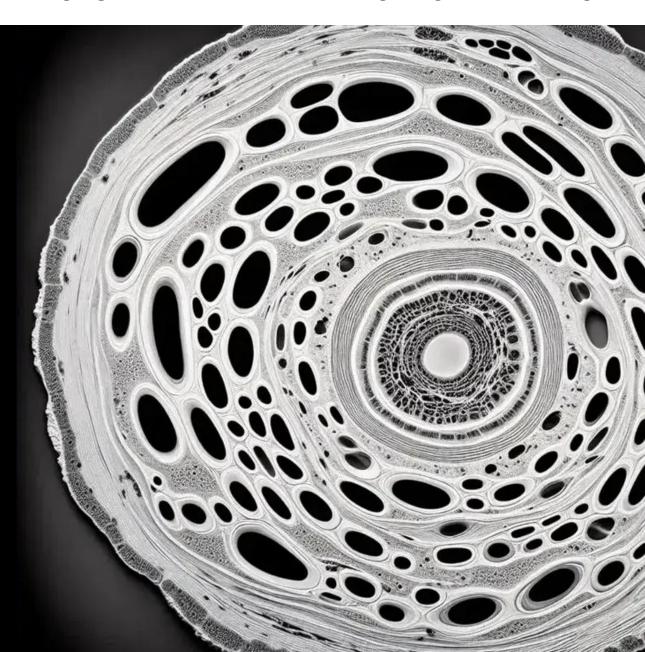


3D PRINTING FOR BONE IMPLANTS

Claudia D'Agostino Ilaria Donà Francesca Lavazza





MATERIALE

Progettazione con 3D printing

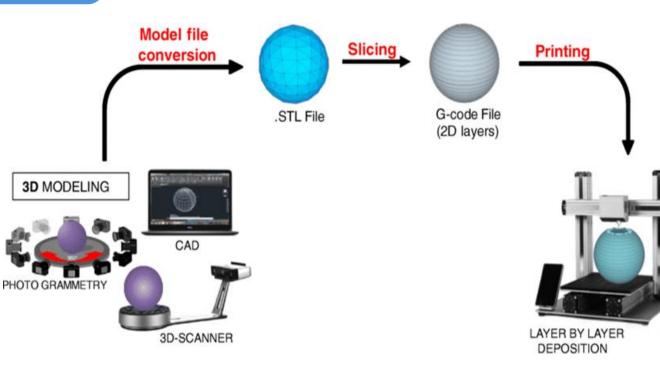
Realizzazione

Realizzazione

struttura porosa

struttura biomimetica





Slide 3/41



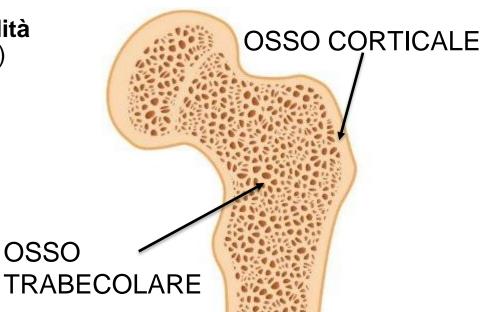
Caratteristiche del materiale da riprodurre

Proprietà meccaniche

- Modulo elastico
 - → 10-30 GPa (osso corticale)
 - \rightarrow 0,01-3 GPa (osso trabecolare)
- Resistenza a compressione
 - → 100-230 MPa (osso corticale)
 - → 2-12 MPa (osso trabecolare)
- Resistenza a trazione
 - → 50-150 MPa (osso corticale)
 - → < 10 MPa (osso trabecolare)

Porosità totale

- \rightarrow 5-10% (osso corticale)
- \rightarrow 50-90% (osso trabecolare)
- Biocompatibilità
- Biodegradabilità (se necessaria)





3D PRINTING FOR BONE IMPLANTS

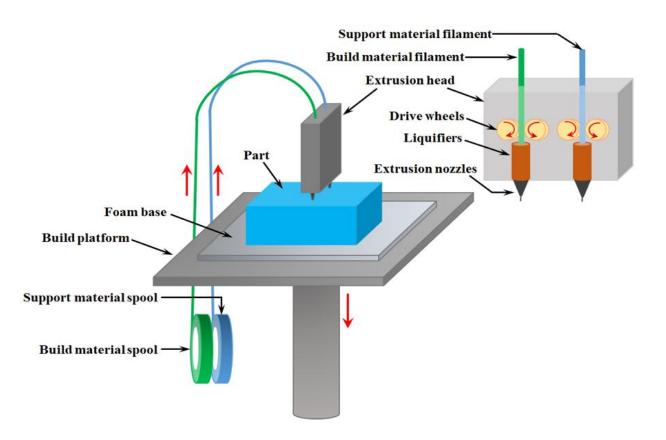
Francesca Lavazza Slide 4/41

Caratteristiche principali	Ambito di applicazione
 Biocompatibilità Elevata resistenza a fatica Basso modulo elastico Non ostacola il processo di osteointegrazione 	Impianti ortopediciImpianti dentaliProtesi ossee
 Biocompatibilità Porosità regolabile Favorisce la crescita ossea e l'integrazione biologica 	Spugne metallicheScaffold per rigenerazione di difetti ossei
 Biodegradabilità Buone proprietà meccaniche Facilmente processabile con stampa 3D Promuove la rigenerazione tissutale 	- Sostitutivi ossei temporanei
 Biodegradabile e biocompatibile Tempi di degradazione lunghi rispetto ad altri polimeri Promuove la formazione di nuovo tessuto osseo 	- Dispositivi temporanei
 Rilascio controllato di ioni per favorire la rigenerazione ossea Bioattività Supporto di proliferazione cellulare 	- Scaffold per rigenerazione ossea
 Elevata osteoconduzione e osteoinduttività Favorisce la mineralizzazione ossea Stabilità termodinamica a pH fisiologico 	 Scaffold per rigenerazione ossea Rivestimenti bioattivi per impianti dentali e ortopedici
	 Biocompatibilità Elevata resistenza a fatica Basso modulo elastico Non ostacola il processo di osteointegrazione Biocompatibilità Porosità regolabile Favorisce la crescita ossea e l'integrazione biologica Biodegradabilità Buone proprietà meccaniche Facilmente processabile con stampa 3D Promuove la rigenerazione tissutale Biodegradabile e biocompatibile Tempi di degradazione lunghi rispetto ad altri polimeri Promuove la formazione di nuovo tessuto osseo Rilascio controllato di ioni per favorire la rigenerazione ossea Bioattività Supporto di proliferazione cellulare Elevata osteoconduzione e osteoinduttività Favorisce la mineralizzazione ossea



FDM (Fused Deposition Modelling)

Tecnica di estrusione a caldo con polimeri applicata a materiali termoplastici e compositi bioattivi



PROCESSO:

- Riscaldamento del materiale fino a stato semi-liquido
- 2. Estrusione da ugello su piattaforma di costruzione
- Deposizione materiale strato per strato







- Bassi costi
- Controllo di porosità e le sue dimensioni
- Possibilità di ottenere porosità interconnessa
- Uso materiali biodegradabili, bioattivi e biocompatibili



- Geometrie limitate
- Qualità di stampa limitata
- Limitata a polimeri termoplastici



APPLICAZIONE FDM

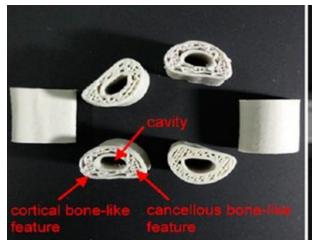


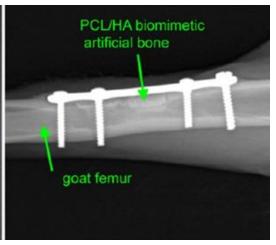
PCL/HA→ Scaffold 3D per rigenerazione ossea

- 1. Analisi femore di capra scansionato con CT
- Modellazione software
- PCL e HA mescolati in 7:3 e riscaldati a 100°→ uniformità
- 4. Miscela estrusa e depositata strato per strato per replicare la struttura ossea naturale

Risultati:

- Porosità interconnessa con dimensioni medie di 765 µm
- Biocompatibile
- Proprietà meccaniche simili all'osso trabecolare (resistenza a compressione 15 MPa e E=60 MPa)
- Osteoconduzione simile ad applicazione autologa







BIOPRINTING

A) Inkjet:

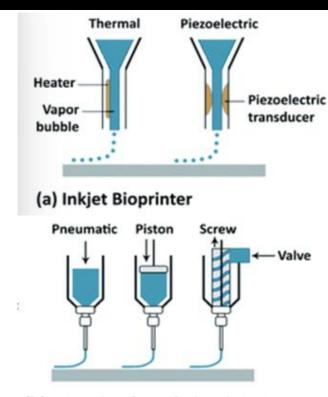
- sistemi di <u>distibuzioni termici o piezoelettrici</u> deposizione di <u>goccioline</u> su idrogeli
- materiale a bassa viscosità

B) Ad estrusione:

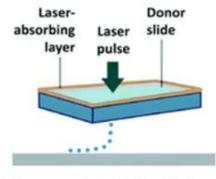
- sistemi di <u>distribuzione meccanici o pneumatici</u> deposizione di bioinchiostri a <u>filamenti continui</u>
- materiale non newtoniano pseudoplastico (si assottiglia al taglio)

C) Laser:

- sistema di distribuzione laser
- deposizione del biomateriale sottoforma di goccioline nel recettore



(b) Extrusion-based Bioprinter



(c) Laser-assisted Bioprinter



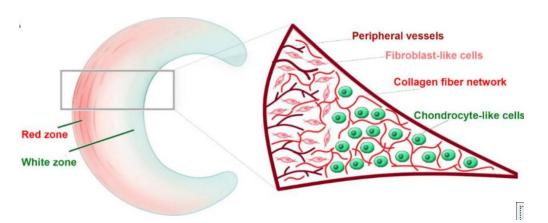
VANTAGGI E SVANTAGGI

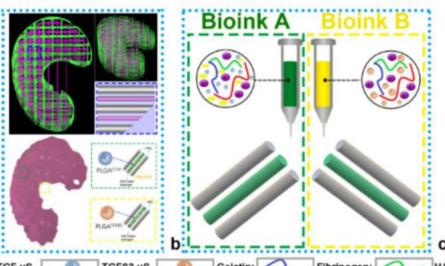
TECNICHE	SVANTAGGI	VANTAGGI
INKJET	danni a membrana cellulare	collula mantangana la lara
	basso contenuto di cellule nell'inchiostro	cellule mantengono la loro funzione
AD ESTRUSIONE		semplicità di utilizzo
	non altissima risoluzione di	bassi costi
	cellule	T ambiente
		distribuzione omogenea cellule
LASER gran quantità di energia	alti costi	no ugello
	gran quantità di anorgia	alta risoluzione di cellule
	gran quantita di energia	controllo goccioline

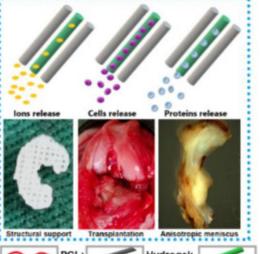


APPLICAZIONE BIOPRINTING









MENISCO ANISOTROPO

- > PCL fuso per l'impalcatura
- **BIOINK B**: idrogel carico di MSC che incapsulava microsfere di PLGA che trasportavano TGFβ3 (regione interna)
- **BIOINK A**: idrogel carico di MSC che incapsulava microsfere di PLGA che trasportavano CTGF, proteine e ioni di magnesio (regione esterna)

CONCLUSIONI:

- Ripristino anisotropia
- Mantenimento forma
- ✓ Prevenzione degenerazione articolare

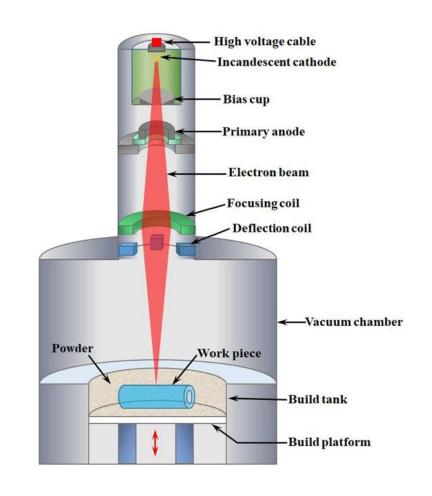


EBM (Electron Beam Melting)

Tecnica di **produzione additiva** in cui un **fascio di elettroni** fonde **polveri metalliche.**

PROCESSO:

- posizionamento strato sottile di polveri metalliche in camera ad alto vuoto
- fusione strato grazie al fascio di elettroni ad alta T
- 3. riposizionamento polveri per creare un nuovo strato
- 4. creazione forme geometriche complesse e strutturate





PER SAPERNE DI PIU'

FUNZIONAMENTO EBM



fascio di elettroni (fino a 6 kW) generato dal filamento di tungsteno

lenti elettromagnettiche scansionano il letto di polveri a 10 Km/s

camera ad alto vuoto con pressioni fino a 10^-6 bar



VANTAGGI EBM



LETTO DI POLVERI AD AMPIO RAGGIO MIGLIORE GESTIONE DELLO STRESS TERMICO	fusione selettiva di elevati volumi di materiale contemporaneamente
	riduzione costi
	riduzione materiale maneggiato
	riduzione possibilità di distorsione del manufatto
	migliore accuratezza geometrica
AUMENTA IL TASSO DI PRODUZIONE	produzione di più parti nello stesso processo
	creazione di parti complesse in breve
CAMERA AD ALTO VUOTO	previene l'ossidazione spontanea e produzione di oligoelementi

Slide 14/41



SVANTAGGI EBM



ALTA TEMPERATURA E' PARTE DEL PROCESSO	raffreddamento lento di ogni parte per evitare la rottura
POST-PROCESS DI PARTI COMPLESSE E' LENTO	richiede tecniche specifiche per rimuovere le polveri (pulizia sottovuoto, pulizia ad ultrasuoni, pulizia chimica)
ALTO CONSUMO ENERGETICO	



APPLICAZIONI EBM



Utilizzo di leghe di Ti64 (Ti-6Al-4V)

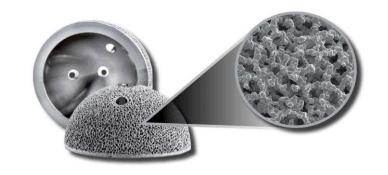
- ottima biocompatibilità
- range di porosità ottimale per bone-ingrowth (35-89%)

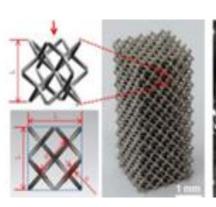
- rigidezza

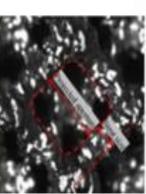


Simile ad osso corticale (20-30 GPa)

Simile ad osso trabecolare (0.36-0.618 GPa)









Slide 16/41

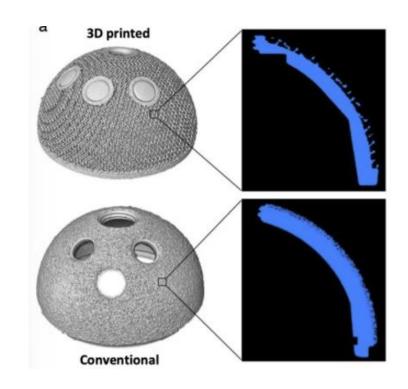


IMPIANTI IN USO



COPPE ACETABOLARI

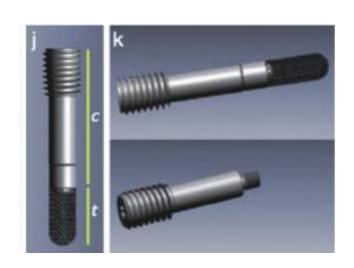
- strato poroso spesso e percentuale elevata di porosità
- buona ricrescita ossea
- > tassi di fallimento bassi (allineamento asettico)
- > follow up a 8 anni= tasso di sopravvivenza del 96%





IMPIANTI IN USO





PERNO DI FISSAGGIO PER TESTE FEMORALI OSTEONECROTICHE

- design diviso (perno di fissaggio può essere rimosso dalla testa femorale)
- maggiore conservazione dell'anca (per pazienti osteonecrotici in fase iniziale)
- nessun falimento a follow up di 24 mesi

Slide 18/41

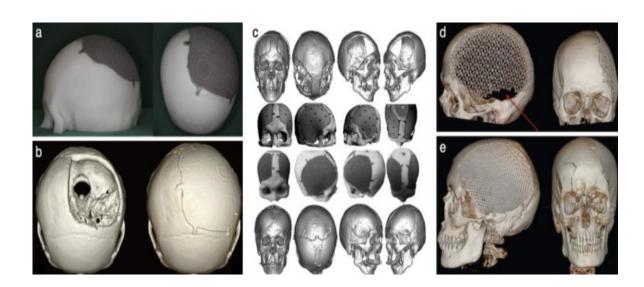


IMPIANTI IN USO PERSONALIZZATI



CRANIO

- endoprotesi di 2 mm di spessore per difetti cranici o resezione tumorale
- struttura a nido d'ape per ridurre il peso, mantenendo resistenza meccanica
- nessuna complicazione a follow up di 1 anno
- risultati estetici migliori





IMPIANTI IN USO PERSONALIZZATI



COLONNA VERTEBRALE

- creazione di corpi vertebrali personalizzati e autostabilizzanti
- > produzione a singola vertebra o a vertebre multiple
- struttura reticolata interna e a guscio esterna
- > usato per correggere anche deformità spinale: lordosi





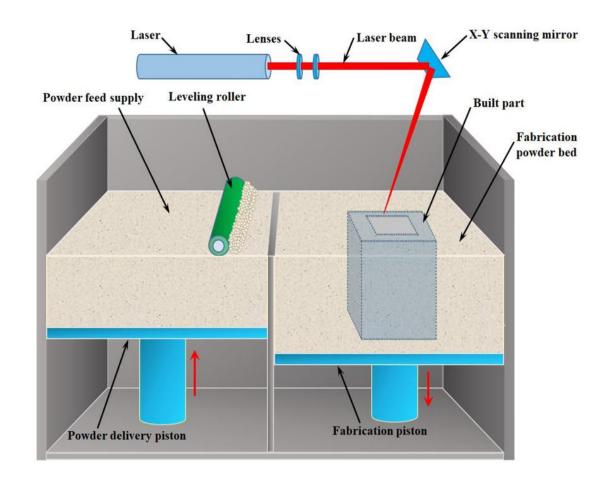
Slide 20/41



SLM/SLS (Selective Laser Melting/Sintering)

Entrambe le tecniche utilizzano un raggio laser per fondere o sinterizzare polveri strato per strato

SLM: Polveri metalliche pure o leghe, fuse dal laser: precisione maggiore, ma limitazioni nei materiali e costo più alto SLS: Polveri polimeriche, ceramiche o materiali compositi, sinterizzati dal laser

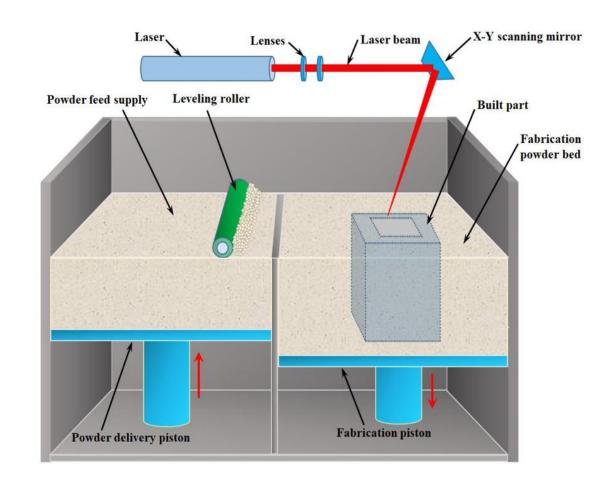




SLM/SLS (Selective Laser Melting/Sintering)

PROCESSO:

- Distribuzione sottile di polvere su una piattaforma
- Scansione laser della superficie per fondere o sinterizzare selettivamente le particelle secondo la geometria del CAD
- 3. Abbassamento piattaforma e applicazione nuovo strato di polvere, ripetizione fino al completamento dell'oggetto





SLM/SLS

VANTAGGI

- Alta risoluzione e complessità geometrica
- Ampia gamma di materiali utilizzabili
- Supporti strutturali aggiuntivi non necessari
- Produzione di strutture porose
- SLM: adatta per impianti permanenti



- Non compatibili con materiali biologici/vivi
- Costo elevato
- Lunghi tempi di processo
- Rischi di polveri residue
- Limitazioni nei gradienti di materiali

Slide 23/41



PRODOTTI SLM SUL MERCATO



 Impianti personalizzati in mesh di Ti64 per cranioplastica, oculoplastica o ricostruzione facciale o mandibolare (in figura Meticuly)



 Coppe acetabolari, componenti femorali di protesi di ginocchio e componenti di protesi dentali in Ti64 o leghe CoCr (in figura SLM Solutions)





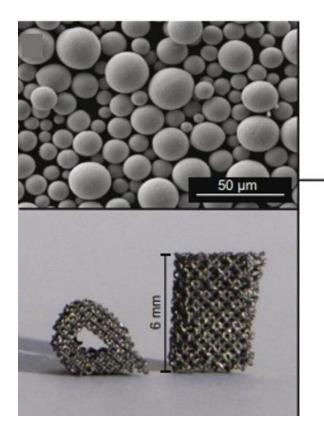


APPLICAZIONI SLM

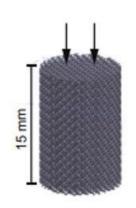


Scaffold ossei in Tantalio

- > Polvere di tantalio puro al 99,99% con particelle di 10 - 25 μm
- Creazione tramite SLM di strutture porose con pori interconnessi: unità dodecaedriche, strati di 150 µm, pori di dimensione media 500 µm, porosità complessiva ~80%
- > Test in vivo su difetti ossei critici nei femori di ratto







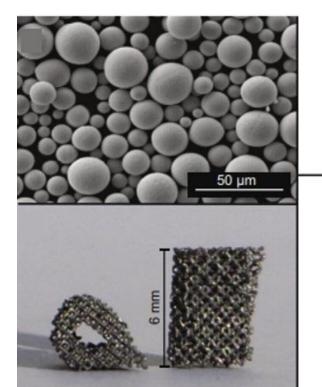


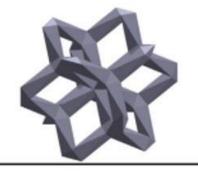
APPLICAZIONI SLM

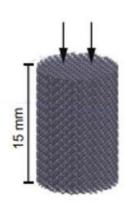


Risultati principali

- Vantaggi del tantalio mantenuti (modulo elastico e resistenza allo snervamento accettabili, resistenza alla fatica superiore al Ti64, biocompatibilità)
- Rigenerazione ossea significativa con crescita del tessuto all'interno dei pori e buona connessione osso-impianto, confermata da test istologici e meccanici.
- Difficoltà nell'interpretazione radiografica a causa dell'alta densità del tantalio







Slide 26/41

PRODOTTI SLS SUL MERCATO



Gabbie per graft ossei su misura e riassorbibili in PCL/HA per contenere e mantenere in posizione graft ossei autologhi o allogenici o sostitutivi ossei artificiali all'interno di vuoti ossei o difetti segmentali durante il processo di guarigione (BellaSeno)

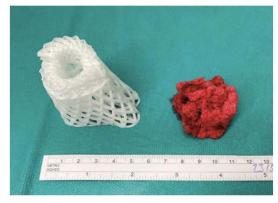
PCL Bone Scaffold (assembled)



PCL Bone Scaffold (separated)



Assembled PCL Bone Scaffold (left) and reamed bone graft material (femur) (right)



Separated PCL Bone Scaffold with partially applied reamed bone graft material



Slide 27/41

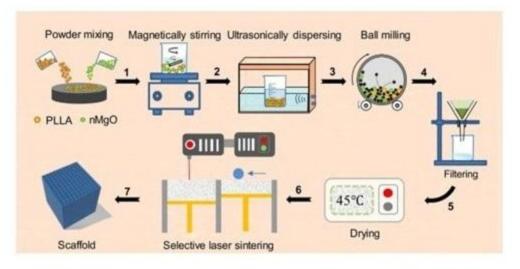


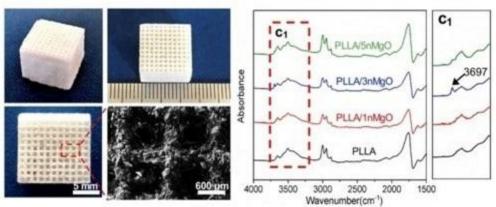
APPLICAZIONI SLS



PLLA/nMgO: scaffold per rigenerazione ossea

- Polvere di PLLA mescolata con nanoparticelle di ossido di magnesio (nMgO) in proporzioni variabili (1%, 3%, 5%)
- Miscela sottoposta a agitazione magnetica, dispersione ultrasonica e macinazione a sfera per assicurare l'omogeneità della polvere
- Creazione scaffold di 13 x 10 x 10 mm con pori di 600 µm di diametro nominale via SLS





Slide 28/41

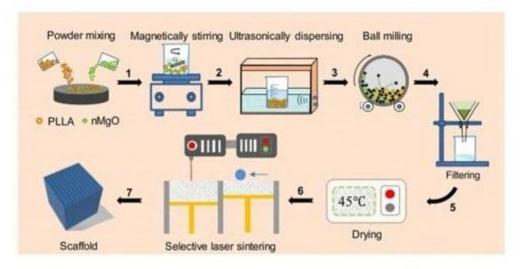


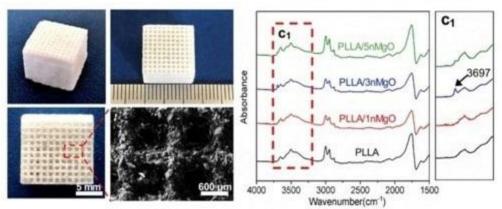
APPLICAZIONI SLS



Risultati principali

- Resistenza a trazione, modulo elastico, durezza Vickers e stabilità meccanica notevolmente aumentati al 3% di nMgO rispetto al PLLA puro
- Il nMgO agisce come agente nucleante, aumentando la cristallinità del PLLA
- L'aggiunta di nMgO neutralizza i sottoprodotti acidi di degradazione del PLLA
- Il rilascio di ioni Mg²⁺ stimola la crescita cellulare

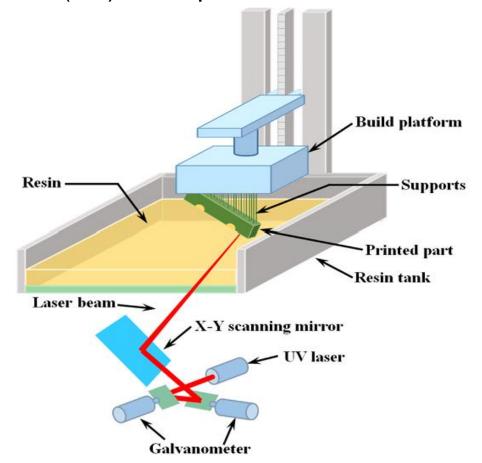






SLA(Stereolitography)/ **DLP**(Digital Light Processing)

Tecniche di fotopolimerizzazione: **resina liquida fotosensibile** solidificata tramite luce ultravioletta (UV) strato per strato



SLA:

Un laser UV traccia le sezioni del modello CAD su ogni strato della resina.
Processo punto per punto, richiede più tempo per oggetti complessi

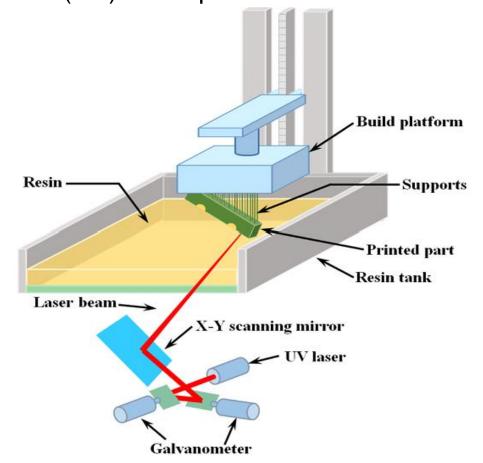
DLP:

Utilizza un proiettore digitale per solidificare l'intero strato in una singola esposizione. Processo più rapido ma tecnologicamente complesso rispetto a SLA



SLA(Stereolitography)/ **DLP**(Digital Light Processing)

Tecniche di fotopolimerizzazione: **resina liquida fotosensibile** solidificata tramite luce ultravioletta (UV) strato per strato



PROCESSO:

- 1. Caricamento resina liquida nella vasca di stampa e posizionamento della piattaforma di costruzione immersa di uno spessore pari a uno strato di stampa
- Fotopolimerizzazione strato per strato alternata a movimento verticale relativo di vasca e piattaforma di costruzione
- 3. Rimozione e pulizia dell'oggetto in solvente specifico per rimuovere la resina liquida residua
- 4. Post-curing ed eliminazione delle strutture di supporto





VANTAGGI



- Alta precisione e dettaglio
- Finitura superficiale eccellente
- Versatilità dei materiali
- Efficienza per lotti di piccole parti



- Limitata resistenza meccanica
- Costi dei materiali elevati
- Dimensione di stampa limitata
- Necessità di supporti strutturali
- Post-elaborazione necessaria
- Limitata compatibilità con materiali vivi
- Rischi ambientali e di tossicità per le resine tradizionali



PRODOTTI SLA SUL MERCATO



 Corone di protesi dentali su misura in resine biocompatibili rinforzate con nano-ceramica (in figura dispositivi in resine odontoiatriche Formlabs)

 Sostitutivi ossei su misura in idrossiapatite o fosfati di calcio, per casse intervertebrali, osteotomie tibiali e ricostruzioni craniche o mandibolari (in figura prodotti 3DCERAM)







APPLICAZIONI SLA



Scaffold ossei a base di PCL

- Resina fotopolimerizzabile di oligomeri di PCL funzionalizzati con anidride metacrilica e fotoiniziatori biocompatibili
- Stampaggio con tecnica SLA a 45°C per garantire la viscosità necessaria
- Creazione strutture cubiche con una rete di pori a design diamantato o cilindri con rete a design gyroidale, con porosità del 70%
- Rimozione della resina non polimerizzata mediante estrazione in una miscela di acetone e isopropanolo

$$HO \longrightarrow OH + 3n \bigcirc O$$

$$+ Sn(Oct)_{2}$$

$$R \longrightarrow O \longrightarrow OH$$

$$+ \bigcirc OH$$

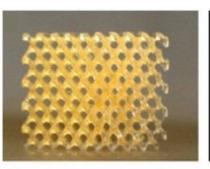


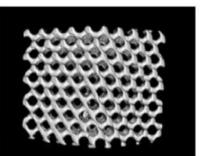
APPLICAZIONI SLA

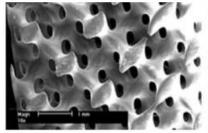


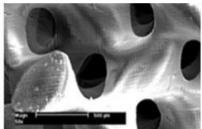
Risultati principali

- Dimensione pori compresa tra 350 e 550 µm e volume pori accessibile dell'86%, compatibili con la crescita cellulare e il trasporto di nutrienti
- * Reti di PCL reticolate elastiche e molto allungabili, a differenza di metalli o ceramici puri











3D PRINTING FOR BONE IMPLANTS

Claudia D'Agostino

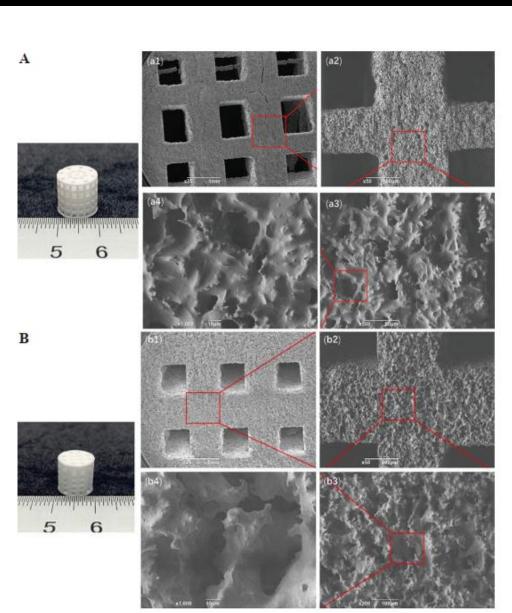
Slide 35/41

APPLICAZIONI SLA



Scaffold ossei a base di biovetri

- ➤ Miscela di biovetro 45S5 (40% in peso, particelle di 5-30 µm) + resina fotopolimerizzabile (60% in peso) + dispersante (acido oleico al 2% per migliorare la fluidità della sospensione), riscaldata a 50°C per ridurne la viscosità
- Stampaggio seguito da riscaldamento a velocità di 0.5°C/min fino a 550°C per rimuovere completamente la resina organica
- ➤ Sinterizzazione a 1100°C per 2 ore per migliorare la cristallinità





3D PRINTING FOR BONE IMPLANTS Claudia D'Agostino

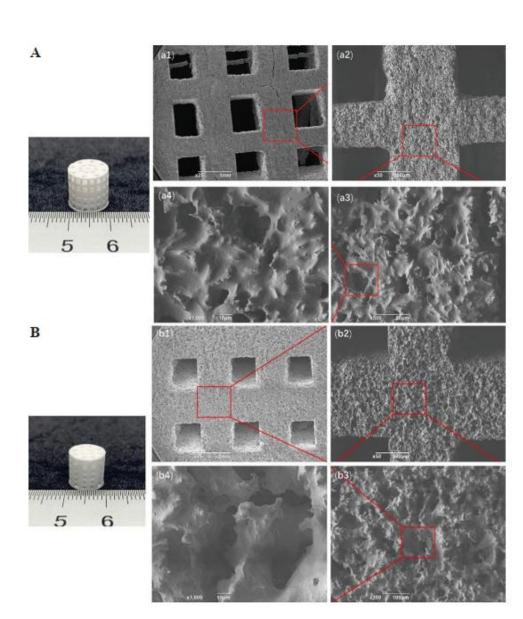
Slide 36/41

APPLICAZIONI SLA



Risultati principali

- ❖ Porosità: 57% per scaffold a perforazione media (A), 45% per scaffold a strati perforati (B)
- ❖ Pori interconnessi e suddivisi tra macropori di ~600 μm e micropori di 5-10 μm
- ❖ Resistenza a compressione simile al tessuto osseo spugnoso umano per scaffold a strati perforati
- ❖ Struttura cristallina (Na₆Ca₃Si₆O₁₈ principale e Na₂Ca₄(PO₄)₂Si₂O₄ secondaria) che migliora le proprietà meccaniche e la bioattività del materiale



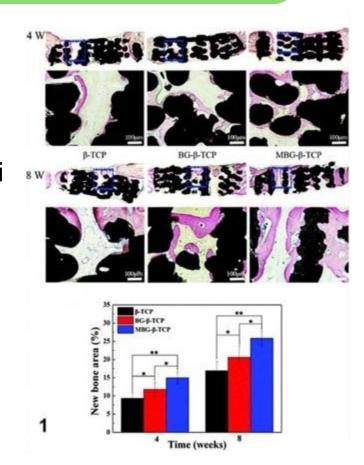


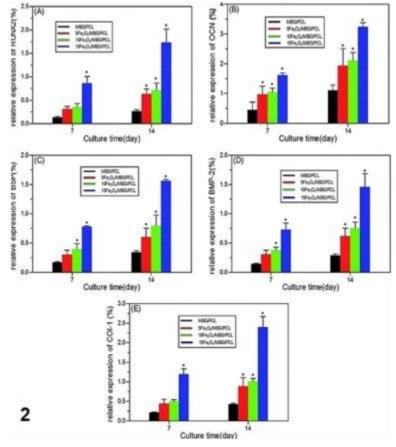
PROSPETTIVE FUTURE: COMPOSITI ALTAMENTE BIOATTIVI

MBG-β-TCP [fig.1] e

Fe₃O₄-MBG-PCL [fig.2]

Biovetri mesoporosi coniugati a fosfati di calcio o a polimeri e ossidi di ferro, stampabili con Inkjet printing: aprono la possibilità di inchiostri per Bioprinting con proprietà meccaniche a stampaggio ultimato nettamente migliori degli inchiostri puramente polimerici, mantenendo un'ottima risposta cellulare







GRAZIE PER L'ATTENZIONE!







BIBLIOGRAFIA

- Ananth, K. Prem, and Naidu Dhanpal Jayram. A comprehensive review of 3D printing techniques for biomaterial-based scaffold fabrication in bone tissue engineering. Annals of 3D Printed Medicine 13, 2024.
- Li, Zhaolong, Qinghai Wang, and Guangdong Liu. *A review of 3D printed bone implants*. Micromachines 13.4, 2022.
- Singh, Hari Narayan, Sanat Agrawal, and Yashwant Kumar Modi. *Additively manufactured patient specific implants: A review*. Archive of Mechanical Engineering, 2024.
- Pradies, Guillermo, et al. *Current applications of 3D printing in dental implantology: A scoping review mapping the evidence*. Clinical Oral Implants Research 35.8, 2024.
- He, Si, et al. Effect of 3D-printed porous titanium alloy pore structure on bone regeneration: A review. Coatings 14.3, 2024.
- Xu, Ning, et al. 3D artificial bones for bone repair prepared by computed tomography-guided fused deposition modeling for bone repair. ACS applied materials & interfaces 6.17, 2014.
- Wauthle, Ruben, et al. Additively manufactured porous tantalum implants. Acta biomaterialia 14, 2015
- Shuai, Cijun, et al. nMgO-incorporated PLLA bone scaffolds: enhanced crystallinity and neutralized acidic products. Materials & Design 174, 2019
- Elomaa, Laura, et al. Preparation of poly (ε-caprolactone)-based tissue engineering scaffolds by stereolithography. Acta biomaterialia 7.11, 2011
- Dong, Zhihong, et al. *Preparation and characterization of 3D printed porous 45S5 bioglass bioceramic for bone tissue engineering application*. International Journal of Bioprinting 8.4, 2022
- Elomaa, Laura, et al. Preparation of poly (ε-caprolactone)-based tissue engineering scaffolds by stereolithography. Acta biomaterialia 7.11, 2011
- Dong, Zhihong, et al. *Preparation and characterization of 3D printed porous 45S5 bioglass bioceramic for bone tissue engineering application*. International Journal of Bioprinting 8.4, 2022



BIBLIOGRAFIA

- Anders Palmquist, Martina Jolic, Eduard Hryha, Furqan A. Shah, Complex geometry and integrated macro-porosity: Clinical applications of electron beam melting to fabricate bespoke bone-anchored implants, Acta Biomaterialia, Volume 156, 2023, Pages 125-145, ISSN 1742-7061,
- Pati, F., Jang, J., Ha, DH. et al. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. Nat Commun 5, 3935 (2014).
- Ananth, K. Prem, and Naidu Dhanpal Jayram. *A comprehensive review of 3D printing techniques for biomaterial-based scaffold fabrication in bone tissue engineering.* Annals of 3D Printed Medicine 13, 2024.
- Li, Zhaolong, Qinghai Wang, and Guangdong Liu. A review of 3D printed bone implants. Micromachines 13.4, 2022.
- Singh, Hari Narayan, Sanat Agrawal, and Yashwant Kumar Modi. *Additively manufactured patient specific implants: A review*. Archive of Mechanical Engineering, 2024.
- Pradies, Guillermo, et al. *Current applications of 3D printing in dental implantology: A scoping review mapping the evidence*. Clinical Oral Implants Research 35.8, 2024.
- He, Si, et al. Effect of 3D-printed porous titanium alloy pore structure on bone regeneration: A review. Coatings 14.3, 2024.
- Shim, Jin-Hyung, et al. Effects of 3D-printed polycaprolactone/β-tricalcium phosphate membranes on guided bone regeneration. International Journal of Molecular Sciences 18.5, 2017.
- Xu, Ning, et al. 3D artificial bones for bone repair prepared by computed tomography-guided fused deposition modeling for bone repair. ACS applied materials & interfaces 6.17, 2014.
- Wauthle, Ruben, et al. Additively manufactured porous tantalum implants. Acta biomaterialia 14, 2015
- Shuai, Cijun, et al. nMgO-incorporated PLLA bone scaffolds: enhanced crystallinity and neutralized acidic products. Materials & Design 174, 2019
- Sun Y, Zhang Y, Wu Q, Gao F, Wei Y, Ma Y, Jiang W, Dai K. 3D-bioprinting ready-to-implant anisotropic menisci recapitulate healthy meniscus phenotype and prevent secondary joint degeneration. Theranostics., 2021



SITOGRAFIA

- https://3dprint.com/263279/fdm-3d-printing-peek-small-medical-implants/
- https://www.medicalexpo.it/prod/dentium/product-72062-730080.html
- https://www.meticuly.com/products
- https://www.slm-solutions.com/fileadmin/Content/Industries/Medical Leaflet EN WEB.pdf
- https://www.bellaseno.com/products/pcl-bone-scaffold/
- https://dental.formlabs.com/it/materials/
- https://3dceram.com/biomedical-en/
- Arcam Announces CoCr Process and New EBM Technology | All3DP
- Impianto dentale conico Implantium II Dentium in titanio / ad esagono interno
- https://www.3dnatives.com/it/3d-bioprinting-medicina-220920219/amp/
- https://youtu.be/M1NhxcZQz1U?si=OFI0cQDcOc1kOGNW
- https://www.medicalexpo.it/prod/dentium/product-72062-730080.html
- https://www.meticuly.com/products
- https://www.slm-solutions.com/fileadmin/Content/Industries/Medical_Leaflet_EN_WEB.pdf
- https://www.bellaseno.com/products/pcl-bone-scaffold/
- https://dental.formlabs.com/it/materials/
- https://3dceram.com/biomedical-en/