcium	Required for coagulation factors to bind to phospholipid (formerly known as factor IV)
V (proaccelerin, labile factor)	Co-factor of X with which it forms the prothrombinase complex
VI	Unassigned – old name of Factor Va
VII (stable factor, proconvertin)	Activates IX, X
VIII (Antihemophilic factor A)	Co-factor of IX with which it forms the tenase complex
IX (Antihemophilic factor B or Christmas factor)	Activates X: forms tenase complex with factor VIII
X (Stuart-Prower factor)	Activates II: forms prothrombinase complex with factor V
XI (plasma thromboplastin antecedent)	Activates IX
XII (Hageman factor)	Activates factor XI, VII and prekallikrein
XIII (fibrin-stabilizing factor)	Crosslinks fibrin
von Willebrand factor	Binds to VIII, mediates platelet adhesion
prekallikrein (Fletcher factor)	Activates XII and prekallikrein; cleaves HMWK
high-molecular-weight kininogen (HMWK) (Fitzgerald factor)	Supports reciprocal activation of XII, XI, and prekallikrein
fibronectin	Mediates cell adhesion
antithrombin III	Inhibits IIa, Xa, and other proteases
heparin cofactor II	Inhibits IIa, cofactor for heparin and dermatan sulfate ("minor antithrombin")
protein C	Inactivates Va and VIIIa
protein S	Cofactor for activated protein C (APC, inactive when bound to C4b binding protein)

Il **fibrinogeno (fattore I)** è una glicoproteina costituita da tre coppie di catene peptidiche unite da ponti disolfuro per formare una molecola composta da due metà simmetriche. La **trombina** scinde con rapidità soltanto 4 dei circa 300 legami arginina-glicina trasformando il fibrinogeno in fibrina. Il fibrinogeno piastrinico rappresenta fino al 15% delle proteine totali dei trombociti, che rilasciano sostanze attraverso la rottura dei grani (degranulazione).

Il **fattore II (protrombina)** e i fattori **VII, IX e X** rappresentano le 4 proteine della coagulazione che richiedono la vitamina K per la loro completa biosintesi. La protrombina umana è formata da 579 aminoacidi ed è una catena polipeptidica singola che contiene dal 10 al 15% di carboidrati disposti in tre catene laterali. La protrombina viene convertita in trombina in seguito all'idrolisi di alcuni legami peptidici operati dal fattore Xa e dalla trombina stessa e la velocità di questi tagli è regolata dal fattore V.

Il **fattore III (fattore tessutale)**, contiene 236 residui amminoacidici e si trova associato alla membrana di numerose cellule, in particolar modo quelle del cervello, dei polmoni e della placenta. Esso funge da cofattore per il fattore VII o VIIa, con il quale forma un complesso catalitico in presenza di ioni calcio (aiuta la conformazione delle proteine, conseguente alla proteolisi).

Il **fattore IV** è rappresentato dagli **ioni Ca<sup>2+</sup>**. Il **fattore V** è molto simile al fattore VIII dal punto di vista sia strutturale che funzionale; infatti, entrambi fungono da cofattori essenziali per la proteasi serinica (enzima che utilizza un residuo di serina (un amminoacido) nel suo sito attivo per scindere legami peptidici in altre proteine), rispettivamente per il fattore Xa e per IXa. Il **fattore VII** è una glicoproteina circolante nel plasma in forma di

singola catena di 406 aminoacidi. L'attivazione in presenza di fattore tessutale, fosfolipidi e calcio genera una molecola composta da due catene con spiccata attività serino-proteasica.

**Il fattore VIII e il fattore di von Willebrand (vWF)**, sono stati per lungo tempo ritenuti la stessa molecola, o comunque strettamente correlati in una maniera complessa e sconosciuta. Studi genetici hanno invece dimostrato che si tratta di due proteine diverse, strettamente associate tra loro nel plasma. Il fattore VIII contiene 2332 aminoacidi (lunghissimo) organizzati in una singola catena e possiede una minima attività coagulante (attivato dalla trombina e stabilizzato dagli ioni calcio), che però viene notevolmente aumentata dalla presenza di tracce di trombina o di fattore Xa. Ad oggi, sappiamo che il vWF è responsabile solamente dell'adesione piastrinica e circola nel plasma sotto forma di una serie di polimeri che sono costituiti interamente da una singola unità fondamentale. Questo fattore viene adsorbito in superficie, si attiva e media l'ulteriore adesione delle piastrine. Attenzione: almeno due sono le tecniche di adesione di piastrine. Entrambi i tipi di interazione sono di importanza vitale nel mantenere il corretto equilibrio tra sangue fluido e sangue coagulato:

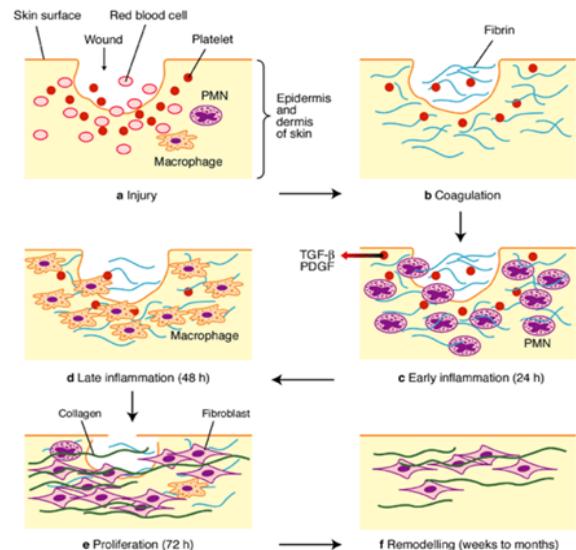
1. il vWF media la fase iniziale dell'adesione delle piastrine con il sub endotelio dei vasi sanguigni che hanno subito lesioni;
2. adesione tra piastrina e piastrina.

**Il fattore IX** per essere attivato necessita della partecipazione del fattore VIII, il quale opera su di esso un taglio proteolitico specifico. Il **fattore X** ha il compito di attivare altri fattori della coagulazione, quali la protrombina che viene quindi convertita in trombina e il fattore V, inoltre ha la funzione di aumentare notevolmente l'azione coagulante del fattore VIII. Il **fattore XI** è una glicoproteina formata da due subunità unite tra di loro da ponti disolfuro. L'attivazione del fattore XI comporta la rottura di legami all'interno di ciascuna subunità, con formazione di un tetramero comprendente due catene leggere e due pesanti (attivazioni per contatto o per tagli proteolitici). Il **fattore XII**, glicoproteina zimogeno di serina-proteasi, richiede per l'attivazione superfici con cariche negative, quali ad esempio vetro, collagene e acidi grassi. Il **fattore XIII** si trova in due forme: quella libera nel plasma, costituita da un tetramero con due catene "a" e due catene "b" (ricche di carboidrati) e la forma presente nelle piastrine, che ha un peso molecolare pari a circa la metà della forma libera e presenta solo due catene a. Il **fattore XIII** viene attivato da un taglio Ca++-dipendente operato dalla trombina, che comporta il rilascio di un peptide di 37 aminoacidi.

### 3.8. L' INFAMMAZIONE (CENNI)

L'**infiammazione** è una reazione fisiologica alla presenza di un materiale estraneo o ad una ferita, può essere:

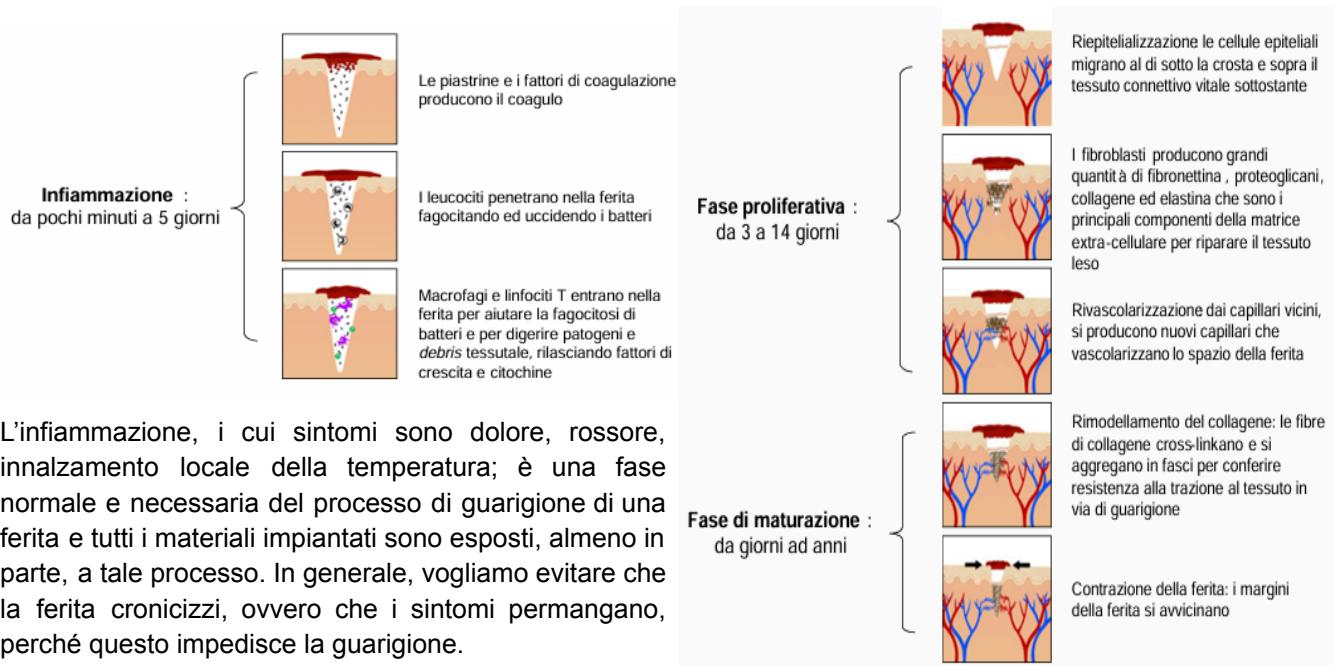
- **acuta:** permette restitutio ad integrum, cioè l'organismo può tornare all'integrità/funzionalità del tessuto. Si genera molto rapidamente e altrettanto rapidamente scompare;
- **cronica:** impedisce all'organismo di recuperare le condizioni precedenti la ferita. Questo tipo di infiammazione, per effetto del continuo rilascio di frammenti di origine protesica; compromette lo stile di vita del paziente e l'efficienza della protesi. I sintomi dell'infiammazione includono arrossamento, gonfiore, riscaldamento locale, dolore e, in generale, comportano una funzione lesa della protesi.



La prima cosa che accade in caso di lesione, con conseguente fuoriuscita di sangue; è la coagulazione, in quanto si vuole limitare l'emorragia. Localmente intervengono piastrine e globuli rossi per formare il coagulo, e anche cellule che hanno il compito di iniziare la seconda parte della guarigione. Essenzialmente, l'infiammazione ha il compito di togliere i calcinacci dell'intervento. Le cellule sono macrofagi tessutali, che derivano da monociti e vivono in periferia per poter agire prontamente eliminando tutto ciò che potrebbe essere pericoloso, come i patogeni. I fibroblasti sono fondamentali perché secernono e dispongono nello spazio tutti i componenti di ECM. Infine, il reclutamento di cellule con formazione di network collagenico guida il rimodellamento. Prima l'organismo chiude la valla, e poi con calma rimodella il tessuto cutaneo.

Il secondo stadio del processo di guarigione della ferita, che ha come scopo il ritorno alla integrità tissutale; è rappresentato dall'infiammazione. Molte cellule che derivano dal processo di emopoiesi sono coinvolte nell'infiammazione con il compito di:

- rimozione del debris cellulare e tessutale dal sito danneggiato tramite cellule con capacità di fagocitosi;
- distruzione del materiale estraneo, di batteri e di microrganismi potenzialmente patogeni presenti nella ferita. Talvolta, nel tentativo di rimuovere ciò che potrebbe diventare pericoloso, le cellule attaccano anche la protesi. L'ambiente della lesione nella fase di infiammazione è certamente dinamico, contiene molti tipi cellulari e diventa talvolta aggressivo nei confronti della protesi stessa, degradandola. Per cui un impianto metallico in queste condizioni (presenza di sostanze ossidanti) può essere esposto a corrosione, con rilascio di ioni metallici e degradazione.
- secrezione di sostanze chimiche che attraggono nuove cellule verso la zona ferita per la generazione di nuovo tessuto quanto più possibile simile a quello iniziale.



L'infiammazione, i cui sintomi sono dolore, rosore, innalzamento locale della temperatura; è una fase normale e necessaria del processo di guarigione di una ferita e tutti i materiali impiantati sono esposti, almeno in parte, a tale processo. In generale, vogliamo evitare che la ferita cronicizzi, ovvero che i sintomi permangano, perché questo impedisce la guarigione.

### 3.8.1. Il processo di fagocitosi

Le cellule immunitarie riconoscono il batterio grazie alle **proteine del complemento**, come la **C3b**, che si legano a specifiche molecole sulla sua superficie segnalandolo come una minaccia. Questo facilita il reclutamento dei macrofagi, che riconoscono e si legano al patogeno tramite recettori specifici. Il batterio viene quindi inglobato nel fagosoma (vacuolo del macrofago) attraverso la fagocitosi. All'interno del fagosoma, si fondono i lisosomi, rilasciando enzimi digestivi che degradano il patogeno nel fagolisosoma. Le sue componenti vengono poi smaltite attraverso l'esocitosi.

Come fanno i macrofagi ad arrivare al sito della ferita e come fanno le cellule dell'organismo ad orientarsi? Il meccanismo chemiotattico neutrofilo è un movimento cellulare in risposta a stimoli chimici, che può essere di avvicinamento o allontanamento. Le cellule si muovono lungo un gradiente di concentrazione di un segnale chimico, detto chemoattraente. Alcune sostanze attirano le cellule, mentre altre le respingono. Il movimento chemiotattico può coinvolgere cellule circolanti, come i globuli bianchi. Può anche coinvolgere organismi unicellulari, come i batteri mobili, le alghe e i protozoi.

## CAPITOLO 4: BIOMATERIALI METALLICI

### 4.1. PROPRIETA' DEI MATERIALI METALLICI E LORO UTILIZZO COME BIOMATERIALI

I metalli sono solidi cristallini caratterizzati generalmente da celle elementari cubiche a corpo centrale, cubiche a facce centrate ed esagonali compatte. Ogni atomo mette a disposizione di tutto il cristallo i propri elettroni di valenza che formano una **nube elettronica mobile**: si genera così un **legame forte non direzionale**. Questa nube elettronica è alla base di proprietà distinctive come l'elevata conducibilità termica ed elettrica.

Meccanicamente, i metalli mostrano comportamento elasto-plastico: hanno un alto modulo elastico e un carico di snervamento elevato, senza viscoelasticità. La resistenza a fatica dipende solo dal numero di cicli di carico e non dalla loro frequenza (es. non dipende da quanto veloce cammino, ma quanto cammino). Inoltre, sono duttili: superato il limite elastico, si deformano plasticamente senza rompersi, consentendo spesso l'uso del componente fino alla sostituzione, evitando rotture improvvise.

Per le loro caratteristiche, i materiali metallici risultano particolarmente adatti alla costruzione di strutture capaci di sopportare carichi senza il rischio di grandi deformazioni elastiche e di deformazioni plastiche permanenti.

Usura vs fatica: l'**usura** è intesa come ablazione, effetto di scorrimento di superfici uno sull'altra. La **fatica**, invece, è associata a ciclicità del carico in presenza di difetti. I difetti vengono amplificati dal carico fino alla rottura precoce (failure). In presenza di fatica la rottura avviene prima di quella teorica a prova statica.

I metalli sono usati per applicazioni che vanno dalla costruzione di componenti di apparecchiature ad intere protesi. In particolare, sono utilizzati nella fabbricazione di strumenti chirurgici, protesi ortopediche e dentali, mezzi di osteosintesi. I mezzi di osteosintesi permettono la stabilizzazione del segmento osseo fratturato e quindi una rapida guarigione, precoce mobilitazione e ripristino della piena funzionalità, fondamentale per gli arti inferiori. Con i materiali metallici è possibile costruire protesi di piccola sezione capaci di sopportare carichi elevati con cicli di lavoro, permettendo così la sostituzione di tessuti duri, come ossa e denti. I metalli sono facilmente sterilizzabili ed alcuni elementi, come titanio e cromo, sono in grado di dare **passivazione**, ovvero di andare incontro ad un processo chimico che riduce la reattività di un materiale, creando uno strato protettivo sulla sua superficie, che protegge il materiale dalla corrosione o dall'ossidazione. Il TiO<sub>2</sub> (ossido di titanio) ne è un esempio per quanto riguarda le protesi di arti.

Il primo metallo sviluppato specificamente per uso umano è stato il cosiddetto **Sherman Vanadium Steel**, adoperato per fabbricare placche e viti utilizzate nel caso di fratture ossee, per osteosintesi. Altri metalli sono: ferro (in acciai inox, resi inossidabili dal cromo), cromo, cobalto, nichel, titanio, tantalio, molibdeno, tungsteno. La biocompatibilità dei metalli è legata alla loro capacità di resistere all'aggressione da parte di fluidi biologici che, come è noto, possiedono un elevato potere corrosivo. La corrosione è un problema che riguarda in modo particolare gli impianti protesici permanenti. In genere durante questa reazione avviene il rilascio di ioni metallici con due possibili conseguenze:

- **perdita di funzionalità dell'impianto**, dovuta al peggioramento delle proprietà meccaniche;
- **contaminazione** sia dei tessuti circostanti che dell'intero organismo, con ioni metallici spesso tossici, con danno anche grave per la salute del paziente.

La corrosione dei dispositivi metallici può essere evitata, o comunque limitata, impiegando opportune tecnologie di fabbricazione, soprattutto nella fase di finitura della superficie: è così possibile ottenere impianti metallici dotati di ottima biocompatibilità e di elevata affidabilità nel tempo. Le particelle metalliche sono necessarie nell'organismo in piccole quantità. Tuttavia, oltre un certo punto la presenza di queste nella zona periferica dell'impianto comporta la **metallosi**, un'infiammazione cronica.

### 4.2. LE LEGHE

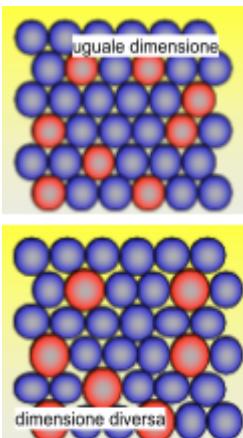
Con il termine **lega** ci si riferisce ad una miscela mono o polifasica di due o più elementi, di cui almeno uno, il principale, è metallico ed è chiamato **metallo base**. Ad esempio, in alcune leghe metalliche è presente anche il carbonio, che non è un metallo. Non c'è un rapporto stechiometrico specifico perché la composizione può variare ampiamente grazie al legame metallico che permette di combinare i diversi elementi secondo rapporti differenti. Per le leghe esistono, tuttavia, delle combinazioni preferenziali tra i diversi elementi caratterizzate da una maggiore stabilità. Le leghe possono essere ottenute tramite due processi diversi:

- **fusione** degli elementi costitutivi con successivo raffreddamento e cristallizzazione del fuso: le polveri vengono fuse in stampi che, quando solidificano, diventano leghe. Tale metodo permette di mescolare facilmente gli elementi;

- **sinterizzazione:** gli elementi costitutivi sotto forma di polveri vengono miscelati e sottoposti ad una forte pressione ad alta temperatura. Il metodo sfrutta l'elevata temperatura senza arrivare alla fusione e l'elevata pressione. Questo processo viene utilizzato nel caso di elementi costitutivi caratterizzati da temperature di fusione elevate.

In generale, le proprietà delle leghe dipendono dalla natura degli elementi costituenti, dall'energia di legame tra i diversi atomi, dal tipo di cella elementare e dal reticolo geometricamente definito e dalla temperatura. Le proprietà delle leghe in funzione della temperatura e della composizione sono descritte dai diagrammi di stato o di fase. Le **fasi** sono le diverse porzioni di un materiale che risultano omogenee, sia dal punto di vista strutturale, che della composizione chimica. Nel caso di una lega, le fasi, dette anche **composti intermedi**; sono soluzioni solide caratterizzate da strutture reticolari diverse da quelle dei componenti puri. In una lega di più fasi coesistono strutture reticolari differenti. Le molecole organizzano in modo diverso nello spazio i reticolati diversi. Ciascuna fase si distingue dalle altre presenti per la diversità della struttura cristallina e/o della composizione chimica. Una **lega monofasica** è costituita da un'unica soluzione solida (**omogenea**), mentre una **lega polifasica** è costituita da un miscuglio di soluzioni solide (**eterogenea**). Molte leghe sono polifasiche e ciò comporta particolari proprietà fisiche e particolari comportamenti nel passaggio di stato solido-liquido. Una **soluzione solida** si forma quando gli atomi di due o più elementi sono in grado di costruire un'unica fase e di occupare, in diverse proporzioni, i siti di un reticolo cristallino. Le soluzioni solide possono essere di due tipi:

**SOLUZIONE SOLIDA SOSTITUZIONALE:** nel cristallo, un certo numero di atomi del metallo base è sostituito da atomi di un diverso elemento, che ne occupano le posizioni reticolari. Il metallo base funge da solvente mentre gli elementi aggiunti fungono da soluto. Gli atomi del soluto in posizioni reticolari sostituiscono gli atomi del solvente nella loro posizione: se le dimensioni degli atomi sono diverse, nel tentativo di inserire gli atomi del nuovo elemento al posto di quelli del metallo base; si generano **tensioni reticolari** e **distorsioni**, quindi condizioni di minore stabilità. Distorsioni nella struttura reticolare, anche limitate, possono provocare inoltre delle sensibili modificazioni delle proprietà fisiche del metallo. In alcuni casi, la lega assume proprietà migliori di quelle del metallo preso come componente puro. La solubilità reciproca di due elementi può variare entro limiti molto ampi e dipende da dimensioni atomiche, dalla struttura elettronica esterna e dalla struttura cristallina allo stato puro dei due elementi e dalla differenza di elettronegatività dei due elementi. Alcuni elementi metallici sono stabili in tutte le proporzioni perché c'è compatibilità nel collocare nel reticolo il soluto negli atomi del solvente. È possibile far coesistere queste coppie in qualunque proporzione, ottenendo sempre un materiale stabile. Esempi di soluzioni solide sostituzionali sono i bronzi (leghe Cu/Sn) e gli ottoni (leghe Cu/Zn).



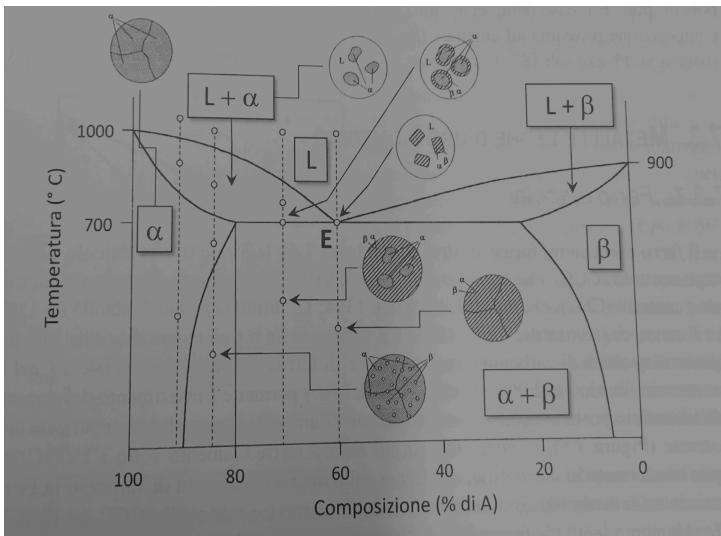
**SOLUZIONE SOLIDA INTERSTIZIALE:** gli atomi del solvente si trovano posizionati nello spazio secondo un loro reticolo, mentre il soluto viene incastrato negli interstizi formati. Devono essere quindi elementi molto piccoli. Gli atomi dell'elemento aggiuntivo si sistemano negli spazi tra atomi del metallo base o solvente (interstizi del reticolo); gli **alligati interstiziali** devono avere dimensioni atomiche ridotte. Essi sono pertanto elementi non metallici come H, B, N, C. Un esempio di soluzione solida interstiziale è costituito dalla soluzione di carbonio in Fe γ (austenite): in essa gli atomi di C occupano le posizioni interstiziali nel reticolo cubico a facce centrate secondo il quale sono disposti gli atomi di Fe.

#### 4.2.1. Diagrammi di stato: leghe binarie eutettiche

I diagrammi di stato o di fase riportano le condizioni di temperatura, di pressione e di composizione nelle quali due o più fasi diverse sono in equilibrio. In essi sono quindi rappresentate:

- tutte le fasi possibili per un dato sistema al variare di temperatura, pressione e composizione;
- le regioni di composizione e temperatura in cui ciascuna può esistere con proprietà costanti all'equilibrio.

Il numero di dimensioni di questi grafici dipende dal numero di elementi componenti la lega. Per le leghe di due elementi si hanno grafici bidimensionali di temperatura contro composizione. Per le leghe di tre o più elementi si hanno invece grafici di tre o più dimensioni. I diagrammi di fase più semplici sono quelli delle leghe binarie, costituite da due soli elementi. In figura è rappresentato l'esempio di un diagramma di fase di una lega binaria tra elementi completamente miscibili solo allo stato fuso, ma non a bassa temperatura.



### Analisi del grafico: il punto eutettico

Il metallo A puro fonde a 1000°C, mentre il B puro fonde a 900°C. Oltre al punto E, le regioni più importanti sono: L, α + L, α, β e β + L. La regione L è quella di esistenza del fuso: essa mostra che la lega esiste allo stato fuso a temperature inferiori a quelle di fusione dei due metalli componenti, con un limite posto a 700°C. Questa è la temperatura più bassa alla quale può esistere lo stato liquido, che è detta temperatura eutettica ed è caratteristica di una lega con una data composizione, chiamata **composizione eutettica**. La temperatura e la composizione eutettica individuano nel grafico il **punto eutettico (E)**. In questo punto il metallo si comporta come un metallo puro: non passa per le transizioni di coesistenza liquido/solido ed è quindi sottoposto ad un cambio di stato netto. Inoltre, in corrispondenza di questo punto si trovano tutte le fasi: solido α + β, tutto fuso (fasi indistinguibili), β + L, α + L. Spostandosi leggermente in alto rispetto al punto diventa tutto liquido. Leggermente a sinistra si trova, invece, solo solido α + β e α + L. A destra, α + β e β + L.

Le regioni α + L e β + L sono le regioni di esistenza di miscele di una fase liquida e una solida. La fase solida nella regione α + L è ricca di metallo A, mentre quella β + L è ricca di metallo B. Le regioni α e β sono le regioni di esistenza di fasi solide, ovvero di soluzioni ricche rispettivamente di metallo A e B. La regione α + β, infine, rappresenta sempre una regione di esistenza di una fase solida, che in questo caso è costituita da una lega polifasica contenente grani di soluto di entrambi i tipi.

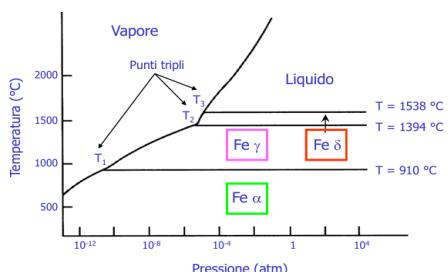
Nei sistemi binari, se la solubilità reciproca allo stato solido tra i componenti è limitata alle zone del diagramma di stato vicine agli elementi puri, come avviene, ad esempio, nel sistema eutettico Cu/Ag, le fasi risultanti sono chiamate **fasi intermedie**, o anche **fasi intermetalliche**; esse hanno generalmente struttura completamente diversa da quella dei componenti puri. Anche molte leghe binarie costituiscono dei sistemi eutettici e sono dette leghe eutettiche. Leghe di questo tipo, con composizione molto vicina a quella eutettica, possiedono una temperatura di fusione più bassa rispetto a quelle dei due componenti puri.

## 4.3. METALLI E LEGHE D'USO BIOMEDICO

### 4.3.1. Ferro e acciai

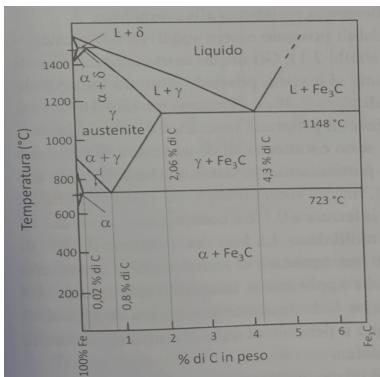
Il ferro esiste in tre forme allotropiche:

- la forma α (reticolo CCC): è stabile al di sotto di 910 °C e può tenere disciolte solo piccolissime quantità di carbonio (< 0,043%) con formazione di **ferrite-α**;
- la forma γ (reticolo CFC): è stabile tra 910 e 1394 °C e forma con il carbonio una soluzione solida interstiziale detta **austenite**. La cella cubica a facce centrate permette, infatti, l'inserimento del carbonio nell'interstizio posto al suo centro;
- la forma δ, stabile tra 1394 °C e il punto di fusione del ferro (1538 °C).



Il diagramma di stato pressione-temperatura del Ferro mostra che quando l'asse verticale che segna 1 bar, interseca l'asse orizzontale che segna 910°; si ha un punto di equilibrio tra i reticolati CCC e CFC. Il punto di equilibrio si trova sempre a una curva del grafico. Al punto detto **punto triplo** coesistono i reticolati CCC e CFC, ma anche vapore.

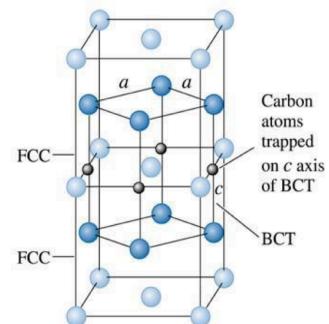
L'austenite con un rapido raffreddamento sotto i 150°C può essere trasformata in **martensite**, soluzione sovrassatura di carbonio in Ferro alfa. Un raffreddamento lento trasforma, invece, l'austenite in una miscela di Ferro alfa e carburo di ferro (o cementite), detta **perlite**. Tramite il controllo delle condizioni di raffreddamento è quindi possibile ottenere leghe di Ferro e Carbonio con strutture diverse e con proprietà fisico-chimiche ben determinate, dette **acciai al carbonio**.



La cementite è in realtà un composto "metastabile", che mostra la tendenza a decomporsi secondo la reazione:  $\text{Fe}_3\text{C} \rightarrow 3\text{Fe} + \text{C}$  per dare ferro e grafite. Il vero diagramma di equilibrio termodinamico è perciò il **diagramma ferro-grafite**. Tuttavia, la reazione di decomposizione procede in maniera estremamente lenta tale da non avere rilevanza pratica nelle normali condizioni ambientali. Seppure il diagramma ferro-grafite rappresenti il diagramma stabile da un punto di vista termodinamico, richiederebbe velocità di raffreddamento molto lente, lontane da quelle adottate nei comuni processi tecnologici. È per questo che si assume sempre come diagramma di riferimento il **diagramma ferro-cementite** (e a questo ci si riferisce quando si parla di diagramma ferro-carbonio).

**La martensite** è una forma allotropica metastabile dell'acciaio, sovrassatura di carbonio, nel reticolo del ferro  $\alpha$ . È una fase che non sussiste in equilibrio, ma può essere ottenuta mediante congelamento strutturale dell'austenite (detta anche  $\text{Fe} \gamma + \text{C}$ ) per brusco raffreddamento da temperature superiori a quella di austenitizzazione, variabile a seconda del contenuto in carbonio; compresa tra 727 °C e 912 °C, fino a temperatura ambiente. A T ambiente sarebbe stabile la struttura perlitica, un miscuglio di ferro alfa e cementite ( $\text{Fe}_3\text{C}$ ); il raffreddamento troppo rapido, però, fa sì che la massa metallica non riesca ad "arrangiarsi" nella struttura stabile non tensionata ferritica, ma che vada a ricalcare quella austenitica altamente tensionata. Le sue notevoli deformazioni reticolari, che ostacolano il movimento delle dislocazioni, sono causa dell'**indurimento**. La **perlite** è una struttura stabile. È costituita da un aggregato lamellare di ferrite e cementite, ottenuto dalla trasformazione diretta dell'austenite per raffreddamento al di sotto di 723 °C, sotto la quale l'austenite non è più stabile e tende a trasformarsi in una struttura stabile come la ferrite e/o la perlite. Struttura di maggiore equilibrio rispetto alla martensite. Pertanto, tramite il controllo delle condizioni di raffreddamento, è possibile ottenere leghe Fe-C con strutture diverse e con proprietà fisico-meccaniche ben determinate, dette acciai al carbonio. In generale, il ferro si presta bene alla formazione di leghe con il carbonio, classificate in base alla composizione:

- **ferro dolce**: il contenuto di carbonio è nullo o comunque così piccolo da non influire, se non in modo trascurabile, sulle caratteristiche meccaniche.
- **ghisa**: il contenuto di carbonio varia dal 2% fino al 4.5%. Le ghise sono caratterizzate (ad eccezione della ghisa bianca) dalla più o meno accentuata presenza di carbonio grafitico
- **acciaio**: il contenuto di carbonio varia da 0.02% fino a circa il 2%. E' malleabile e tenace. Gli **acciai inossidabili** sono acciai di particolare resistenza agli agenti chimici e atmosferici. Essi sono classificati in base alla loro microstruttura e possono essere: **acciai martensitici** (cromo tra 12-16%), buona resistenza alla corrosione e buone proprietà meccaniche; **acciai ferritici** (cromo tra 16-30%), stabili agli acidi; e **acciai austenitici** (cromo tra il 12-25% e nickel tra 8-20%), ottima resistenza alla corrosione e ottime proprietà meccaniche. Gli elementi di lega con gli acciai più importanti sono **nickel**, metallo potenzialmente tossico; **molibdeno**; **rame e cromo**. Il cromo è contenuto sempre in percentuali >10%. Il cromo è di per sé elemento reattivo, ma sia il metallo puro che le sue leghe subiscono **passivazione** con ottimi risultati di resistenza alla corrosione. Il cromo si passiva come il titanio, spontaneamente a contatto con l'O<sub>2</sub> atmosferico si trasforma in **ossido di cromo** che non è più un metallo ma un ceramico che alla superficie protegge dall'ossidazione l'interno metallico, diventando cos' un **isolante elettrico**. Il primo **acciaio inossidabile impiegato per uso biomedico** è stato il **18-8o** (tipo 302). Questo acciaio è più resistente alla corrosione di quello al vanadio, che non viene più usato per le protesi a causa della non adeguata resistenza alla corrosione. Successivamente è stato introdotto il **18-8S Mo**, denominato 316, contenente **molibdeno** che lo rende più resistente all'acqua salata. Negli anni '50 del 1900 è stato introdotto il **316L**, che contiene meno carbonio (0.03% invece di 0.08%) ed è ancora più resistente all'ambiente salino. Sia il 316 che il 316L sono acciai austenitici che non possono essere induriti a caldo, ma solo con lavorazioni a freddo. Non sono magnetici e presentano la maggiore resistenza alla corrosione. Tuttavia, anche il 316L, il più resistente, può subire corrosione all'interno del corpo in particolari situazioni di grande tensione e carenza di ossigeno, ma viene comunque usato per protesi ortopediche temporanee come piastre viti, chiodi e ferri chirurgici. Ad esempio, il chiodo omerale è realizzato in Acciaio Inox AISI 316 L, oppure il SEM (Stabilizzatore Esterno Modulare) è stato concepito per avere pochi elementi ad elevata modularità, in Acciaio AISI

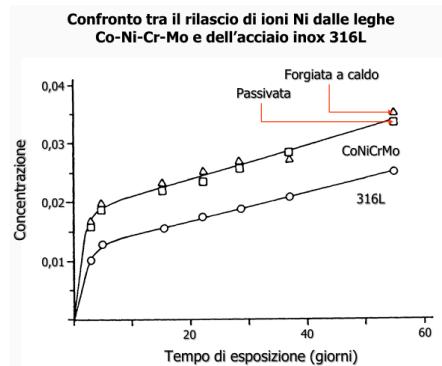


316L. Quest'ultimo è applicabile anche con semplici fili di Kirschner di piccole dimensioni (si interrompe la continuità della cute con possibile innesco di infusione che porterebbe ad una reazione di infiammazione ritardata nell'osso). In generale, un limite che accomuna gli acciai è quello dell'elevato peso e densità.

#### 4.3.2. Leghe a base di Cobalto

Esistono due tipi principali di leghe a base di cobalto: la lega **cobalto/cromo/molibdeno**, che viene generalmente lavorata con metodi di colata/fusione; e la lega **cobalto/nichel/cromo/molibdeno**, che viene generalmente lavorata per forgiatura (deformazione plastica a caldo). Queste leghe sono state usate per decenni per protesi dentali e, più recentemente, per protesi sottoposte a carichi elevati, come quelle del ginocchio e dell'anca. Queste leghe hanno prestazioni meccaniche molto elevate. Tuttavia, questo non è sempre vantaggioso a causa dello stress-shielding.

Sia la lega colabile-fondibile cobalto/cromo/molibdeno che la lega forgiabile (formata a caldo) cobalto/nichel/cromo/molibdeno mostrano eccellente resistenza alla corrosione e velocità di rilascio di ioni Ni praticamente uguale a quella degli acciai 316L, nonostante contengano una quantità di nickel tre volte maggiore. La velocità di rilascio di Ni è molto simile a quella degli acciai. La lega cobalto/cromo/molibdeno è particolarmente sensibile alla lavorazione a freddo che comporta **indurimento**: le normali procedure usate con gli altri metalli non possono essere impiegate, e si usa il metodo a cera persa. Tra le leghe cobalto/nichel/cromo molibdeno, quella che contiene circa il 35% sia di cobalto che di nickel è una delle più promettenti, in particolare a motivo della sua resistenza alla corrosione salina, anche sotto sforzo. La lavorazione a freddo ne aumenta poi la resistenza in modo considerevole. Però produrre dispositivi biomedici di strutture complesse è molto difficile. Tuttavia, ci sono notevoli difficoltà nel produrre con tecniche a freddo impianti di dimensioni notevoli, come gli steli delle protesi articolari dell'anca; di conseguenza, per questo tipo di protesi si deve ricorrere alla forgiatura a caldo.



Le superiori qualità di resistenza alla fatica delle leghe cobalto/nichel/cromo/molibdeno forgiate a caldo, rendono i materiali particolarmente adatti nelle applicazioni che richiedono lunga durata senza presentare

#### **Proprietà meccaniche delle leghe di cobalto utilizzate come biomateriali**

Proprietà	Co-Ni-Cr-Mo (F562)				
	Co-Cr-Mo (F75)	Co-Cr-W-Ni (F90)	Solubilizzato	Lavorato a freddo	Completamente temprato
Carico a rottura (MPa)	655	860	795-1000	1790	600
Carico di snervamento (MPa)	450	310	240-655	1585	276
Allungamento a rottura (%)	8	10	50,0	8,0	50
Strizione a rottura (%)	8	-	65,0	35,0	65
Carico ad usura (MPa)	310	-	-	-	340

fenomeni di frattura o fatica del metallo, come è proprio il caso dello stelo delle protesi d'anca. Questi vantaggi sono particolarmente significativi qualora sia necessario sostituire la protesi, poiché risulta molto difficile rimuovere frammenti del vecchio impianto che deve essere saldamente inserito in profondità nel canale midollare, quindi la protesi non si frattura, ma piuttosto si deforma.

Le leghe cobalto/nichel/cromo/molibdeno NON sono invece consigliate per le zone superficiali di contatto di protesi di giuntura, a causa dello scarso potere di scorrimento che questo materiale presenta sia in contatto con se stesso che con altri materiali. Da osservare che le proprietà di resistenza all'abrasione delle leghe cobalto/nichel/cromo/molibdeno sono simili a quelle delle leghe cobalto/cromo/molibdeno ottenute per fusione. Anche per le leghe del cobalto, l'aumento della resistenza è accompagnato da una diminuzione della duttilità. Possiamo trovare le leghe di cobalto nella parte femorale della protesi al ginocchio.

#### 4.3.3. Leghe dentali: le leghe al mercurio

Il **mercurio**, che è liquido a temperatura ambiente, può reagire con altri metalli (come argento e stagno), formando una massa plastica che indurisce progressivamente con il passare del tempo. Questo materiale è chiamato **amalgama** ed è una lega nella quale uno dei componenti è il mercurio. Le amalgame, in particolare l'amalgama d'argento, sono i materiali più largamente usati dai dentisti di tutto il mondo per il restauro dei denti posteriori, dato che possono essere facilmente "impaccati" nelle cavità dentali. Il materiale di partenza è una lega solida in forma particolata composta di almeno il 65% di argento e non più del 29% di stagno, 6% di rame, 2% di zinco e 3% di mercurio. Questa viene mescolata con del mercurio in un trituratore meccanico: il materiale che ne risulta viene pressato nella cavità dentale preparata in precedenza. Di solito

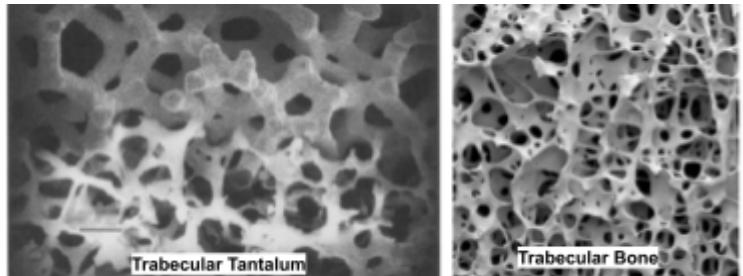


raggiunge un quarto della consistenza finale dopo un'ora e risulta completamente solidificata dopo un giorno. Tale lega attualmente non è così tanto usata. Alcuni vantaggi delle amalgame sono l'ottima sigillazione marginale; la facilità di utilizzo; la lunga durata; la lunga esperienza clinica ed il basso costo della riparazione. Alcuni difetti, invece, includono il colore, che non si mimetizza con il dente; la necessità di eseguire preparazioni di cavità ritentive ed in un certo senso "demolitive", dato che l'amalgama non possiede la capacità di legarsi alla struttura dentale ; e la potenziale **tossicità dovuta** alla presenza di mercurio.

Al giorno d'oggi, in realtà, questa tecnica non è più utilizzata. Al suo posto si utilizza, invece, **polimetilmacrilato** che viene solidificato e polimerizzato in situ tramite i raggi UHV.

#### 4.6. LEGHE AL TANTALIO

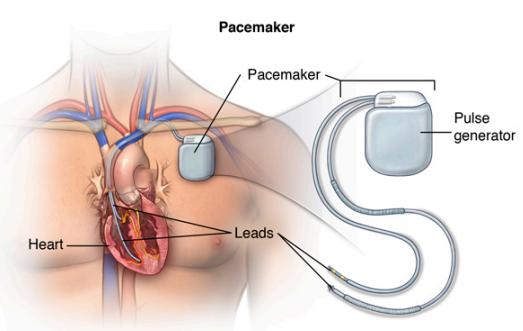
Il tantalio è stato molto studiato per protesi in campo animale ed ha dimostrato di possedere elevata biocompatibilità. Tuttavia, a causa delle scarse proprietà meccaniche e della elevata densità (16.6 g/cm<sup>3</sup>) ha trovato solo limitato impiego nella fabbricazione di fili di sutura utilizzati in chirurgia plastica ed in neurochirurgia. Può essere lavorato in forma di **metallo trabecolato** per cui lo si forgia in una struttura cellulosa ad alta porosità: è costituito da tantalio (98%) e da carbonio vetroso (2%). Si ottiene attraverso l'infiltrazione ed il successivo deposito dei vapori di gas tantalio su un reticolato di carbonio vetroso. Il "trabecular metal" è utilizzato nella produzione di componenti protesici poiché, in virtù della "porosità" ottimizzata, favorisce l'integrazione con il tessuto osseo, in quanto ha una struttura molto simile all'osso trabecolato. Si ritiene che possa favorire l'integrazione dell'osso poiché l'osso si infiltra superficialmente sulla protesi penetrando all'interno dei pori del tantalio.



Il tantalio è utilizzato come rivestimento superficiale, non come "core" della protesi. Alcuni impieghi prevedono l'uso per ricoprire i metal back di protesi all'anca. Oppure, per protesi per la colonna vertebrale o, ancora, per protesi di radice odontoiatrica. In tutti questi casi, l'ancoraggio della protesi all'osso è favorito perché l'osso cresce nella protesi grazie alla porosità. Tuttavia, la parte trabecolare non è sfillettata e potrebbe rendere più difficile l'impianto. Allo stesso tempo, la fase di rimozione è molto più complicata. In generale, per ridurre gli effetti dello stress-shielding, sarebbe ottimo avere un metallo che abbia diversi gradienti di porosità per rendere meno rigida la protesi. Metalli lavorati producendo un gradiente di porosità (più fitta all'interno, più aperta all'esterno) che genera un gradiente di proprietà meccaniche in modo tale che la differenza di rigidezza tra la parte interna della protesi e l'osso diminuisca.

#### 4.3.4. Platino

Il platino ed altri metalli nobili dello stesso gruppo presentano caratteristiche di eccezionale resistenza alla corrosione, ma proprietà meccaniche scadenti. Questi metalli, pertanto, vengono usati sotto forma di leghe per fabbricare elettrodi, sfruttando così la loro resistenza alla corrosione ed i bassi potenziali di soglia. Il Pacemaker, ad esempio, regola il battito in maniera continua; invece il defibrillatore interviene solo in caso di fibrillazioni, cioè pulsazioni anomale, e le regolarizza al bisogno. La relazione tra intensità di corrente e differenza di potenziale devono essere molto simili.



#### 4.3.5. Titanio e leghe al titanio

Il titanio è un metallo molto usato nei biomateriali. E' dotato di particolari caratteristiche:

- **leggerezza** (pesa 40% meno dell'acciaio: ha infatti una densità di 4.5 g/cm<sup>3</sup> contro 7.9 g/cm<sup>3</sup> per l'acciaio, 8.3 g/cm<sup>3</sup> per il Vitalium (lega cobalto/cromo/molibdeno) e 9.2 g/cm<sup>3</sup> per le leghe di cobalto/nichel/cromo/ molibdeno;
- **eccellenti proprietà meccaniche**
- **scarsa tossicità** che comporta ottima biocompatibilità: nel caso in cui il Titanio dovesse rilasciare ioni, si ritiene che questi non avrebbero un effetto tossico in ambiente biologico;

- assenza di proprietà magnetiche;
- buona trasmissione del calore;
- buona resistenza agli acidi e corrosione.

Esistono due forme allotropiche del titanio:

- **$\alpha$ -Ti**: stabile fino a 882° C, con reticolo esagonale compatto (presente a T ambiente soprattutto). Questa forma è stabilizzata dall'**alluminio**, dato che aumenta la temperatura di transizione;
- **$\beta$ -Ti**: stabile a temperature maggiori di 882° C, con reticolo cubico centrato. Per questa forma allotropica è, invece, la presenza di **vanadio** che stabilizza, poiché abbassa la temperatura di transizione al di sotto dei 882°C tra le due forme.

Nella fabbricazione di protesi possono essere utilizzate **quattro diverse qualità di titanio metallico**, che differiscono tra loro per i contenuti di ossigeno, ferro e azoto, i cui valori devono essere attentamente controllati. Inoltre, è necessario controllare il tenore/contenuto di ossigeno in quanto ha una **grande influenza sulla duttilità e sulla resistenza del metallo**.

In applicazioni biomediche, in realtà, esiste praticamente solo una lega a base di titanio diffusamente utilizzata, ovvero quella del **Ti6Al4V**. Questa lega contiene 5.5-6.5% di alluminio e 3.5-4.5% di vanadio, ovvero è composta da un **intervallo di composizione**.

#### Proprietà meccaniche del titanio e delle sua lega Ti6Al4V, ASTM F136

Proprietà	Titanio				Leghe di Titanio Ti6Al4V
	Qualità 1	Qualità 2	Qualità 3	Qualità 4	
Carico a rottura (MPa)	240	345	450	550	860
Carico di snervamento (MPa)	170	275	380	485	795
Allungamento a rottura (%)	24	20	18	15	10
Strizione a rottura (%)	30	30	30	25	25

molto superiori rispetto al titanio puro. L'aumento di impurezze innalza la resistenza e riduce la duttilità.

La risposta infiammatoria dei tessuti al contatto con il titanio risulta modesta ed il titanio è pertanto considerato come il più biocompatibile fra tutti i metalli. Il titanio puro possiede caratteristiche migliori rispetto a quelle esibite dalle leghe che contengono elementi tossici come l'alluminio ed il vanadio. Infatti, mentre il titanio e i prodotti formati a seguito del rilascio di suoi ioni sono considerati non-tossici, alcune gravi patologie sono associate all'accumulo di alluminio; il rilascio di vanadio risulta responsabile di fenomeni di carcinogenesi. Per le caratteristiche di biocompatibilità, resistenza alla corrosione e per la notevole capacità di sostenere carichi, il titanio e le leghe sono largamente utilizzati per produrre: pompe cardiache artificiali; involucri per pacemaker; parti di valvole cardiache; viti per odontoiatria e protesi articolari artificiali in genere ed in modo specifico protesi articolari dell'anca. Il titanio e le leghe di titanio sono da tempo considerati materiali di uso comune anche nella chirurgia orale, maxillo-facciale ed ortopedica. In generale, il titanio commerciale puro viene utilizzato nel settore dentale, mentre le leghe di titanio, che presentano migliori caratteristiche meccaniche, vengono preferite nella chirurgia ortopedica.

Se si considera la **resistenza specifica**, ovvero la resistenza meccanica normalizzata sulla densità (MPa/g\*cm<sup>3</sup>); risulta che la lega di Titanio presenta valori migliori rispetto a qualsiasi altro materiale usato per le protesi. Per questo, viene utilizzato in tantissime applicazioni:

- viti in titanio: la vite cannulata SST è realizzata in lega di Titanio Ti6Al4V, materiale che consente il monitoraggio mediante risonanza magnetica;
- sistemi intramidollari: il sistema BCM è composto da una vite, utilizzabile in abbinamento con una placca femorale o con un chiodo intramidollare. Tutti i componenti sono lucidati a specchio per favorirne la rimozione e sono realizzati in lega di Titanio Ti6Al4V.
- la protesi trapezio-metacarpale Tripodal, non cementata, è composta da una componente distale in lega di Titanio Ti6Al4V a



stelo bifido e parte articolare sferica che trova sede nella componente prossimale costituita a sua volta da una coppetta in polietilene ancorata ad una cupola bipolare, semisferica, che trova alloggio in una sede opportuna ricavata nel trapezio.

Tuttavia, il titanio ha una scarsa resistenza al taglio che lo rende meno adatto nella costruzione di piastre e per applicazioni simili. Inoltre, quando entra in contatto di scorrimento con se stesso o con altri metalli, tende a grippare. Per questo motivo, le superfici esposte all'attrito vengono rivestite con altri materiali: è classico il caso delle protesi articolari in titanio, o in lega di titanio, rivestite con materiale ceramico. Il titanio è un elemento molto reattivo alle alte temperature, tanto che in presenza d'ossigeno brucia con facilità; l'ossigeno, inoltre, diffonde rapidamente nel titanio rendendolo fragile. Materiali come il titanio, che perdono duttilità infragilendosi, tendono a diventare più fragili e a rompersi con facilità. Pertanto, la fabbricazione delle protesi ad alta temperatura va realizzata in atmosfera inerte. Una procedura alternativa consiste, altrimenti, nella lavorazione tramite il sistema di fusione sottovuoto. Le lavorazioni a macchina a temperatura ambiente non costituiscono sempre una valida alternativa, dal momento che il materiale tende a grippare a contatto con gli utensili usati per il taglio; attrezzi molto affilati e velocità basse d'esercizio, sono pertanto necessari per minimizzare questo effetto indesiderato. Infine, la lavorazione elettrochimica apre oggi interessanti possibilità, con archi particolari per evitare i problemi della lavorazione tradizionale.

La superficie dei manufatti di titanio si presenta generalmente sotto forma di ossido in quanto il metallo esposto all'aria si ricopre spontaneamente di uno strato di biossido diventando ossido di titanio ( $TiO_2$ ) dello spessore di 3-6 nm. La passivazione conferisce al titanio e alle leghe un'elevata resistenza alla corrosione assai maggiore di quella di molti altri metalli e leghe. La passivazione è l'unico metodo che abbiamo per evitare o, perlomeno, contenere la corrosione in ambiente biologico.

Il titanio si lega anche con l'oro. Le **leghe oro-titanio** sono leghe sostituzionali, note per l'elevata durezza superficiale. Sono difficili da scalpare, non da deformare elasticamente (durezza ≠ rigidezza). Hanno due forme allotropiche legate al titanio:

- alfa ( $\alpha$ ): struttura esagonale compatta, stabile a basse temperature.
- beta ( $\beta$ ): struttura cubica a corpo centrale, stabile ad alte temperature.

Queste leghe sono usate in gioielleria tecnica, dispositivi medici e talvolta in applicazioni aerospaziali per la resistenza all'usura e la biocompatibilità.

Le **leghe nichel-titanio**, invece, possiedono una singolare proprietà denominata **Shape Memory Effect (SME)**, che consiste in questo. Il fenomeno consiste nel fatto che il materiale che ha subito una deformazione ad una certa temperatura può riprendere la forma iniziale qualora venga riscaldato ad una temperatura superiore (semplicemente anche quella dell'organismo a 37°C). Queste leghe sono dette **leghe a memoria di forma**. La lega nichel/titanio più conosciuta è quella equi atomica denominata 55-Nitinol (50% di Ni a livello atomico, 55% in peso), Questa lega risulta un buon isolante acustico e possiede la proprietà di convertire direttamente l'energia termica in energia meccanica. Possiede, inoltre, caratteristiche non magnetiche, basso modulo di elasticità, buone capacità di resistenza alla fatica (usura) e duttilità a bassa temperatura (vicino alla temperatura ambiente). Un buon esempio di impiego di questa lega sono gli stent self-expandable. Esiste, infine, una lega nichel/titanio a più ricco contenuto di nichel (60% in peso), la 60-Nitinol, che per temperatura a caldo risulta più dura della precedente.

Il termine **Shape Memory Alloy (SMA)** indica la famiglia di materiali metallici che possiedono la capacità di ripristinare la loro configurazione iniziale se deformati e poi sottoposti ad appropriato trattamento termico. Tutto ciò avviene per transizione. In particolare, le SMA subiscono una trasformazione di fase cristallina quando vengono portate dalla loro configurazione più rigida ad alta temperatura (**austenite**, fase non deformabile), alla configurazione a più bassa energia e temperatura con duttilità (**martensite**, deformabile). Presentano un'analogia con gli acciai ed il processo è descritto come segue:

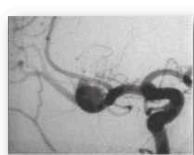
1. raffreddamento: SMA assume una configurazione di tipo martensitico;
2. deformazione a T costante: la fase martensitica possiede basso limite di snervamento ed è facilmente deformabile (es. chiudo lo stent sul catetere);
3. riscaldamento: la lega si riarrangi in struttura austenitica, assumendo nuovamente configurazione e forma iniziali. Riscaldare significa anche esporre semplicemente il metallo alla temperatura corporea (es. dispositivi per angioplastica, lo stent si apre recuperando la sua forma iniziale). La temperatura alla quale la lega "ricorda" la sua forma primitiva può essere modificata mediante variazioni della

composizione o con appropriati trattamenti termici. Nella lega NiTi, ad esempio, tale temperatura può variare anche di 100°C; il processo di recupero della forma avviene in un range di qualche grado.

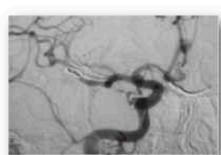
Alcune applicazioni pratiche delle leghe SME ne prevedono l'utilizzo per la fabbricazione di fili per gli archetti in ortodonzia, clips per aneurismi intracranici, filtri per la vena cava, muscoli contrattili per cuori artificiali, protesi ortopediche ed altri specifici apparati medicali come gli stent cardiovascolari.

#### 4.3.5.1. Stent cardiovascolare a memoria di forma: impiego di SMA nella rimozione di aneurismi

Gli **aneurismi cerebrali** sono delle dilatazioni circoscritte delle arterie intracraniche di forma varia, ma generalmente sacculare, le quali si formano per progressivo sfiancamento di un piccolo tratto della parete arteriosa là dove vi è stata la perdita della lamina elastica; la parete dell'aneurisma per questo è estremamente fragile e suscettibile di rottura in quanto priva della normale protezione. La rottura di un aneurisma determina sempre un particolare tipo di emorragia che si definisce "subaracnoidea". È un'emorragia generalmente diffusa, che interessa la superficie del cervello, anche se può avere delle localizzazioni specifiche; meno frequentemente si ha un sanguinamento intracerebrale con conseguente ematoma.



aneurisma cerebrale



esclusione dell'aneurisma con clips

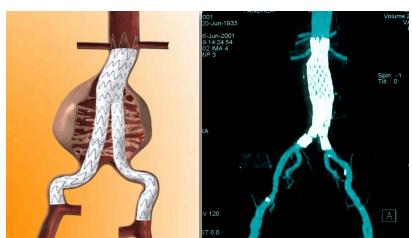
Per chiudere l'aneurisma si usano una o più clips metalliche (sofisticate mollette in titanio non visibili con i raggi x) che vengono poste a livello del "colletto" dell'aneurisma, chiudendolo, ma lasciando libere le arterie normali della circolazione cerebrale. In questo modo il sangue non percorre più l'aneurisma. Si può tentare anche di intervenire per via endovascolare, raggiungere l'aneurisma ed embolizzarlo (rendendolo un trombo isolato); piuttosto che

intervenire direttamente, dato che il neurochirurgo non può accedere direttamente al sito anatomico Tale tipo di intervento pervasivo produrrebbe più danni che benefici. Alcune alternative a questa tecnica sono l'utilizzo di bypass, ovvero la creazione di un nuovo percorso sanguigno; oppure soluzioni endovascolari come stent medicati o rivestiti, per ridurre la restenosi e migliorare la biocompatibilità.

Lo **stent cardiovascolare a memoria di forma (SMA)** è un tubicino reticolare inserito nei vasi per tenerli aperti. E' realizzato in leghe a memoria di forma (come nitinol, nichel-titanio), che si espandono col calore corporeo o un piccolo riscaldamento, riprendendo la forma "memorizzata" e adattandosi al vaso. Solitamente viene ricoperto da una guaina polimerica che viene rilasciata una volta posizionata nella giusta posizione, poiché a contatto con il sangue e il calore dell'interno del corpo, lo stent si rilascia. Funziona così: si inserisce in forma compressa via catetere; una volta posizionato, si espande automaticamente nel vaso; mantiene il lume vascolare aperto, ristabilendo il flusso sanguigno. Questa tecnica è detta mini-invasiva rispetto al bypass tradizionale e comporta, infatti, ridotto rischio chirurgico. Inoltre, un altro vantaggio è rappresentato dal rivestimento che isola il flusso dalla parete aneurismatica, prevenendo la rottura. Quest'applicazione, tuttavia, presenta anche dei limiti:

- gli stent potrebbero non adattarsi perfettamente (soprattutto a grandi o complessi tratti arteriosi), e quindi il sangue potrebbe dunque passare da altre parti;
- causa un'alterazione emodinamica;
- lo stent è sollecitato dallo stroke e dalla pressione, dunque c'è il rischio che si sposti generando restenosi (riocclusione del vaso).

L'immagine sulla sinistra mostra un aneurisma dell'aorta addominale trattato con un endoprotesi biforcata (stent-graft). Il sacchetto aneurismatico (parete dilatata) è visibile in trasparenza. Lo stent è rivestito in teflon (materiale perfettamente lavabile che non comporta tossicità per l'organismo in questo tipo di dispositivi. Infatti,



questi stent durano a vita): questo rinforza la parete e impedisce che il sangue entri nella zona dilatata e, pertanto, l'emodinamica viene modificata per effetto della geometria dello stent. L'immagine a sinistra, invece, rappresenta la visualizzazione reale post-operatoria di una protesi impiantata nell'aorta addominale. La struttura brillante bianca è lo stent visibile ai raggi X (metallico). Si vede la corretta estensione nelle due arterie iliache, confermando il ripristino del flusso e l'esclusione dell'aneurisma.

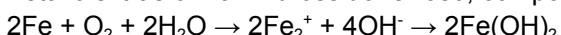
## 4.4. LA CORROSIONE

La **corrosione** è l'insieme di fenomeni chimici che portano all'alterazione di un materiale metallico, determinandone la degradazione delle caratteristiche chimiche e fisiche, con progressiva perdita di resistenza e funzionalità. Coinvolge sempre un processo di ossidazione del metallo e provoca il rilascio di **ioni metallici** da parte del materiale, con possibili effetti tossici (locali o sistematici) nei tessuti biologici circostanti e nell'organismo nel caso di un impianto. Per questi motivi, la corrosione è il principale problema che sorge in relazione all'utilizzo dei metalli come biomateriali e deve essere necessariamente evitata o limitata. L'unica forma di prevenzione per la corrosione è la passivazione per quanto riguarda protesi impiantabili metalliche.

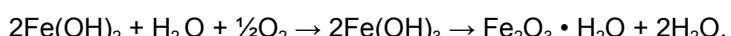
In generale si distinguono due fenomeni che interessano i metalli: l'ossidazione, che avviene in presenza di aria, e la corrosione vera e propria, che ha luogo in ambiente acquoso in presenza di ossigeno. In queste condizioni, per molti metalli lo stato ossidato è quello a minore energia e gli atomi di metallo, ossidandosi, si trasformano in ioni che vanno in soluzione, oppure reagiscono con l'ossigeno ed altri elementi presenti, formando composti che si distaccano dal pezzo metallico o si dissolvono. Dunque, alla base della corrosione vi è sempre un processo di ossidazione del metallo le cui origini possono essere di natura diversa: chimica, determinata ad esempio dall'interazione con la superficie metallica di agenti chimici reattivi presenti nell'atmosfera ( $H_2SO_4$ ,  $H_2S$  etc.); oppure elettrolitica, a seguito di fenomeni dovuti alla presenza di correnti elettriche che provocano processi elettrochimici nei quali le strutture metalliche fungono da elettrodi e l'acqua, con i sali in essa discolti, da elettrolita. Nei fenomeni di corrosione dovuti a fenomeni di origine elettrochimica, la forza motrice è dovuta alla presenza combinata dell'ossigeno e dell'acqua.

### 4.4.1. Processi elettrochimici che regolano la corrosione

La corrosione è un fenomeno elettrochimico che può essere visto come la somma di due reazioni elettrodiche complementari. Si consideri, ad esempio, il caso della corrosione del ferro immerso in acqua contenente ossigeno discolto, nella quale il metallo si trasforma in idrossido ferroso, composto insolubile in acqua:



L'idrossido ferroso, viene successivamente ossidato a idrossido ferrico e a ossido di ferro (III) idrato:



Le due reazioni nelle quali si scomponete la reazione di trasformazione del ferro in ossido idrato sono:

**REAZIONE DI OSSIDAZIONE O REAZIONE ANODICA:** nella quale l'ossidazione del metallo produce elettroni e ioni metallici:  $\text{Fe} \rightarrow \text{Fe}^{++} + 2\text{e}^-$

**REAZIONE DI RIDUZIONE O REAZIONE CATODICA:** nella quale gli elettroni liberati nella reazione di ossidazione vengono acquisiti da una delle specie presenti nell'ambiente, che così si riduce. In questo caso specifico (soluzione acquosa areata) la specie che si riduce è l'ossigeno:  $\frac{1}{2}\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \rightarrow 2\text{OH}^-$ .

Soluzione aerata: soluzione in acqua (cioè dove l'acqua è il solvente) che è stata arricchita di aria, cioè ossigenata attraverso un processo chiamato aerazione.

Diversamente, nel caso in cui il ferro sia immerso in un ambiente acquoso acido, è lo ione idrogeno che si riduce liberando idrogeno gassoso secondo la reazione:  $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2$  e la reazione di corrosione del ferro diviene:  $\text{Fe} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{Fe}^{++} + \text{H}_2$

Nelle reazioni di corrosione, come in qualsiasi altro processo elettrochimico, deve essere mantenuto il bilancio delle cariche elettriche. Pertanto, il numero di elettroni prodotti dalla reazione anodica deve essere eguale al

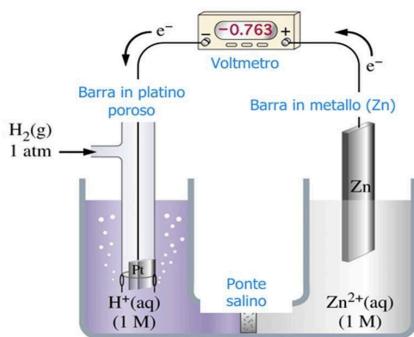
numero di quelli consumati dalla reazione catodica. Le due reazioni catodica ed anodica devono avvenire contemporaneamente e con la stessa velocità. Anche per la corrosione, come per tutte le reazioni chimiche, esistono delle leggi termodinamiche che stabiliscono se i processi possano avvenire spontaneamente o meno in date condizioni. La tendenza alla corrosione di un metallo può essere determinata sulla base della serie elettrochimica dei potenziali di Nernst, detti anche potenziali standard di riduzione.

I **potenziali di Nernst** sono definiti come la forza elettromotrice (f.e.m.) di una pila in cui un elettrodo è costituito dal metallo specifico immerso in una soluzione 1 M dei suoi ioni a 25° C, mentre l'altro elettrodo è un elettrodo standard ad idrogeno, nel quale viene fatto gorgogliare idrogeno gassoso attraverso uno strato di nero di platino

Tabella 7.6. Potenziali standard di riduzione (25° C) dell'ossigeno e di alcuni metalli.			
Reazione di riduzione	E <sup>0</sup>	Reazione di riduzione	E <sup>0</sup>
$\text{Au}^{3+} + 3\text{e}^- \rightarrow \text{Au}$	+1.50	$\text{Co}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Co}$	-0.28
$\text{Pt}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Pt}$	+1.20	$\text{Fe}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Fe}$	-0.44
$\text{Ag}^+ + \text{e}^- \rightarrow \text{Ag}$	+0.80	$\text{Cr}^{3+} + 3\text{e}^- \rightarrow \text{Cr}$	-0.74
$\text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + 4\text{e}^- \rightarrow 4\text{OH}^-$	+0.40	$\text{Zn}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Zn}$	-0.76
$\text{Cu}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Cu}$	+0.34	$\text{Mn}^{3+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Mn}$	-1.18
$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2$	0.0	$\text{V}^{3+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{V}$	-1.18
$\text{Fe}^{3+} + 3\text{e}^- \rightarrow \text{Fe}$	-0.04	$\text{Al}^{3+} + 3\text{e}^- \rightarrow \text{Al}$	-1.63
$\text{Pb}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Pb}$	-0.13	$\text{Ti}^{4+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Ti}$	-1.66
$\text{Sn}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Sn}$	-0.14	$\text{Mg}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Mg}$	-2.37
$\text{Mo}^{3+} + 3\text{e}^- \rightarrow \text{Mo}$	-0.20	$\text{Na}^+ + \text{e}^- \rightarrow \text{Na}$	-2.17
$\text{Ni}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Ni}$	-0.25	$\text{Li}^+ + \text{e}^- \rightarrow \text{Li}$	-3.05

finemente suddiviso. Per convenzione, il potenziale dell'elettrodo di riferimento è posto pari a zero a tutte le temperature.

L'immagine rappresenta una pila galvanica costruita per misurare il potenziale standard di riduzione di un metallo, in questo caso lo zinco (Zn), rispetto all'elettrodo standard a idrogeno (SHE, Standard Hydrogen Electrode). A sinistra, troviamo l'elettrodo standard a idrogeno: è costituito da una barra di platino poroso (Pt), inerte, immersa in una soluzione acquosa contenente ioni  $H^+$  a concentrazione 1 M. Su di essa viene fatto gorgogliare idrogeno gassoso ( $H_2$ ) a 1 atm, il che consente l'equilibrio redox tra  $H^+$  e  $H_2$ . Per convenzione, questo elettrodo ha un potenziale pari a 0 V a tutte le temperature. A destra, invece, troviamo l'elettrodo di zinco: una barra di metallo zinco (Zn) è immersa in una soluzione contenente ioni  $Zn^{2+}$  a concentrazione 1 M. Questa configurazione rappresenta il semielemento dello zinco, il cui potenziale di riduzione stiamo misurando. Le due semicelle sono collegate da un ponte salino, che consente il flusso di ioni per mantenere la neutralità elettrica senza mescolare le soluzioni. Un voltmetro collega esternamente i due elettrodi e misura la differenza di potenziale generata dalla pila: nell'immagine è -0,763 V. Il segno negativo indica che lo zinco ha un potenziale standard di riduzione inferiore a quello dell'idrogeno, quindi si ossida (cede elettroni). Tramite questa pila, si valuta la tendenza di un metallo a ridursi confrontandolo con l'elettrodo standard a idrogeno. Nel caso dello zinco, il valore negativo indica scarsa propensione alla riduzione e forte tendenza all'ossidazione. Questo metodo è applicabile a molti metalli, semplicemente sostituendo la barretta di zinco con un altro metallo, mantenendo costante l'elettrodo a idrogeno. I due processi elettrochimici che possono avvenire in corrispondenza dei due elettrodi sono:



In una pila così costruita, la condizione necessaria affinché il metallo si ossidi e l'idrogeno si riduca è che il potenziale standard del metallo sia minore di quello dell'idrogeno, quindi minore di zero. Pertanto i metalli che possiedono **potenziali standard negativi** sono detti **anodici** rispetto all'idrogeno e se vengono immersi in una soluzione acquosa acida si ossidano con produzione di idrogeno gassoso. I metalli che possiedono invece **potenziali standard positivi** sono detti **catodici** rispetto all'idrogeno e non si ossidano in soluzioni acquee acide: questi metalli sono detti nobili.

La corrosione di un metallo in acqua e in presenza di ossigeno dissolto avviene se il potenziale standard (anodico,  $E^\circ_a$ ) è inferiore a quello dell'ossigeno (catodico,  $E^\circ_c$ ), cioè:

- se  $E^\circ_c - E^\circ_a > 0$  è possibile il processo di corrosione;
- se  $E^\circ_c - E^\circ_a < 0$  la corrosione non avviene;

dove la quantità  $E^\circ_c - E^\circ_a$  è la forza elettromotrice della pila di cui il metallo e l'ossigeno costituiscono i semielementi.

#### Potenziali di riduzione di idrogeno e ossigeno in funzione del pH

pH	$2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2$	$O_2 + 2H_2O + 4e^- \rightarrow 4OH^-$
0	0	+1.23
7	-0.141	+0.802
14	-0.828	+0.401

#### Valori di pH di alcuni fluidi corporei

Fluido	pH
Contenuto gastrico	1.0
Urina	4.5 - 6.0
Fluido intracellulare	6.8
Fluido interstiziale	7.0
Sangue	7.15 - 7.35

Il potenziale elettrochimico dell'ossigeno e dell'idrogeno dipendono dalla loro concentrazione e quindi dal pH della soluzione a contatto con l'elettrodo. Così, nel caso dell'idrogeno, il potenziale scende a -0.141 V a pH 7 e a -0.828 a pH 14. Pertanto, in un processo di corrosione nel quale si abbia sviluppo d'idrogeno al catodo, le condizioni di pH risultano determinanti; infatti, in ambiente acido (pH = 0) si corrodono tutti i metalli con potenziale negativo (Pb, Sn, Mo, etc.); in ambiente neutro (pH ~ 7) si corrodono solo quelli con potenziale inferiore a -0.141 V, cioè Fe, Cr, Zn, Mn, etc., e non Pb, Sn, Mo, Ni; in ambiente basico (pH = 14) si corrodono solo Mn, V, Al, Ti, etc., che hanno potenziale inferiore a -0.828V. Analogamente, quando nella reazione catodica si consuma ossigeno, all'aumentare del pH risultano corrodersi i metalli con potenziale inferiore a quello dell'oro, del platino o dell'argento. Le condizioni imposte dal pH sono importanti per un corretto uso dei biomateriali all'interno del corpo umano in quanto il pH può variare da zona a zona.

Nel processo di corrosione, il trasferimento verso il catodo degli elettroni prodotti all'anodo determina un passaggio di corrente elettrica. Ne consegue che ogni intervento che blocchi o rallenta la reazione catodica, blocca o rallenta la reazione anodica e, quindi, la corrosione del metallo. Nel processo elettrochimico di ossidazione, l'entità della corrosione di un metallo è proporzionale all'intensità di corrente ed è misurabile tramite **l'equazione di Faraday**

$p = \frac{ItM}{nF}$  che stabilisce una relazione tra le seguenti grandezze: la quantità p (equivalente elettrochimico) di un metallo ossidata all'anodo o ridotta al catodo; l'intensità I di corrente che passa fra anodo e catodo; il tempo t; il peso atomico M del metallo; il numero di elettroni n coinvolti nel processo, pari alla valenza dello ione che si forma nel processo elettrochimico. F è la costante di Faraday (96.500 Coulomb)

È importante conoscere la velocità di corrosione dal momento che un processo di corrosione molto lento comporta, generalmente, rischi limitati per la struttura metallica e per i tessuti circostanti, mentre una velocità di corrosione elevata, risulta sempre problematica.

#### 4.4.2. Meccanismi che rallentano la corrosione

Esistono meccanismi che, aumentando la resistenza della connessione elettrica fra anodo e catodo, rallentano la corrosione. Il più interessante di tali meccanismi è quello della passivazione: la reazione all'anodo genera uno strato di ossido molto compatto e aderente alla superficie del metallo. Poiché l'ossido è un materiale ceramico, esso possiede tipicamente un'elevata resistività elettrica e pertanto, a parità di forza elettromotrice, il passaggio di corrente diminuisce e si riduce la velocità di corrosione. Poiché la solubilizzazione e/o la rimozione dello strato protettivo di ossido risultano spesso molto difficili, la corrosione dei metalli passivati viene inibita nonostante i valori dei potenziali di riduzione dei metalli puri. Si spiega in tale modo il fatto che esistono metalli

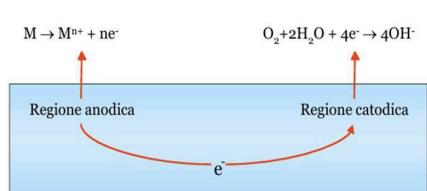
Oro	Platino
Platino	Oro
Argento	Acciaio inox passivato
Rame	Titanio
Piombo	Argento
Nichel	Nichel
Ferro	Acciaio inox
Cromo	Rame
Allumino	Piombo
Titanio	Ferro in getto
Magnesio	Alluminio
<b>Serie ideale di nobiltà</b>	
<b>Serie pratica di nobiltà</b>	

con  $E^\circ$  molto negativo, come ad esempio l'alluminio (-1.66 V), lo zinco (-0.763 V) e il cromo (-0.74 V), molto più resistenti alla corrosione di altri come il ferro (-0.44 V), che possiedono un potenziale di riduzione maggiore. Nel caso di Al, Zn e Cr si ha la formazione di un ossido ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ) che aderisce perfettamente sulla superficie metallica. Nel caso del Fe l'ossido che si forma ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , ruggine) non ricopre adeguatamente la superficie, non è passivante. Il fenomeno della passivazione viene esibito solo da alcuni metalli che, rispetto al comportamento prevedibile sulla base della scala dei potenziali, risultano praticamente più nobili (si corrodon meno) di altri che hanno un potenziale di elettrodo superiore. Nernst confronta il potenziale dei metalli rispetto a condizioni standard. La scala reale di nobiltà, invece, considera anche la passivazione. A noi interessa il confronto dei metalli con l'ossigeno, che è presente nel corpo umano in soluzione areata.

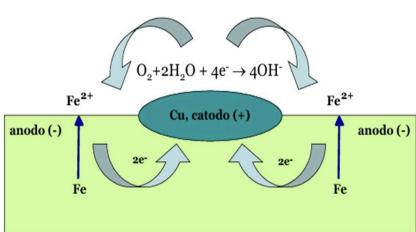
#### 4.4.3. Forme di corrosione

Ogni forma di corrosione possiede caratteristiche proprie che impongono criteri specifici di prevenzione; pertanto, al fine di poter efficacemente utilizzare i materiali metallici nella costruzione dei dispositivi biomedici, è necessario conoscere a quale tipo di corrosione possono essere soggetti:

**CORROSIONE GENERALIZZATA:** è la forma di corrosione più comune; è dovuta alle differenze di potenziale che si creano tra zone diverse di uno stesso metallo quando è immerso in un elettrolita. Queste zone cambiano continuamente di posizione provocando così la progressiva corrosione di tutta la superficie del metallo. In mancanza di una opportuna protezione, la corrosione generalizzata colpisce tutti i metalli, in particolare gli acciai. Generalmente mostra delle velocità di consumo di metallo molto basse, tanto che è spesso difficilmente osservabile. La presenza di sieroproteine (proteine disciolte all'interno nel sangue), tuttavia, può provocare un aumento di due-dieci volte la velocità di corrosione generalizzata.



## CORROSIONE GALVANICA O BIMETALLICA:

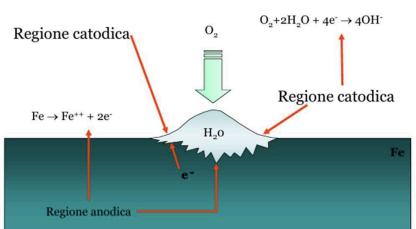


**BIMETALLICA:** avviene quando due metalli caratterizzati da potenziali elettrochimici diversi sono posti in contatto elettrico tra loro. Per questo la loro corrosione è chiamata anche bimetallica. Il metallo con potenziale più inferiore nella serie elettrochimica si comporta da anodo e l'altro da catodo (non partecipa direttamente alla reazione, si limita al trasporto di elettroni): si forma così una pila cortocircuitata nella quale l'elettrolita è costituito dall'ossigeno e dall'umidità dell'aria. I due metalli possono costituire sia due pezzi distinti (es. acciaio zincato o banda stagnata), che un unico pezzo (es. metallo base contenente impurezze di metalli più nobili - condizione insidiosa in quanto si genera una pila). Può presentarsi anche nel caso di un singolo metallo con disomogeneità. Un tipico esempio di corrosione galvanica è quello del materiale ferroso in contatto con impurezze di rame. Il ferro ha un potenziale standard di riduzione ( $E^\circ = -0.44$  V) più basso di quello del rame ( $E^\circ = 0.337$  V), per cui è più facilmente ossidabile: esso funge pertanto da anodo nella pila Fe-Cu. I processi elettrochimici che hanno luogo sono i seguenti:

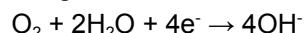
- all'anodo si ha l'ossidazione e quindi la corrosione del ferro, che passa da ferro metallico a ioni  $\text{Fe}^{++}$ ;
- gli elettroni liberati in questo processo giungono al catodo di rame dove in presenza di acqua, si ha la riduzione dell'ossigeno molecolare a ioni idrossido;
- gli ioni idrossido reagiscono successivamente con gli ioni  $\text{Fe}^{++}$  per dare l'idrossido di ferro  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ .
- l'idrossido di ferro è poco solubile in acqua ( $\text{PS} = 1.6 \times 10^{-14}$ ) e in presenza di ossigeno e umidità dà origine alla ruggine, costituita da ossido di ferro (III) idrato ( $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ).

La corrosione galvanica risulta generalmente molto più rapida di quella generalizzata ed è favorita dalla presenza di un ambiente acido. Conseguentemente, l'impianto di protesi fabbricate con metalli misti deve essere evitato, soprattutto se uno dei materiali è acciaio inox. In generale, le inclusioni sono più nobili del metallo e ne provocano pertanto la corrosione localizzata. Bisogna poi evitare che avvengano deformazioni plastiche durante la lavorazione del materiale, poiché queste provocano disomogeneità nel pezzo che possono anch'esse promuovere la corrosione galvanica. Infine, sono possibili reazioni catodiche sia acide che basiche, essendo queste ultime favorite in ambiente biologico.

## CORROSIONE PER AERAZIONE DIFFERENZIALE:

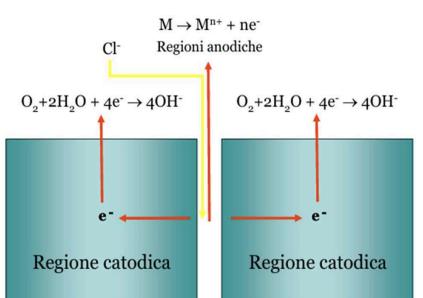


è dovuta ad una diversa concentrazione dell'ossigeno a contatto con una superficie metallica che presenta un velo di umidità. Lo strato di liquido nella zona periferica del metallo è più sottile di quello nella zona centrale. La più veloce diffusione dell'ossigeno nella zona periferica produce una differenza di concentrazione tra le due zone della goccia d'acqua, generando una pila di concentrazione, formata da due elettrodi ad ossigeno per i quali vale la seguente semireazione:



La zona a più elevata concentrazione di ossigeno possiede un potenziale elettrochimico maggiore e si comporta così da catodo, mentre quella in cui la minore concentrazione costituisce l'anodo; si forma pertanto una pila cortocircuitata dal metallo. Un esempio semplice di corrosione per aerazione differenziale è quella di una goccia d'acqua posta sopra una lamina di ferro: la zona all'estremità della goccia costituisce il catodo della pila, mentre quella centrale l'anodo. Nella zona centrale, invece dell'ossidazione dello ione  $\text{OH}^-$  a  $\text{O}_2$ , si ha il processo di ossidazione del ferro ( $\text{Fe} \rightarrow \text{Fe}^{++}$ ), dato il valore molto più negativo del potenziale standard della coppia  $\text{Fe}/\text{Fe}^{++}$  rispetto a quella  $\text{OH}^-/\text{O}_2$ . Per gli stessi motivi, al catodo si ha la riduzione dell'ossigeno e non quella dello ione  $\text{Fe}^{++}$ . Infine, gli ioni  $\text{OH}^-$  migrano verso la zona centrale anodica, dove reagiscono con gli ioni  $\text{Fe}^{++}$  con formazione del composto poco solubile  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  e, successivamente, della ruggine ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), in maniera analoga a quella descritta nel caso della corrosione galvanica.

## CORROSIONE IN FESSURA O INTERSTIZIALE:



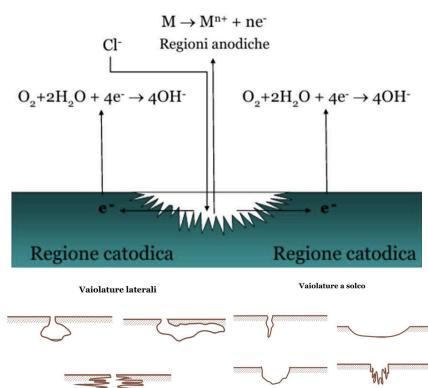
gli effetti e la velocità di questo tipo di corrosione sono aumentati per effetto della produzione di  $\text{HCl}$ . Avviene in presenza di piccoli difetti strutturali o irregolarità sulla superficie del dispositivo metallico (fessure, cricche, irregolarità tra parti adiacenti). La probabilità di corrosione interstiziale aumenta quanto più strette e profonde sono le fessure. L'ossidazione avviene inizialmente su tutta la superficie interna della fessura; le dimensioni molto ridotte dell'irregolarità superficiale impediscono o rendono difficile la diffusione dell'ossigeno verso il suo interno, e la corrosione migra verso l'esterno della fessura. L'elevata concentrazione di ioni metallici creatasi dentro la fessura provoca una migrazione di anioni

(Cl<sup>-</sup>) con formazione di cloruro metallico. L'acido cloridrico acidifica l'ambiente e velocizza la corrosione. Il cloruro metallico subisce una reazione di idrolisi con formazione di idrossidi insolubili e di HCl con la conseguenza finale di una diminuzione del pH che accelera la corrosione. Le situazioni tipiche di corrosione in fessura sono rappresentate da dispositivi costruiti mediante l'assemblaggio di più componenti nei quali è inevitabile la presenza di fessure (o discontinuità) tra le parti assemblate. Un esempio generale è costituito dalle viti di fissaggio per bloccare l'osteosintesi: si è osservato che la corrosione colpisce il 50-75% dei componenti in acciaio delle placche di osteosintesi con viti. È un tipo di corrosione molto presente in ambiente biologico.

I biomateriali che subiscono questo tipo di corrosione sono l'acciaio inox e le leghe di cobalto, mentre essa non si presenta in misura significativa nelle leghe di titanio. Nel caso delle leghe di cobalto la corrosione risulta tuttavia modesta. Infine, un caso particolare di corrosione in fessura si genera fra lo stato protettivo, costituito dall'ossido superficiale, e il metallo sottostante, a seguito della rottura del film passivante.

**Attenzione:** è necessario che il film passivante sia continuo, altrimenti si produce una fessura che causa corrosione interstiziale.

### CORROSIONE PER VAIOLATURA

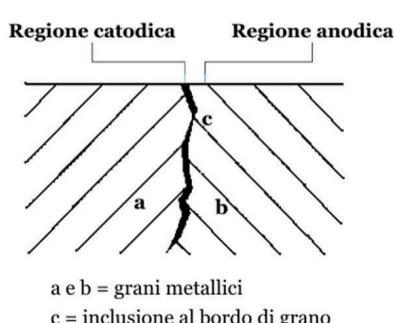


**CORROSIONE PER VAIOLATURA:** avviene all'interno di irregolarità costituite dalle vaiolature, cavità di forme svariate e di dimensioni molto piccole, presenti in gran numero sulla superficie dei metalli. Le dimensioni delle vaiolature sono comprese tra i 100 e i 200 nm. Questo tipo di corrosione è un caso speciale di corrosione in fessura e avviene con un meccanismo molto simile: è estremamente pericolosa dato che la profondità delle vaiolature cresce con il progredire del processo, sino a determinare la perforazione completa del materiale metallico con conseguente rottura del dispositivo. Il rischio di rottura aumenta in presenza di fenomeni di fatica meccanica. La reazione catodica tipica della corrosione per vaiolatura è la più probabile in condizioni biologiche di pH neutro e in tessuti ben vascolarizzati. I gradienti locali di ioni Cl<sup>-</sup> e di ioni metallici prodotti dalla corrosione generano potenziali locali che aumentano la velocità di corrosione.

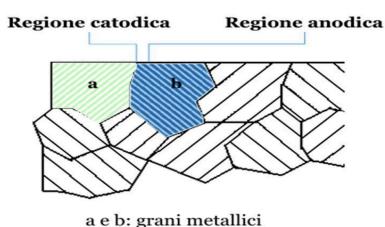
Generalmente, la superficie di un metallo corroso per vaiolatura appare scabra e opaca; se le cavità sono di grandi dimensioni spesso contengono prodotti di corrosione ben visibili, dato che questi sono di colore marrone o verde o nero. Tali prodotti sono poco aderenti e possono essere rimossi con trattamenti di pulitura. I biomateriali impiantati che subiscono con frequenza la corrosione per vaiolatura sono gli acciai inox privi di molibdeno: la presenza del molibdeno sembra prevenire invece tale corrosione. È ancora incerto se avvenga sulle leghe di cobalto. Essa è estremamente rara sulle leghe di titanio.

**CORROSIONE INTERGRANULARE:** i metalli sono dei solidi policristallini i cui grani sono separati tra loro da bordi che, talvolta, contengono materiale di differente composizione rispetto a quello presente nei grani adiacenti (eterogeneità strutturale e di composizione, può contenere delle impurezze). Talvolta si produce una cella galvanica tra il bordo galvanico e il grano metallico, a causa di differenza di potenziale. In questi casi, si produce una cella galvanica, in cui l'inclusione costituita dal bordo è il catodo che corrode le superfici dei grani stessi. Nonostante il loro volume sia trascurabile rispetto al volume totale del pezzo, le inclusioni ai bordi di grano hanno una superficie molto estesa che produce una corrosione molto rapida. La corrosione intergranulare

può anche innescare corrosione in fessura nel difetto intergranulare generato. Amplifica il danno iniziale tanto che l'effetto finale può essere la rottura improvvisa del componente, anche quando è sottoposto a carichi modesti. La corrosione intergranulare avviene più facilmente nelle leghe che nei metalli puri: le prime contengono infatti, oltre al metallo base, altre sostanze che, durante i processi termici di fabbricazione, possono produrre inclusioni di composti differenti dalla lega (quindi a potenziali diversi) sui bordi di grano. Anche la saldatura, che provoca una fusione locale con successiva solidificazione del metallo, può generare inclusioni. Questi fenomeni avvengono specialmente negli acciai e nelle leghe di cobalto. Opportuni trattamenti termici possono, comunque, ripristinare la necessaria omogeneità della lega metallica, eliminando le inclusioni sui bordi di grano.



**CORROSIONE INTRAGRANULARE:** la corrosione intragraniolare è una forma di corrosione molto simile alla



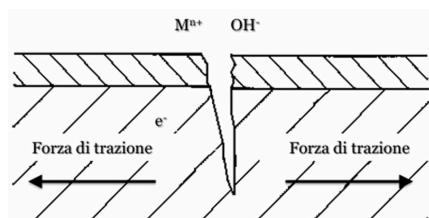
corrosione intergranulare. Il diverso potenziale si ha, in questo caso, tra grano e grano, anche tra fasi diverse dello stesso materiale. L'accoppiamento galvanico e tra due grani vicini.

In questo caso l'accoppiamento elettrochimico non avviene tra i grani e le inclusioni ai loro bordi, ma fra grani diversi: questi ultimi possono essere presenti in leghe solide costituite da più fasi. Per tale motivo è sempre opportuno evitare assolutamente l'uso di leghe multifase quando è necessario prevenire i fenomeni corrosivi.

**CORROSIONE PER EROSIONE O SFREGAMENTO:** l'**erosione** è un effetto che amplifica la corrosione e il suo avanzamento. Non è uno specifico tipo di corrosione, ma un suo aiuto in quanto allontana ciò che si produce, accelerando la corrosione. L'aumento locale della concentrazione dei prodotti di corrosione costituisce in genere un fattore di autolimitazione di molti processi corrosivi. In casi limite è anche possibile l'erosione della superficie metallica e del film passivante che su di essa progressivamente si forma; inoltre, la presenza nel fluido corrosivo di particelle solide o di bolle gassose rende l'azione erosiva particolarmente efficace.

La **corrosione per sfregamento**, invece, è un processo che viene provocato dal moto relativo tra due superfici solide a contatto. Alla base della corrosione sia per erosione che per sfregamento c'è dunque la rimozione continua per usura del film passivante. Esse, pertanto, non rappresentano dei meccanismi elettrochimici di corrosione, ma solo dei fenomeni che favoriscono la corrosione vera e propria del metallo.

**CORROSIONE SOTTO SFORZO:** la corrosione sotto sforzo avviene a livello delle nicchie superficiali prodotte



su un materiale metallico sottoposto ad uno stato di tensione, quando siano presenti delle sostanze corrosive. Tali sostanze, in assenza di tensioni, sarebbero poco dannose. L'azione corrosiva progressiva rende sempre più profonde le nicchie, sino a provocare la rottura del pezzo. Ciò può avvenire anche sotto l'azione di sollecitazioni molto inferiori a quelle che provocherebbero la rottura in assenza di corrosione. Pertanto, la corrosione in presenza di fenomeni di fatica meccanica risulta molto pericolosa, dato che i due meccanismi, combinandosi, amplificano l'effetto che produrrebbero separatamente.

#### 4.4.4. Esempi di corrosione nei biomateriali metallici

Type of Corrosion	Shape of the Implant
valutatura	
fessura	
fatica Corrosion fatigue	
sfregamento Friction	
galvanica Galvanic	



Figura 7.20. Esempio di corrosione a carico del collo dello stelo femorale di una protesi d'anca.



Figura 7.21. Esempio di corrosione: radiografia di un chiodo metallico utilizzato per stabilizzare la testa femorale.

A dimostrazione del fatto che la corrosione può interessare i dispositivi protesici realizzati in metallo, sembra utile riportare due esempi concreti. Il primo riguarda il collo dello stelo femorale di una protesi d'anca in lega CoCr: sono evidenziate le tracce lasciate dall'ossidazione del metallo nella zona di contatto con la testa della protesi. Il secondo esempio è relativo ad un chiodo utilizzato per stabilizzare la testa femorale: l'immagine radiografica rivela ampie zone di degradazione del metallo causate da fenomeni corrosivi. Appare lampante che in queste circostanze il dispositivo perda la propria capacità funzionale, esponendo l'osso al rischio di fratture; oltre a ciò, il metallo rilasciato può essere causa di importanti reazioni nell'organismo.

La corrosione può essere dunque considerata il limite principale all'utilizzo di materiali metallici in ambiente biologico e, d'altra parte, tutti i dispositivi metallici sono potenzialmente soggetti alla corrosione a prescindere dal sito anatomico di destinazione.

#### 4.4.5. Sistemi di protezione contro la corrosione

Esistono diverse tecniche per proteggere i metalli, in particolare il ferro, dalla corrosione. Una delle più comuni consiste nel rivestire la superficie metallica con uno strato impermeabile, realizzato ad esempio con vernici, materiali plastici, vetro e simili. Tuttavia, questo metodo può risultare inefficace se il rivestimento presenta difetti che permettono il contatto tra il metallo e l'umidità dell'aria. Nel caso dei biomateriali, l'unica soluzione efficace è l'applicazione di un rivestimento sottile, biocompatibile e capace di non alterare le proprietà meccaniche del materiale.

Un altro sistema di protezione prevede l'elettrodepositioone di un metallo protettivo sulla superficie di un metallo base, come il ferro. Questo metallo protettivo deve avere:

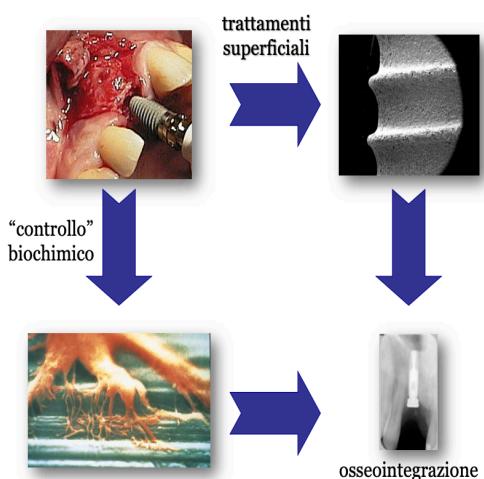
- un potenziale standard di riduzione più negativo (ad esempio zinco, cromo, nichel),
- e una maggiore tendenza all'ossidazione e, in alcuni casi, alla passivazione.

Se invece si utilizzano metalli con potenziale standard meno negativo (come rame o stagno), è fondamentale che il rivestimento sia perfettamente continuo. Infatti, un'eventuale abrasione che esponga il metallo di base all'ambiente esterno può innescare una rapida corrosione galvanica.

Un'ulteriore tecnica di protezione è la protezione catodica. In questo caso, la struttura da proteggere (come una tubatura in ferro o un altro componente metallico interrato o immerso in acqua) viene collegata a un metallo con potenziale elettrodico più negativo, ad esempio magnesio o zinco. Si crea così una pila elettrochimica in cui il magnesio o lo zinco agisce da anodo sacrificale, ossidandosi al posto del metallo da proteggere, che resta integro in quanto catodo.

Esiste anche una variante della protezione catodica detta a corrente impressa. Qui, la struttura metallica da proteggere viene collegata al polo negativo di una sorgente esterna di corrente continua, mentre uno o più anodi (solitamente in lega ferrosa) sono collegati al polo positivo. In questo modo si genera una cella elettrolitica in cui il metallo da proteggere funge da catodo, impedendone l'ossidazione e quindi la corrosione.

## CASE STUDY 1: PROGETTAZIONE DI VITI METALLICHE ENDOSSEE



### Progettazione di impianti endossei per osteointegrazione.

#### Approccio innovativo e sperimentazione:

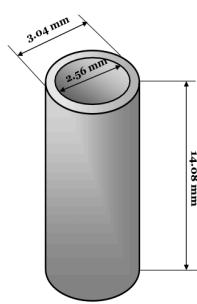
L'obiettivo della ricerca è sviluppare una nuova metodologia per la progettazione di impianti endossei in grado di favorire una migliore integrazione tra impianto e tessuto ospite, accelerando i tempi di guarigione e migliorando la stabilità a lungo termine. Nel modello raffigurato nell'immagine, a distanza di qualche mese dall'inserimento dell'impianto; il medico valuta se attorno alla vite è cresciuto in modo uniforme il tessuto osseo. Per testare la capacità dell'impianto di reggere il carico, si scopre la gengiva e si verifica che il paziente non provi dolore al tocco: un segnale di buon adattamento e integrazione dell'impianto.

Alla base di questo lavoro ci sono alcune evidenze consolidate: la comprovata biocompatibilità del titanio, la rilevanza della morfologia superficiale nell'adesione degli osteoblasti (cellule responsabili della formazione del tessuto osseo) e la capacità di alcune sequenze peptidiche di stimolare i processi fisiologici coinvolti nell'osteointegrazione. Una delle sequenze più studiate è la **RGD**, nota per la sua forte capacità pro-adesiva. Tuttavia, poiché promuove l'adesione di molti tipi cellulari, incluso i fibroblasti, l'obiettivo è selezionare sequenze più specifiche per gli osteoblasti, al fine di ottimizzare l'integrazione ossea e ridurre effetti indesiderati.

Tradizionalmente, trattamenti superficiali di tipo meccanico o chimico vengono applicati alle viti implantari per aumentare la porosità e stimolare la crescita del tessuto osseo. Oggi, l'innovazione passa anche attraverso l'applicazione del cosiddetto **controllo biochimico**: si tratta di funzionalizzare la superficie dell'impianto con molecole bioattive (come peptidi adesivi) che imitano frammenti di proteine naturali prodotte dagli osteoblasti, attraverso un approccio **peptido-mimetico**. Queste molecole interagiscono con specifici recettori presenti sulle cellule tramite il meccanismo **ligando-recettore**, stimolando un'attività biologica mirata, come l'adesione e la proliferazione cellulare sul sito implantare. Il progetto prevede diversi passaggi:

- **modifica superficiale dell'impianto**, attraverso trattamenti meccanici e chimici;
- **caratterizzazione delle superfici ottenute** mediante strumenti avanzati come il microscopio elettronico a scansione (SEM), il microscopio a forza atomica (AFM) e il profilometro, per analizzare la rugosità e la morfologia;
- **progettazione e sintesi del peptide di adesione**, selezionato per la sua specificità verso gli osteoblasti;
- **individuazione di un carrier bioriassorbibile**, materiale compatibile con l'organismo, per veicolare e rilasciare gradualmente il peptide nell'ambiente biologico;
- **studio della cinetica di rilascio**, per calibrare il tempo con cui il peptide diventa disponibile. Un rilascio troppo lento potrebbe risultare inefficace, mentre uno troppo rapido rischia di disperdere il peptide lontano dall'impianto, riducendone l'efficacia;
- **test in vitro**, su colture cellulari per valutare l'adesione e l'attività degli osteoblasti;
- **test in vivo**, su modelli animali, per osservare il comportamento del sistema in un ambiente biologico complesso.

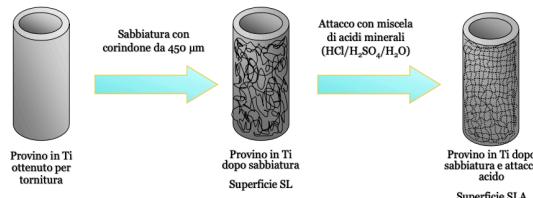
I cilindri implantari utilizzati nello studio sono stati progettati in proporzione all'osso ospite e, nei test in vivo, verranno inseriti nel femore di un particolare ceppo di coniglio, con un peso medio di circa 3 kg. Questo modello animale è ampiamente utilizzato negli studi preclinici di osteointegrazione per la somiglianza morfologica e metabolica dell'osso con quello umano.



Dimensioni dei cilindri in Ti:  
 $\varnothing_{\text{int}} = 2.56 \text{ mm}$   
 $\varnothing_{\text{est}} = 3.04 \text{ mm}$   
 $h = 14.08 \text{ mm}$

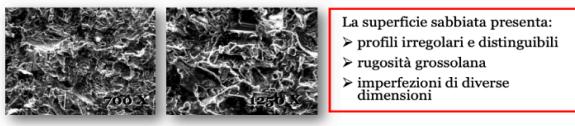
I cilindri sono stati:

- trattati con tecniche di modifica superficiale;
- rivestiti (*dip-coating*) con un film sottile di  $\text{SiO}_2$  arricchito con il peptide di adesione.

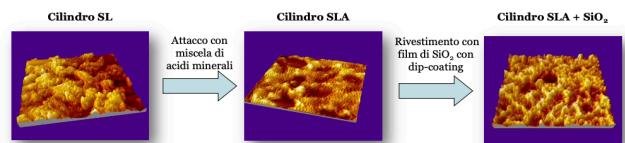
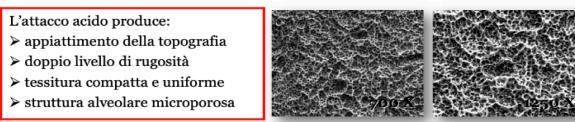


#### Analisi superficiale: SEM

SUPERFICIE SL



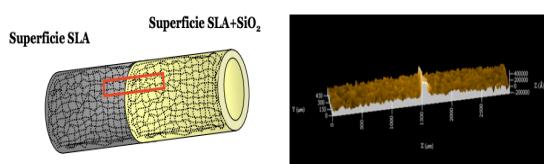
SUPERFICIE SLA



Principali parametri di rugosità misurati all'AFM

CAMPIONE	$S_a$ [nm]	$S_q$ [nm]	$S_h$ [nm]	$S_{hr}$ [nm]	$S_{sk}$ [-]	$S_{ku}$ [1/ $\mu\text{m}$ ]	$S_{hr}$ [1/ $\mu\text{m}$ ]	$S_{sk}$ [1/ $\mu\text{m}$ ]	$S_{ku}$ [%]	$S_p$ [%]
SL (* misura)	746	932	7038	0.642	0.81	0.278	0.000335	1.14	93.4	
SL (2° misura)	726	876	5674	0.613	2.53	0.243	0.000104	0.815	24.1	
SLA (* misura)	843	1044	6342	0.128	2.77	0.226	0.000079	0.874	35.7	
SLA (2° misura)	862	1048	6419	0.106	2.38	0.187	0.000064	1.11	31.1	
SLA + film $\text{SiO}_2$	1074	1322	8360	0.273	2.73	0.578	0.0002	1.43	64.3	

Questo secondo trattamento permette di sovrapporre una rugosità più fine e uniforme alla morfologia già presente, creando la superficie nota come **SLA** (Sandblasted, Large-grit, Acid-etched). Questa doppia modulazione della topografia favorisce l'attivazione cellulare e l'adesione selettiva degli osteoblasti, migliorando le prestazioni dell'impianto in termini di integrazione ossea. Il trattamento con acidi, applicato successivamente alla sabbiatura, non si limita a modificare la morfologia superficiale del titanio, ma provoca anche un **processo di ossidazione controllata**, che altera la composizione chimica dello strato superficiale, aumentando la presenza di ossidi di titanio. Questo è importante perché tali ossidi favoriscono l'interazione con le cellule ossee e migliorano la biocompatibilità del materiale. Per comprendere appieno le caratteristiche ottenute, le superfici non devono essere analizzate solo in modo qualitativo (cioè osservando visivamente la struttura tramite microscopi), ma anche in modo **quantitativo**, attraverso la misura precisa di parametri topografici. In particolare, viene analizzata la **rugosità superficiale**, che è uno degli indicatori chiave del potenziale osteointegrativo. Sebbene il parametro di **rugosità media (Ra)** sia spesso il primo ad essere considerato, in quanto fornisce un'indicazione generale dell'irregolarità della superficie, esso non è sufficiente da solo per una descrizione completa. Parametri spaziali aggiuntivi includono la **densità dei picchi (Sds)**. L'obiettivo è che, nonostante i diversi trattamenti (SL e SLA), le superfici ottenute presentino caratteristiche simili nei parametri funzionali rilevanti, per garantire riproducibilità e prevedibilità nel comportamento dell'impianto. Qualsiasi differenza significativa tra le superfici, se non ben controllata, potrebbe alterare il modo in cui le cellule reagiscono al contatto con il materiale.



L'**analisi superficiale tramite profilometro** mostra che il coating di silice non modifica significativamente la rugosità della superficie sottostante. Questo indica che il rivestimento si distribuisce in modo omogeneo senza alterare le caratteristiche topografiche del substrato.

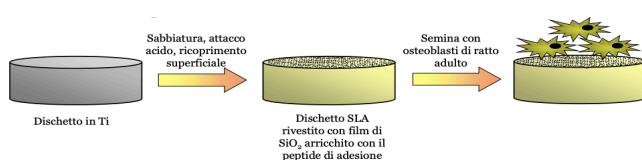
### Valutazione del rilascio del peptide dal coating:

Per studiare il rilascio del peptide, si utilizza un becher da laboratorio riempito con una soluzione acquosa. Al suo interno viene immerso un campione rivestito (coating) contenente il peptide d'interesse. A intervalli regolari si prelevano campioni della soluzione e si analizza la concentrazione del peptide disiolto, determinando così il profilo temporale del rilascio. Possibili motivi per l'assenza del peptide in soluzione sono:

- **intrappolamento nel coating:** il peptide potrebbe essere rilasciato troppo lentamente, al di fuori dell'intervallo temporale considerato per l'esperimento. In tal caso, il sistema risulterebbe inefficace, poiché il rilascio dovrebbe avvenire in tempi compatibili con le esigenze cellulari.
- **adsorbimento sulle pareti del contenitore:** il peptide, derivato dalla vitronectina, mostra una forte affinità per il vetro. Una volta rilasciato dal coating, può interagire immediatamente con la superficie del becher in vetro, legandosi chimico-fisicamente alla silice esterna. Questo comporta una bassa concentrazione rilevabile in soluzione. Tuttavia, il peptide rimane funzionalmente attivo all'interfaccia con l'ambiente biologico, risultando comunque utile per applicazioni bio-interattive.

### Saggi di adesione cellulare in vitro:

Per lo studio dell'adesione cellulare, sono stati utilizzati dischetti in Titanio con le stesse caratteristiche superficiali dei cilindri destinati ai test in vivo. Il test in vitro ha lo scopo di analizzare la

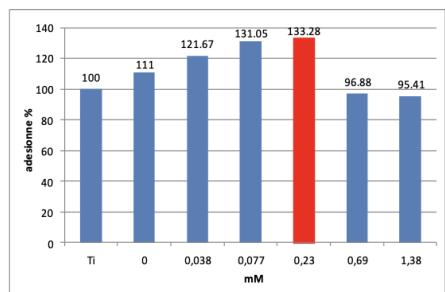


relazione dose-risposta del peptide di adesione ed identificare la concentrazione superficiale ottimale del peptide per ottenere la massima adesione cellulare. L'immagine mostra tre fasi:

1. dischetto in Ti: rappresenta il substrato di partenza (Titanio);
2. **dischetto SLA + peptide di adesione:** il Titanio è modificato con una superficie trattata e funzionalizzata con un peptide adesivo;
3. cellule osteoblastiche coltivate sopra il dischetto funzionalizzato, per valutare l'efficacia dell'adesione.

L'istogramma mostra la percentuale di cellule aderenti in funzione della concentrazione del peptide. Si osserva che:

- esiste un intervallo ottimale in cui la concentrazione del peptide **massimizza l'attività biologica**. La **bioattività** massima si ottiene a una concentrazione di circa 0.23 mM;
- al di fuori di questo intervallo, l'effetto del peptide è ridotto o non rilevabile;
- l'aggiunta di **biossido di silicio (SiO<sub>2</sub>)** incrementa ulteriormente l'adesione degli osteoblasti.



Una volta effettuati i test in vitro, per validare i risultati ottenuti si passa ai test in vivo:

In pratica, vengono preparati cilindri in Titanio rivestiti di Silice alla concentrazione ottimale emersa dal test in vitro. L'esperimento in questione viene condotto su conigli maschi di razza White New Zealand, tramite impianto chirurgico di cilindri nei femori. Il diagramma raffigurato mostra i due femori:

- nel femore destro (dx) viene inserito un cilindro rivestito solo di Silice;
- nel femore sinistro (sx) viene inserito un cilindro rivestito di Silice e funzionalizzato con il peptide adesivo.

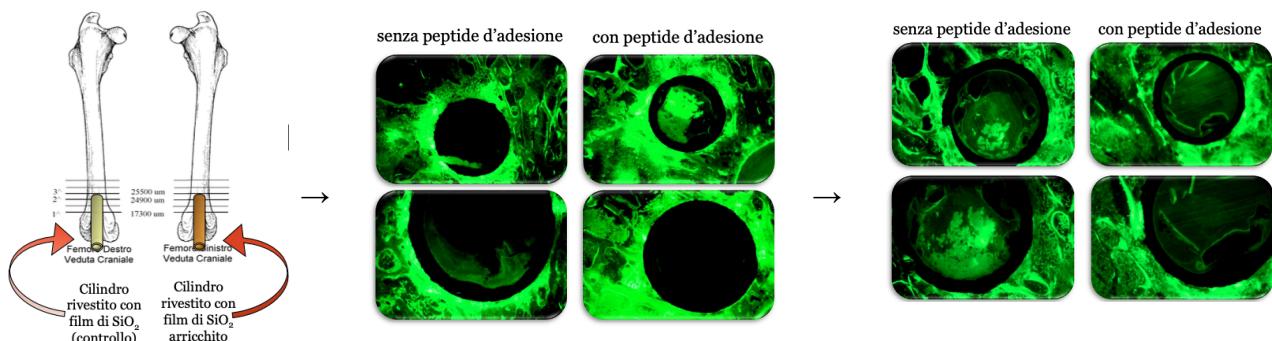
Questo confronto permette di valutare l'effetto specifico del peptide nella formazione di nuovo tessuto osseo, in particolare la capacità di indurre l'adesione degli osteoblasti. Poiché si sa che la Silice favorisce l'adesione, è fondamentale includerla in entrambi i cilindri per isolare l'effetto del peptide.

Per la preparazione dei campioni, i segmenti ossei contenenti i cilindri vengono inclusi in **araldite (polimetilmacrilato)**, una resina plastica che consente la successiva sezionatura e osservazione istologica. Le sezioni ottenute vengono poi analizzate in microscopia a fluorescenza. Inoltre, i cilindri impiantati sono cavi per due motivi:

- tecnico-pratico: un cilindro pieno sarebbe difficile da tagliare insieme all'osso per ottenere sezioni istologiche accurate;
- funzionale-biologico: un cilindro pieno potrebbe ostacolare la corretta integrazione del materiale con il tessuto osseo circostante, accumulando materiale biologico nel sito chirurgico e alterando la fisiologia locale.

Dopo l'impianto dei cilindri nei femori dei conigli, viene somministrata **calcein green** attraverso l'alimentazione. Questo marcatore fluorescente si incorpora nel fronte di crescita ossea, permettendo di visualizzare in verde fluorescente le aree di neoformazione ossea sotto luce UV. I

Durante l'elaborazione istologica, è fondamentale che i reperti vengano prelevati ad altezze corrispondenti lungo il cilindro per garantire una valutazione comparabile, data la variabilità spaziale della risposta osteogenica.



A due settimane dall'impianto, si osserva che l'attività osteogenica è più diffusa nei campioni arricchiti con peptide di adesione rispetto ai controlli. Per quantificare questa differenza si seleziona una regione di interesse (ROI) e si utilizza un software di analisi d'immagine. Un parametro chiave è il **BIC (Bone-to-Implant Contact)**, che misura la percentuale di contatto osso-impianto rispetto alla superficie del cilindro. Valori più alti indicano una maggiore integrazione ossea. A quattro settimane, la differenza tra campioni con e senza peptide si riduce. Questo conferma che il peptide ha un effetto prevalentemente iniziale, utile per l'adesione cellulare precoce, ma non incide significativamente sulla proliferazione a lungo termine. Grazie al test in vivo si può osservare che il rivestimento in film sottile di **biossido di silicio (SiO<sub>2</sub>)** non altera la morfologia superficiale del Titanio, ma funge da **matrice porosa** capace di intrappolare il peptide di adesione mantenendolo attivo all'interfaccia impianto-tessuto. Il peptide d'adesione dimostra di essere biologicamente attivo: **favorisce l'adesione cellulare** nei test in vitro e **promuove l'osteogenesi precoce** nei test in vivo.

I risultati ottenuti permettono di validare l'approccio progettuale per la realizzazione di impianti metallici bioattivi e di estendere la sperimentazione a modelli animali più complessi. È importante che il peptide sia pro-adesivo e non pro-proliferativo: il suo ruolo è facilitare l'adesione iniziale delle cellule. La proliferazione cellulare, invece, tende a uniformarsi tra campioni trattati e non dopo i primi giorni, poiché il peptide viene degradato da enzimi entro circa una settimana. Per confermare questi trend, si potrebbero effettuare **sacrifici animali ad intervalli più ravvicinati** (es. 1 e 3 settimane) per monitorare con maggiore precisione l'andamento temporale della risposta ossea; eseguire **prove meccaniche di estrazione e torsione**, per valutare la qualità dell'adesione tra impianto e osso e il grado di osteointegrazione funzionale raggiunto.

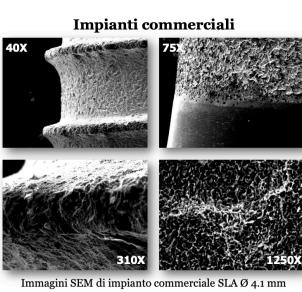
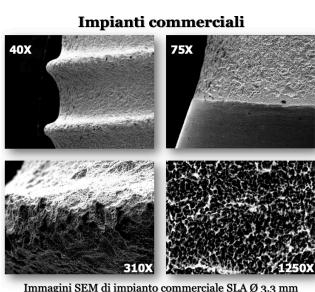
## CASE STUDY 2: TRATTAMENTI SUPERFICIALI IN TITANIO E LEGHE DI TITANIO

I trattamenti superficiali coinvolgono trattamenti fisici che si distinguono in:

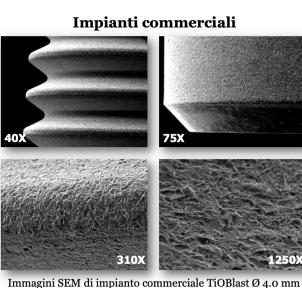
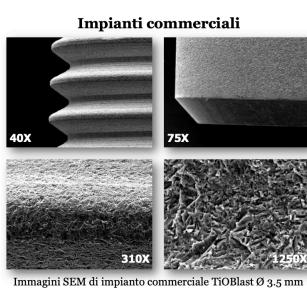
- trattamenti meccanici: come troncatura, tornitura, levigatura (di finiture diverse) con abrasivi e sabbiatura;
  - la **sabbiatura** è un processo meccanico che prevede la proiezione ad alta velocità di particelle abrasive (come sabbia di ossido di alluminio, silice o altri materiali) sulla superficie del biomateriale. Questo ha due principali effetti:
    - aumentare la rugosità superficiale: utile per migliorare l'adesione cellulare o l'integrazione ossea (osteointegrazione).
    - rimuovere contaminanti o strati superficiali indesiderati: per ottenere una superficie più pura e reattiva, pronta per eventuali altri trattamenti (come rivestimenti bioattivi).
- deposizione superficiale: che si distingue in deposizione di titanio al plasma (TPS) e deposizione di idrossiapatite (HA);
- trattamenti chimici: come lavaggio con solventi, passivazione nitrica, riposo a caldo, acquaforte acida, attacco alcalino, ossidazione con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, decapaggio acido;
- trattamenti elettrochimici: come elettro-erosione, erosione a tuffo, erosione a filo, elettro-lucidatura e anodizzazione.

In questo caso di studio l'attività sperimentale prevede la preparazione di alcuni supporti metallici (dischetti in Ti e Ti6Al4V) per saggi di adesione cellulare in vitro (senza sperimentazione in vivo). L'attività di sperimentazione prevede:

- caratterizzazione delle superfici di impianti commerciali (riferimento);
- sperimentazione di trattamenti superficiali;
- caratterizzazione della superficie dei dischetti di prova;
- selezione dei trattamenti superficiali;
- applicazione di metodi biochimici;
- indagine profilometrica sulle superfici campione;
- saggi di adesione cellulare;
- analisi di corrispondenza tra topografia e adesione cellulare.

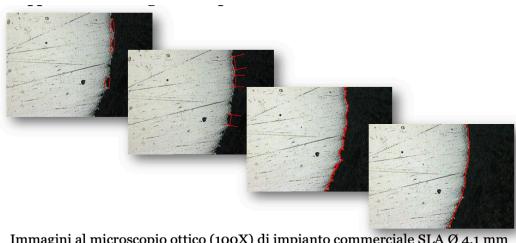


In questo primo caso di viti commerciali, riconosciamo la tipica superficie SLA, con una certa rugosità. Su di esso si può infatti osservare un doppio effetto di rugosità: uno più raffinato, legato all'attacco con acido; l'altro macroscopico, legato alla sabbiatura stessa.



In questo secondo caso, il livello di rugosità risulta essere molto più raffinato. La sabbiatura di queste viti, infatti, è stata ottenuta tramite trattamento con ossido di Titanio.

PER CONFRONTARE LA QUALITÀ ED EFFICIENZA PRODUTTIVA DI QUESTE VITE, È POSSIBILE CONFRONTARE ALCUNI PARAMETRI FONDAMENTALI TRA I quali PROFONDITÀ, AMPIZZA E RAPPORTO TRA LUNGHEZZE DI PROFILO E DI FORMA.

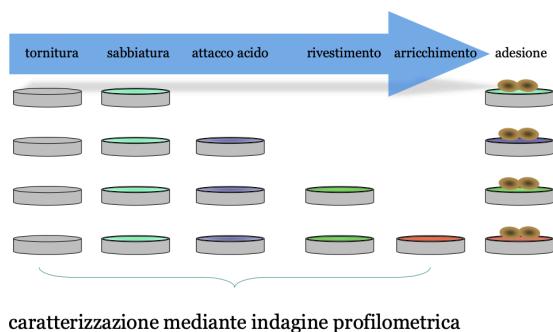


Immagini al microscopio ottico (100X) di impianto commerciale SLA Ø 4.1 mm

Impianto	Profondità [µm]	Aampiezza [µm]	Rapporto [-]
SLA - Ø 3.3	12.5	67.6	1.690
SLA - Ø 4.1	20.3	145.2	1.485
TiOBlast - Ø 3.5	6.2	46.5	1.309
TiOBlast - Ø 4.0	6.7	51.1	1.460

Valori medi dei parametri caratterizzanti i difetti superficiali

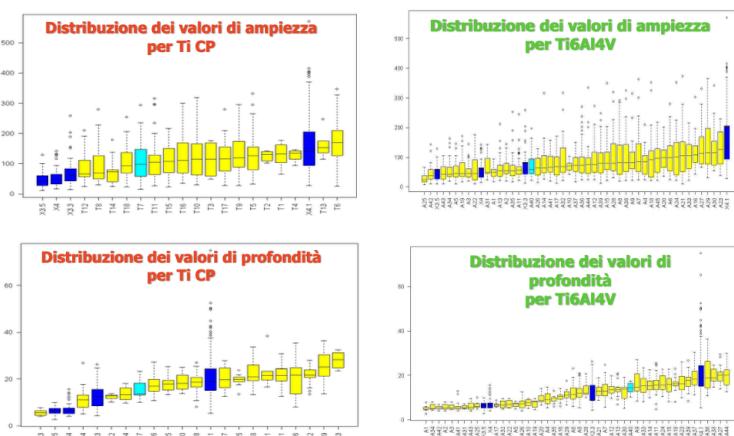
Le linee permettono di misurare la profondità e l'ampiezza dei difetti superficiali intorno al perimetro della vite. Quello che si considera poi è il valore medio. Il rapporto tra le lunghezze di profilo e di forma fornisce quello che viene definito come **profilo di forma**. Questo dato è adimensionale (rapporto tra lunghezze) è indice dell'aumento in lunghezza del profilo della vite per effetto della rugosità. Misurando questi valori sulle viti commerciali descritte prima, emerge che quelle sabbiate con SLA presentano differenze morfologiche più evidenti. Nel caso delle viti sabbiate con TiOBlast le morfologie generate risultano essere più riproducibili in quanto i dati si assomigliano tra loro.



Una volta ottenuti i dati riportati nella tabella sopra, che fungeranno da benchmark; si passa allo sviluppo di dischetti di prova, che verranno poi utilizzati per i saggi in vitro.

I trattamenti utilizzati per questa sperimentazione sono tuttavia poco confrontabili tra loro. Per lo meno sarebbe stato meglio trattare i dischetti per la stessa durata temporale.

La tecnica dei **box plot** viene utilizzata per descrivere la distribuzione di un campione. Nel caso dei diagrammi sotto riportati, il box plot è rappresentato orientato orizzontalmente o verticalmente tramite un rettangolo diviso in due parti, da cui escono due segmenti. Il rettangolo è delimitato dal primo e dal terzo quartile, e diviso al suo interno dalla mediana. I segmenti sono delimitati dal minimo e dal massimo dei valori. In questo modo vengono rappresentati graficamente i quattro intervalli ugualmente popolati delimitati dai quartili.



Le linee permettono di misurare la profondità e l'ampiezza dei difetti superficiali intorno al perimetro della vite. Quello che si considera poi è il valore medio. Il rapporto

## Trattamenti meccanici

### levigatura

- **irrugosimento carte abrasive SiC (P220 o P80)**
- **lucidatura (sino a pasta diamantata da 3 µm)**

### sabbiatura

- **corindone 25 µm per 10 s**
- **corindone 350 µm per 5 o 10 s**

## Trattamenti chimici

### passivazione

- **HNO<sub>3</sub> @ RT per 60 o 120 min**

### attacco con acidi

- **HCl:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> @ RT per 1, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 60 min**
- **HCl:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:HF @ RT per 8, 17, 29, 44 min**
- **HCl:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> @ BP per 1, 3, 6, 7, 15 min**

- Superficie dei dischetti di prova
- Superficie degli impianti commerciali
- Superficie prescelta

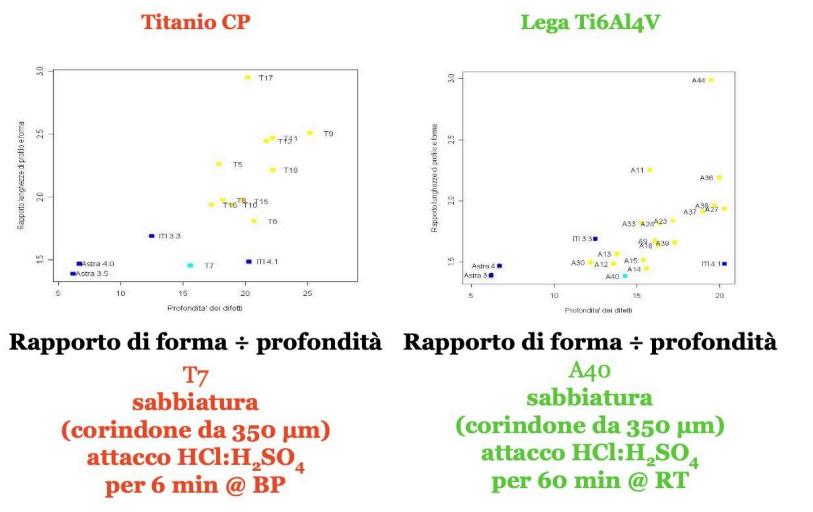
Ogni box plot rappresenta l'insieme dei dati acquisiti per ciascun campione, relativi ai parametri di profondità, ampiezza e rapporto di forma. Per una maggiore affidabilità dei risultati, sarebbe preferibile disporre di dati distribuiti in modo più omogeneo intorno al valore medio, ossia box più compatti. Dai

grafici si osserva che i valori relativi alla profondità presentano box decisamente più stretti, mentre quelli dell'ampiezza risultano più dilatati.

Se l'obiettivo è distinguere tra diverse morfologie superficiali, il parametro che si dimostra più efficace nel discriminare tra le varie superfici, e quindi utile nella scelta tra un dischetto e un altro, è la profondità. Al contrario, il parametro ampiezza non mostra una distribuzione statisticamente significativa e risulta quindi non discriminante. La profondità, invece, presenta una distribuzione statisticamente significativa e si conferma un parametro discriminante.

Nei grafici a destra, le superfici commerciali, indicate in blu, fungono da punti di riferimento, mentre le superfici in giallo/celeste fungono da campione. Nel primo grafico (Titanio CP), i campioni commerciali risultano più vicini al piano, mostrando quindi caratteristiche simili tra loro.

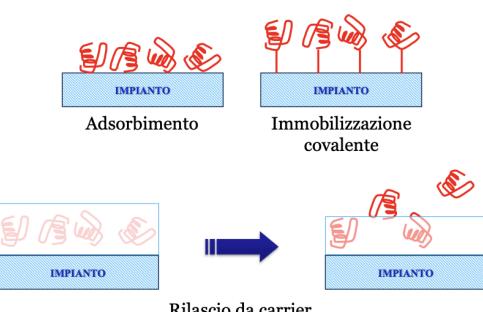
Nel secondo caso (lega Ti6Al4V), tuttavia, risulta più complesso individuare una netta distinzione tra i cluster, poiché diversi campioni mostrano somiglianze con le superfici commerciali. Per procedere, si è scelto arbitrariamente il trattamento corrispondente al campione A40: sabbiatura con corindone da 350 µm seguita da attacco chimico in HCl:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> per 60 minuti.



Se l'obiettivo era individuare una superficie "prodotta in casa" il più possibile simile a quella delle viti commerciali analizzate in precedenza, il campione T7 risulta il più adatto, in quanto si raggruppa nel cluster delle superfici commerciali, a differenza di tutti gli altri. Sul campione T7 è stato, infatti, applicato un trattamento superficiale simile a quello utilizzato per i prodotti commerciali. In particolare, è stato sottoposto a sabbiatura con corindone da 350 µm e successivamente trattato chimicamente con una soluzione HCl:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> per 6 minuti.

La **funzionalizzazione biochimica** delle superfici prevede l'applicazione sulla superficie di molecole bioattive che inducono un'attività biologica. Questa può avvenire in vari modi:

- **Inclusione e rilascio di un carrier:** consiste nell'applicare sulla superficie un materiale riassorbibile e biodegradabile con molecole biologicamente attive. Quindi, lo strato si biodegrada nell'ambiente biologico rilasciando le molecole (es. silice nel case study 1). Tipicamente, i carrier utilizzati per la funzionalizzazione biochimica sono molecole di natura proteica; tuttavia, si preferiscono spesso sequenze amminoacidiche più corte (peptidi), poiché le proteine intere sono più suscettibili alla denaturazione e meno stabili. Inoltre, i peptidi sono più facili da sintetizzare in laboratorio, grazie alla loro minore complessità strutturale e dimensione ridotta;
- **Adsorbimento chimico-fisico:** le molecole vengono adsorbite sulla superficie del materiale per via di un'affinità del tutto spontanea, in quanto sono capaci di stabilire legami deboli tra gli amminoacidi delle proteine e l'impianto. Questo metodo consiste nell'immergere il materiale in una soluzione contenente molecole bioattive, come peptidi o altre biomolecole. In condizioni normali (senza l'uso di

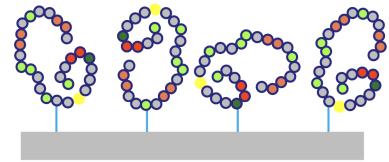


legami covalenti o agenti attivanti), le molecole si adsorbono spontaneamente sulla superficie del materiale per effetto di interazioni deboli, come forze di Van der Waals, interazioni elettrostatiche o legami idrogeno. Il vantaggio principale è sicuramente la versatilità, in quanto si può applicare a molti tipi di superfici e molecole. Tuttavia, questo metodo presenta alcuni svantaggi tra i quali:

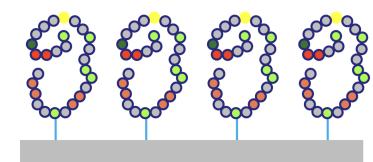
- bassa stabilità: le molecole adsorbite possono facilmente essere rimosse (desorbite) dal fluido biologico o da variazioni ambientali, proprio perché i legami non sono stabili;
- scarso controllo quantitativo: è difficile regolare esattamente quante molecole restano attaccate alla superficie. Questo comporta problemi: se sono troppe, si può superare la "finestra terapeutica" ideale, mentre se sono poche, l'effetto biologico può essere inefficace.
- necessità di strati intermedi: spesso è richiesto l'uso di un materiale carrier o uno strato funzionalizzante per favorire l'adesione delle molecole, aumentando complessità e costi del processo.
- **Immobilizzazione covalente** (metodo che offre maggiori garanzie): le molecole vengono ancorate alla superficie tramite legami covalenti, fornendo un sistema più stabile per via del legame forte. Avviene una reazione chimica che permette di controllare i reagenti e i prodotti, non si ha più un evento spontaneo, ma un processo indotto e chimicamente controllato.

L'immobilizzazione può essere

- aspecifica: non abbiamo controllo sull'orientazione delle molecole ancorate. In quanto la molecola, significativa per l'interazione con recettori cellulari, funziona solo in determinate conformazioni, vi è un rischio un 75% di inefficacia;
- specifica: la funzionalizzazione è efficace al 100%. Secondo un meccanismo di protezione reversibile, in cui vengono mascherati tutti i gruppi che non devono reagire eccetto uno che rimane disponibile per il legame covalente; rendiamo un solo amminoacido foto-attivabile, ovvero unico capace di interagire con la superficie.



Immobilizzazione covalente aspecifica



Immobilizzazione covalente specifica

### Valutazione sull'arricchimento dei substrati metallici con peptidi di adesione: (GRDSP)4K vs HVPlin

#### (GRGDSP)<sub>4</sub>K e HVPlin.

Si sperimentano due modalità di arricchimento:

adsorbimento fisico	rilascio da carrier
• i dischetti campione sono lasciati a riposo in soluzioni acquee del peptide	• sui dischetti campione si stende un sottile velo liquido di soluzione del biopolimero in cui è disperso il peptide
• metodo semplice ma dalle scarse possibilità di controllo sulla concentrazione superficiale	• dopo asciugatura, si forma una pellicola di rivestimento • una corretta preparazione permette il controllo della concentrazione superficiale

Il problema principale della prima sequenza peptidica, ovvero quella contenente RGD è che questa sequenza è estremamente pro-versatile ed agisce su più molecole. Questa capacità potrebbe dare problemi in vivo in quanto, ad esempio, potrebbero essere richiamati indifferentemente, osteoblasti invece che fibroblasti o viceversa. La seconda sequenza, invece, identificata dall'HVPlin (vitronectina umana lineare composta da 11 aminoacidi), è una sequenza specifica per gli osteoblasti.

Per valutare l'efficacia delle sequenze peptidiche nell'adesione cellulare, è possibile analizzare la densità ottica. Questa viene misurata colorando le cellule aderenti alla superficie del materiale in esame: l'intensità del colore rilevata è proporzionale alla quantità di cellule presenti.

Tra le diverse superfici testate, solo una ha mostrato un'elevata densità ottica: la superficie sabbiosa (SLA), non trattata con peptide, suggerendo un'adesione cellulare spontanea particolarmente efficace. Al contrario, le superfici rivestite con peptide hanno generalmente mostrato risultati meno soddisfacenti. Una possibile spiegazione di questo fenomeno è che il peptide non sia stato efficacemente rilasciato dal polimero di rivestimento.

### Carrier polimerici utilizzati

#### polilattidi

- Poli-(L)-lattide (PLL) da 85-160 kDa in TCM al 5.7 % (g/cc)
- Poli-(D, L)-lattide (PDLL) da 75-120 kDa in TCM al 5.8 % (g/cc)
- Copolimero di Poli-(D, L)-lattide e Poli-glicolide (PLG) da 40-75 kDa in DMK al 20 % (g/cc)

**La deposizione richiede che:**

- le concentrazioni abbiano viscosità e tensione di vapore limitate
- si depositi sempre la medesima aliquota di soluzione (70 µl)

**La pratica di rivestimento porta ai seguenti risultati:**

- 4 mg di PLL • 4 mg di PDLL • 5 mg di PLG • 1 mg di idrogel di alginato

#### polisaccaridi

- preparato AGA-100 (idrogel di alginato) in acqua al 1% (g/cc)

### Titanio Ti CP

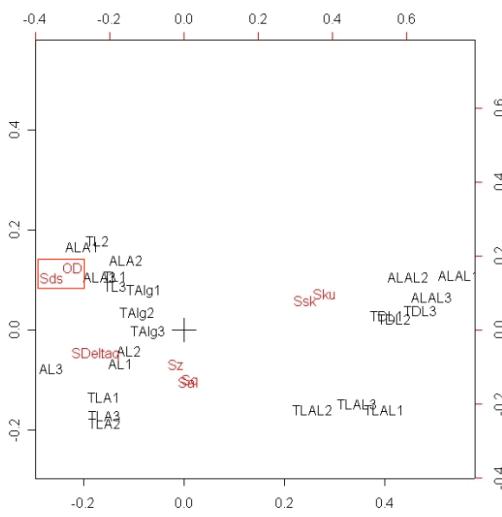
Superficie campione	Arricchimento con peptide	O.D.
		[%]
TI SL	--	100
TI SL Pep	(GRGDSP),K 0.6	86
TI SL Pep	(GRGDSP),K 6.0	75
TI SL Pep	(GRGDSP),K 60.0	77
TI SL Pep	HVP lin. 0.6	78
TI SL Pep	HVP lin. 6.0	95
TI SL Pep	HVP lin. 60.0	94
TI SL PLG	--	34
TI SL PDLL	--	31
TI SLA	--	93
TI SLA PLL	--	23
TI SLA PLL Pep	(GRGDSP),K 0.6	37
TI SLA PLL Pep	(GRGDSP),K 6.0	35
TI SLA PLL Pep	(GRGDSP),K 60.0	29
TI SLA PLL Pep	HVP lin. 0.6	35
TI SLA PLL Pep	HVP lin. 6.0	28
TI SLA PLL Pep	HVP lin. 60.0	30

### Lega Ti6Al4V

Superficie Campione	Arricchimento con peptide	O.D.
		[%]
Lega SL	--	96
Lega SLA	--	127
Lega SLA PLL	--	18
Lega SLA PLL Pep	(GRGDSP),K 0.6	17
Lega SLA PLL Pep	(GRGDSP),K 6.0	19
Lega SLA PLL Pep	(GRGDSP),K 60.0	17
Lega SLA PLL Pep	HVP lin. 0.6	23
Lega SLA PLL Pep	HVP lin. 6.0	23
Lega SLA PLL Pep	HVP lin. 60.0	20
Lega SLA PLG	--	29

Nel confronto tra superfici SLA e superfici rivestite, si osserva che gli osteoblasti aderiscono in modo simile alle superfici SLA, mentre l'adesione è inibita dalla maggior parte dei rivestimenti, ad eccezione di quello contenente AGA-100. Questo risultato può essere interpretato considerando le caratteristiche morfologiche delle superfici: i rivestimenti con PLLA e PDLA alterano significativamente la morfologia superficiale originale, mentre il rivestimento con AGA-100 la preserva. Questi dati confermano **il ruolo chiave delle proprietà topografiche della superficie nell'adesione cellulare**. In effetti, i risultati sperimentali indicano che l'adesione degli osteoblasti dipende meno dalla composizione chimica del substrato e più dalla natura del rivestimento e dalla topografia superficiale.

### Analisi delle corrispondenze



Dall'analisi delle corrispondenze (tecnica statistica multivariata utilizzata per esplorare le relazioni tra variabili categoriali) è possibile asserire che il parametro  $S_{ds}$  e i valori della densità ottica (OD) sono strettamente correlati, in base alla loro prossimità. I parametri  $S_{sk}$  e  $S_{ku}$  mostrano un trend analogo, ma non sono correlati ai valori di OD poiché giacciono su posizioni simmetriche rispetto all'origine del piano Sa, Sq e Sz. Infine, la proiezione del parametro  $S\Delta q$  indica una correlazione piuttosto buona con i valori di OD, come confermato dalla letteratura scientifica, anche se in misura nettamente inferiore al parametro  $S_{ds}$ . Dalla rappresentazione

dell'analisi delle corrispondenze si può sottolineare il fatto che esiste una relazione tra la rugosità, i livelli di adesione e le caratteristiche superficiali.

È evidente che le proiezioni delle superfici SAL e di quella ricoperta con AGA-100 giacciono in prossimità di OD: ciò significa che tutte queste superfici condividono le stesse proprietà favorevoli in termini di promozione dell'adesione cellulare. Allo stesso tempo, sono tutte caratterizzate da valori elevati di  $S_{ds}$  e, anche se in misura inferiore, di  $S\Delta q$ . Tutte le altre superfici sono localizzate nella parte opposta del piano dal momento che rivelano prestazioni decisamente inadeguate per quanto concerne l'adesione. Quindi, l'informazione più significativa contenuta nei dati sperimentali è data dalla netta discriminazione tra superfici che favoriscono o ostacolano l'adesione cellulare, come quantificato dai valori di OD strettamente correlati ai parametri di rugosità  $S_{ds}$  e  $S\Delta q$ .

# CAPITOLO 5: BIOMATERIALI POLIMERICI

## 5.1. GENERALITA'

I polimeri sono composti caratterizzati da lunghissime catene che possono essere lineari, ramificate o reticolate con vincoli covalenti. A motivo del loro elevato peso molecolare, i polimeri vengono denominati macromolecole. I materiali polimerici, generalmente sono composti organici, ma esistono anche importanti polimeri inorganici come i siliconi, i polisilani ed i polifisfazeni. I polimeri possono presentarsi sotto forma di tessuti, film, barre o liquidi viscosi e trovano un vasto campo di applicazione sia in ambito industriale che biomedico. I polimeri traggono origine dal concatenamento di un gran numero di piccole unità, dette monomeri, tenute insieme da legami covalenti; essi hanno proprietà chimiche, fisiche e meccaniche



Copolimero casuale o random



Copolimero alternato



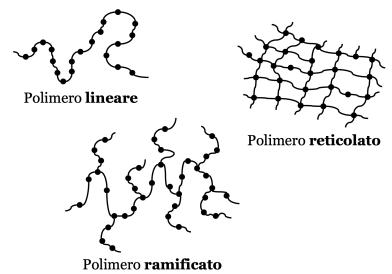
Copolimero a segmenti o a blocchi



Copolimero a innesto

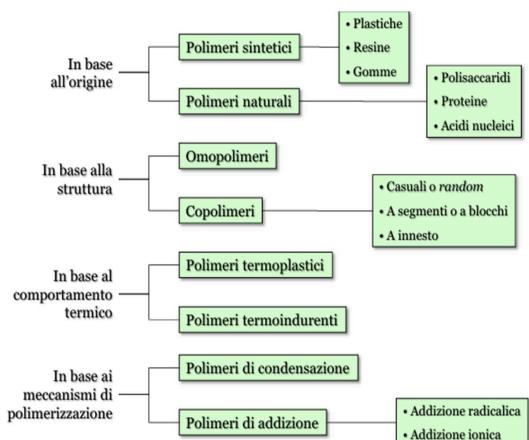
che dipendono dalla composizione, dalla struttura e dal peso molecolare.

A seconda del modo in cui i monomeri sono disposti nella catena si possono avere omopolimeri e copolimeri; la catena degli omopolimeri è formata dalla ripetizione, casuale oppure regolarmente alternata, di due o più monomeri. Esistono copolimeri segmenti o a blocchi nei quali si alternano determinate sequenze della stessa unità monomerica; nei copolimeri ad innesto, ramificazioni contenenti un tipo di monomero sono innestate sulla catena principale che, invece, è costituita da un altro tipo di monomero.



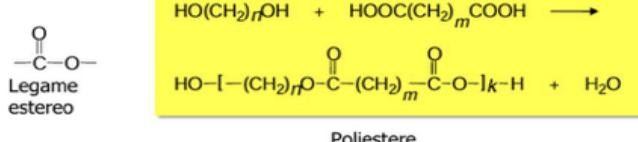
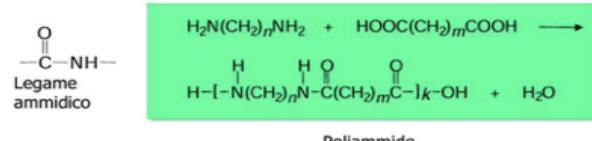
I polimeri possono essere distinti anche in base al loro comportamento rispetto alla temperatura:

- polimeri termoplastici: lavorabili quando aumenta la temperatura in quanto diventano malleabili. Il processo è ripetibile più volte. La temperatura aumenta la mobilità reciproca delle catene monomeriche e permette di vincere il legame debole, ovvero di spezzare le interazioni deboli che tengono associate le catene;
- polimeri termoindurenti: le catene macromolecolari all'aumentare della temperatura reticolano sempre di più irrigidendo il polimero e l'energia formatasi crea ulteriori reticolazioni forti.



## 5.2. MECCANISMI DI POLIMERIZZAZIONE

**POLIMERIZZAZIONE PER CONDENSAZIONE:** La catena polimerica si ottiene per condensazione di

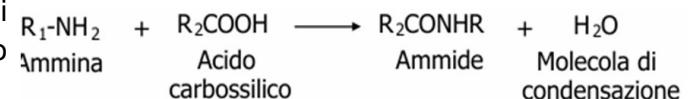


unità monomeriche e con conseguente perdita di piccole molecole, come acqua o alcoli. Appartengono ai polimeri di condensazione polimeri naturali come le proteine, i polisaccaridi come l'amido e la cellulosa, i poliesteri come gli acidi nucleici e numerosi polimeri di sintesi come i vari tipi di Nylon ed il Dacron.

Per questo tipo di polimerizzazione, si parte da molecole bifunzionali, come ad esempio molecole

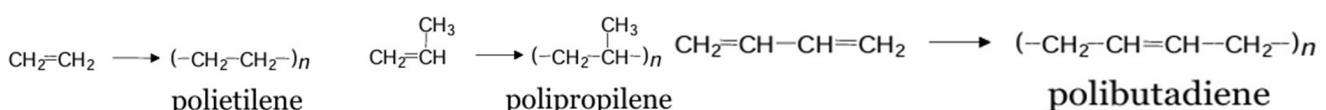
biamminiche e bicarbossiliche. Condensandole si dà luogo alla formazione di una molecola di acqua e di un **legame ammidico** lasciando però un gruppo amminico e carbossilico liberi,

permettendo di allungare la catena da entrambi i lati. Lo stesso avviene con i poliesteri con gruppo ammina e gruppo alcolico.



Uno dei maggiori svantaggi dei polimeri di condensazione è dovuto alla difficoltà di ottenere prodotti ad elevato peso molecolare in quanto, oltre un determinato limite, non risulta più possibile inserire ulteriori monomeri nella medesima catena. La distribuzione dei pesi molecolari risulta piuttosto ampia e ciò compromette le proprietà fisiche del materiale (fa eccezione il Nylon). Le catene dei polimeri di condensazione possono essere di lunghezze diverse con diverso peso molecolare, per cui si osserva un'evidente disomogeneità di lunghezza macromolecolare e, di conseguenza, di peso molecolare.

**POLIMERIZZAZIONE PER ADDIZIONE:** si ottengono per addizione di monomeri insaturi (almeno un doppio legame C=C) attraverso meccanismi radicalici o ionici di diverso tipo (cationico, anionico, di coordinazione). Tipici esempi di polimeri di questo tipo sono:



La scissione può essere omolitica o asimmetrica. Alcuni monomeri possono polimerizzare secondo meccanismi di addizione diversi, altri no.

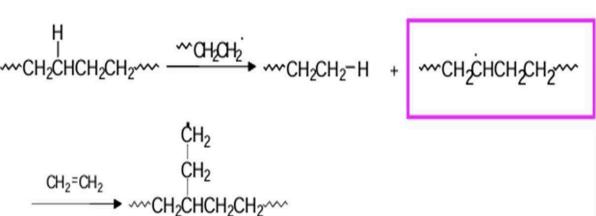
#### A. Meccanismo di polimerizzazione per addizione radicalica suddivisibile in tre fasi distinte:

- **fase di inizio:** si forma un radicale libero per rottura omolitica di un legame dell'iniziatore di reazione, generalmente un perossido o un azocomposto;
- **fase di propagazione** suddivisa in addizione e transfer. Nella **fase di addizione** il radicale originatosi dall'iniziatore si addiziona ad una molecola di monomero, rappresentata da un alchene, per formare un secondo radicale libero, che diventa così l'inizio di una catena in crescita. Nella **fase di transfer**, il radicale del carbonio reagisce con una nuova molecola di monomero generando un altro radicale più grande. Questa fase si ripete producendo l'inserimento di molti monomeri che conducono a catene di polimero sempre più lunghe;
- **fase di terminazione:** due radicali reagiscono dando luogo alla terminazione della catena.



La polimerizzazione radicalica generalmente porta alla formazione di catene molto ramificate. Infatti, nella fase di propagazione il radicale libero della catena in crescita, oltre a sommarsi al doppio legame del monomero, può reagire con una molecola di polimero già formata.

Il trasferimento di un atomo di idrogeno dal polimero al radicale dà luogo alla formazione di un nuovo radicale in cui l'elettrone spaiato non è più localizzato ad una estremità della catena, ma al suo interno. Un materiale caratterizzato da catene molto ramificate possiede un basso grado di cristallinità, basso punto di fusione e scarsa resistenza meccanica.



**B. Meccanismo di polimerizzazione per addizione cationica/anionica:** la polimerizzazione per addizione ionica può essere cationica o anionica e procede anch'essa secondo un meccanismo caratterizzato da uno stadio di inizio ed uno di propagazione. Nella polimerizzazione cationica, l'iniziatore è un acido, come l'acido solforico, AlCl<sub>3</sub> o BF<sub>3</sub> in presenza di tracce d'acqua, e l'intermedio è un carbocatione, mentre nel caso della polimerizzazione anionica, l'iniziatore è una base, come LiNH<sub>2</sub> o composti organometallici quali il n- butillitio, e l'intermedio è un carbanione.

In generale, le proprietà macroscopiche dei polimeri dipendono molto da come si dispongono le ramificazioni. I polimeri ramificati presentano innesti e catene che ingombrano la catena, per cui è difficile impaccarle.

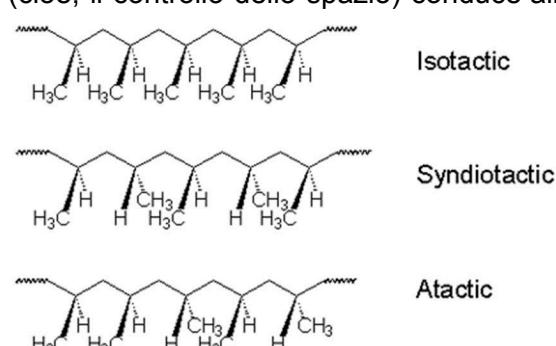


**POLIMERIZZAZIONE DI COORDINAZIONE:** avviene impiegando un particolare tipo di catalizzatori metallo-organici detti catalizzatori di **Natta-Ziegler**. Essi sono costituiti da un sale di un metallo di transizione, in genere TiCl<sub>3</sub> e da un metallo alchile, come Al(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Cl. Il catalizzatore effettivo è un complesso del titanio che ha legato un gruppo etilico. La polimerizzazione di coordinazione con catalizzatori di Natta-Ziegler:

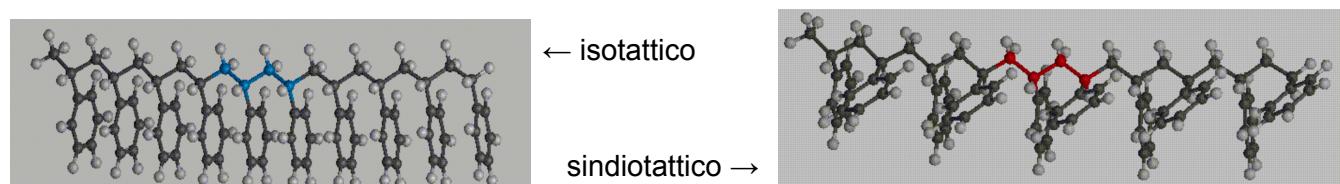
- porta alla sintesi di catene lineari
- permette il controllo stereochimico del processo in presenza di alcheni asimmetrici

Queste caratteristiche peculiari rappresentano due importanti vantaggi sulla polimerizzazione radicalica. I polimeri lineari, rispetto a quelli ramificati, formano infatti materiali con elevata cristallinità (maggiore impaccamento), alto punto di fusione, maggiore densità e resistenza meccanica.

Nel caso della polimerizzazione di un alchene sostituito, come il propilene, il controllo stereochimico (cioè, il controllo dello spazio) conduce alla sintesi di catene che sono o isotattiche, o syndiotattiche, o atattiche.



I catalizzatori Ziegler-Natta permettono le conformazioni regolari di catene isotattiche e syndiotattiche, altrimenti otteniamo polimeri atattici con posizioni irregolari. L'isotattico e il syndiotattico aumentano la possibilità di impaccamento. In un polimero isotattico i gruppi sostituenti (gruppi metilici nel caso del polipropilene) si trovano tutti dalla stessa parte della catena. In uno syndiotattico essi si trovano alternati dall'una e dall'altra parte. Infine, in un polimero atattico, l'orientamento dei gruppi sostituenti è casuale.



### 5.3 STATO FISICO DEI POLIMERI

Lo stato fisico dei polimeri dipende strettamente dalla posizione e dalla mobilità delle catene che lo costituiscono. Due aspetti caratterizzano ogni singolo filamento:

- la struttura della catena: se essa, cioè, è lineare (catena estesa → ordine assoluto) o ripiegata (folded chain → polimeri di elevata cristallinità), o a gomitolo (il disordine genera polimeri amorfi).



- il tipo di interazioni esistenti tra le diverse catene, che possono essere forze di Van der Waals, dipolo-dipolo, ioniche, legami ad idrogeno, ecc. Si tratta comunque di legami deboli.

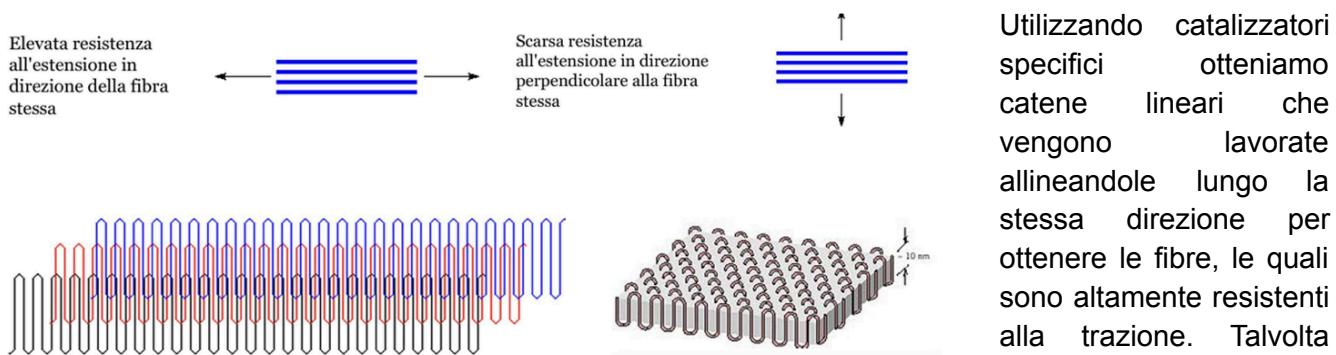
Nei polimeri, la caratteristica che condiziona in maniera maggiore le proprietà allo stato solido è la dimensione delle molecole. Infatti, nel processo di passaggio dallo stato liquido a quello solido:

- la viscosità di un materiale polimerico aumenta;
- le macromolecole, a causa delle loro dimensioni, hanno difficoltà a muoversi e a sistemarsi con una regolarità tale da formare un cristallo. Di conseguenza le lunghe catene si "ingarbugliano" e le situazioni limite, corrispondenti al perfetto stato cristallino e allo stato completamente amorofo, non possono essere raggiunte dai polimeri se non in casi rari e particolari; la condizione di elevato ordine o estremo disordine sono estremamente difficili da ottenere, così i polimeri vengono considerati come semi-cristalli.

#### 5.3.1. Le fibre

Le **fibre** sono materiali polimerici lunghi, sottili e filiformi. Hanno un'estensione prevalente. Esempi tipici sono rappresentati dalle fibre naturali come cotone, lana, seta, etc. Caratteristica peculiare delle fibre è la notevole resistenza all'estensione e allo stiramento nella direzione della fibra stessa. A livello molecolare, le fibre sono costituite da catene polimeriche lunghe e lineari, che giacciono allineate in direzione della fibra stessa. Pertanto:

- la resistenza di una fibra allo stiramento è data dalla forza dei legami covalenti della catena del polimero;
- la stabilità della struttura dipende dalle forze di attrazione intermolecolari (legami ad idrogeno, forze dipolo- dipolo, forze di Van der Waals) che impediscono alle catene estese di ripiegarsi



degli acciai. Infatti, la resistenza a trazione lungo la direzione della fibra è elevata poiché si sommano le resistenze delle singole macromolecole e la presenza molto elevata di legami deboli per cui le catene non scivolano tra di loro. Invece si ha una scarsa resistenza se si cerca di "allargare" la fibra poiché bisogna resistere solo le forze di interazione che sono legami deboli.

### 5.3.3. Elastomeri

Come le fibre, sono formati da molecole lunghe e sottili: esse sono però allineate solo quando il materiale è stirato; a differenza delle fibre, un elastomero sottoposto ad una forza subisce una deformazione per poi tornare alla sua forma originale, una volta cessata l'azione della forza stessa. Infatti, le catene di cui è composto, finito lo stiramento, non restano estese, ma si ripiegano nella loro conformazione casuale originale. Tale comportamento è dovuto alla mancanza nelle molecole di gruppi fortemente polari o adatti a formare legami ad idrogeno.

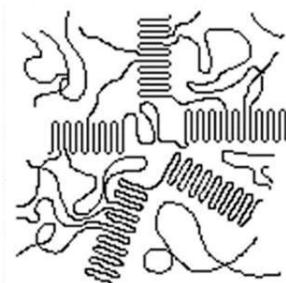
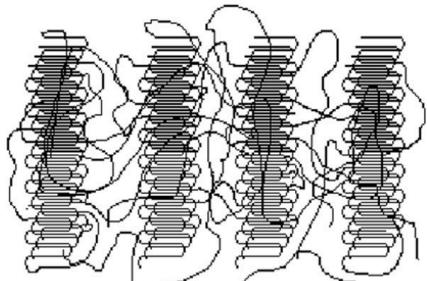
### 5.3.3. Principali strutture polimeriche

**Polimeri fibrosi:** Poliammidi (nylon, kevlar), Polietilene (HDPE, UHMWPE), Polipropilene isotattico, Poliesteri (poli-etilene tereftalato), Poliacrilonitrile Cellulosa e Poliuretani.

**Polimeri cristallini** con struttura lamellare: i polimeri regolari possono formare dei cristalli lamellari di 10-20 nm di spessore nei quali le catene parallele sono perpendicolari alla faccia dei cristalli. Alcuni polimeri altamente cristallini sono il Polistirene sindiotattico, Nylon, Kevlar e Polichetoni.

**Polimeri amorfi:** sono catene polimeriche con ramificazioni o gruppi laterali disposti irregolarmente non in grado di impaccarsi con ordine sufficiente a formare un cristallo. Esempi di polimero amoro reticolato sono il Poli-metilmethacrilato, Polistirene atattico, Policarbonati, Poli-isoprene, e Polibutadiene.

**Polimeri semicristallini:** assumono strutture nelle quali sono presenti zone cristalline (lamellari), dette cristalliti, inserite in zone amorfhe. Chimicamente il polimero non cambia identità, ma il polimero riesce a collocarsi in maniera ordinata in certe zone, mentre in altre, prevalentemente, è amoro. Nel campo dei biomateriali, c'è la possibilità di presenza di ossigeno nelle zone amorse, per cui se il componente protesico è sollecitato si generano le condizioni per la **degradazione ossidativa** (→ reazione chimica che coinvolge tutto il materiale a contatto con l'ossigeno, anche all'interno della componente protesica fino ad arrivare ad alcoli e chetoni). quindi oltre all'usuale abrasione meccanica, l'ossigeno dà luogo a ossidazione, per cui il polimero cambia chimicamente ottenendo specie chimiche che prima non erano presenti. Per evitare o comunque ritardare questo fenomeno a livello industriale la soluzione è quella di lavorare il dispositivo in presenza di azoto, ovvero in atmosfera inerte. Nella **Sferulite** le regioni lamellari si sviluppano nelle tre direzioni.



### 5.3.3. Grado di cristallinità di un polimero

È definito come la percentuale in peso della sostanza allo stato cristallino rispetto al peso totale. Il grado di cristallinità dipende dalla struttura delle molecole componenti e dalla "storia" meccanica e termica della sostanza. In generale, il grado di cristallinità:

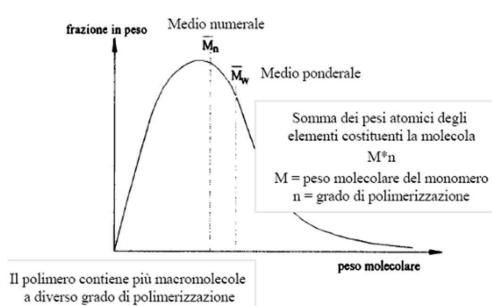
- è molto elevato nei polimeri a struttura lineare non ramificata (polimero denso);
- diminuisce drasticamente in presenza di monomeri fortemente asimmetrici, fortemente ramificati, o con frequenti legami trasversali reticolati (impedimento fisico all'impaccamento).

Un elevato grado di cristallinità determina un maggiore impaccamento delle catene con conseguente aumento della densità, rigidezza, durezza, resistenza all'attrito, all'usura, all'aggressione ambientale. Il fenomeno di **environmental stress cracking** si verifica in condizioni di stress nell'ambiente biologico molto aggressivo, in seguito a cui alcuni polimeri si spezzano e cambiano le proprietà del dispositivo.

## 5.4. PROPRIETÀ FISICHE DEI POLIMERI

Le proprietà fisiche dei polimeri dipendono da molti fattori, tra i quali: il grado di polimerizzazione, il peso molecolare e relativa distribuzione, la temperatura, l'arrangiamento delle catene macromolecolari e la composizione chimica.

### 5.4.1. Grado di polimerizzazione (DP)

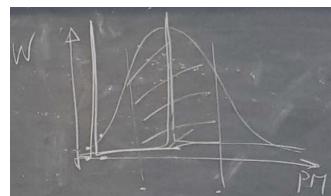


È uno dei parametri più importanti per determinare le proprietà fisiche di un polimero. È definito come il numero d'unità monomeriche (Mer) per catena lineare di polimero, questo perché ciascuna catena ha una diversa lunghezza che influenza il peso molecolare. La relazione tra peso molecolare della catena (MP) e grado di polimerizzazione è  $MP = DP \times M_{Mer}$  dove  $M_{Mer}$  è il peso molecolare del monomero.

Ciascuna catena può avere un numero più o meno grande di unità monomeriche a seconda delle condizioni di

polimerizzazione; pertanto, per i polimeri vengono definiti due pesi molecolari medi:

- il peso molecolare medio numerale  $M_n$ , dove  $X_i$  è il numero di molecole di peso molecolare  $M_i$
- il peso molecolare medio ponderale  $M_w$  risulta: dove  $W_i$  è il peso delle molecole di peso molecolare  $M_i$ . Risulta pertanto che  $M_w > M_n$ . I due pesi coincidono se ho catene lunghe uguali.



È evidente che noi vorremmo arrivare a una condizione di assoluta omogeneità nella distribuzione di pesi molecolari. Nella foto il picco più a sinistra è da evitare poiché significa che il peso molecolare è molto vicino a quello del monomero. Cioè, abbiamo catene cortissime che non ci servono a niente.

**L'indice di polidispersione** è dato dal rapporto  $M_w/M_n$ . Indica l'uniformità di distribuzione dei pesi molecolari in un determinato polimero. Quando le catene hanno tutte la medesima lunghezza l'indice di polidispersione è uguale ad 1, ed il polimero, che ha un peso molecolare ben definito, si definisce monodisperso. Generalmente i polimeri commerciali hanno un indice di polidispersione compreso tra 1,5 e 2,5. Le proprietà fisiche e meccaniche di un polimero dipendono sia dal grado di polimerizzazione che dall'indice di dispersione. I polimeri vengono pertanto classificati secondo il loro grado di polimerizzazione DP in:

- oligomeri ( $2 < DP < 1000$ )
- bassi polimeri ( $10 < DP < 1000$ )
- medi polimeri ( $100 < DP < 1000$ )
- alti polimeri ( $DP > 1000$ )

Perché vogliamo tenere la distribuzione del peso molecolare nello stesso range? Più uniforme è il peso molecolare, più il materiale presenta proprietà meccaniche uniformi. Sono quindi preferibili catene di simile lunghezza. Nel caso di un polimero lineare, l'aumento del DP provoca l'innalzamento della **temperatura di rammollimento (Tr)** che segna la transizione di stato dei polimeri con conseguente miglioramento delle proprietà meccaniche del materiale rispetto alla loro conformazione rigida. L'aumento della lunghezza delle catene, infatti, aumenta sia i vincoli che legano tra di loro le catene stesse, sia quelli che si

DP	M	T <sub>r</sub> (°C)	Aspetto fisico
70	1000	37,5	oleoso
280	4000	93	ceroso
500	7000	98	solido malleabile
850	12000	104	solido rigido
1500	21000	110	solido rigido
2700	38000	112	solido rigido

M, peso molecolare; T<sub>r</sub>, temperatura di rammollimento.

oppongono allo scorrimento di queste quando il materiale è sottoposto ad una tensione. Le caratteristiche di un polimero dipendono strettamente dal grado di uniformità dei pesi molecolari, cioè dall'indice di dispersione: è evidente che si deve cercare di ottenere polimeri il meno polidispersi possibile. Le molecole più corte (poco polimerizzate), infatti, agiscono da plasticizzanti e, in definitiva, abbassano la temperatura di fusione e di transizione vetrosa e quindi la rigidezza del polimero. Questo effetto è dovuto al fatto che le piccole molecole hanno una certa facilità di movimento all'interno del materiale che intralci l'efficiente impaccamento nel cristallo formato dalle catene più lunghe.

#### 5.4.2. Effetto della temperatura

I polimeri subiscono sostanziali variazioni delle loro proprietà in funzione della temperatura:

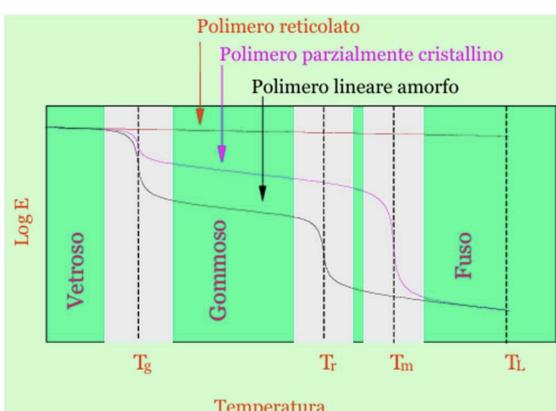
- i materiali polimerici altamente cristallini alla temperatura di fusione passano direttamente dallo stato solido allo stato liquido. Infatti, quando si fornisce energia tramite calore ad una struttura omogenea nello spazio, si liberano le macromolecole in maniera uniforme;
- i materiali amorfi o non cristallini sono caratterizzati da un passaggio di stato più complicato a causa della ridotta mobilità delle molecole costituenti. Nei polimeri amorfi il cambiamento di stato è meno netto e più complicato, significa che non avviene in temperature specifiche, ma ad intervalli di temperature, cioè nell'intorno delle temperature dette rispettivamente:
  - di **transizione vetrosa** ( $T_g$ ): costituisce il passaggio da una situazione in cui il polimero è relativamente rigido detto **stato vetroso** ad una situazione di notevole malleabilità, costituita dallo stato detto **stato gommoso**;
  - di **rammolimento** ( $T_r$ ): rappresenta la transizione dallo stato gommoso allo **stato fluido**.

Nel caso di un polimero parzialmente cristallino, la transizione vetrosa modifica solo leggermente le proprietà meccaniche del materiale. Esse, invece, peggiorano decisamente quando il polimero fonde alla **temperatura di fusione** ( $T_m$ ).

Nel caso di un polimero reticolato tridimensionale non esistono le temperature di transizioni vetrose e di rammolimento. Per questo tipo di materiali, infatti, non si osservano significative variazioni di proprietà all'aumentare della temperatura, ovviamente sino al limite di stabilità chimica.

Per tutti i tipi di materiali polimerici esiste la **temperatura limite di stabilità chimica** ( $T_L$ ) oltre la quale il polimero subisce trasformazioni irreversibili e/o degradazioni. I comportamenti appena descritti stanno alla base della classificazione dei polimeri in:

- **termoplastici**: hanno  $T_g$  e  $T_r$  ben definite, e sono modellabili plasticamente nell'intervallo tra le due temperature di transizione;
- **termoindurenti**: formati da catene reticolate, dopo un determinato stadio del processo di ottenimento non sono più modellabili. Il riscaldamento di questi materiali provoca il loro ulteriore indurimento, dato che, durante la lavorazione formata del polimeri nello stampo, il calore applicato provoca la reticolazione tra le catene.



( $E = \text{modulo di Young} \rightarrow \text{indice delle proprietà meccaniche}$ )

Il polimero reticolato mantiene abbastanza costante la sua capacità di resistere alle sollecitazioni meccaniche.

Il polimero amoro nasce vetroso e diminuisce drasticamente la resistenza in corrispondenza di  $T_g$  e  $T_r$ , mentre per  $T_m$  no.

I polimeri semicristallini non vengono influenzati in  $T_r$ .

Per polimeri amorfi e semicristallini, le transizioni sono reversibili perché aumentando la temperatura si interrompono interazioni di tipo debole che, raffreddando il materiale, possono riformarsi a meno che non si valichi il limite di stabilità chimica.

Nei polimeri reticolati l'energia fornita al materiale permette la formazione di legami covalenti forti che non possono scindersi a meno che non venga superato il limite di stabilità chimica.

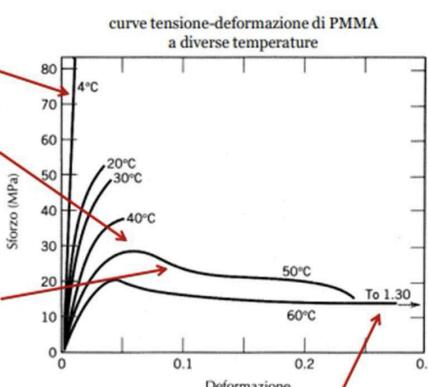
#### 5.4.3. Variazione del comportamento meccanico in dipendenza dalla temperatura:

- bassa T:  
σ cresce linearmente con ε  
rottura fragile

- a temperatura più elevata si osserva sulla curva un punto di massimo  $\sigma_s$  (**tensione di snervamento**)

- per deformazioni maggiori, σ diminuisce, talvolta con la comparsa di una riduzione locale di sezione (**strizione**) e il solido si rompe in modo duttile

- a temperatura ancora più elevata, superato lo snervamento, la zona di strizione si stabilizza e può estendersi anche a tutto il provino, prima della rottura



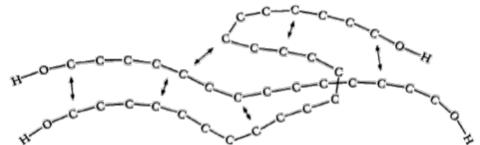
A temperature basse il polimero ha un comportamento fragile, ma a 20°C-40°C diventa duttile. Ad uno sforzo maggiore corrisponde un comportamento fragile, mentre a sforzi minori un comportamento duttile. Ciò è dovuto alla natura viscoelastica dei polimeri.

Si possono distinguere polimeri reticolati, parzialmente cristallini e polimeri amorfi. Questi diversi comportamenti derivano dalle diverse mobilità delle catene polimeriche. Nel caso del

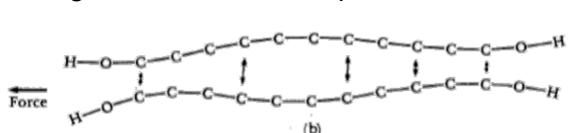
**polimetilmacrilato** usato nella fabbricazione di cementi ossei, usati per fissare all'osso le protesi articolari; a 40° ha un comportamento sostanzialmente elastico (proporzionalità tra deformazione e reversibilità), invece aumentando la temperatura (intervallo prossimo alla temperatura dell'uomo) il PMMA va incontro a plasticità e quindi la sua deformazione diventa irreversibile.

#### 5.4.4. Meccanismo di deformazione delle catene polimeriche

In condizioni normali le catene polimeriche sono attorcigliate tra loro e interconnesse da forze a corte e lungo raggio. È necessaria una forza molto elevata per cambiare la loro disposizione all'interno del materiale. La forza applicata agisce separando le catene: **disaggregazione e allineamento delle catene** secondo la **direzione del carico** portano ad un punto di **snervamento**.



In seguito, le catene tendono a scivolare l'una sull'altra più agevolmente: quando un polimero si trova in questa configurazione allungata è dunque sufficiente applicare una forza inferiore rispetto alla configurazione arrotolata per causare una deformazione plastica permanente superiore.



Prolungando la sollecitazione le catene lineari di dispongono parallelamente e possono avvicinarsi notevolmente tra di loro raggiungendo un punto di **strizione**. Si instaurano legami più forti tra catene parallele. L'intensità della forza di trazione necessaria ad ottenere la deformazione plastica deve nuovamente crescere, fino a raggiungere il valore massimo sopportabile dal materiale prima della rottura. La risposta del materiale non dipende solo dall'intensità della forza applicata ma anche dalla velocità di applicazione:

- **sollecitazione lenta:** le catene hanno il tempo di scivolare;
- **sollecitazione veloce:** il processo di scivolamento viene ostacolato e il materiale è più rigido e va incontro a rottura fragile.

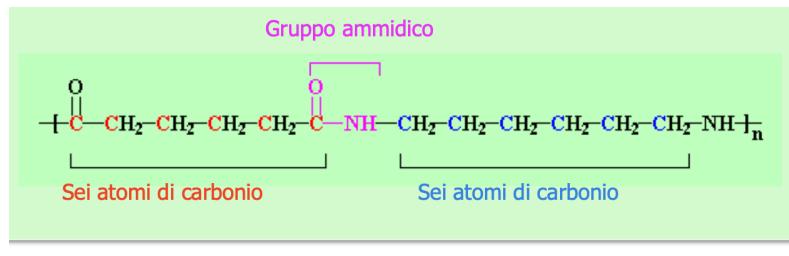
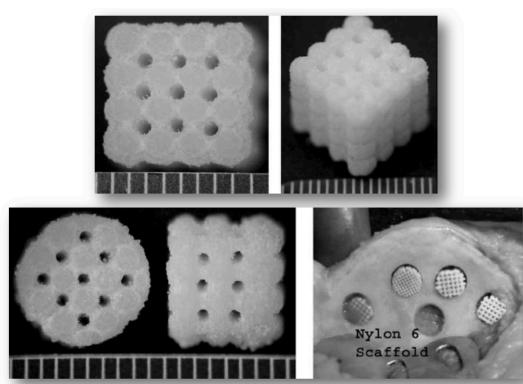
#### 5.5. POLIAMMIDI

Hanno due formule generali a seconda delle modalità di preparazione. Sono ottenuti tramite polimerizzazione per condensazione (gruppo carbossilico + amminico). Vengono denominati in base al numero di atomi di carbonio presenti nell'unità base:

- $[\text{NH}(\text{CH}_2)_x\text{NHCO}(\text{CH}_2)_y\text{CO}]_n$  - (Es. nylon 6,6 ( $x = 6, y = 4$ ) e il nylon 6,10 ( $x = 6, y = 8$ ))

-  $[\text{NH}(\text{CH}_2)x\text{CO}]_n$  - (Es. nylon 6 ( $x = 5$ ), il nylon 11 ( $x = 10$ ), e il nylon 12 ( $x = 11$ ))

Le proteine sono poliammidi naturali legate da legame peptidico, mentre le poliammidi sintetiche sono legate da legame ammidico (MA chimicamente è lo stesso legame!!)



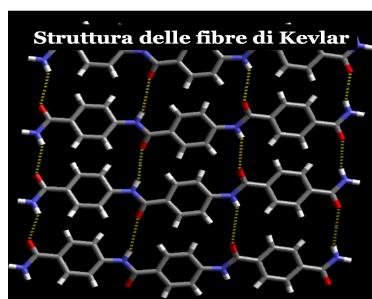
**Nylon 6,6**

← esempio di applicazione come biomateriale

Hanno grande tendenza a formare fibre data la presenza di legami ad idrogeno intercatena; sono inoltre dotati di elevata cristallinità, che ne accresce la resistenza alla trazione in direzione della fibra. Data l'importanza dei legami ad idrogeno intercatena, il numero e la distribuzione dei gruppi ammidici (-CONH-) sono fattori importanti che influenzano proprietà come carico di rottura, allungamento a rottura, modulo di elasticità e temperatura di rammollimento (Tr)

In genere, i nylon e le poliammidi sono considerati materiali abbastanza biocompatibili. Tuttavia, bisogna considerare che essi perdono molta della loro resistenza quando vengono impiantati in vivo, probabilmente a causa dell'elevata **igroscopicità**: possono assorbire facilmente acqua in elevata quantità, pari a circa il 10% in peso. Su questi polimeri, infatti, le molecole d'acqua assorbite agiscono da **plasticizzanti**: la molecola di acqua forma legami ad idrogeno con i gruppi amminici, in sostituzione dei legami ad idrogeno intermolecolari. Inoltre, i nylon subiscono l'attacco degli enzimi proteolitici: possono subire idrolisi catalizzata da ioni, sia in superficie che in profondità. L'idrolisi enzimatica provoca erosione del materiale e conseguente perdita di resistenza meccanica in vivo.

Questo materiale viene facilmente trasformato in fibre che hanno resistenza cinque volte maggiore

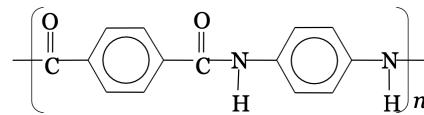


dell'acciaio; il Kevlar viene molto usato nei materiali compositi

← vincolati da legami a ponte idrogeno tra le diverse catene (vincolo forte che impedisce lo scivolamento)

### Poliammidi sintetiche ammidi aromatici (aramidi)

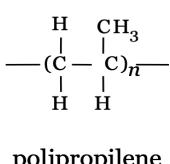
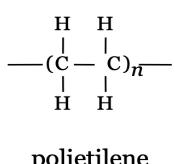
La più importante è il poli-(*p*-fenilene tereftalamide), noto come **Kevlar**:



## 5.6. POLIOLEFINE

Ottenuti da reazione di addizione (molto spesso radicali). Sono termoplastici e cristallizzano molto facilmente, a patto che siano lineari. Alcuni esempi sono polietilene e polipropilene:

### polietilene e polipropilene

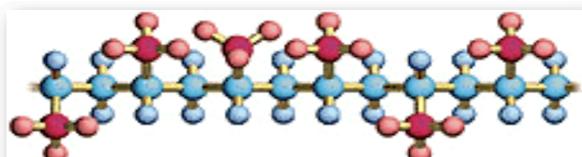


Esistono tre tipi di polietilene commerciale:

- **Low density**: per addizione radicalica dall'etilene gassoso ad alta pressione (100-300 MPa), usando un perossido come iniziatore; si ottiene così un polimero che contiene ramificazioni. Non si può applicare il controllo stereospecifico perché è una molecola perfettamente simmetrica;

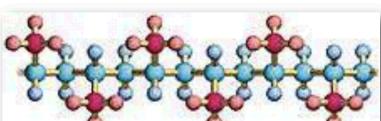
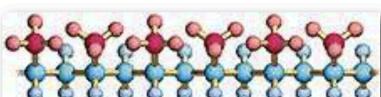
- **High density:** si ottiene a bassa pressione (10 MPa) polimerizzando l'etilene in presenza di catalizzatore di Natta-Ziegler. In queste condizioni il polimero risultante non contiene ramificazioni e possiede cristallinità e densità più elevate a causa del migliore impaccamento delle catene laterali;
- **Ultra High molecular weight (UHMWPE):** ottenuti con catalizzatori stereospecifici particolari, sono costituiti da catene lineari particolarmente lunghe, le quali presentano il fenomeno del folding.

Il Polipropilene si ottiene per polimerizzazione del propilene in presenza di **catalizzatori stereoselettivi di Natta-Ziegler**. Esso esiste nelle tre forme: atattico, sindiotattico, isotattico.



L'atattico è amoro a causa della distribuzione casuale dei gruppi metilici CH<sub>3</sub>: si oppongono alla mobilità delle catene e al rammollimento (vincolo meccanico e termico) imponendo lo scivolamento delle catene.

Il sindiotattico e l'isotattico risultano generalmente cristallini:



Le proprietà del polipropilene dipendono dal grado di cristallinità e dal peso molecolare. Un più elevato contenuto di molecole isotattiche aumenta il grado di cristallinità, la densità, la temperatura di rammollimento e la resistenza chimica. Tuttavia, la presenza del metile limita il movimento delle catene e l'indice di cristallinità raramente supera il 50/70% anche per un polimero quasi totalmente isotattico.

Le poliolefine vengono usate in modo estensivo per la fabbricazione di componenti di impianti ortopedici, specialmente per le superfici sottoposte a forti carichi, come le protesi dell'anca e del ginocchio. Hanno una buona biocompatibilità e vengono usate o in forma compatta o, quando sia necessaria la permeabilità ai gas, porosa. I manufatti devono essere prodotti per sinterizzazione ad alta temperatura e alta pressione, in quanto estrusione e fusione non danno buoni risultati

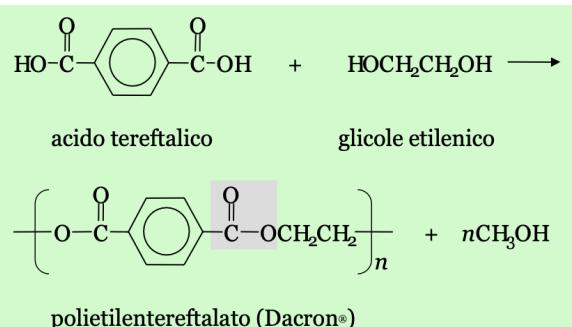
Il polipropilene, in particolare, presenta:

- efficace resistenza alle flessioni ripetute: utilizzato per costruire giunture per protesi delle dita;
- ottima resistenza agli agenti ambientali;
- permeabilità ai gas abbastanza simile a quella del polietilene.

## 5.7. POLIESTERI

I poliesteri a basso peso molecolare possono essere ottenuti per condensazione diretta, in ambiente acido, tra acidi bicarbossilici ed alcoli bifunzionali. Il metodo industriale si basa invece su una reazione di transesterificazione, ossia di conversione di un estere in un altro estere: questo processo è più complicato ma permette di ottenere polimeri con peso molecolare più elevato.

Il **polietilentereftalato (PET)** viene prodotto da acido tereftalico e glicole etilenico. Il PET fonde a circa 270 °C e può essere facilmente trasformato per filatura in fibre commercializzate con il nome di Dacron® o Terylene®; un film del medesimo polimero molto resistente alla lacerazione è noto come Mylar®. Il PET, nelle sue diverse forme, viene spesso utilizzato in chirurgia cardiovascolare per protesi vascolari di largo diametro, per suture e per la fabbricazione di anelli valvolari. È un polimero resistente e deformabile, generalmente considerato biostabile, caratterizzato dall'orientamento regolare delle catene. Tuttavia, nonostante le ottime caratteristiche, nel corso degli ultimi decenni, sono stati riportati in letteratura numerosi casi di degenerazione di



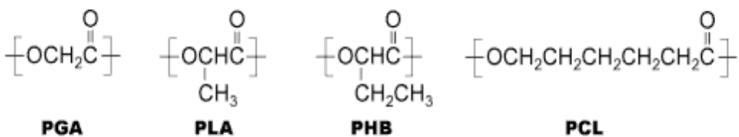
protesi realizzate con questo materiale; le cause sono state attribuite a difetti strutturali, alle tecniche utilizzate per la fabbricazione, ai trattamenti seguiti durante i processi di finitura ed alla degradazione idrolitica. Tutti questi fattori, a lungo termine *in vivo*, tendono a frammentare le fibre con conseguente dilatazione dell'impianto.

Altri poliesteri, che vengono spesso usati come polimeri biodegradabili, sono i poliesteri alifatici. Si è tuttavia osservato che il policaprolattone, già due anni dopo l'impianto, registra un significativo calo di peso molecolare, come è messo in evidenza dalla diminuzione degli indici di viscosità relativa dell'ordine dell'80-90%.

Attenzione: i polimeri non sono di derivazione biologica i monomeri si.

#### 5.7.1. Applicazione di PGA e PLA come fili di sutura:

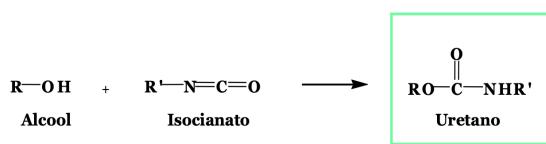
PGA (acido poliglicolico) e PLA (acido polilattico) sono polimeri biodegradabili usati come fili di sutura riassorbibili. Il PGA è più idrofilico del PLA perchè non ha il gruppo metilico.



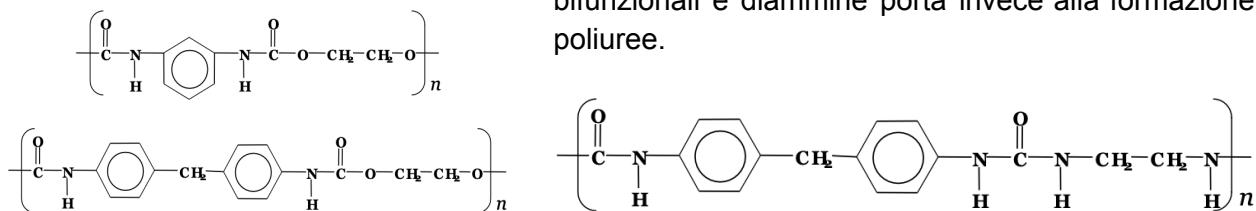
Questi polimeri si degradano per idrolisi: l'acqua rompe i legami esterei della catena polimerica. La degradazione produce acidi (glicolico e lattico). Questi acidi vengono metabolizzati dal corpo attraverso il ciclo di Krebs  $\rightarrow CO_2$  e  $H_2O$ . Il filo quindi scompare progressivamente, senza bisogno di rimozione.

#### 5.8. POLIURETANI

Il gruppo uretanico è caratterizzato dalla contemporanea presenza della funzione esterea e della funzione ammidica. Gli uretani (caso tipico di copolimeri a blocchi) si ottengono, attraverso un particolare meccanismo di condensazione/addizione, dalla reazione tra un alcool e un isocianato.



I poliuretani si formano per reazione tra alcoli ed isocianati bifunzionali. La reazione tra isocianati bifunzionali e diammine porta invece alla formazione di poliuree.



#### 5.8.1. Schiume poliuretaniche

Le schiume poliuretaniche largamente usate per imballaggi e imbottiture, sono prodotte aggiungendo piccole quantità di acqua alla miscela durante la reazione di polimerizzazione. L'acqua reagisce con alcuni gruppi isocianato liberando anidride carbonica che funge da schiumogeno.

Schiume poliuretaniche, formate da poliuretani aromatici reticolati, sono state usate in chirurgia plastica ed in ortopedia ricostruttiva sin dagli anni '50. I risultati, inizialmente promettenti, in quanto le reazioni infiammatorie acute erano limitate e la crescita di tessuto all'interno della protesi portava alla formazione di capsule fibrose sottili, hanno dovuto tuttavia essere rivisti alla luce del fatto che, dopo alcuni mesi, il sistema risultava degradato e frammentato, con conseguenti problemi di stabilità dell'impianto. C'è inoltre il sospetto che la degradazione idrolitica dei poliuretani possa produrre significative quantità di ammine aromatiche potenzialmente cancerogene. Ciononostante, protesi mammarie a base di silicone rivestite con schiume poliuretaniche sono state commercialmente usate in modo estensivo fino a pochi anni fa. Il motivo di questa scelta è legato principalmente al fatto che la crescita di tessuto biologico all'interno dei pori della schiuma poliuretanica costituisce uno dei metodi

più efficaci per mantenere in situ l'intera protesi, evitando indesiderate migrazioni.

Però ...

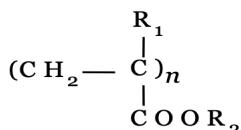
#### 1980s: Foam coating controversy

In an attempt to deal with the most common complication of silicone implants – capsular contracture, the formation of hard scar tissue around the implant – silicone gel-filled implants covered with polyurethane foam thought to ward off the problem became popular in 1982.



By the time the FDA releases a report a decade later showing that polyurethane foam can break down in the body to form a carcinogen, more than 100,000 U.S. women have them. Manufacturers soon withdraw the implants.

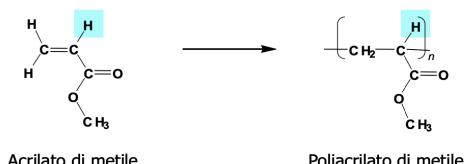
## 5.9. POLIACRILATI



Vengono generalmente ottenuti per polimerizzazione radicalica.

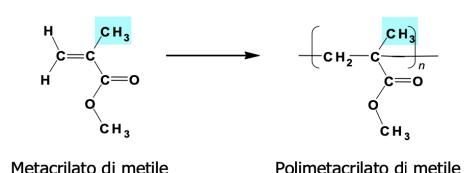
I più importanti sono:

- il polimetilacrilato (PMA), nel quale  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$
- il polimetilmelacrilato (PMMA), con  $R_1 = R_2 = CH_3$



Data la presenza di gruppi metilici, PMA e PMMA si presentano come materiali amorfi; sono di solito trasparenti, in particolare il PMMA presenta una trasmissione della luce pari al 92% ed ha un alto indice di rifrazione (1.49)

La presenza di gruppi più ingombranti (ingombro sterico) nella catena laterale rende, a parità di peso molecolare:



- il PMMA più resistente allo stiramento del PMA (carico di rottura di 60 contro 7 MPa) e ...
- ... ne aumenta la temperatura di rammollimento (125° contro 33° C).

Il **PMMA** possiede eccellenti proprietà di resistenza chimica alle condizioni ambientali. È molto rigido (dipende dalla temperatura a cui lo troviamo!!) rispetto ad altri polimeri, ma presenta una certa fragilità; può essere stampato, fuso o lavorato con le macchine tradizionali. Allo stato puro ha eccellenti caratteristiche di stabilità chimica e di biocompatibilità. È molto usato nella fabbricazione di: lenti a contatto, lenti impiantabili, cementi ossei per la fissazione di protesi delle giunture, protesi dentali e maxillo-facciali.

### 5.9.1. Cementi ossei applicati alla chirurgia ortopedica

Tradizionalmente si impiega la tecnica **non cementata**: il chirurgo prepara un canale nell'osso, vi inserisce l'impianto e attende che il tessuto osseo neoformato integri la protesi (osteointegrazione), un processo che richiede carico progressivo e tempi di riabilitazione più lunghi.

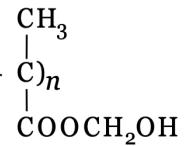
Per accorciare questi tempi si utilizza la tecnica **cementata**, basata su un cemento acrilico di PMMA (polimetilmelacrilato). In sala operatoria polvere pre-polimerizzata, monomero liquido e iniziatore perossidico vengono impastati: la miscela semi-fluida riempie le trabecole, polimerizza in pochi minuti e blocca meccanicamente la protesi all'osso. Si aggiunge solfato di bario ( $BaSO_4$ ) per rendere il cemento radio-opaco e facilitarne il controllo radiografico post-operatorio. Questo meccanismo consente un'osteointegrazione praticamente immediata

La porosità, prodotta dai vapori di monomero e dall'aria inglobata durante la miscelazione (per evitare le bolle d'aria è possibile miscelare il composto sottovuoto), va contenuta: pori  $>100 \mu m$  riducono resistenza a fatica e tenacità. Inoltre, bolle d'aria e monomeri possono infilarsi in questi pori dando origine a materiali bifasici (effetto negativo!!).

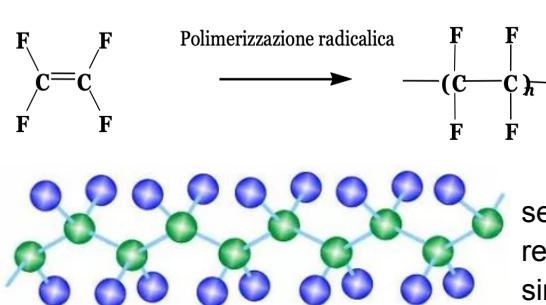
La reazione esotermica può innalzare la temperatura locale fino a  $\sim 100^\circ C$ , causando necrosi ossea; per limitarla si raffreddano protesi e cemento (frigorifero) e si irorra la cavità con soluzione fisiologica fredda durante la presa.

### 5.9.2. Idrogeli

Sono dei poliacrilati contenenti gruppi ossidrilici nella loro struttura. Un esempio è rappresentato dai **poliidrossimetilnetacrilato (poli-HEMA)**. Gli idrogeli non sono solubili in acqua, ma possono assorbire dal 30 al 60% di acqua rispetto al loro peso. Per questa caratteristica, oltre che per la loro buona permeabilità all'ossigeno, vengono impiegati per fabbricare le lenti a contatto morbide. Costituiscono una valida alternativa rispetto alle gomme siliconiche, che possiedono pure elevata trasparenza e ottima permeabilità all'ossigeno.



### 5.10. POLIMERI FLUORURATI



Il più usato e importante è il **politetrafluoroetilene (PTFE)** comunemente conosciuto come Teflon (il legame tra Fluoro e Carbonio è molto forte). Esso si ottiene per polimerizzazione radicalica sotto pressione del tetrafluoroetilene in presenza di un eccesso di acqua, che serve a rimuovere il calore che si sviluppa durante la reazione. Il Teflon è altamente cristallino ottenuto per sinterizzazione e possiede eccellenti caratteristiche fisiche e meccaniche.

Per la produzione di impianti, la polvere viene generalmente sinterizzata a temperature al di sopra di 327° C, sotto pressione. Il materiale non si presta all'iniezione o all'estruzione e non può essere plastificato. Il Teflon è ampiamente utilizzato in:

- forma di tessuto-non-tessuto per la fabbricazione di protesi vascolari: la superficie interna idrofobica evita la formazione di trombi e la struttura porosa permette la rivascolarizzazione;
- protesi per la ricostruzione facciale: la struttura porosa facilita la rigenerazione del tessuto osseo e la stabilizzazione dell'impianto;
- reti chirurgiche sintetiche: elevata idrofobicità riduce il rischio di adesioni intraperitoneali nella terapia chirurgica dell'ernia addominale.

Esistono anche altri polimeri fluorurati, ad esempio il politetrafluorocloroetilene (PTFCE), il polivinil fluoruro (PVF) ed etilene propilene fluorurato (FEP). Possiedono tutti proprietà fisiche e chimiche inferiori a quelle del PTFE e pertanto hanno pertanto scarsa importanza come biomateriali.

### 5.11. GOMME NATURALI E SINTETICHE (ELASTOMERI)

Definizione di **elastomero**: *“un materiale che a temperatura ambiente può essere allungato ripetutamente per almeno due volte la sua lunghezza originale e dopo la cessazione della sollecitazione, ritorna immediatamente con forza alla sua approssimativa lunghezza originale”*

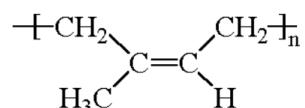
Le proprietà delle gomme dipendono:

- dalle caratteristiche delle catene individuali del polimero;
- Dalla presenza di legami intercatena (cross-link), il cui numero influenza la flessibilità del materiale.

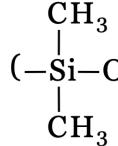
Ad esempio, il processo di vulcanizzazione della gomma naturale:

- consiste nell'aggiunta di un 23% di zolfo al prodotto non trattato
- conduce alla produzione di un materiale flessibile; diversamente, se la quantità di zolfo è del 30%, il materiale ottenuto risulta duro.

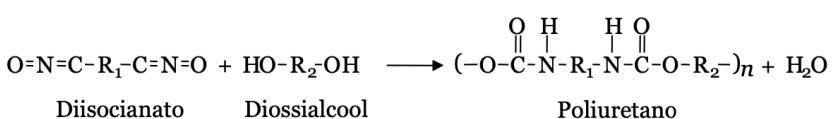
La **gomma naturale** è composta di poli-cis-1,4-polisioprene e ricavata dal lattice di *Hevea brasiliensis*. Data la sua compatibilità con il sangue, quando



è in forma pura, è impiegabile come biomateriale. Come alternative alla gomma naturale sono state sviluppate delle gomme sintetiche costituite da polimeri ottenuti con polimerizzazione ionica di coordinazione tramite catalizzatori di Ziegler-Natta, quali il polisobutilene, la gomma butilica (copolimero isobutilene/isoprene), SBR (copolimero stirene/butadiene) e il policloroprene o neoprene. Tuttavia, questi elastomeri sintetici sono stati raramente usati come biomateriali

 Le **gomme al silicone (poli-dimetilsilossano)** sono state specificamente sviluppate dalla Dow Corning per usi clinici: sono ottenute per polimerizzazione di condensazione. Le gomme siliconiche sono costituite da catene lineari (catena base Si-O, Silicio-Ossigeno) a basso peso molecolare (non lunghissime), legate tra loro da legami intercatena a formare macromolecole reticolate di più alto peso molecolare simili a quelle della gomma naturale. La reticolazione non impedisce alle catene di disagrovigliarsi quando sottoposte a sollecitazione (come succede all'elastina).

Le **gomme sintetiche poliuretaniche** si formano, con meccanismo di condensazione, per reazione di un diossialcool, o di una molecola con tre o più gruppi ossidrilici, con un diisocianato, o con una



molecola dotata di più di due gruppi isocianato. I gruppi R1 e R2, che caratterizzano il polimero, possono essere di varia natura e i diversi poliuretani possiedono di

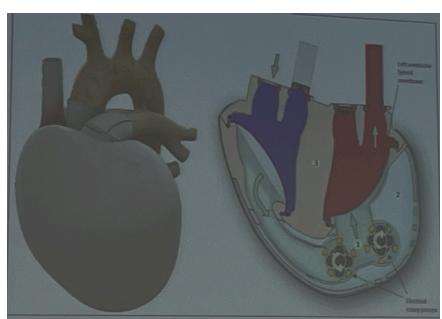
conseguenza proprietà molto differenti: possono cioè costituire materiali rigidi, oppure elastici, adesivi, schiumosi, etc. Generalmente R1 è un oligomero, ad esempio un polietere o un poliestere con peso molecolare compreso tra 200 e 4500 Da R2 può essere sia un gruppo alifatico che aromatico. Le gomme sintetiche usate come biomateriali sono note con i nomi di **Biomer, Pellethane, Corethane, Cardithane, e Tecoflex**.

Dato che esse possiedono una ottima emocompatibilità, vengono utilizzate soprattutto in campo cardiovascolare, ad esempio:

- nella realizzazione delle superfici interne delle camere di pompaggio dei cuori artificiale e dei ventricoli di assistenza cardiocircolatoria;
- nelle protesi vascolari di piccolo calibro.

In questo secondo caso, le protesi ottenute possiedono un'elasticità radiale "simile" a quella delle arterie naturali.

#### 5.11.1. Cuore totale artificiale: CARMAT vs Syncardia



Il dispositivo francese Aeson (CARMAT) è un cuore artificiale bioprotetico pensato per supplire definitivamente a insufficienze cardiache allo stadio terminale.

L'architettura a tre camere è composta da due ventricoli idraulici che assicurano un flusso sanguigno unidirezionale grazie a quattro valvole biologiche; la terza camera ospita l'elettronica di controllo. Il ventricolo destro accoglie sangue venoso non ossigenato che, tramite la membrana elastomerica multistrato in poliuretano, viene spinto verso i polmoni. Le due metà lavorano in controfase (sistole in uno, diastole asincrona nell'altro) per imitare la dinamica cardiaca fisiologica.

Ogni membrana è formata da quattro strati di poliuretano elastomerico accoppiati a pericardio bovino trattato anticalcificazione: la superficie a contatto col sangue è quindi biologica, per ridurre trombogenicità ed emolisi.

Sotto le membrane scorre un fluido siliconico mosso da micro-pompe rotative; la variazione di pressione determina riempimento e svuotamento simultaneo dei due ventricoli con portate autoregolate fra 2 e 9 L/min grazie a sensori di pressione e di posizione integrati.

L'Aeson CARMAT rappresenta oggi la soluzione più "fisiologica" fra i cuori artificiali totali, grazie alla combinazione di superfici biologiche, portata autoregolata e movimento pulsatile; restano tuttavia limiti di ingombro e di autonomia energetica che ne confinano l'uso a pazienti selezionati e a centri ad alta specializzazione.

Nel cuore totale artificiale Syncardia ci sono due camere completamente separate sottoposte ad un meccanismo pneumatico (non si utilizza un liquido ma aria, quindi è necessaria la presenza di un compressore). Poiché sono due camere separate, diastole e sistole avvengono contemporaneamente.



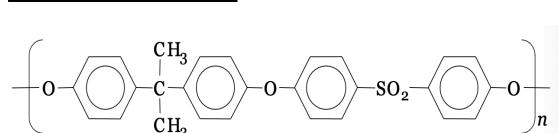
### 5.12. POLIMERI TERMOPLASTICI AD ELEVATA RESISTENZA

Questi materiali sono stati sviluppati di recente e hanno caratteristiche simili a quelle dei metalli leggeri. Le loro eccellenti proprietà meccaniche, termiche e chimiche sono dovute alla composizione della catena principale, che la rende particolarmente rigida. I più significativi sono dei poliacetal (Delrin), dei polisolfoni (Udel), e dei policarbonati (Lexan).

#### 5.12.1 Poliacetali

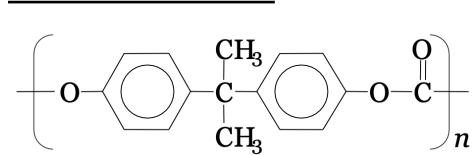
Sono rappresentati dal Delrin prodotto dalla Dupont; è una poliformaldeide (o poliossimetilene) a peso molecolare maggiore di 20.000 Da. Il Delrin possiede proprietà meccaniche eccellenti e ottima resistenza agli agenti chimici e all'acqua entro un ampio raggio di temperature. È stato usato per impianti a titolo sperimentale.

#### 5.12.2. Polisolfoni



L'Udel, un prodotto dalla Union Carbide negli anni '60, si presenta in forma amorfica. Ci sono 4 anelli benzenici rigidi, ha quindi elevata stabilità termica, a causa dei gruppi molto ingombranti e rigidi dello scheletro; possiede anche elevata stabilità agli agenti chimici, ma non ai solventi organici polari, come chetoni e idrocarburi clorurati; è stato usato per impianti a titolo sperimentale, come filtri per emodialisi (ottimizzano i processi diffusivi).

#### 5.12.3. Policarbonati



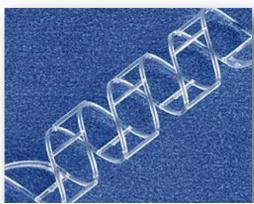
Il Lexan è un prodotto commercializzato dalla General Electric, che viene prodotto per reazione tra bisfenolo e difenil carbonato. È un materiale amorofo e trasparente, molto resistente e con eccellenti proprietà meccaniche e termiche. Viene utilizzato nelle macchine cuore/polmone, per imballaggi alimentari, etc

### 5.13. POLIMERI BIODEGRADABILI E BIORIASSORBIBILI

I polimeri biodegradabili vengono utilizzati nelle preparazioni di matrici per il **tissue engineering**. Tali matrici (che fungono da scaffold) sono, in genere, costituite da:

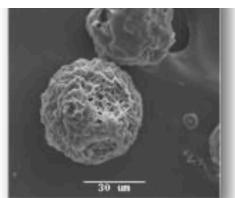
- materiali polimerici di sintesi, ottenibili in modo riproducibile, meccanicamente resistenti, biocompatibili e, possibilmente, biodegradabili-bioriassorbibili;
- biopolimeri di origine naturale come, ad esempio, l'acido ialuronico ed alcuni suoi derivati.

I polimeri biodegradabili forniscono prestazioni ottimali per un periodo di tempo programmabile e vengono gradualmente degradati ed eliminati dall'organismo senza richiedere interventi chirurgici. Essi trovano crescente utilizzo per moltissime applicazioni, quali ad esempio: impianti ortopedici, stent intravascolari, sistemi per il rilascio controllato di farmaci, supporti temporanei per guidare la crescita di tessuti.



Prototipo di *stent* intravasolare biodegradabile prodotto da una miscela di polilattide e trimetil-carbonato

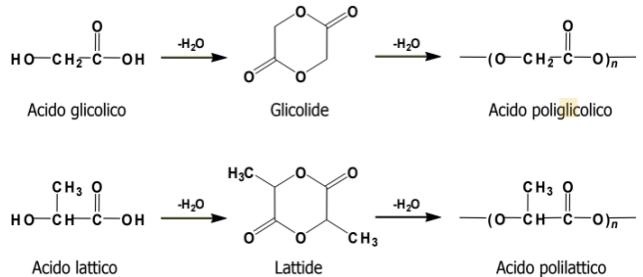
Micro- e nanosfere, così come altri tipi di impianti, sono prodotti in materiali biodegradabili, ad esempio poli(lattide-co-glicolide): questi polimeri risultano molto promettenti nei sistemi di rilascio di proteine e peptidi



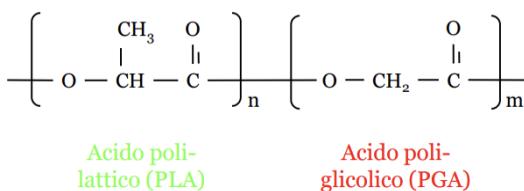
Il primo polimero di sintesi impiegato per la neo morfogenesi è stato un copolimero di acido lattico e acido glicolico. È dotato di buone caratteristiche meccaniche, biocompatibilità e biodegradabilità

### 5.13.1. Acido poliglicolico (PGA) e polilattico (PLA)

L'acido glicolico e l'acido lattico sono composti naturali normalmente presenti nell'organismo e sono quindi ben tollerati e facilmente metabolizzabili. Polimeri derivati da PGA, PLA, e relativi copolimeri, rappresentano i materiali bioriassorbibili più utilizzati dal punto di vista applicativo e commerciale. Polimeri derivati dal PGA sono stati utilizzati già negli anni '70 come materiali di sutura. Tuttavia, la loro degradazione risultava troppo rapida per molte applicazioni pratiche dal momento che il materiale si riassorbe e perde le sue proprietà meccaniche dopo 2-4 settimane (vedi approfondimento - PGA e PLA nei fili di sutura).



#### Copolimero acido lattico - acido glicolico



Il PLA è più idrofobico del PGA e limita l'assorbimento di acqua da parte del copolimero, rendendone l'idrolisi più lenta rispetto a quella del solo PGA. Migliori prestazioni si ottengono usando copolimeri di PGA e PLA. PGA e PLA sono stati usati anche per fabbricare chiodi, viti, placche e per impianti ortopedici e dentali, come mezzi per il rilascio controllato di farmaci e come supporti artificiali temporanei per la crescita di tessuti. Il requisito della bioriassorbibilità

è fondamentale in alcune di queste applicazioni in quanto, come nel caso specifico della ricostruzione di vasi sanguigni, il volume occupato dal supporto è incompatibile con la funzionalità dell'innesto.

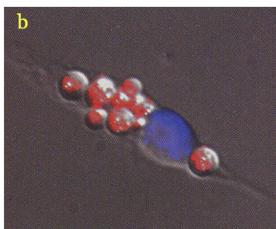
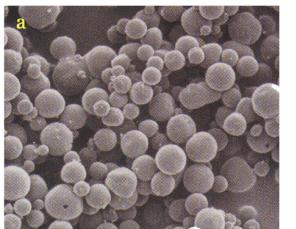
Di recente è stata creata una nuova generazione di polimeri capaci di indurre nelle cellule i tipi di risposta desiderati. Questi biomateriali di nuova generazione, detti **biomateriali intelligenti o biomimetici** (in grado di simulare le funzioni della matrice extracellulare), offrono il significativo vantaggio di combinare le proprietà meccaniche e chimiche dei polimeri sintetici (come resistenza, lavorabilità e velocità controllata di degradazione) con quelle tipiche delle macromolecole biologiche, quali la capacità di riconoscimento da parte delle cellule tramite **segnali biochimici** (proteine contenute nella matrice extracellulare, altri vengono sintetizzati e secreti dalle cellule; segnali solubili che hanno il compito di aiutare le cellule ad autocatalizzarsi, ovvero a promuovere certe funzioni).



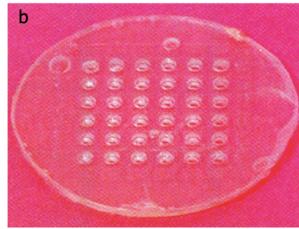
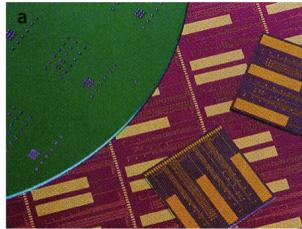
#### Esempio di applicazione: viti per fissare fratture.

Allineando frammenti di osso la vite con il tempo si degrada dopo aver svolto il suo ruolo e favorisce la crescita di tessuto osseo. Ovviamente, non hanno le stesse applicazioni di viti in metallo, quindi non possono essere applicate alle ossa lunghe per impianti protesici, però per queste applicazioni sono molto utili e vengono comunemente utilizzate.

**Microsfere di polimero biodegradabile (utilizzate per il rilascio controllato di farmaci)**



a. Microsfere di PGA/PLA utilizzate per veicolare un agente terapeutico su uno specifico bersaglio, ad esempio un macrofago  
b. Il nucleo del macrofago appare colorato in blu, mentre le microsfere inglobate appaiono colorate in rosso



a. Microchip con migliaia di pozzetti protetti da una sottile membrana di materiale che può essere rimosso per attivazione selettiva dall'esterno  
b. Disco di PLA con pozzetti contenenti farmaci o reagenti diversi

### Esempio 3: Approccio alternativo al by-pass coronarico



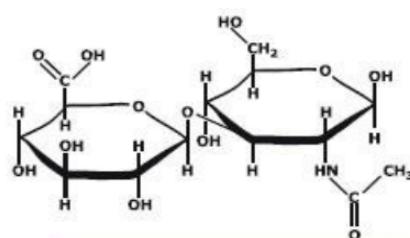
L'idea è quella di, anziché innestare un vaso sintetico o naturale in posizione precedente all'ostruzione in modo da deviare il sangue a valle dell'ostruzione (bypass, chirurgia tradizionale); rimuovere il tratto stenotico di una coronaria (le coronarie possono chiudersi a causa di placche aterosceloritiche che possono occludersi portando all'infarto miocardico); e sostituirlo con un tubicino biodegradabile e bioriassorbibile realizzato in PGA e PLA (copolimeri di sintesi che generano sottoprodoti non tossici e compatibili con l'ambiente biologico). Questa tecnica viene applicata all'aorta del ratto (dimensione paragonabile a quella delle coronarie umane; la coronaria del ratto era troppo piccola). dalla quale viene rimosso un tratto, sostituito con un tubicino in PGA e PLA: dopo qualche mese il tubicino era scomparso e al suo posto si era sviluppata l'aorta → è possibile rigenerare il vivo un tratto di vaso.

Problemi: il materiale di PGA e PLA è potenzialmente trombogenico; cucire il tubicino sigillandolo da una parte all'altra dell'aorta del ratto non è molto facile; occorre avere una stima attendibile della kinetica di degradazione (deve essere sincrona rispetto alla formazione del vaso) → operazione più invasiva dell'operazione con stent endovascolare.

#### 5.13.2. Acido ialuronico

L'acido ialuronico è un componente naturale dei tessuti (GAG della ECM), soprattutto della pelle, in grado di svolgere un ruolo chiave nel processo di riparazione tessutale.

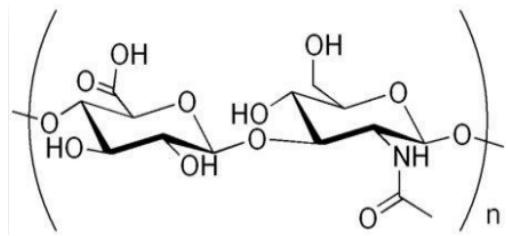
vantaggi	svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glicosaminoglicano: presente nei batteri e nell'uomo;</li> <li>- Ubiquitario (= presente in tutto il corpo): componente della ECM, lubrificante nelle articolazioni, regola adesione, crescita e migrazione cellulare (pur non essendo una proteina svolge ruoli informativi importanti);</li> <li>- Biocompatibile: non immunogenico (cioè lo preleviamo dal topo e lo applichiamo all'uomo senza causare reazioni avverse di tipo immunitario).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Veloce riassorbimento;</li> <li>- Solubile in ambiente acquoso;</li> <li>- Non processabile;</li> <li>- Ridotte proprietà viscoelastiche</li> </ul>



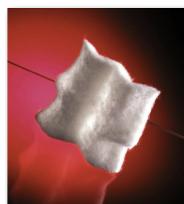
Si ricorre a un derivato dell'acido ialuronico ottenuto mediante **esterificazione dei gruppi carbossilici** dell'acido glucuronico **con alcol benzilico: acido ialuronico esterificato (polimero semisintetico)**.

Esterificando il gruppo carbossilico otteniamo un biomateriale:

- facilmente processabile con una cinetica di degradazione più lenta;
- più biocompatibile;
- stabile dopo la sterilizzazione



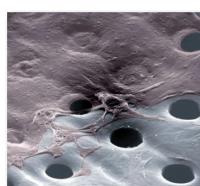
È possibile controllare l'entità della reazione di esterificazione (ovvero controllare quanti gruppi benzilici attaccare), per controllare le proprietà del biomateriale semisintetico che otteniamo. L'acido ialuronico nella forma commercializzata viene chiamato **HYAFF**.



L'acido ialuronico modificato (estere benzilico) viene prodotto in forma di matrice tridimensionale per la crescita di cellule in vitro. **Hyalograft 3D** è una matrice tridimensionale a base di HYAFF 11 in forma di non-tessuto utilizzato per la crescita dei fibroblasti

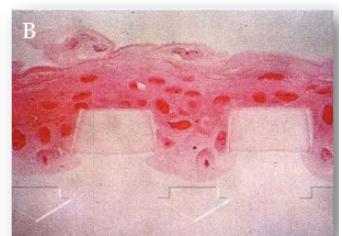
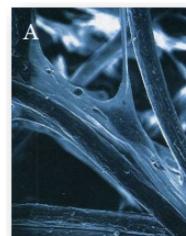


Immagine al SEM della struttura di una matrice in acido ialuronico →



Le cellule crescono sulla matrice e, attraverso i microfori, raggiungono la sede della ferita per rigenerare il tessuto. **LaserSkin** è una membrana laser-perforata a base di HYAFF 11, utilizzata per la crescita dei cheratinociti. Combinando Hyalograft 3D e LaserSkin è possibile rigenerare la pelle di un tessuto. Si parte da questi biomateriali per coltivare cellule autologhe del paziente.

- A. Fotografia al microscopio elettronico a scansione di fibroblasti umani in coltura
- B. I cheratinociti coltivati sulla membrana di HYAFF 11 migrano attraverso le microperforazioni e raggiungono il letto della ferita, creando migliaia di isole di riepitelizzazione che garantiscono una copertura estremamente rapida della lesione



Prodotto	Descrizione	Indicazione
Laserskin Hyalograft 3D	Ialuronato ingegnerizzato: reticolato	Ferite croniche di difficile guarigione
Hyaloglue	Barriera chirurgica	Prevenzione di adesioni post-chirurgiche a tendini e nervi
Hyalobarrier gel	Barriera chirurgica	Prevenzione di adesioni addominali

**Hyalograft C** si ottiene combinando uno scaffold in Hyaff 11 con cellule (condrociti) autologhi; il tessuto artificiale così ottenuto è pronto per essere reimpiantato nel paziente come sostituto della cartilagine danneggiata. Dopo aver prelevato una porzione di cartilagine sana dal ginocchio del paziente mediante biopsia, il prelievo viene mandato in un laboratorio specializzato dove i condrociti vengono divisi dalla matrice della cartilagine e fatti proliferare in vitro per 11/20 giorni su uno scaffold di Hyaff 11 (acido ialuronico).

Dopo la maturazione, i condrociti vengono restituiti all'ortopedico che, una volta tolta la cartilagine malata, copre la cavità rimasta con periostio e vi inietta i condrociti.



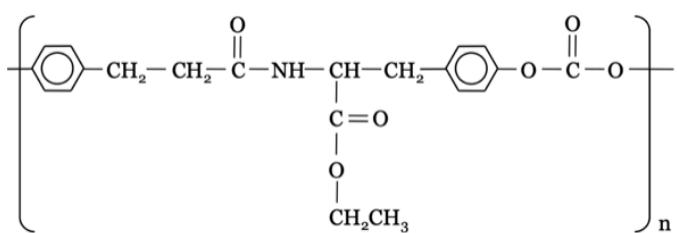
Cartilagine danneggiata

Area pronta per l'innesto

Hyalograft C®

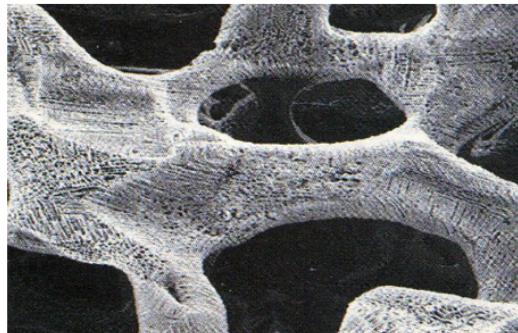
### 5.13.3. Alcuni esempi di polimeri biodegradabili innovativi

#### **Poli[DTE carbonato]: (DTE = desaminotirosiltirosina etil estere)**

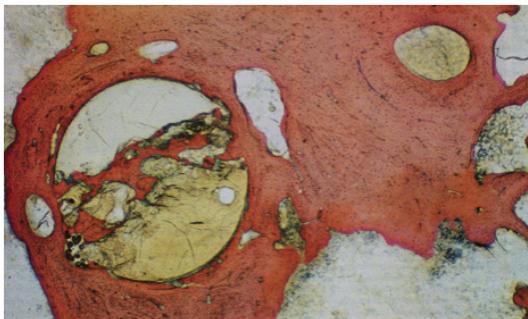


Materiale utilizzato per esempio per riprodurre viti ortopediche simili a quelle già viste in precedenza.

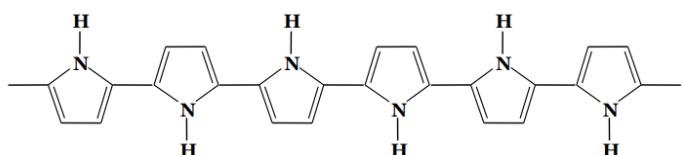
Struttura interna del materiale: si vede che è similare alla struttura trabecolata dell'osso



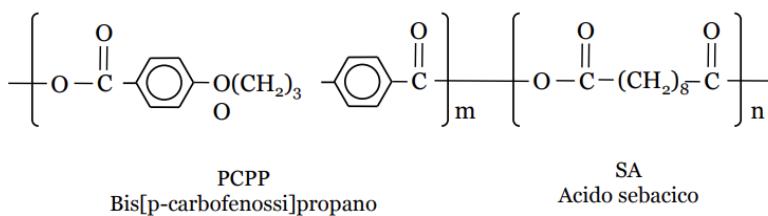
Questo è il profilo circolare della vite e il tessuto attorno alla quale è il tessuto del paziente: si vede che la vite si degrada ma allo stesso tempo si sta rigenerando nuovo tessuto osseo in vivo.



**Polipirrolo:** il polipirrolo è un polimero che, a motivo della sua capacità di condurre corrente elettrica, è stato utilizzato come substrato per la ricrescita di tessuto nervoso in vitro. È stato osservato che, a differenza di quanto accade con il PGA/PLA, il polipirrolo risulta un efficiente supporto per questa applicazione e che l'attività di formazione di tessuto nervoso viene raddoppiata dall'applicazione di una debole corrente elettrica al supporto. La catena del polipirrolo è formata da anelli pentatomici in cui un C è sostituito da un N e l'insaturazione di questi anelli è il motivo per cui si presenta elevata conducibilità elettrica per via della notevole mobilità elettronica.



**Polianidridi:** nuove polianidridi ad alto peso molecolare, funzionalizzate con acido sebacico (SA), sono state utilizzate come polimeri biodegradabili per il rilascio controllato di farmaci. Questi materiali possiedono favorevoli caratteristiche chimiche e fisiche e permettono un efficace controllo del meccanismo di degradazione. Alcune applicazioni pratiche riguardano il trattamento del glioblastoma cerebrale, una delle forme tumorali a più rapido sviluppo e a più elevata mortalità. Il polimero viene utilizzato per la preparazione di "wafer" impregnati di carmustina, un antitumorale molto tossico, che



vengono impiantati nel sito del tumore. In questo modo il farmaco resta confinato nel cervello e si evitano gli effetti tossici a carico del fegato e del rene che sono tipici in caso di somministrazione del farmaco intravena.

**Polimeri inorganici:** Recentemente è stato commercializzato un polimero inorganico biodegradabile (Orthovita) costituito da una forma porosa di beta-fosfato tricalcico. Il materiale viene ottenuto attraverso un nuovo processo di precipitazione ossidoriduttiva a bassa temperatura che porta alla formazione di nanoparticelle dotate di una porosità di interconnessione pari al 90% di quella dell'osso naturale. Il nuovo materiale consente un flusso ottimale di cellule, sangue e nutrienti permettendo una rapida trasformazione del fosfato di calcio in osso minerale.

## CAPITOLO 6: BIOMATERIALI CERAMICI

Sono generalmente **composti inorganici refrattari** che contengono elementi metallici e non metallici: composizione e proprietà variano entro un largo spettro. Circa le caratteristiche dei legami, si passa da composti tipicamente ionici come il cloruro di sodio ( $\text{NaCl}$ ) e il cloruro di cesio ( $\text{CsCl}$ ), a composti prevalentemente covalenti (87%) come il solfuro di zinco ( $\text{ZnS}$ ) o del tutto covalenti come il carbonio nelle sue diverse forme allotropiche. Tipici esempi di materiali ceramici sono:

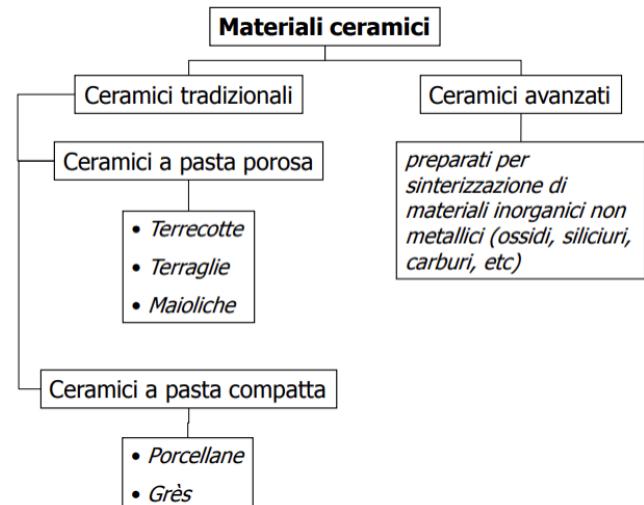
- Ossidi dei metalli: allumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), biossido di titanio ( $\text{TiO}_2$ ), ossido di magnesio ( $\text{MgO}$ ) e silice ( $\text{SiO}_2$ );
- Sali ionici come il cloruro di sodio ( $\text{NaCl}$ ), cloruro di cesio ( $\text{CsCl}$ ) e solfuro di zinco ( $\text{ZnS}$ );
- Idruri;
- Carburi come carburo di titanio ( $\text{TiC}$ ), silicio ( $\text{SiC}$ ) e boro ( $\text{B}_4\text{C}$ );
- Seleniuri come il seleniuro di rame ( $\text{Cu}_2\text{Se}$ );
- Solfuri come il solfuro di zinco ( $\text{ZnS}$ ).

Forme allotropiche del carbonio: sono materiali ceramici anche il diamante e le altre forme allotropiche del carbonio, come la grafite e il carbonio pirolitico, che presentano legami covalenti anziché ionici. Ad esempio, il grafene è un materiale monostrato disposto con assoluta regolarità, e quando i fogli di grafene vengono piegati si formano dei nanotubi. Non sono disponibili in natura ma sono man-made. Hanno proprietà interessanti dal punto di vista di conducibilità elettrica e resistenza meccanica.

→ non è facile fornire una definizione univoca dei materiali ceramici. Da alcuni autori sono definiti per esclusione come quei materiali che non sono classificabili né come metallici né come polimerici.

### 6.1. Struttura dei materiali ceramici

Sono normalmente dei solidi policristallini, tuttavia possono presentarsi anche come solidi amorfi o come monocristalli. I reticolati dei materiali ceramici risultano generalmente più complessi di quelli dei materiali metallici. Nella maggior parte dei casi il legame primario presente è di tipo misto ionico-covalente: la percentuale di carattere ionico del legame è importante in quanto influisce sulla struttura cristallina del materiale. La nuvola elettronica è addensata in corrispondenza dell'elemento più elettronegativo. In generale, sono composti del tipo  $A_mX_n$ , dove A è l'elemento metallico, X l'elemento non metallico (m ed n sono numeri interi).



Varietà di composizione + Varietà di legame chimico = Varietà nella microstruttura.

### 6.2. Caratteristiche e proprietà dei materiali ceramici

Tra le caratteristiche tipiche più importanti dei materiali ceramici ci sono: elevata durezza (non scalabilità); elevatissima temperatura di fusione e bassissima conducibilità termica e elettrica. Riguardo alla durezza, si ricorda che la Scala di Mohs è calibrata proprio sui materiali ceramici. La durezza dei materiali ceramici determina un coefficiente d'attrito estremamente basso, e caratteristiche tribologiche migliori rispetto a quelle delle altre classi di materiali.

vantaggi	svantaggi																																	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- elevata durezza: buone proprietà tribologiche → l'accoppiamento CoC (ceramic on ceramic) è il migliore;</li> <li>- buona resistenza meccanica;</li> <li>- buone proprietà tribologiche (componenti soggette allo scorrimento reciproco delle protesi articolari);</li> <li>- bassa densità;</li> <li>- bassa espansione termica;</li> <li>- elevata refrattarietà termica;</li> <li>- elevata refrattarietà chimica (bioinerzia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alte temperature di sinterizzazione;</li> <li>- fragilità intrinseca: durezza implica fragilità → si arriva a rottura senza arrivare in campo plastico, il materiale non si deforma;</li> <li>- difficile riproducibilità;</li> <li>- elevati costi di lavorazione meccanica.</li> </ul> <p>scala di Mohs:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Minerali</th> <th>Tipo di durezza</th> <th>Gradi di scala Mohs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Talco</td> <td>Teneri</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Gesso</td> <td>scalfibili dall'unghia</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Calcite</td> <td>semiduri</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Fluorite</td> <td>scalfibili da una</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Apatite</td> <td>punta d'acciaio</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Ortoclasio</td> <td></td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Quarzo</td> <td>duri</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Topazio</td> <td>(non scalfibili da una</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Corindone</td> <td>punta d'acciaio)</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Diamante</td> <td></td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Minerali	Tipo di durezza	Gradi di scala Mohs	Talco	Teneri	1	Gesso	scalfibili dall'unghia	2	Calcite	semiduri	3	Fluorite	scalfibili da una	4	Apatite	punta d'acciaio	5	Ortoclasio		6	Quarzo	duri	7	Topazio	(non scalfibili da una	8	Corindone	punta d'acciaio)	9	Diamante		10
Minerali	Tipo di durezza	Gradi di scala Mohs																																
Talco	Teneri	1																																
Gesso	scalfibili dall'unghia	2																																
Calcite	semiduri	3																																
Fluorite	scalfibili da una	4																																
Apatite	punta d'acciaio	5																																
Ortoclasio		6																																
Quarzo	duri	7																																
Topazio	(non scalfibili da una	8																																
Corindone	punta d'acciaio)	9																																
Diamante		10																																

### 6.3. Limiti di utilizzo dei biomateriali ceramici

A causa della durezza e della fragilità, i materiali ceramici non sono generalmente adatti alla costruzione di componenti meccanici. Essi possono tuttavia essere impiegati con successo come materiali di rivestimento, quando sia necessario conferire particolari proprietà superficiali a manufatti realizzati con altri materiali. La deposizione superficiale di materiali ceramici viene solitamente ottenuta mediante tecniche di deposizione fisica in fase vapore (PVD) e di spruzzatura termica.

Le proprietà dei materiali ceramici sono influenzate da una serie di fattori che dipendono dal modo in cui sono stati preparati. Sotto questo aspetto risultano importanti:

- la composizione chimica delle polveri di partenza, in relazione alle impurezze presenti;
- la composizione e la distribuzione delle fasi;
- le fasi presenti ai bordi di grano;
- la popolazione granulometrica, cioè dimensione, forma e distribuzione dei granuli. Quando la distribuzione è Gaussiana è svantaggiosa → vorremmo una distribuzione per cui tutte le particelle di polvere abbiano pressoché tutta la stessa dimensione o comunque che la loro dimensione vari in un intervallo abbastanza contenuto.

### 6.4. Applicazioni biomediche dei materiali ceramici

Le principali applicazioni biomediche dei materiali ceramici cadono nei settori:

- **ortopedico**: usati nella fabbricazione di protesi articolari in virtù delle caratteristiche antifrazione, mezzi di osteosintesi, protesi maxillo-facciali. Sono utilizzati in sostituzione di materiali metallici in virtù del loro peso inferiore, della loro elevata densità, e poiché non danno corrosione, a differenze dei metalli;
- **odontoiatrico e otorinolaringoatraico**: sono impiegati per la loro proprietà di essere buoni sostituti funzionali dei tessuti duri come il tessuto osseo. In odontoiatria essi sono usati come

materiali per la realizzazione di denti artificiali. I materiali ceramici sono talvolta impiegati in otorinolaringoiatria, ad esempio nella realizzazione degli ossicini dell'orecchio interno;

- **cardiovascolare**: applicazioni limitate all'utilizzo di carbonio pirolitico.

I materiali bioceramici più importanti sono: **Idrossiapatite (HA)**, **B-fosfato tricalcico (TCP)**, **Biovetri (BG)**, **Vetroceramiche bioattive** e **Allumina (corindone)**. I materiali bioceramici possono essere suddivisi in tre diverse categorie:

- **ceramiche bioinerti**: elevata resistenza chimico-fisica all'ambiente biologico (es. allumina);
- **ceramiche riassorbibili**: attivamente coinvolte in vari processi metabolici (es. idrossiapatiti naturale e sintetiche, fosfati di calcio);
- **ceramiche bioattive**: capaci di formare legami chimici diretti con il tessuto osseo, ma anche con tessuti molli di organismi viventi (es. idrossiapatiti naturali e sintetiche, fosfati di calcio, biovetri e biovetroceramiche).

## 6.5. Materiali ceramici bioinerti

Il principale ceramico bioinerte è l'**allumina** ( $Al_2O_3$ ), ossido di alluminio. Altri ceramici sono:

- **il biossido di titanio** ( $TiO_2$ );
- **il biossido di zirconio** ( $ZrO_2$ ) comunemente chiamato zirconia, sempre più utilizzato in sostituzione dell'allumina come biomateriale;
- **le porcellane dure**

Le caratteristiche principali che si richiedono a questi materiali sono:

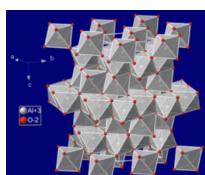
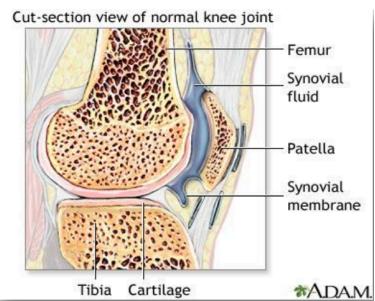
- elevata resistenza meccanica alla compressione, in modo particolare nel caso di carichi ciclici;
- elevate proprietà tribologiche (scorrimento reciproco), in modo da permetterne l'utilizzo nella costruzione di protesi di giuntura, come quelle dell'anca, del ginocchio, ecc..

Per rispondere ai requisiti tribologici richiesti, la ceramica deve possedere una grana particolarmente fine e omogenea, il livello di finitura superficiale della componente protesica dev'essere estremamente omogenea, in modo da rendere minimi i rischi conseguenti ad eventuali sgranamenti. I grani di questi materiali, che sono molto duri, hanno infatti un'azione abrasiva decisamente forte sugli altri materiali più teneri, come metalli e polimeri. Le componenti protesiche in materiale ceramico potrebbero esercitare un effetto simile alla grattugia (= **effetto di sgranamento**). Gli sgranamenti, nel caso di accoppiamenti tra ceramica e altri materiali, possono provocare rigature e irruvidimenti sulle superfici sottoposte a scivolamento, per evitarlo occorre partire da polveri sottili ed omogenee.

## **L'infiammazione dei tessuti circostanti può insorgere nelle protesi soggette a scorrimento.**

Il lubrificante fisiologico presente nelle articolazioni è il liquido sinoviale. Esso riempie le articolazioni e svolge importanti funzioni meccaniche di lubrificazione e protezione dei tessuti articolari; è composto in larga parte da acqua (98%), proteine e da glicosaminoglicani costituiti per il 98% da acido ialuronico.

In caso di infiammazione, nel liquido sinoviale vengono a trovarsi delle proteine di catabolismo, il cui deposito rende più ruvide le superfici a contatto con il liquido. Con l'infiammazione, il movimento reciproco delle superfici irruvidite diviene così più difficoltoso, sino a provocare il blocco del giunto; in caso di blocco il deposito proteico della sinovia contiene dei micro cristalli di pirofosfato di calcio idrato.



L'**allumina** è caratterizzata da bioinerzia e quindi grande capacità di convivere con l'ambiente biologico senza generare modificazioni biochimiche. La forma cristallina più comune dell'allumina è il corindone: la cella primitiva contiene due unità di ossido di alluminio. Affinchè l'allumina possa essere utilizzabile come biomateriale, deve

possedere un livello di purezza del 99.5% e un contenuto in SiO<sub>2</sub> e ossidi dei metalli alcalini (Na<sub>2</sub>O) inferiore allo 0.1%.

Tra le sue caratteristiche principali ci sono:

- elevata durezza;
- **resistenza alla frizione e all'abrasione**: molto adatta per protesi sostitutive di giunture, specie per le articolazioni scheletriche (anca e ginocchio);
- fragilità: non indicata per protesi sottoposte ad elevati carichi (es. ossa lunghe) in quanto non subisce rottura duttile: l'allumina è **fragile**.

La resistenza dell'allumina policristallina dipende dalla porosità e dalle dimensioni dei granuli. Generalmente, minori sono la porosità e la dimensione dei grani, maggiore è la resistenza.

#### Esempio di utilizzo: dispositivi ceramici realizzati in allumina

L'allumina è un materiale d'estremo interesse per realizzare una o entrambe le superfici articolari di protesi: è il caso della protesi dell'anca dove è possibile costruire sia la testa dello stelo femorale, che la coppa acetabolare. Ci sono diverse possibilità di combinazione di materiali per realizzare la protesi: COC (accoppiamento migliore per lo scorrimento), metallo su metallo, metallo su polimero, o ceramica su polimero.



#### 6.6. Materiali ceramici bioattivi o bioriassorbibili

I materiali ceramici bioattivi sono generalmente riassorbibili e vengono utilizzati in particolare per la ricostruzione di tessuto osseo. Le principali differenze tra materiali ceramici bioattivi e gli altri materiali usati per gli impianti sono:

- coinvolgimento nei processi metabolici dell'organismo,
- adattamento della superficie o dell'intero materiale al mezzo biologico,
- integrazione tra il materiale impiantato ed il tessuto osseo,
- sostituzione del materiale riassorbibile con tessuto osseo di nuova formazione.

Il principale materiale ceramico obiettivo è il **fosfato di calcio**: è stato usato per fabbricare ossa artificiali e per ricoprire protesi fatte con altri materiali data la sua presenza nelle ossa e nei denti. A seconda del rapporto Ca/P, della presenza di acque ed impurezze e in funzione della temperatura, esso cristallizza principalmente in due forme che spesso coesistono: sono altamente biocompatibili e sono in grado di formare legami diretti con i tessuti duri già dopo quattro settimane dall'impianto. Vengono usate in forma granulare o di blocchi solidi. Per queste loro caratteristiche sono molto usate negli impianti endosseali e per ricoprire protesi costruite con altri materiali.

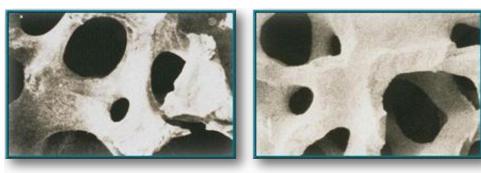
Proprietà meccaniche del fosfato di calcio (da D.E. Grenoble et al., *The Elastic Properties of Hard Tissues and Apatites*, *JBiomed. MaterRes*, 6, 201-233, 1972).

Proprietà	Valore
Modulo di Young (GPa)	40-117
Resistenza alla compressione (MPa)	294
Resistenza alla flessione (MPa)	147
Durezza (Vickers, GPa)	3.43
Rapporto di Poisson	0.27
Densità teorica (g/cm <sup>3</sup> )	3.16

Idrossiapatite (HA) o idrossifosfato di calcio (Ca <sub>5</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> OH)	B-fosfato tricalcico (TCP) o b-trifosfato di calcio
Si forma in ambiente umido e temperature inferiori a 900°. Nell'osso naturale, l'idrossiapatite è presente in forma microcristallina: l'osso corticale, ad esempio, è un materiale composito costituito dal 70% in peso da cristalli di idrossiapatite e per il restante 30% da fibre di collagene; lo smalto dentale è al 97% un materiale inorganico formato da idrossiapatite e fluoro.	Si ottiene in ambiente secco e temperatura superiore a 900°

**L'idrossiapatite naturale ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ):** presenta un rapporto Ca/P 10:6, ed è caratterizzata da elevato grado di cristallinità. Tuttavia, data la particolare complessità del reticolo cristallino dell'HA, questo può contenere ioni vicarianti, difetti reticolari e lacune che danno origine alle cosiddette apatiti difettive che, a livello commerciale, sono impropriamente denominate idrossiapatiti pur deviando dalla precisa formula stechiometrica dell'HA. Possiamo anche modificarne la struttura cristallina: vengono comunque chiamate idrossiapatiti ma presentano variazioni sulla stechiometria e sulla cristallinità.

#### 6.6.1. Caratteristiche di bioattività delle HA sintetiche:



HA

Osso umano

Le HA sintetiche rappresentano dei buoni analoghi dell'osso naturale; infatti pur non possedendo la struttura altamente cristallina del materiale naturale; esse sono metabolizzate dagli organismi viventi con velocità che dipende dalla struttura, dalla composizione chimica e dall'area della superficie di interfaccia.

Le HA sintetiche presentano alcune caratteristiche specifiche:

- forme diverse (polveri o granuli di diversa porosità e struttura);
- facilmente metabolizzate dagli organismi viventi;
- utilizzate come materiali osteoinduttivi;
- velocità di riassorbimento dipendente dalla composizione chimica, dalla struttura e dalla superficie di interfaccia.

La superficie dei materiali bioattivi a contatto con l'ambiente biologico si ricopre di uno strato biologicamente attivo formato da micro cristalli di idrossiapatite e piccole quantità di gruppi carbonato. Questi cristalli risultano chimicamente strutturalmente identici alla parte minerale dell'osso naturale e pertanto generano forti legami con il tessuto osseo circostante. Va infatti sottolineato che i materiali ceramici a base di HA e TCP, di varia porosità e struttura, in forma di polvere o granuli, non solo non risultano tossici ma nemmeno inducono una risposta infiammatoria. Anche gli ioni calcio e fosfato eventualmente rilasciati dal materiale vengono facilmente metabolizzati dall'organismo.

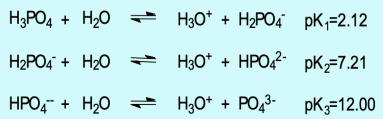
Allo scopo di valutare la velocità di riassorbimento di H e TCP, sono stati condotti esperimenti sulla velocità di dissoluzione dei due materiali in tampone acido o alcalino: il TCP si degrada molto più rapidamente pertanto si può concludere che la velocità di riassorbimento di materiali compositi HA/TCP dipende in modo proporzionale dalla concentrazione di TCP. Un altro parametro che influenza la velocità del processo di riassorbimento è la porosità del biomateriale che, pertanto, deve essere attentamente valutata. Inoltre, i materiali ceramici a base di HA non poroso risultano non riassorbibili, anche se perfettamente bioattivi. Il fenomeno del riassorbimento dipende anche dall'intorno fisiologico. In particolare la quantità di osteoblasti osteoclasti reclutati nelle vicinanze dell'impianto gioca un ruolo chiave. Ad esempio, il riassorbimento di HA e TCP sottocute avviene in maniera sostanzialmente più lenta che nell'osso.

#### 6.6.2. Stabilità chimico-fisica dei fosfati

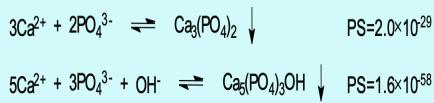
La stabilità chimico-fisica dei fosfati di calcio dipende da vari fattori, tra cui il pH e la temperatura. I valori del prodotto di solubilità evidenziano l'insolubilità di idrossiapatite e fosfato tricalcico:

- in ambiente basico è favorita la precipitazione dell'HA. L'HA, stabile anche in ambiente fisiologico ( $\text{pH} \approx 7.2$ ), si dissolve lentamente in un intervallo di pH tra 4.5 e 5; a valori più acidi subisce una rapida conversione in idrogenofosfato di calcio idrato ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , DCPD);
- in ambiente acido si formano preferenzialmente il fosfato bicalcico ( $\text{CaHPO}_4$ , DCP) e il fosfato monocalcico ( $\text{Ca}[\text{H}_2\text{PO}_4]_2$ , MCP). Il TCP, in soluzione alcalina, si trasforma lentamente in HA, meno solubile. Questa reazione è accompagnata da un assorbimento di acqua (fino al 7–8%), che provoca un aumento di volume e la distruzione della microstruttura del materiale. Anche in ambiente acido il TCP è instabile, poiché si converte in DCP e MCP. Tali trasformazioni causano modifiche nell'unità strutturale, generando tensioni che possono portare a rotture e crepe.

I materiali ceramici contenenti TCP, a contatto con l'acqua, diventano instabili e mostrano un deterioramento delle proprietà meccaniche, in parte dovuto all'eterogeneità strutturale. Tuttavia, nei manufatti ceramici monolitici in TCP, l'azione dell'acqua genera generalmente solo uno strato superficiale di HA, insolubile, che ostacola la dissoluzione completa del materiale. È stato osservato che impianti costruiti con porzioni monolitiche di TCP, pur essendo potenzialmente riassorbibili, possono persistere a lungo nell'organismo. La trasformazione del TCP comporta un aumento del volume della cella cristallina, che induce tensioni interne capaci di generare fessurazioni e rotture.



Equilibri di dissociazione dell'acido fosforico



Formazione di fosfati insolubili

In funzione del pH: in ambiente fortemente acido predomina lo ione  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , in ambiente debolmente acido lo ione  $\text{HPO}_4^{2-}$  e in ambiente basico lo ione  $\text{PO}_4^{3-}$ .

Un altro importante fattore che influisce sulla stabilità dei fosfati di calcio è la temperatura. Infatti, la stabilità termica dei vari fosfati gioca un ruolo fondamentale durante il processo di sinterizzazione del materiale. Le trasformazioni che i fosfati subiscono ad alta temperatura possono condurre alla formazione di fasi che rendono il materiale meno stabile in ambiente biologico compromettendone le caratteristiche meccaniche.

#### 6.6.3. Impurità nelle polveri di HA ed effetto degli ioni vicarianti

L'idrossiapatite (HA) stechiometrica è un composto altamente stabile fino a temperature inferiori ai 1400 °C. Nelle varianti non stechiometriche, invece, la stabilità termica si riduce: a circa 1200 °C, la decomposizione porta alla formazione di ossido di calcio (CaO), derivato dalla rottura del fosfato di calcio a causa dell'aumento termico. Il DCP (monetite) e il DCPD (brushite), principali impurità presenti nelle polveri di HA, si trasformano in pirofosfato di calcio ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ) a temperature comprese tra 400 e 600 °C. La presenza di questo composto nei materiali ceramici è indesiderabile, poiché la sua solubilità in acqua indebolisce meccanicamente il materiale e può interferire con i processi biochimici legati all'ATP. Il DCP è particolarmente critico perché può trasformarsi in pirofosfato anche a temperature relativamente basse; per evitare ciò, è essenziale partire da polveri estremamente pure, così da non dover ricorrere a temperature elevate che faciliterebbe la formazione di fasi indesiderate. Una parziale eliminazione del DCP e DCPD è comunque possibile agitando le polveri di HA in acqua a 95 °C.

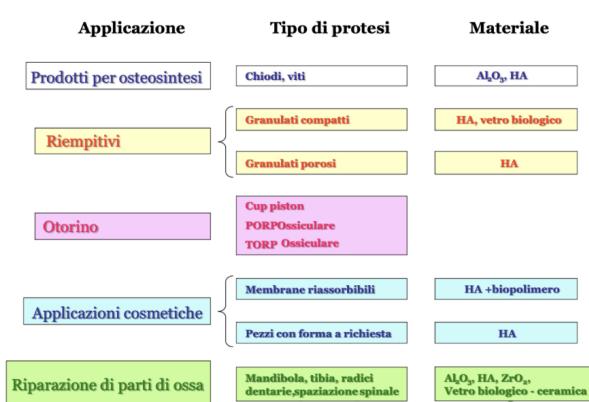
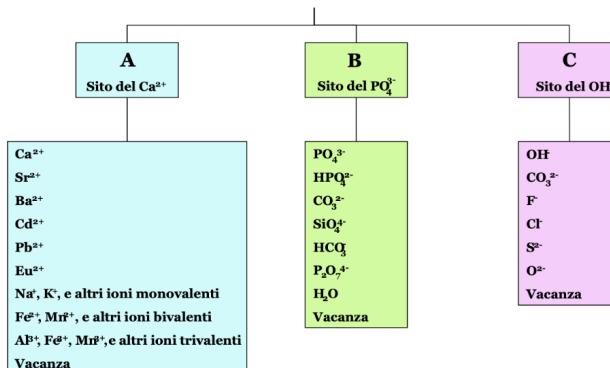
Anche il fosfato tricalcico (TCP) è spesso presente nell'HA e può manifestarsi in tre forme:  $\beta$ ,  $\alpha$  e  $\alpha\text{-S}$ . La forma  $\beta$  si sviluppa a temperature superiori ai 680–720 °C e rimane stabile anche a temperatura ambiente dopo il raffreddamento. La trasformazione da  $\beta$ -TCP ad  $\alpha$ -TCP avviene intorno ai 1290 °C, mentre l' $\alpha$ -TCP si converte in  $\alpha\text{-S}$ -TCP a circa 1540 °C. Durante il processo di sinterizzazione, tuttavia, la transizione da fase  $\beta$  ad  $\alpha$  può iniziare già a circa 650 °C, sebbene in piccole quantità. Questa trasformazione provoca una contrazione del volume della cella elementare di circa il 7%, generando tensioni interne che, durante il raffreddamento, possono portare alla formazione di cricche. Pertanto, la presenza di TCP nelle polveri di HA è considerata dannosa, così come lo è quella di ioni estranei o vicarianti, in grado di introdurre difetti nel reticolo cristallino dell'HA, compromettendone la struttura.

**La presenza in soluzione di altri ioni, diversi da calcio e fosfato, può modificare la stabilità del reticolo cristallino dei composti precipitati;** lo stesso effetto è provocato dalle sostanze chelanti, capaci cioè di formare dei complessi stabili con gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$

- ioni che stabilizzano il  $\beta$ -TCP:  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ ,  $\text{Sn}^{2+}$  e  $\text{Al}^{3+}$
- Ioni che stabilizzano la fase apatitica:  $\text{F}^-$ .

Lo ione carbonato ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) può essere contenuto nelle HA in sostituzione di  $\text{PO}_4^{3-}$ , senza che si abbia destabilizzazione della struttura apatitica, a condizione però che sia assente  $\text{Mg}^{2+}$ : si forma così la serie delle carbonatoapatiti, che costituiscono la parte minerale dell'osso

## Principali ioni vicarianti



Applicazione	Tipo di protesi	Materiale
Dispensatori di farmaci	Capsule	$\text{Al}_2\text{O}_3$ , HA
Drenaggio di liquidi	Tubicini Valvole di entrata/uscita	$\text{Al}_2\text{O}_3$
Chirurgia del cuore	Valvole cardiache	$\text{Al}_2\text{O}_3$ , $\text{ZrO}_2$
Dispositivi taglienti per chirurgia e micro-chirurgia	Lame per scalpelli Forbici	$\text{ZrO}_2$

Applicazione	Tipo di protesi	Materiale
Ortopedia motoria	Giunto d'anca (testa femorale e coppa acetabolare)	$\text{Al}_2\text{O}_3$
	Giunto di ginocchio	$\text{Al}_2\text{O}_3$
	Rivestimento steli in lega metallica	HA
Giunti delle estremità articolari	I metatarso-falangea	$\text{Al}_2\text{O}_3$
	II metatarso-falangea	HA
	Capitello radiale	$\text{Al}_2\text{O}_3$
	Metacarpo-falangea ed interfalangea	Ti ricoperto con HA

## 6.7. Biovetri e biovetroceramiche

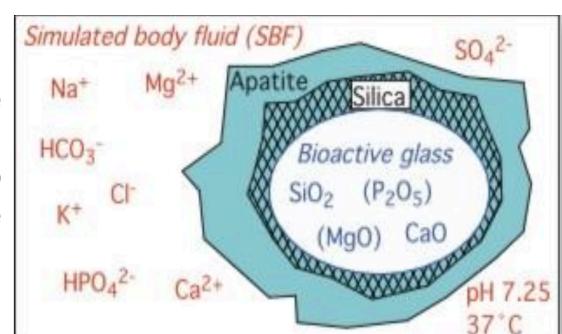
I vetri bioattivi o Bioglass® sono materiali ceramici di particolare composizione e di grande interesse biomedico. Quando sono parzialmente o completamente cristallini vengono denominati biovetroceramiche/vetroceramiche bioattive.

I biovetri sono ottenuti con processi industriali brevettati che permettono la cristallizzazione localizzata dei vetri e che sfruttano la precipitazione di piccole quantità di metalli come rame, argento ed oro ottenute per irradiazione con luce UV. I precipitati metallici aiutano il vetro a nucleare e a cristallizzare sotto forma di ceramica molto fine che possiede eccellenti proprietà meccaniche e termiche.

I vetri biologici e le biovetroceramiche sono biocompatibili, riassorbibili e bioattivi. Sono molto resistenti alla trazione e possiedono resistenza all'abrasione e alla rigatura simili a quelle dello zaffiro; i maggiori problemi sono dovuti alla loro fragilità. La loro caratteristica più interessante consiste nella capacità di formare legami diretti con i tessuti biologici. Il processo è mediato da una serie di reazioni chimiche specifiche che avvengono sulla superficie dell'impianto che viene velocemente e saldamente fissato in modo permanente ai tessuti del ricevente, prima che possa formarsi una capsula fibrosa.

### 6.7.1. Meccanismo di interazione tra organismo e vetro biologico

L'azione dei fosfati di calcio nei vetri biologici è dinamica, varia cioè nel tempo in dipendenza delle interazioni indotte o subite dal materiale, delle modifiche fisiche e chimiche che si verificano sulla superficie e dei cambiamenti nell'ambiente circostante. Schematicamente si può affermare che l'azione dei biovetri a contatto con l'ambiente biologico si articola in due fasi: la prima fase (da 1 a 5) dipende dall'interazione "chimica"; la seconda (da 6 a 10) dipende soprattutto dalla "risposta biologica":



1. Rapido scambio di ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  con ioni  $\text{H}^+$  o  $\text{H}_3\text{O}^+$  dai fluidi corporei con aumento del pH all'interfaccia con l'osso:  

$$\text{Si-O-Na}^+ + \text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{Si-OH}^+ + \text{Na}^+ (\text{aq}) + \text{OH}^-$$
2. Conversione della silice solubile in forma  $\text{SiOH}_4$  (acido silicico) risultante dalla rottura dei legami Si-O-Si in seguito all'azione degli ioni  $\text{H}^+$ , con formazione di silanoli:  

$$\text{Si-O-Si} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Si-OH} + \text{OH-Si}$$
3. Condensazione e ripolimerizzazione dei silanoli (Si-OH) per creare uno strato ricco in gel di  $\text{SiO}_2$ .
4. Migrazione di gruppi  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$  dal vetro e dai fluidi biologici per formare al di sopra dello strato ricco in  $\text{SiO}_2$  un film amorfico ricco in ossidi di calcio ( $\text{CaO}_2$ ) e ossidi di fosforo ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ): formazione di fosfatosilicati e fosfati di calcio colloidali. Le micelle colloidali così formatesi, spinte dall'attrazione elettrostatica, flocculano ed aderiscono al gel di silice
5. Cristallizzazione della fase amorfica ricca in  $\text{CaO}_2$  e  $\text{P}_2\text{O}_5$  per incorporazione di anioni  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  e  $\text{F}^-$  a formare uno layer misto di idrossiapatite (HA) e idrossicarbonatoapatite (HCA).
6. Adsorbimento nell' HCA di fattori solubili (fattori di crescita) capaci di stimolare il differenziamento cellulare.
7. Dopo circa 10 ore: I fattori di crescita stimolano l'azione dei macrofagi che intervengono come reazione da un corpo estraneo e avviano la fase di guarigione della ferita.
8. Dopo circa 20 ore: I macrofagi favoriscono anche l'adesione delle cellule staminali e osteoprogenitrici sulla superficie.
9. Dopo circa 100 ore: Proliferazione e differenziamento delle cellule staminali in osteoblasti.
10. Produzione e mineralizzazione della matrice del tessuto osseo. Si creano nuclei di fosfati di calcio che si accrescono fino a formare uno strato di HA che dopo circa due mesi, grazie al ritorno del pH fisiologico, inizia a cristallizzare la matrice ossea.

Generalmente il prodotto che si ottiene possiede un grado di cristallinità > 90% ed è formato da grani di dimensioni comprese tra 0.1 e 1 micrometro.

### 6.7.2. Tipi di vetri biologici

Ione	Funzione	Interazione biologica
$\text{Si}^{4+}$	Formatore di reticolo	Produzione di gel di silice per intrappolare proteine e fosfato di calcio
$\text{Ca}^{2+}$	Modificatore di reticolo	Attivatore di funzioni cellulari
$\text{Mg}^{2+}$	Modificatore di reticolo	Attivatore di funzioni cellulari antagonista a quelle di $\text{Ca}^{2+}$
$\text{Na}^+$	Modificatore di reticolo bassofondente	Attivatore di funzioni cellulari
$\text{K}^+$	Modificatore di reticolo altofondente	Attivatore di funzioni cellulari antagoniste a quelle di $\text{Na}^+$
$\text{PO}_4^{3-}$	Formatore di reticolo bassofondente	Stimolatore di funzioni cellulari (in prima fase)
$\text{O}^{2-}$	Anione prevalente con legami "a ponte"	
$\text{F}^-$	Anione di interruzione	Stimolatore del sistema ricostruttivo dell'osso

Composizione dei vetri biologici Bioglass e Cervital (da M. Ogino et al., "Composition Dependence of the Formation of Calcium Phosphate Film on Bioglass", J. Biomed. Mater. Res. 12, 55-64, 1980 e B.A. Blenke et al., "Compatibility and long-term Stability of Glass-ceramic Implant", J. Biomed. Mater. Res. 12, 307-318, 1978).

Vetro biologico	%								
	$\text{Si}_2\text{O}$	$\text{CaO}$	$\text{Na}_2\text{O}$	$\text{P}_2\text{O}_5$	$\text{MgO}$	$\text{K}_2\text{O}$	$\text{Al}_2\text{O}_3$	$\text{TiO}_2$	$\text{Ta}_2\text{O}_5$
Bioglass 42S5.6	42.1	29.0	26.3	2.6	-	-	-	-	-
Bioglass 42S5.2	46.1	26.9	24.4	2.6	-	-	-	-	-
Bioglass 42S4.9	49.1	25.3	23.0	2.6	-	-	-	-	-
Bioglass 42S4.6	52.1	23.8	21.5	2.6	-	-	-	-	-
Bioglass 42S4.3	55.1	22.2	20.1	2.6	-	-	-	-	-
Bioglass 60S3.8	60.1	19.6	17.7	2.6	-	-	-	-	-
Cervital bioattivo	40-50	30-35	5-10	10-15	2.5-5	0.5-3	-	-	-
Cervital non bioattivo	30-35	25-30	3.5-7.5	7.5-12	1.2-5	0.5-2	5-15	1-5	5-15

← componenti base dei vetri biologici

I vetri biologici sono essenzialmente di due tipi:

- quelli del sistema  $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$
- quelli del sistema  $\text{Li}_2\text{O-ZnO-SiO}_2$

I materiali del primo tipo, a loro volta, si suddividono in due gruppi: Bioglass e Ceravital

I diversi Bioglass® disponibili in commercio differiscono nella composizione in  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CaO}$ , e  $\text{Na}_2\text{O}$ , mentre **hanno lo stesso contenuto in  $\text{P}_2\text{O}_5$** . Le variazioni di composizione sono state studiate nell'intento di ottenere un legame diretto tra osso e materiale impiantato, che è strettamente legato alla simultanea formazione di un film superficiale ricco di fosfati di calcio e di  $\text{SiO}_2$ . Infatti, nessun legame diretto osso-impianto è stato osservato quando la formazione del film ricco di  $\text{SiO}_2$  avviene prima dello sviluppo dello strato di fosfato di calcio né quando tale formazione è assente → applicazione: pasta per la formazione di denti e protesi dentali, il PMMA riempie il buco del dente mentre la presenza di un biovetro deve anche favorire la nuova formazione di tessuto e impianto dentale, o anche rivestimento delle protesi metalliche.

Le **biovetroceramiche Cervital®** differiscono dai Bioglass® in quanto contengono, oltre a  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$  e  $\text{P}_2\text{O}_5$ , anche  $\text{MgO}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ,

In particolare, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub> e Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> hanno lo scopo di controllare la velocità di dissoluzione degli ioni presenti nel materiale. Gli ioni Al<sup>3+</sup>, La<sup>3+</sup> e Ta<sup>3+</sup>, ed altri simili, hanno la proprietà di rendere più fitta la trama molecolare del vetro, rendendo così più stretti i canali intra-molecolari attraverso i quali avviene il flusso degli ioni, rallentandolo o anche impedendolo.

Poiché la bioattività dei vetri biologici è legata al tipo e alla quantità di ioni che sono in grado di defluire dalla superficie del materiale, l'azione degli ioni influisce sulla bioattività del materiale e può diminuire sino anche ad annullarla. Lo ione Al<sup>3+</sup>, non favorisce la formazione della fase apatitica e possiede inoltre un'azione lievemente tossica, mentre invece lo ione La<sup>3+</sup> non risulta tossico. Pertanto, sebbene Al<sup>3+</sup> costituisca un classico formatore del vetro e sia meno costoso, l'uso di La<sup>3+</sup> è preferito

#### 6.7.3. Problemi dei vetri biologici

I maggiori problemi per i vetri biologici sono legati alla fragilità, come nel caso dei vetri e delle ceramiche comuni. Tuttavia, alcune caratteristiche dei vetri biologici risultano migliori rispetto a quelle dei normali vetri e dei materiali ceramici. Ad esempio, controllando attentamente le dimensioni dei grani si possono ottenere vetri biologici molto resistenti alla trazione e con resistenza all'abrasione e alla rigatura simili a quelle dello zaffiro.

A causa delle restrizioni nella composizione necessarie per mantenere la biocompatibilità e la capacità di indurre l'osteosintesi, le caratteristiche meccaniche dei biovetri non possono essere aumentate oltre un certo limite; pertanto, essi non vengono generalmente usati per protesi che debbano sopportare grossi carichi come quelle delle giunture. Vengono invece usati come riempitivi per cementi ossei, composti per usi dentali e come materiali di rivestimento di altri materiali.

Il rivestimento delle protesi d'anca rappresenta una delle applicazioni più importanti dei fosfati di calcio. La tecnica più consolidata è "plasma-spray" che implica l'accelerazione di HA, sotto forma di polveri o in sospensione, ad alta velocità e temperatura, e successivo rapido raffreddamento. Si realizzano spessori tipici di 50-75 micrometri di un materiale in cui composizione e struttura sono generalmente alquanto modificate rispetto a quelle del materiale iniziale. Un effetto indesiderato, ma estremamente frequente è la formazione di fasi secondarie, come CaO, alpha-TCP e beta-TCP che aumentano la velocità di degradazione del rivestimento.

#### 6.7.4. Requisiti del rivestimento

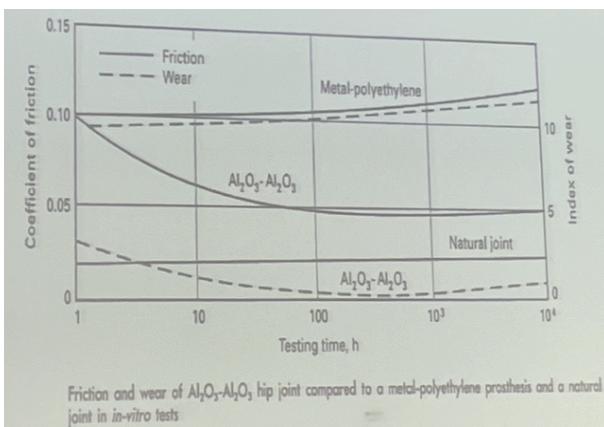
##### Rivestimenti ceramici per substrati

Substrato	Rivestimento ceramico bioattivo	Rivestimento ceramico bioinerte
Acciaio inox AISI 316L	- Idrossiapatite - Vetri biologici	- Allumina
Leghe CoCrMo	- Idrossiapatite - Vetri biologici	- Allumina
Leghe di titanio	- Idrossiapatite - Vetri biologici - β-TCP	- Allumina - TiN - TiC
Allumina	- Vetri biologici	(non indicato)
Zirconia	- Vetri biologici	(non indicato)

Quando si parla di rivestimento, è necessario verificare attentamente il tipo di porosità dello strato ceramico e l'eventuale presenza di cricche o di piccoli fori (pinholes), che possono costituire vie di penetrazione per i fluidi biologici → rischio di processi di corrosione più dannosa di quella che si sarebbe prodotta sul materiale senza rivestimento.

La copertura di un materiale impiantato con uno strato di materiale ceramico costituisce una soluzione ottimale qualora sia necessario impedire il contatto con i liquidi fisiologici potenzialmente corrosivi, oppure quando si voglia ottenere un ancoraggio quanto più naturale possibile tra il dispositivo e il tessuto circostante.

Se si vuole depositare uno strato bioattivo, questo deve possedere uno spessore minimo intorno a 70 micrometri per evitare la completa rimozione da parte dei macrofagi (generalmente in grado di rimuovere uno strato di 40 micrometri circa) → un metodo efficace per superare tali svantaggi consiste nell'utilizzo di rivestimenti ceramici su impianti metallici. La duttilità e la resistenza al carico di rottura tipici dei materiali metallici vengono abbinate ai vantaggi specifici dei materiali ceramici, che favoriscono la creazione di legami diretti tra l'impianto ed i tessuti.



← friction and wear of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hip joint compared to a metal polyethylene prosthesis and a natural joint in-vitro tests

Questo grafico ci dimostra che l'accoppiamento COC è il più favorito in termini tribologici. Si confronta la soluzione metallo su polietilene (polimero) con l'accoppiamento allumina con allumina. Nel secondo caso c'è una notevole riduzione sia del coefficiente di摩擦 sia di quello di usura. Quindi il metallo-polimero ha peggiori caratteristiche tribologiche.

**Attenzione:** la creazione di uno strato superficiale di HA su un substrato mediante metodi a caldo, come il plasma spray, richiede alcune precauzioni dal momento che può provocare modifiche nella composizione del materiale ceramico come la formazione di CaO e TCP.

#### 6.7.5. Meccanismi per il processo di riassorbimento

Due sono i meccanismi proposti per la sequenza di eventi che porta al riassorbimento del materiale impiantato:

- il primo riguarda il processo di dissoluzione del materiale nei fluidi biologici;
- il secondo è controllato dalle strutture cellulari presenti (fagocitosi)

Entrambi i meccanismi dipendono dall'area della superficie interfacciale del materiale esposta al tessuto biologico.

I principali fattori che controllano il processo di riassorbimento del materiale impiantato sono:

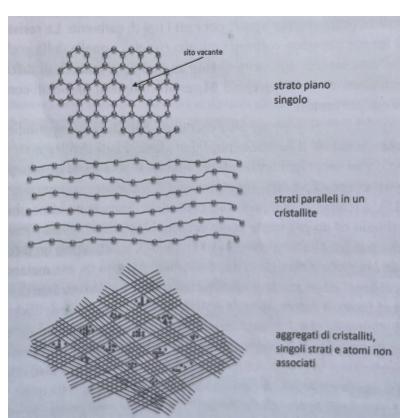
- la dimensione dei pori (> 150 nm);
- la localizzazione all'interno dell'organismo (nell'osso piuttosto che sottocute);
- le sollecitazioni meccaniche, che contribuiscono alla neoformazione di tessuto osseo

I materiali ceramici a base di HA e TCP, i vetri biologici e le biovetroceramiche sono i più biocompatibili tra tutti i materiali per impianti, infatti:

- non risultano tossici;
- non inducono risposta infiammatoria o reazione da corpo estraneo;
- non danno luogo alla formazione di tessuto fibroso intorno all'impianto;
- rarissime reazioni infiammatorie osservate in vivo sono dovute alla stabilità meccanica dell'impianto e non al materiale;

ioni calcio e fosfato, eventualmente rilasciati dal materiale, vengono facilmente metabolizzati dall'organismo.

#### 6.8. Il carbonio ed i suoi derivati (applicazioni del carbonio pirolitico)



Il carbonio può esistere in quattro forme allotropiche: diamante, grafite, carbonio vetroso non cristallino, carbonio pirolitico quasi-cristallino. Tra queste, solo il **carbonio pirolitico** viene usato come biomateriale, soprattutto per rivestimento di superfici. Il carbonio pirolitico usato per le protesi è un solido parzialmente cristallino nel quale le zone cristalline hanno una struttura simile a quella della grafite, costituita dalla sovrapposizione di singoli strati planari di atomi di carbonio. L'interazione tra gli strati è dovuta a deboli legami secondari; pertanto, dal punto di vista delle proprietà meccaniche, la grafite, sottoposta a sollecitazioni in direzioni parallele al piano reticolare presenta una facile sfaldabilità. Tuttavia, il legame tra i

diversi strati del carbonio pirolitico risulta più forte rispetto alle semplici forze di van der Waals: si è pertanto ipotizzata l'esistenza di reticolazioni interstrato. Si è visto, infatti, che le notevoli proprietà lubrificanti della grafite possono realizzarsi solo a condizione che le reticolazioni siano completamente rimosse. Il carbonio pirolitico risulta un aggregato di cristalliti, di strati planari e probabilmente anche di atomi di carbonio non associati e non orientati. Nei cristalliti, gli strati planari hanno la stessa struttura esagonale della grafite, ma contengono anche numerose imperfezioni, non sono perfettamente allineati come nella grafite e sono di dimensioni molto piccole (< 100 Å contro dimensioni > 1000 Å della grafite).

## PYROLYtic CARBON (PyC)

The biomaterial known as pyrolytic carbon is not found in nature; it is manmade. The successful pyrolytic carbon biomaterial was developed at General Atomic during the late 1960s using a fluidized-bed reactor (Bokros, 1969). In the original terminology, this material was considered a low-temperature isotropic carbon (LTI carbon). Since the initial clinical implant of a pyrolytic carbon component in the DeBakey-Surgitool mechanical valve in 1968, 95% of the mechanical heart valves implanted worldwide have at least one structural component made of pyrolytic carbon. On an annual basis this translates into approximately 500,000 components (Haubold, 1994). Pyrolytic carbon components have been used in more than 25 different prosthetic heart valve designs since the late 1960s, and have accumulated a clinical experience in the order of 16 million patient-years.

Clearly, pyrolytic carbon is one of the most successful, critical biomaterials both in function and application. Among the materials available for mechanical heart valve prostheses, pyrolytic carbon has the best combination of blood compatibility, physical and mechanical properties, and durability. However, the blood compatibility of pyrolytic carbon in heart valve applications is not perfect; chronic anticoagulant therapy is needed for patients with mechanical heart valves. Whether the need for anticoagulant therapy arises from the biocompatible properties of the material itself or from the particular hydrodynamic interaction of a given device and the blood remains to be resolved.

→ nella determinazione della trombogenicità certamente conta il tipo di materiale, ma molto conta anche la geometria del dispositivo stesso.

Sia i legami forti presenti all'interno degli strati che i legami deboli tra strati diversi, sono responsabili delle caratteristiche **proprietà anisotropa** dei singoli cristalliti di carbonio pirolitico. Tuttavia, poiché i cristalliti sono generalmente dispersi in modo disordinato nell'aggregato, le proprietà del carbonio pirolitico risultano ovviamente isotrope. Le proprietà meccaniche dei derivati del carbonio, ed in particolare di quello pirolitico, dipendono dalla densità ed il fatto che esse aumentino all'aumentare della densità, indica che sono strettamente legate al tipo di aggregazione del materiale. La grafite ed il carbonio vetroso hanno proprietà meccaniche inferiori a quelle del carbonio pirolitico, anche se il modulo elastico medio (di Young) è praticamente uguale per tutti i tipi di carbonio. La resistenza del carbonio pirolitico è invece considerevolmente più alta rispetto a quella della grafite e del carbonio vetroso. Questo è ancora una volta dovuto ad un minor numero di difetti e/o di atomi di carbonio non associati nell'aggregato. Materiali compositi rinforzati con fibre di carbonio sono stati usati per protesi.

I derivati del carbonio possiedono eccellenti doti di biocompatibilità ed in particolare di **emocompatibilità**: il carbonio pirolitico viene infatti applicato su valvole cardiache meccaniche e vasi sanguigni artificiali per ridurne il potenziale trombogenico.

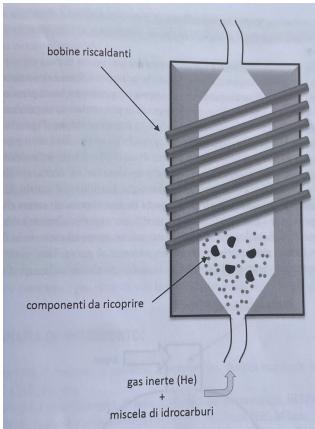
Il carbonio pirolitico può essere depositato sulle protesi già fabbricate con un **sistema a letto fluido**, a temperatura e pressione controllate, usando un idrocarburo gassoso come fonte di carbonio ed un **gas inerte** come vettore. L'apparecchiatura consiste in un forno di pirolisi mantenuto ad alta **temperatura superiore ai 1000 fino a 2400° C**. Attraverso un foro alla base del forno fluisce una miscela composta di un idrocarburo gassoso (p. es., metano, etano, propano, butano o acetilene) ed

Tabella 8.5. Proprietà del carbonio vetroso e pirolitico (da A.D. Haubold et al., "Carbons" in Concise Encyclopedia of Medical and Dental Materials, ed. Williams, Pergamon Press, Oxford, 1990, pp. 95-101).

Proprietà	Glassy		Carbonio pirolitico		ULTI carbon
	Carbon	Senza add.	+ Si (5-12%)		
Densità [g/cm <sup>3</sup> ]	1.4-1.6 <sup>a</sup>		1.7-2.2 <sup>a</sup>	2.04-2.13	1.5-2.2 <sup>a</sup>
Dimensione dei cristalliti [Å]	10-40		30-40	30-40	8-15
Carico a rotura per flessione [MPa]	70-207 <sup>b</sup>		275-550 <sup>b</sup>	550-620	345->690 <sup>b</sup>
Modulo di Young [GPa]	21-34 <sup>b</sup>		17-28 <sup>b</sup>	28-41	14-21 <sup>b</sup>
Allungamento a rotura [%]	0.8-1.3		1.6-2.1	2.0	2.0-5.0 <sup>b</sup>
Energia di deformazione a rotura [MJ/m <sup>2</sup> ]	0.6-1.4		2.7-5.5	5.5	9.9
Durezza [DPH]	150-200 <sup>b</sup>		150-250 <sup>b</sup>	230-370	150-250 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>variabile controllabile tramite i parametri del processo di produzione

<sup>b</sup>variabile non controllabile



un gas inerte, ad esempio elio, con la funzione di vettore. Durante il passaggio nel forno, il calore opera la rottura dei legami chimici dell'idrocarburo, liberando atomi di carbonio: questi ultimi entrano nella camera interna del forno e colpiscono le componenti da ricoprire che sono mantenute in galleggiamento dal flusso di gas inerte. Poiché le particelle sono in continua rotazione intorno al loro baricentro, il bersagliamento da parte degli atomi di carbonio interessa tutta la loro superficie, sulla quale il deposito risulta uniforme. I principali fattori che influenzano struttura e proprietà del carbonio pirolitico depositato sono: la temperatura di pirolisi, il tempo di permanenza della miscela gassosa nella camera, la superficie delle componenti e la composizione del gas. È molto importante controllare attentamente la microstruttura del carbonio depositato dal momento che una cristallizzazione disomogenea porta a materiali meno stabili. È anche possibile introdurre altri elementi nel gas fluidizzato e depositarli con il carbonio.

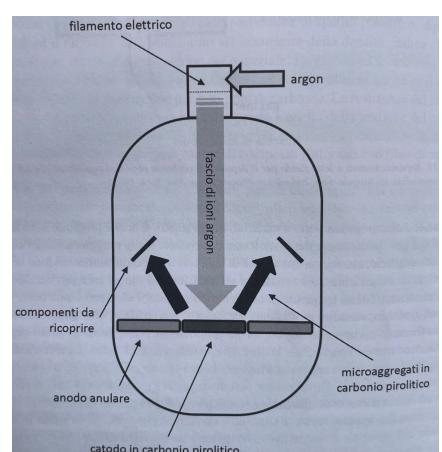
**Nella maggioranza dei casi si usa un 10-20% di silicio, che forma una specie di lega con il carbonio, aumentandone la stabilità per applicazioni che richiedono resistenza all'abrasione, come ad esempio nei dischi delle valvole cardiache.** Meno frequentemente vengono introdotti elementi come boro, tungsteno, tantalio, niobio, vanadio, molibdeno, zirconio, titanio e afnio, che combinandosi con il carbonio formano carburi che migliorano le proprietà meccaniche dello strato depositato, aumentandone in modo particolare la durezza e la resistenza all'usura. La tecnica di deposito a letto fluido può essere applicata a materiali che rispondano a due requisiti fondamentali: devono possedere una temperatura di fusione superiore a quella necessaria al processo di pirolisi ed un coefficiente di dilatazione termica prossimo a quello

del carbonio pirolitico. Il primo requisito appare ovvio; il secondo è dovuto al fatto che, se lo strato di carbonio depositato e il materiale rivestito avessero diverso coefficiente di dilatazione termica, durante il raffreddamento potrebbero prodursi delle irregolarità nella struttura, possibili cause di cricche e rotture. Per questi motivi, la tecnica è in pratica limitata al solo trattamento di pezzi in grafite. Un altro limite impone che il pezzo da trattare non abbia forma complessa né cavità, caratteristiche che impedirebbero la copertura uniforme di tutta la superficie dell'oggetto. Inoltre, l'oggetto bersaglio deve possedere dimensioni massime



dell'ordine di pochi centimetri.

Per superare questi inconvenienti è stata sviluppata una nuova tecnica capace di creare rivestimenti in carbonio su supporti sia metallici che polimerici. Essa è denominata **sputtering catodico** e le sue condizioni operative sono bassa temperatura e bassa pressione. Nello sputtering catodico, l'oggetto da ricoprire viene posto in una camera a temperatura ambiente contenente un **gas inerte**, come ad esempio argon, a pressione ridotta, dove viene bersagliato da microaggregati atomici di carbonio pirolitico. Essi sono emessi da un catodo in carbonio pirolitico sottoposto all'azione di un fascio di ioni Ar<sup>+</sup> accelerati, generati da una scarica di elettroni prodotta da un filamento elettrico. La struttura dello strato di copertura è la stessa di quella del carbonio pirolitico che costituisce il catodo. Questo tipo di carbonio è denominato **ULTI carbon**. Con questa tecnica si possono creare rivestimenti molto sottili (spessore < 1 um); ciò permette di modificare superficialmente i substrati senza variarne 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.

Il carbonio vetroso, invece, è particolarmente utile per produrre fibre e tessuti di carbonio che possono a loro volta essere usati come componenti di materiali compositi. Il carbonio vetroso si ottiene per pirolisi di polimeri come fenolo, formaldeide, rayon (cellulosa) e poliacrilonitrile, ad alte temperature in ambiente controllato. Esso possiede proprietà meccaniche inferiori a quelle del carbonio pirolitico ed è quindi poco usato come biomateriale.

Tuttavia, il carbonio vetroso possiede un vantaggio rispetto al carbonio pirolitico: permette infatti la fabbricazione di pezzi monolitici anche complessi. Tali pezzi vengono costruiti iniettando la resina fenolica in uno stampo; il successivo riscaldamento, a temperature dell'ordine del centinaio di gradi, induce la reazione di reticolazione che provoca l'indurimento della resina. Si procede quindi alla pirolisi riscaldando lentamente il pezzo in resina fenolica indurita fino a temperature superiori a 1000° C. Questo processo produce un materiale in carbonio vetroso nel quale idrogeno e ossigeno sono presenti solo in tracce e comporta una forte contrazione volumetrica, senza tuttavia provocare modifiche nella finitura superficiale. Perché la pirolisi sia efficace, lo spessore del pezzo deve essere inferiore ai 6 mm; in caso contrario, i gas prodotti con la pirolisi non si liberano completamente.

#### Conseguenze dell'utilizzo di un carbonio pirolitico non adeguato:

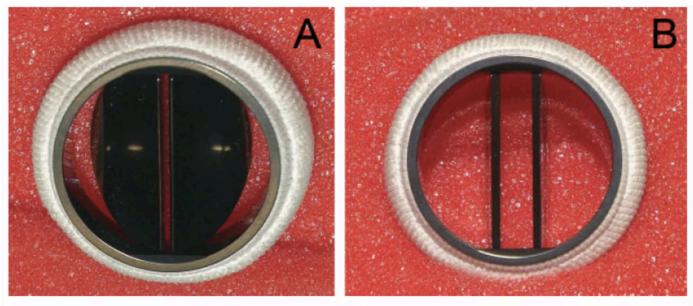
Because the blood compatibility of pyrolytic carbon in mechanical heart valves is not perfect, anticoagulant therapy is required for mechanical heart valve patients.

However, pyrolytic carbon has been the most successful material in heart valve applications because it offers excellent blood and tissue compatibility which, combined with the appropriate set of physical and mechanical properties and durability, allows for practical implant device design and manufacture. Improvements in biocompatibility are desired, of course, because when heart valves and other implants are used, a deadly or disabling disease is often treated by replacing it with a less pathological, more manageable chronic condition. Ideally, an implant should not lead to a chronic condition.

It is important to recognize that the mechanism for the blood compatibility of pyrolytic carbons is not fully understood, nor is the interplay between the biomaterial itself, design-related hemodynamic stresses, and the ultimate biological reaction. The elucidation of the mechanism for blood and tissue compatibility of pyrolytic carbon remains a challenge.

L'adesione delle piastrine è sperimentalmente limitata dal carbonio pirolitico → limita la coagulazione (non trombogenico)

#### Caso delle valvole TRI-Tech:



**Figure 1.** Tri-technologies bileaflet prosthesis: (A) leaflets in half-open position; (B) leaflets in full open position. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).]

TRI-Tech era un'azienda produttrice di valvole cardiache meccaniche realizzate in carbonio pirolitico, un materiale molto resistente, durevole e biocompatibile, ideale per dispositivi impiantabili. Le valvole TRI-Tech si distinguevano per un meccanismo di apertura a 90°, in cui i dischi si aprivano completamente in posizione perpendicolare al flusso sanguigno. Questo design consente: minima resistenza al flusso ematico (riduzione della turbolenza), maggiore efficienza emodinamica, minore probabilità di formazione di trombi rispetto ad altre valvole meccaniche meno aperte.

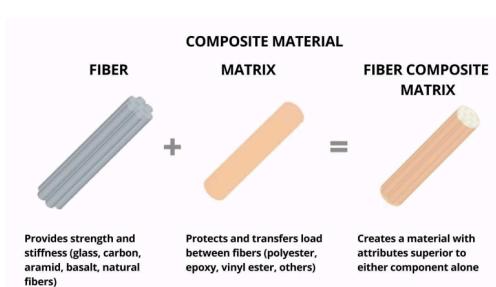
→ in caso di resistenza aumentata al flusso, il cuore deve lavorare di più (maggiore pressione e sforzo) per mantenere costante la portata ematica, con possibile affaticamento a lungo termine.

Da qui l'importanza di minimizzare ogni ostacolo al flusso con design efficienti come quello TRI-Tech. Il problema: nonostante l'innovazione, alcune valvole presentavano fratture improvvise, dovute a: microdifetti nel carbonio pirolitico, stress meccanico ripetuto sul materiale, controlli qualità inadeguati durante la produzione.

## CAPITOLO 7: BIOMATERIALI COMPOSITI

Si definiscono materiali compositi i materiali che, su scala microscopica o macroscopica, contengono due o più componenti o fasi costituenti. Il termine *compositi* è generalmente riservato ai materiali nei quali le **fasi sono separate su una scala maggiore di quella atomica** e nei quali le proprietà caratteristiche risultano significativamente diverse rispetto a quelle di un materiale omogeneo. Secondo questa definizione sono considerati materiali compositi la vetroresina e le plastiche rinforzate in genere, ed i tessuti biologici; non sono invece considerati materiali compositi l'acciaio e le leghe. La grande importanza e diffusione dei materiali compositi è motivata dal fatto che essi possono fornire prestazioni migliori rispetto a quelle dei materiali omogenei; i materiali compositi si differenziano da quest'ultimi in quanto offrono la possibilità di esercitare un notevole controllo sulle proprietà macroscopiche e quindi permettono di pilotarle verso le caratteristiche desiderate. Per queste ragioni, i **materiali compositi rivestono grandissima importanza tecnologica, industriale ed applicativa**.

### 7.1. Struttura e proprietà dei materiali compositi

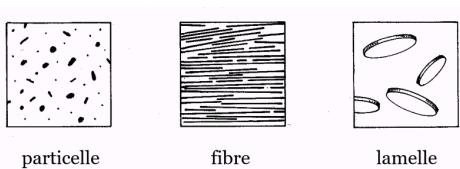


La vetroresina, un materiale composito molto diffuso, è costituita da fibre immerse in una matrice polimerica. Le fibre possono essere di vetro, Kevlar®, carbonio o polietilene e conferiscono al composito resistenza alla trazione; la matrice, generalmente costituita da una resina termoindurente, contribuisce a tenere insieme le diverse fibre e conferisce al materiale resistenza alla compressione.

Le proprietà caratteristiche della vetroresina dipendono

strettamente, oltre che dalla natura chimica dei componenti, anche dal modo in cui le fibre sono disposte all'interno della matrice. È possibile ottenere un materiale molto resistente all'allungamento in una data direzione allineando le fibre in quella stessa direzione, invece di disporle in modo casuale. Inoltre, organizzando le fibre in un tessuto è possibile costruire un materiale dotato di ottima resistenza in diverse direzioni.

Per la verità, anche i tessuti biologici, in quanto costituiti da cellule e dalla matrice extracellulare, possono essere considerati come materiali compositi. Il tessuto osseo, ad esempio, è formato dagli osteociti, le cellule caratteristiche di questo tessuto, e dalla matrice extracellulare, composta da una parte organica e da una parte inorganica. Dagli esempi proposti si evince come le proprietà dei materiali compositi dipendono in modo particolare dalla forma e dalla disposizione delle componenti disomogenee incluse nella matrice: esse sono inoltre funzione della frazione di volume che queste occupano e dalle caratteristiche delle interfacce che si creano tra i diversi componenti.



Le inclusioni disomogenee possono essere classificate in base alla loro microstruttura e alle dimensioni in: particelle (elementi privi di sviluppo preferenziale in una direzione); fibre (elementi sviluppati secondo una direzione preferenziale), lamine o lastre (elementi a sviluppo bidimensionale).

Anche la morfologia delle inclusioni può variare; esse possono essere sferiche, ellissoidali, poliedriche o irregolari. Nei solidi cellulari, comunemente schiume (foam), le inclusioni sono rappresentate da spazi vuoti, denominati celle, che possono essere aperte o chiuse e, eventualmente, riempite d'aria o da liquidi. In ciascuno di questi tipi di struttura si possono ulteriormente distinguere inclusioni orientate in modo casuale o ordinato. Queste classificazioni sono importanti in quanto influiscono, in modo determinante, sulle proprietà meccaniche del materiale.

**La rigidezza di un materiale laminare è una proprietà anisotropa**, cioè dipendente dalla direzione considerata. Tuttavia, pur essendo l'anisotropia una caratteristica tipica dei materiali compositi, i

materiali fibrosi e particolati disordinati risultano, in generale, isotropi. I materiali compositi anisotropi presentano resistenza e rigidezza superiori a quelle dei materiali compositi isotropi: il miglioramento delle proprietà in una direzione viene infatti ottenuto a scapito delle altre direzioni. È pertanto opportuno usare materiali compositi anisotropi solamente quando sia nota la direzione di applicazione dei carichi. Ad esempio, nel caso di protesi all'anca l'utilizzo di materiali compositi può essere molto vantaggioso.

Nel tentativo di aumentare la rigidezza di un materiale composito isotropo si osserva che l'inclusione di piastrine più rigide della matrice risulta molto più efficace dell'inclusione di fibre e, ancor di più, dell'inclusione di elementi sferici. Al contrario, quando le inclusioni sono più morbide della matrice, quelle sferiche danno risultati migliori delle piastrine, dal momento che queste ultime possono creare di difetti tipo crepe; infatti, piastrine morbide producono materiali compositi cedevoli. Inclusioni sferiche morbide vengono usate intenzionalmente per impedire o arrestare la formazione di cricche, con conseguente miglioramento della tenacità di materiali come l'high-impact polystyrene.

La resistenza meccanica dei materiali compositi dipende anche dalla fragilità o dalla duttilità delle inclusioni e della matrice. Il cedimento di compositi fibrosi può infatti essere causato da deformazioni, espansioni o scollamento delle fibre oppure dalla rottura delle fibre o della matrice. Mentre i compositi con fibre unidirezionali possono essere molto resistenti alla trazione longitudinale, essi risultano meno resistenti della sola matrice quando vengono sottoposti a carichi laterali, a causa delle tensioni che si concentrano attorno alle fibre. Pertanto, in molte applicazioni vengono usati compositi rinforzati con fibre corte. Questi materiali, anche se sono meno resistenti di quelli dotati di fibra continua, possono essere preparati in modo economico attraverso processi di stampaggio a iniezione o per *polimerizzazione in situ*. La scelta della lunghezza ottimale della fibra è un fattore critico per migliorare la resistenza del materiale, dal momento che la fuoriuscita della fibra dal materiale rappresenta il più comune meccanismo di frattura.

## 7.2. Applicazioni biomediche di materiali compositi

Hard tissue	Modulus (GPa)	Tensile strength (MPa)
Cortical bone (longitudinal direction)	17.7	133
Cortical bone (transverse direction)	12.5	52
Cancellous bone	0.4	7.4
Enamel	84.2	10
Dentin	11.0	39.3

Soft tissue	Modulus (MPa)	Tensile strength (MPa)
Articular cartilage	16.5	27.5
Fibrocartilage	159.9	30.6
Ligament	303.0	29.5
Tendon	401.0	26.5
Skin	8.1	7.6
Arterial tissue (longitudinal direction)	0.1	—
Arterial tissue (transverse direction)	—	1.1
Intramural lamina	5.6	2.3

Proprietà meccaniche dei tessuti duri e tessuti molli

Material	Modulus (GPa)	Tensile strength (MPa)
Metal alloy		
Stainless steel	190	586
Co-Cr alloy	210	1085
Titanium	110	965
Amalgam	30	58
Ceramics		
Alumina	300	300
Zirconia	220	320
Bio-glass	35	42
Hydroxyapatite	95	50

Material	Modulus (GPa)	Tensile strength (MPa)
Polyethylene (PE)	0.68	35
Polyethylene terephthalate (PET)	0.92	35
Polytetrafluoroethylene (PTFE)	0.5	27.5
Polyacetal (PA)	2.1	67
Polydimethylsiloxane (PDMS)	2.55	59
Polyethylene terephthalate (PET)	2.85	61
Polyetheretherketone (PEEK)	8.3	130
Silicon rubber (SR)	0.0001	2.6
Polyisobutylene (PIB)	2.65	75

Proprietà meccaniche di biomateriali metalli, ceramici e polimerici

È fondamentale che ogni componente sia biocompatibile, e che l'interfaccia tra i diversi costituenti, che rappresenta la parte termodinamicamente più instabile del materiale, non costituisca un punto vulnerabile all'aggressione dei fluidi biologici. Le principali ragioni per cui i compositi polimerici vengono preferiti in ambito biomedico includono:

- assenza di corrosione;
- assenza di effetti da fatica;
- maggiore resistenza alla frattura rispetto ai materiali ceramici;
- radiotrasparenza (non sono radio-opachi);
- possibilità di modulare modulo elastico e resistenza per ridurre fenomeni come lo **stress shielding** (disequilibrio del carico tra protesi e osso).

I materiali compositi offrono numerosi vantaggi rispetto ai materiali omogenei, tra cui una maggiore possibilità di modulare proprietà meccaniche, morfologiche e strutturali. In particolare, i compositi polimerici si distinguono per l'ampia varietà di composizioni, proprietà fisico-meccaniche e morfologie, che li rendono estremamente versatili in ambito biomedico. Tuttavia, affinché un materiale composito possa essere impiegato come biomateriale, è

### 7.2.1. Applicazioni ortopediche e chirurgiche

Fissaggio interno → i materiali compositi, in particolare quelli a base di PEEK (polietere etere chetone), trovano ampio utilizzo in impianti ortopedici come piastre e viti, grazie alla loro alta biocompatibilità, resistenza meccanica e proprietà elastiche simili a quelle dell'osso.

Tra i compositi sperimentati, il sistema fibre di carbonio + PEEK si distingue per:

- biocompatibilità;
- resistenza all'idrolisi e alle radiazioni (per sterilizzazione);
- elevata resistenza a fatica;
- inerzia biologica;
- assenza di effetti mutageni o cancerogeni.

Tuttavia, rimane una sfida tecnologica la realizzazione di processi produttivi affidabili per ottenere materiali di qualità costante.

Fissaggio esterno → per il fissaggio esterno, si stanno diffondendo stampi realizzati con tessuti contenenti fibre di vetro, poliesteri e poliuretano, nonché fissatori esterni in fibra di carbonio e resine epoxidiche, apprezzati per il loro peso contenuto e buone proprietà meccaniche.

### 7.2.2. Protesi articolari e ortopediche

I compositi fibrosi e particolati sono largamente utilizzati per realizzare protesi ortopediche. Le inclusioni rigide vengono inserite in matrici polimeriche per migliorare:

- rigidezza;
- durezza;
- resistenza a fatica;
- durata del materiale.

Ad esempio, le fibre di carbonio sono state incorporate in UHMWPE (polietilene ad altissimo peso molecolare) per la realizzazione di protesi di ginocchio. Due problematiche associate all'uso del cemento osseo (PMMA) sono:

- l'elevato calore generato durante la polimerizzazione, che può causare necrosi ossea;
- il possibile rilascio di monomero tossico.

Un'alternativa prevede la miscelazione del PMMA con particelle di biovetro o osso, allo scopo di favorire la rigenerazione del tessuto.

### 7.2.3. Materiali per cartilagini, tendini e legamenti

La sostituzione della cartilagine richiede materiali idrofili, sufficientemente resistenti e sottili. Sono stati proposti compositi a base di fibre di PET o PTFE in matrice poliuretanica. Tessuti complessi come tendini e legamenti pongono sfide aggiuntive. I tendini collegano i muscoli alle ossa e trasmettono la forza del movimento. I legamenti collegano tra loro due ossa e stabilizzano le articolazioni.

Entrambi sono costituiti da fibre di collagene allineate longitudinalmente, immerse in una matrice di elastina e idrogel di mucopolisaccaridi. Le protesi che li imitano devono:

- replicare la flessibilità dei tessuti naturali;
- mantenere prestazioni costanti nel tempo;
- riprodurre in modo fedele composizione, struttura, idratazione e interazioni fibre-matrice.

### 7.2.4. Altre applicazioni

Infine, anche materiali come la gomma, utilizzata per la produzione di cateteri e guanti chirurgici, possono essere considerati compositi: la presenza di particelle fini di silice ne aumenta la resistenza meccanica e l'affidabilità in ambito sanitario.