- **BIOMATERIALE**: un materiale che si interfaccia con i sistemi biologici per valutare, trattare, aumentare o sostituire qualunque tessuto, organo o funzione del corpo

- **BIOCOMPATIBILITÀ**: abilità di un materiale di agire determinando una appropriata risposta dell'ospite in una data applicazione
  - interazione tra tessuti viventi e non *
  - dipende da tipo e durata dell'applicazione

- classificazioni:
  - effetti del materiale su organismo:
    - BIOINERTI: no reazione o trascurabile
    - BIOTOSSICI: reazione indesiderata con alterazioni fisiche e/o chimiche
    - BIOATTIVI: risposte dell'organismo tramite attività biologiche volute
    - BIORIASSORBIBILI: si degradano nell'organismo senza reazioni indesiderate (prodotti metabolizzati)
      - sicuramente biodegradabile
  - effetti sul materiale:
    - BIOSTABILE: resiste all'azione dei tessuti
    - BIODEGRADABILE: demolizione da parte dell'organismo

master COPY COPISTERIA

- **DISPOSITIVI MEDICI** ⇝ problema della COMPATIBILITÀ:
  - BIOLOGICA
  - MORFOLOGICA
  - FUNZIONALE

↳ **AFFIDABILITÀ**: probabilità che esso funzioni correttamente per un dato tempo in certe condizioni ⇝ non definibile a priori

$$0 < \boxed{A(t) = \frac{N(t)}{N}} < 1$$

N: n° dispositivi a controllo
$N(t)$: n° disp. funzionanti dopo t
$N^*(t)$: n° disp. che dopo t non funzionano

↳ PROBABILITÀ di FALLIMENTO: $f(t)$ ⇒ $A(t) = \frac{N(t)}{N} = \frac{1 - N^*(t)}{N} = 1 - f(t)$

$$\boxed{f_i(t) = \frac{N_i^*(t)}{N}} \rightsquigarrow \boxed{f(t) = f_1(t) + f_2(t) - f_1(t) f_2(t)} \rightsquigarrow \boxed{A(t) = \prod_{i=1}^{n} (1 - f_i(t))}$$

↳ **REQUISITI di AFFIDABILITÀ**: definiti a livello di legge e dipendono da:

- TEMPO
  - ↳ APPLICAZIONE PERMANENTE
  - ↳ // TEMPORANEA
  - ↳ PERIODICA
- POSIZIONE
  - ↳ TOTALM. INTRACORPOREO
  - ↳ PARZIAL. INTRACORPOREO
  - ↳ TOTALM. EXTRACORPOREO
- FUNZIONE
  - ↳ VITALE
  - ↳ NON VITALE

master COPY

- * interazione tra materiale e organismo → meccanismi biologici di difesa (di riconoscimento molecolare) (materiale come corpo estraneo)
  → risposta dell'ospite alla lesione e all'impianto: **PROCESSO di GUARIGIONE / RIPARAZIONE della LESIONE**:

LESIONE → PROCESSO INFIAMMATORIO → FASE PROLIFERATIVA → FASE di MODELLAMENTO → CICATRIZZAZIONE

PROCESSO INFIAMMATORIO ⇕ INFEZIONE

⇓

1) PROCESSO INFIAMMATORIO: risposta protettiva; eliminazione agenti che hanno provocato la reazione

- VASOCOSTRIZIONE dei CAPILLARI LESI: parete dei capillari va a ridurre il diametro dei vasi per ridurre l'emorragia;
- AUMENTO ATTIVITÀ CELLULARE dell'ENDOTELIO: aumento produzione di molecole che rendono i capillari più permeabili;
- VASODILATAZIONE dei CAPILLARI: per permettere maggior flusso; fuoriuscita di globuli rossi, bianchi e piastrine dai capillari che formano sui tessuti alterati il cosiddetto ESSUDATO, aggregazione degli elementi fuoriusciti; se ricco di globuli bianchi diventa PUS (asettico o settico, cioè non contaminato o contaminato);
- AZIONE del FIBRINOGENO: proteina plasmatica che porta alla COAGULAZIONE e quindi alla riparazione dei vasi, limitando il processo infiammatorio alla zona interessata.

  ↳ ultimo processo raggiunto solo se non si ha INFEZIONE, che va a danneggiare ulteriormente i tessuti e impedisce loro di rigenerarsi; ciò avviene quando la lesione è estesa e contaminata.

  Se > 3-5 giorni ⇒ PROCESSO INFIAMMATORIO CRONICO: ostacola la cicatrizzazione e la conseguente restituzione dell'integrità tissutale

sintomatologia: tumefazione, arrossamento, aumento temperatura, dolore, inibizione funzionale

2) FASE PROLIFERATIVA: cellule del tessuto connettivo ed epiteliale vanno a riunire i margini della ferita; ruolo fondamentale è svolto dai FIBROBLASTI che depositano COLLAGENE sul coagulo di FIBRINA. Nel frattempo si formano nuovi capillari e vi è irrorazione e rimozione della fibrina;

3) FASE di RIMODELLAMENTO: diminuisce i fibroblasti attivi e porta all'equilibrio la sintesi/degradazione di collagene;

4) FASE di CICATRIZZAZIONE: guarigione definitiva (cicatrice di collagene).

- risposta al materiale di difficile previsione; dipende da natura chimica e fisica (propria pulizia sterilizzazione)

		CHIMICA: INERTE	CHIMICA: NON INERTE
FISICA	INERTE	risposta infiammatoria lieve, sottile capsula di tessuto fibroso che non ostacola integrazione (Teflon, ceramici, leghe di Ti e Co)	risposta modesta (polimeri bioriassorbibili)
	NON INERTE	risposta modesta (Teflon, polimeri, ceramici)	risposta infiammatoria cronica (corrosione metalli)

inertia chimica: capacità di non dare luogo a reazioni chimiche

inertia fisica: dipende da stato e dimensioni del materiale rispetto alla componente cellulare

- EMOCOMPATIBILITÀ: requisiti di biocompatibilità relativi alla risposta del sangue in seguito al contatto con un materiale

  ↳ danni a livello locale e sistemico:

  - PROCESSO di COAGULAZIONE: solidificazione del sangue; meccanismo di difesa per arrestare la fuoriuscita di sangue; emostasi che avviene in tre fasi: vasocostrizione, aggregazione piastrinica, coagulazione

    ↳ CASCATA della COAGULAZIONE: conversione del fibrinogeno in fibrina che forma il COAGULO; attivata in 2 modi:

    1) VIA INTRINSECA: attivata da contatto con superficie carica negativamente (sotto endotelio o materiale);
    2) VIA ESTRINSECA: attivata dal rilascio di TROMBOPLASTINA (a causa del danno tissutale).

    Successivamente si ha la conversione della PROTROMBINA in TROMBINA che promuove la conversione del FIBRINOGENO in FIBRINA, che blocca gli elementi del sangue e forma il COAGULO.

    È inibita da: AGGREGANTI PIASTRINICI, INIBITORI ENDOGENI (antitrombina) o ESOGENI (eparina), quindi è un processo che può essere controllato.

Coagulazione eccessiva → TROMBI : coagulo rimane attaccato alla parete del vaso dove si forma;
EMBOLI : coagulo che si stacca e viene trasportato dal flusso ematico (blocco del flusso)

↳ caratteristiche che influenzano:
~ RUGOSITÀ: più rugoso più coagula, perché il sangue rallenta (occorre lisciare le superfici);
~ BAGNABILITÀ: più aumenta più coagula;
~ CARICA SUPERFICIALE: coagula meglio su superfici elettropositive

↳ FIBRINOLISI: processo autonomo che previene l'eccessiva crescita del coagulo una volta che ha raggiunto le dimensioni per impedire l'emorragia. Prevede la conversione del PLASMINOGENO in PLASMINA che distrugge le strutture di fibrina.

- EMOLISI: danneggiamento della parte corpuscolata del sangue. L'emoglobina fuoriesce nel plasma in seguito alla rottura dei globuli rossi e viene attaccata da enzimi che la degradano; in questo modo perde la capacità di trasportare ossigeno e ciò compromette il corretto trasporto e può ostacolare la filtrazione del sangue (in seguito a frammenti (STROMA) che bloccano i reni).

↳ cause fisiche (temperatura elevata, elevati sforzi sulla membrana, urti o elevata pressione) e chimiche (sostanze tossiche o farmaci) ⇝ serve rischio di emolisi indotta (agire sulla progettazione)

master COPY

VALUTAZIONE BIOCOMPATIBILITÀ

- non misurabile ⇝ dipende dal processo bivalvo dato dall'interazione tra materiale e organismo, ovvero dalle caratteristiche del materiale, dell'organismo e dal loro rapporto, quindi dalle reazioni di uno verso l'altro (reattività locale e sistemica, proprietà meccaniche e biologiche, effetti di superficie e di massa); è funzione del tempo

└ RISPOSTA dell'OSPITE:

- locale - sistemica - immediata - tardiva - strutturale - fisiologica - batteriologica - immunologica

└ RISPOSTA del MATERIALE:

1) FENOMENI di SUPERFICIE: la natura della risposta è influenzata da composizione chimica, mobilità molecolare, topografia. Una volta inserito il materiale si ha l'**ADSORBIMENTO di PROTEINE** (trasferimento di una specie chimica da una soluzione ad una superficie), perché diretto contatto con fluidi biologici. Le proteine stimolano così l'adesione di batteri e cellule, quindi l'attivazione del complemento e la coagulazione. Ciò permette al materiale di dialogare con i tessuti e avere determinate risposte biologiche. Al contempo influenzano le proprietà del materiale e i meccanismi di degradazione del materiale stesso.

L'interazione tra proteina e superficie dipende dagli AMMINOACIDI e dalla carica elettrica sulla superficie:

- labile: avvicinamento senza interazione;
- medio: cambiamenti strutturali;
- forte: denaturazione.

⇝ possono tradursi in un'attività biologica modificata

PROPRIETÀ PROTEINE che influenzano INTERAZIONE:

- dimensione: maggiore ⇒ maggiori interazioni;
- carica: più vicina al punto isoelettrico più rapidamente sono assorbite
- stabilità: meno stabili ⇒ maggiori interazioni;
- velocità di unfolding: perdita di struttura tridimensionale che aumenta opportunità di interazione

PROPRIETÀ SUPERFICI che influenzano INTERAZIONE:

- topografia: superfici irregolari aumentano le interazioni;
- composizione chimica
- idrofobicità
- eterogeneità
- potenziale elettrico

2) INTERAZIONI BIOLOGICHE SUCCESSIVE: promozione da parte delle proteine di vari fenomeni biologici come coagulazione, sistema immunitario, adesione e proliferazione cellulare, calcificazione.

3) RILASCIO di SOSTANZE come plastificanti, iniziatori, monomeri o prodotti di degradazione

- TEST per la VALUTAZIONE della BIOCOMPATIBILITÀ una volta che materiale e tessuto sono in contatto (si vuole valutare la reazione dell'organismo all'impianto).

TEST per VALUTAZIONE BIOCOMPATIBILITÀ

- passi base per effettuazione test:
  - individuazione di un TEST STANDARD, prova sperimentale definita e ripetibile, uguale in ogni laboratorio;
  - scelta dei CONTROLLI, materiali di riferimento capaci di indurre una risposta positiva o negativa (nota a priori) e quindi permettono il confronto con la risposta del nuovo materiale;
  - MISURA della RISPOSTA da confrontare con i controlli (il tutto fornito dal test standard)

- i test standard sono individuati con la normativa ISO 10993 (descrive i test per la valutazione biologica):
  - iso 10993-1: test standard che introduce la valutazione della biocompatibilità e guida la selezione dei test in base al tipo di dispositivo (superficiale, comunicante con l'esterno, impiantabili) e alla durata (permanente, temporaneo, periodico), in quanto ogni test risponde ad una specifica applicazione
  - iso 10993-8: selezione dei materiali di riferimento
  - iso 10993-12: preparazione materiale e campioni di riferimento
  - iso 10993-18: caratterizzazione chimica dei materiali
  - iso 10993-19: caratterizzazione fisico-chimica, morfologica o topologica

- tra fasi di validazione (VITRO, vivo, MONIT. CLINICA) e solo una volta superate in ordine tutto il materiale può essere emesso come biomateriale

⇓

1) TEST in VITRO: in laboratorio

- CITOTOSSICITÀ: proprietà di un materiale di produrre a livello cellulare un effetto tossico (deviazioni di morfologia e funzionalità)
  - iso 10993-5: "metodo di valutazione dei danni biologici acuti provocati dalle sostanze rilasciate dai dispositivi medici tramite l'osservazione degli effetti che queste producono sulle cellule di mammifero coltivate in vitro in un mezzo nutriente."
  - METODO delle COLTURE CELLULARI per valutare tossicità conseguente all'utilizzo a causa del rilascio di sostanze (residui di lavorazione, ioni metallici, agenti contaminanti...) a basso peso molecolare
  - ESECUZIONE:
    - INDIRETTA: estratti del materiale derivanti da immersione in PBS (tampone fosfato) o mezzo di coltura per 5 giorni a 37°. La coltura cellulare deriva da linee cellulari seminate in piastre dove viene inserito il mezzo di coltura e il tutto viene lasciato riposare per 24 h. Dopo di ciò viene filtrato il fluido a contatto con il materiale e viene inserito nella coltivazione che viene lasciata in incubazione per 24-72 h. Infine vi sono le analisi per valutare insorgenza di tossicità.
    - DIRETTA: materiale posto a diretto contatto con le cellule (no estrazione) → stesso procedimento
  - 3 materiali di riferimento:
    - CONTROLLO POSITIVO: materiale sicuramente tossico;
    - CONTROLLO NEGATIVO: materiale sicuramente non tossico;
    - BIANCO: campione con solo mezzo di coltura, per verificare che non vi siano interferenze da componenti estranee
  - analisi a due livelli:
    - MORFOLOGIA: malformazioni, lisi, morte, alterazione densità o stato differenziativo

www.master.com