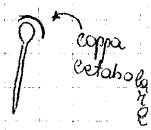
Biomateriali

Lanzeri; compito scritto, 5 quesiti (2 es, 3 dom. aperte)

Introduzione: tutte le strategie e procedure attualmente impiegate per cura della salute prevedono un uso di ~~di~~ dispositivi medici e impianti; ma fino a 70 anni fa, non c'era la cultura di impiegare materiali bio per ambito biomedico, non vi era differenza da quelli strutturali.

- Non esiste un materiale "perfetto" in ambito biomedico, in quanto solo ciò che è naturale lo è; il materiale "giusto" è quello per cui si "paga" meno possibile in termini di imperfezione. → infatti noi siamo VIVI, ripariamo e nutriamo tessuti del corpo, ciò non è possibile per le cose artificiali.
- Ingegneria tissutale: si impiegano cellule di un dato tessuto in un dato paziente per farle riprodurre in laboratorio ("coltivate" su alcune membrane, che fanno da supporto ma poi si degradano) e poi impiantarle in un'altra zona del corpo ove si ha lo stesso tessuto danneggiato (es. ustione) → no rigetto/ no autoimmune → problema non cresce in 3D, ma solo in orizzontale!
- Protesi anca: stelo da inserire in femore fatta da medico, per i materiali, Scelta non solo ingegneristica per materiali, forma... ma anche in seguito a dialogo con medici su base del paziente (facilità d'impianto Vs durata)



es: coppa cotabolare in ceramica o polietilene?

- Esempi di dispositivi: articolare dito, lente intraoculare, protesi mammaria, protesi d'anca, valvola cardiaca, cuore artificiale, ferri e attrezzature chirurgiche, dispositivi impiantabili per rilascio controllato di farmaci, biomacchine.
- Aree di applicazione:
  - Sostituzione parti malate/ mancanti: protesi ortopedia e odontoiatria, protesi vascolari, protesi valvolari, macchine per dialisi
  - Supporto alla guarigione: suture, placche e viti
  - Ripristino capacità funzionali e correzione anomalie funzionali: lenti a contatto/ intraoculari, pacemakers, stents aorto-coronarici
  - Correzione anomalie estetiche: protesi mammarie, " maxillo-facciali
  - Strumenti x diagnosi, terapia, intervento: cateteri, drenaggi, sensori
  - Terapie avanzate: dispositivi per rilascio controllato, supporti per ingegneria tissutale... #12

Storia:

- Egizi e Greci usavano l'oro per la cura dei denti, oro perché inattaccabile, malleabile, non degradabile (infatti usato per monete, cose dei re..), quindi facile pensarlo come biomateriale x organismo → in realtà organismo umano molto aggressivo
- Egizi, Greci e Romani usavano fibre vegetali e materiali di derivazione animale per curare le ferite.
- Nel 600 aC, Maya usavano conchiglie marine come impianti dentali; i Fenici usavano fibre vegetali per fare ponte dei denti; nel 1600 ferro usato per armature e ciò portò al suo uso in supporti ortopedici
- 1770, George Washington (1 $) e probabile dentiera, 1860 Guerra civile americana: chiodo di ferro per fissazione di una frattura al femore
- Anni '40-'50: evoluzione dei dispositivi medici dipendeva solo dai chirurghi, dai '60-'80 inizio la loro collaborazione con la scienza e ingegneria dei materiali → ing. materiali si rese conto di aver bisogno dei biologi (anni '90) → Scienza dei BIOMATERIALI

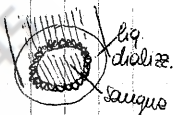
Molti nuovi materiali dalla IIGM in poi...

- 1940: in Olanda, Kolff sviluppa rene artificiale usando involucro per salsicce (semipermeabile)
- 1940-50: Ridley in Inghilterra utilizza PMMA per la realizzazione di lenti intraoculari (IOL); Wichterle in ~~Inghilterra~~ Cecoslovacchia sviluppa lenti a contatto morbide in PHEMA.
  De Bakey, Cooley, dopo fallimento di NYLON e TEFLON (polimeri) per la realizzazione di protesi vascolari, iniziano a usare il DACRON

NYLON (= Now you lose dal nippon): sintetico, in USA dopo WWII, avendo interrotto i rapporti economici con Giappone, da cui importavano seta, impiegata per tutto. Durante la guerra, finanziano ricerca per materiale sostitutivo e sintetizzano nylon. È un poliestere.

- 1950-60: Charnley in Ing sviluppa una protesi d'anca in acciaio inox per stelo, PE per coppa acetabolare, cementate in PMMA
- 1950-70: dopo l'utilizzo in Giappone di silicone iniettato, in USA nascono le prime protesi di seno
- 1960-70: Kolff, Nose, Akutsu e altri sviluppano in USA e Giappone i primi ventricoli e cuori artificiali. Yannas e Burke in USA e Ing sviluppano la prima pelle artificiale per la cura delle ustioni, utilizzando collagene e condroitina solfato
- 1970-80 Shmitt e Franza in USA sviluppano fili per sutura biodegradabili in acido polilattico (PLA)
- 1980-1990 Branemark in Svezia sviluppa impianti dentali osteointegrati in titanio
  Heuch in USA sviluppa i primi brevetti che facilitano l'osteointegrazione.
  Bottu in Francia sviluppa protesi d'anca con teste femorali e coppe acetabolari in allumina

WILLEM KOLFF ha inventato il rene artificiale ed è stato un pioniere nello sviluppo del cuore artificiale; è chiamato "il padre degli organi artificiali."
Dialisi e rene artificiale → una delle funzioni del rene è rimuovere prodotti finali del metabolismo; ogni 24 h, deve eliminare 15g di urea, 3 g di creatina, 1 g di acido urico. Inoltre rimuove fluidi, produce ormoni e bilancia elettroliti.
La dialisi preleva il sangue dal vena e lo porta in un contenitore, separato da un secondo mediante membrana di salsicca, filtrante. Nel secondo c'è un liquido dializzante che per gradiente di [] attrae urea, altre sostanze e poi il sangue pulito viene iniettato in un'arteria.
Oggi, rispetto a salsicca, sono adottati altri materiali a contatto con sangue; è il tessuto più difficile da trattare, essendo responsabile di trasporto, difese immunitarie



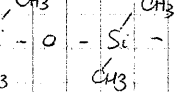
LENTI INTRAOCULARI Radley curò molti piloti di WWII con ferite agli occhi causate da piccoli frammenti di plastica (PMMA = plexiglass) di rottura di finestrino inferiore di bombardiere B17. Non vi erano infiammazione/rigetto, quindi pensò di sostituire il cristallino naturale soggetto a cataratta (= opacizzazione cristallino a causa di proteine insolubili) i primo impianto di lenti intraoculari nel 1949

Otto Wichterle, chimica cecoslovacco, primi '50, polimerizzò un nuovo monomero, HEMA (= idrossi etilmetacrilato) ottenendo un idrogel. PHEMA impiegato per le prime lenti a contatto morbide.

PROTESI ANCA: Charnley, ortopedico, inventore di prime protesi a basso attrito per la sostituzione di articolaz. anca (anni '60): stelo femorale in lega di cobalto (o acciaio inox, o lega di titanio..), coppa acetabolare in polietilene PE (o ceramica, metallo..), cemento osseo per fissazione (polimero PMMA in polvere + monomero MMA liquido miscelati subito prima di utilizzo e reagiscono tra loro solidificando velocemente, garantendo aderenza)

Acido ialuronico: dai galli (creste), ora è sintetizzato da batteri

SILICONE: • leggero, morbido, plastico, cristallino, molto flessibile.
• Palloncini per angioplastica, protesi di pene, gonfio, seno...
• Grande caso del '92, con risarcimento... x protesi mammarie e reaz. autoimmuni → cambio produzione per troppe spese di risarcim.
• Protesi mammarie = involucro elastomero di silicone + contenuto variabile
Campagna Dow Corning



PROTESI VASCOLARI: DeBakey e Cooley: pionieri, in concorrenza, per sviluppo di protesi vascolari in Dacron. Protesi woven / non woven. Dacron nero: bersagliato da frammenti di grafite (Co): rivestimento in Cr oltre miglior interfaccia con sangue.
Usando Teflon, molto inerte chimicamente, viene distrutto dal nostro organismo (foto)

ANGIOPLASTICA e STENT: reticella di ferro che può deformarsi, una volta espansa, rimanendo tale.
Infarto: coronaria si chiude, impedendo alimentazione al P. Prima bypass mediante vena estratta da altra zona del corpo. Ora: con catetere piccolissimo (diametro <1mm) si introduce palloncino sgonfio con intorno lo stent. Mediante fibra si gonfia palloncino, deformando stent e lasciandolo lì a dilatare

IMPIANTOLOGIA ODONTOIATRICA: titanio notando la difficoltà a rimuoverlo da ossa, venne usato per impiantologia odontoiatrica e poi in ambito ~~odontoiatrico~~ ortopedico (protesi di anca e ginocchio non cementate). Resistenza a corrosione: si ossida su superficie e l'ossido di titanio è un ottimo isolante

VALVOLE: umane molto simili alle bovine. Valvole cardiache in carbonio pirolitico (a disco flottante / bilfet)

OSSIGENATORI: impiegano albumina, emulsionante. Ciò porta bolle nel sangue, rimovibili mediante spugna imbevuta di olio di silicone (bolle aperte per tensione all'interfaccia)
Problema: sangue porta via silicone, depositandolo in cervello. Per ora, NO controindicazioni...

---

30 settembre 2016

~~DEFINIZIONI~~ → def. di "biomateriale": deve essere precisa e chiara, anche dal par dei finanziamenti dovendo interagire con l'organismo hanno requisiti molto più vincolanti rispetto a materiali di branche diverse e ricevono anche finanziamenti diversi per la ricerca su essi. Qualcuno potrebbe approfittarsene e godere di finanziamenti indebiti

- 1982: «Sostanza o combinazione di sostanze, diversa da un farmaco, di origine sintetica o naturale, che può essere usata, impiegata per qualsiasi periodo di tempo, da sola o come parte di un sistema che tratta, aumenta, sostituisce un qualsiasi tessuto, organo o funzione del corpo.»
  ↓
  Def. molto generale; ci rientra anche lampada di tavolo operatorio, cannula chirurgica...

- 1986: «Sostanza non vivente utilizzata nella realizzazione di un dispositivo medico atto a interagire con i sistemi biologici»
  ↓
  molto più restrittiva; tuttavia... [specifica il "non vivente"; c'era ancora poca ricerca su cellule.. comprende tutta l'apparecchiatura (es: in dialisi, anche i transistor del macchinario :))

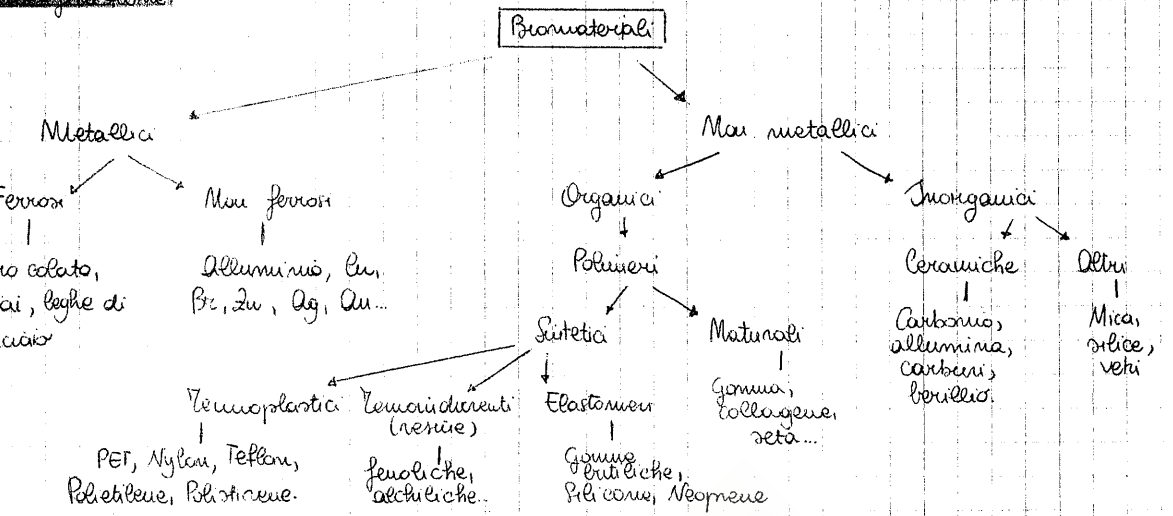
- 1991: «Un materiale che si ~~interfaccia~~ con tessuti biologici per valutare, trattare, aumentare o sostituire un qualunque tessuto, organo o funzione del corpo»
  ↓
  Ad ora seguono altre con piccole modifiche. Ciascuna specifica l'INTERFACCIA, contatto con i tessuti (quindi, dal es, non comprende macchinario di dialisi)

- Un BIOMATERIALE si distingue da tutti gli altri materiali per l'insieme di caratteristiche che gli conferiscono BIOCOMPATIBILITÀ: «abilità di un materiale di ~~svolgere~~ ~~una appropriata risposta~~ dell'ospite (= organismo) ~~in una data applicazione~~»

  Es: protesi vascolare: ha struttura a maglia: di per sé è permeabile ai fluidi; ciò non va bene. Viene immersa in un fluido (collagene, bovino), in modo che le particelle di collagene occludano le maglie. Il collagene è trombogenico, è di per sé è dannoso se messo a contatto con sangue. Però è proprio da questo contatto che si ha impermeabilità.
  BIOCOMPATIBILITÀ: non appropriata ~~della~~ del collagene non è intrinseca, ma deriva proprio dalla specifica interazione.

master COPY COPISTERIA

- ~~Classificazione~~:



~~Interazione~~ di un materiale con organismo è un processo BIUNIVOCO: Materiale ⇌ Organismo
- il materiale provoca alterazione dei tessuti con cui viene in contatto
- organismo reagisce attivando una serie di meccanismi biochimici che attaccano il materiale

Materiale → Organismo. In base agli effetti, materiali classificati in...
- bioinerti: non inducono reazioni o reazioni trascurabili
- biotossici: provocano reazione indesiderata attraverso reazioni di tipo chimico, biochimico, fisico
- bioattivi: inducono specifiche, desiderate risposte in termini di attività biologica (es osteoinduttori)
- bioriassorbibili: subiscono processi di degradazione senza reazioni indesiderate, i prodotti della degradazione vengono metabolizzati. (es fili da sutura interna; polilattico → diventa ac. lattico)

Organismo → materiale, In base a effetti sul materiale, materiali classificati in...
- biostabili: in grado di resistere all'azione dei meccanismi attivati dai tessuti e che tendono a modificarne la struttura chimico-fisica
- biodegradabili: subiscono graduale demolizione o trasformazione chimica in conseguenza di specifiche azioni da parte di organismo (NB non necessariamente bioriassorbibili)

- Biomateriali e dispositivi biomedici → biomateriali vengono raramente utilizzati come tali; più spesso vengono utilizzati per realizzare dispositivi più complessi.

Es: protesi vascolare ⇒ Cellule (endoteliali, muscolari, fibroblasti) → Tessuti (endoteliale, muscolare) → Organo naturale (vaso) → Apparato → Organismo

Materiali (prima di elaborare. PTFE, collagene) → Componenti (fibre, sospensioni di collagene) → Organo artificiale (struttura tubolare tessuta, impregnata di collagene) → Apparato

master COPY COPISTERIA

Dispositivi salvano/migliorano la vita, ma la loro applicazione è associata a problemi (infiammaz, infez, trombosi, mobilizzazione, lubrificazione...) portati da molteplici cause (limiti intrinseci, reazione organismo, errore umano...)
↓
es: dialisi. E' biomat. tutto ciò che l'apparecchio ha in contatto con sangue → esso porta inevitabilmente coagulo, che non interessa solo tessuto endoteliale.

Compatibilità di dispositivo... { biologica: di materiali e componenti del dispositivo; natura chimica e biochimica
morfologica, funzionale } → organismo nel complesso < massa, forma, dimensioni (× protesi anca, massa è eccezione)
ruolo svolto e ruolo atteso

Tipo di materiale	Vantaggi	Svantaggi	Esempi
Polimeri	**Elevata tenacità** **Bassa densità** **Facile lavorabilità**	**Limitate proprietà meccaniche** (« metallo) **Degradabilità nel tempo**	**Suture, cateteri, drenaggi, protesi, cementi, trattamenti del sangue, sostituti anatomici, sostituti di tessuti molli**
Metalli	**Elevate caratteristiche meccaniche** **Resistenza all'usura** **Duttilità**	**Scarsa biocompatibilità** **Rigidità** **Elevata densità** **Suscettibilità alla corrosione**	**Protesi ortopediche e odontoiatriche, strumentari chirurgici**
Ceramici	**Buona compatibilità** con osso **Elevata inerzia chimica** **Elevate proprietà meccaniche a compressione** (con trazione si rompono prima; simile a calcestruzzo)	**Elevata densità** **Fragilità** **Difficile lavorazione** *	**Impianti ortopedici e odontoiatrici**
Materiali di origine biologica	**Ottima biocompatibilità**	**Scarsa affidabilità** **Scarse proprietà meccaniche** **Difficile trattamento e conservazione**	**Sostituti di organi, supporti per l'Ingegneria Tissutale**
Compositi	**Buona compatibilità** **Buona inerzia chimica** **Buone proprietà meccaniche** **Buona resistenza alla corrosione**	**Scarsa coesione fra le componenti** **Difficile lavorabilità**	**Protesi valvolari, protesi ortopediche.**

* va sterilizzata (polvere, calore..) ora della sua fusione; molto più costoso di realizzazione al tornio

: Rottura prima di vedere deformazione apprezzabile

→ elevata variabilità: proveniendo da animali/veg variano in base a specie/razza/età/stato di salute animale

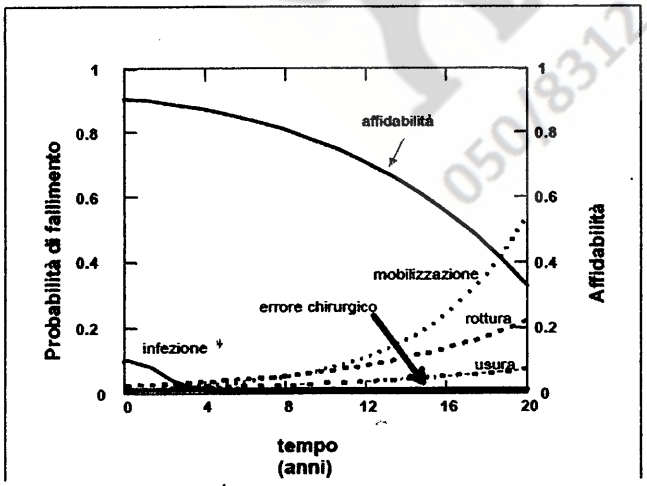
se trattati opportunamente in fase di estrazione → creano un ambiente che le cellule riconoscono familiare (Ac. ialuronico)

Materiali diversi uniti es. matrice polimerica con fibre di carbonio, vetro..

{Duttilità: capacità di ridursi a filo (Ag, Pt..)
{Malleabilità: mantiene integrità per stiratura in foglio (oro)

- Lente intraoculare in PMMA: durezza » naturale ($\simeq H_2O$) → occhio ha accelerazione, "scatto", molto veloce. A causa di maggior inerzia, la artificiale rischia di "rimanere indietro" → quindi tali lenti hanno dei "baffetti" per aderire bene e resistere attacco.

AFFIDABILITÀ: «probabilità che un dispositivo funzioni correttamente, per un dato tempo e in date condizioni»
↳ si conosce a posteriori, nel tempo. Per prevederla, in laboratorio si fanno simulazioni di utilizzo intensivo in $A(t)$ tempi « normale. (Es: valvole si fanno aprire e chiudere a frequenza elevatissima, » fisiologica)



Es: protesi d'anca
→ possibile ricorso a reintervento

Vedi esempio su dispense, pag 16.

$$A(t) = \frac{N(t)}{N} \quad \begin{cases} N = \#\text{ tot dispositivi usati} \\ N(t) = \#\text{ dispositivi funzionanti dopo tempo } t \\ N^*(t) = \text{"} \quad \text{"} \quad \text{NON} \quad \text{"} \quad \text{"} \end{cases}$$

$$A(t) = \frac{N(t)}{N} = \frac{N - N^*(t)}{N} = 1 - \frac{N^*(t)}{N} = 1 - f(t)$$

$f(t)$ → probabilità di fallimento dopo tempo t

Importante individuare quali e quante cause di malfunzionamento: $f_1(t), f_2(t) \dots, f_n(t)$

$$A(t) = (1 - f_1(t))(1 - f_2(t)) \dots (1 - f_n(t))$$

Ogni $f(t)$ è %, così come $A(t)$. $0 < A(t) < 1$.