BIOMATERIALI 28/09/20

1. Generalità
2. Biocompatibilità
3. Proprietà dei materiali
4. Materiali metallici
5. Materiali polimerici
6. Materiali di origine naturale
7. Materiali ceramici
8. Materiali di origine naturale

Appendici:
a) Sedimentazione
b) Centrifugazione
c) Spettroscopia UV
d) Sterilizzazione

master COPY

Generalità

In ambito medico, per la cura della salute, vengono applicati chirurgicamente impianti e dispositivi medici; l'uso intensivo di questi ultimi li rende imprescindibili. L'interazione fra la parte medica e i materiali è iniziata circa 70 anni fa. Non esistono distretti dell'organismo che siano esclusi dall'intervento umano tramite dispositivi e ci sono applicazioni che possono riguardare tutti i tessuti, distretti e organi del corpo umano. Alcune tecnologie sono molto diffuse e assodate mentre altre sono meno performanti e presentano una ricerca ancora attiva poiché i risultati non sono soddisfacenti, però in generale non esiste un distretto dell'organismo escluso dall'intervento dei biomateriali. L'ambito dei biomateriali si estende oltre l'organismo perché riguarda anche gli strumenti che vengono usati in sala operatoria per interagire coi tessuti, per esempio un bisturi non è fatto di un materiale casuale oppure i dispositivi impiantabili o le biomacchine per dialisi e la respirazione automatica.

Le aree di applicazione sono varie e spesso è necessario inquadrare la tipologia di dispositivo:

- **Sostituzione di parti malate o mancanti** (protesi ortopediche, vascolari, valvolari, macchine cuore-polmone, macchine per dialisi)
- **Supporti alla guarigione** (suture, fili, placche, viti)
- **Ripristino di capacità funzionali** (lenti a contatto, lenti intraoculari, pacemakers, stents aorto-coronarici, sistemi per la correzione di anomalie vertebrali e dentali)
- **Correzione anomalie estetiche** (protesi maxillo-facciali e mammarie)
- **Strumenti per la diagnosi, la terapia, l'intervento** (cateteri, drenaggi, sensori, ferri)
- **Terapie avanzate** (dispositivi per rilascio controllato, supporti per ingegneria tissutale)

I dispositivi con maggior impatto nel mondo all'anno sono:

- Cateteri	300 000 000
- Stent cardiovascolari	>2 000 000
- Dializzatori	25 000 000
- Lenti a contatto	75 000 000
- Lenti intraoculari	7 000 000

Il mercato dei biomateriali è principalmente diviso fra USA, Europa, Giappone e abbiamo una distribuzione dei diversi biomateriali:
Polimeri 45%
Metalli 30%
Compositi 15%
Ceramici 5%
Materiali di derivazione biologica 5%

Origine dei Biomateriali

70 anni fa nacque la scienza dei biomateriali ma l'idea di utilizzare qualcosa che esiste al di fuori dell'essere umano per aiutare o agevolare problematiche del corpo risale già ai tempi degli Egiziani e dei Greci, i quali usavano l'oro per curare i denti oppure usavano fibre vegetali e materiali di derivazione animale (come i tendini) per cucire le ferite.

Una curiosità è una mummia egizia risalente al 1000 a.C con una protesi di legno all'alluce.

Nel 600 a.C i Maya utilizzavano conchiglie marine per fare protesi dentali, nel Medioevo i cavalieri erano protetti da armature metalliche e questo ebbe poi come conseguenza la creazione di supporti ortopedici in metallo.

Nel 1770 George Washington aveva in bocca una dentiera con un palato artificiale metallico composta di due parti collegate da un sistema a molla. Nel 1860 vennero usati in America dei chiodi di ferro per la fissazione di fratture di femore. Fra gli anni '40-'50 del secolo scorso i dispositivi biomedici erano utilizzati solamente dai chirurghi che, col tempo, si resero conto di aver bisogno di un supporto tecnologico importante per la creazione di tali attrezzature. Perciò fra gli anni '60 e '80 iniziò l'interazione fra ingegneria dei materiali e i medici, successivamente negli anni '90 si creò anche l'interazione con i biologi che costituiscono in questo ambito un ruolo molto importante.

Intorno agli anni '40 in Olanda il medico Kolff creò un rene artificiale con un involucro per salsicce, quest'uomo era un genio e perciò fu chiamato il padre degli organi artificiali; ebbe l'idea di realizzare un rene artificiale che permettesse di effettuare la dialisi (processo tramite cui sostituiamo la principale funzione del rene ovvero rimuovere i cataboliti). Ogni 24 ore i reni eliminano 15g di urea, 3g di creatina e 1g di acido urico, inoltre bilanciano elettroliti, rimuovono fluidi e producono ormoni ma la funzione principale resta la filtrazione. Le salsicce possiedono come involucro un budello ricavato dall'intestino che ha delle caratteristiche di semipermeabilità particolari e Kolff capì che questa "membrana" era in grado di separare i cataboliti presenti nel sangue lasciandovi al suo interno le cose importanti che dovevano rimanervi. Decise di prendere il sangue da purificare e farlo passare all'interno della pellicola della salsiccia al cui esterno era presente un fluido di dialisi che trasportava le sostanze e le eliminava. Il sistema venne poi dimensionato opportunamente in modo da ottenere alla fine del percorso un sangue pulito che potesse essere reimmesso nell'organismo. Il principio base di questa procedura è la presenza di due fluidi a concentrazione diversa separati da una membrana semipermeabile. Nel tratto della cannula che prendeva il sangue venoso Kolff ebbe l'astuzia di inserire l'eparina, sostanza anticoagulante, presente perché il sangue è una parte importante del nostro organismo e ha una proprietà di difesa che è la coagulazione, la quale entra in azione ogni volta che il sangue entra a contatto con pareti non vascolari. Un altro dettaglio importante simbolo della genialità dello studioso è un disegno in cui si vede che il sangue prima che venisse immesso nell'organismo passava per un cilindretto attraverso cui il sangue scorreva gocciolando e non come un flusso continuo, questo perché il sangue dopo il ciclo formerebbe delle bolle di aria che mandate in arteria provocherebbero delle embolie che porterebbero alla morte del paziente.

Nel moderno filtro per dialisi abbiamo un fascio di centinaia di migliaia di microfibre al cui interno passa il sangue e all'esterno è bagnato dal fluido di dialisi, la parete delle fibre è una membrana semipermeabile fatta a micro-canali. La differenza fra il sistema di Kolff e quello moderno sta nelle dimensioni che, col tempo, sono state notevolmente ridotte (fino a 20 cm) e sono anche stati incrementati i sistemi di controllo.

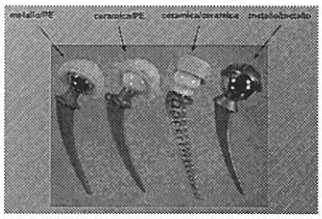
Nel 1950 Ridley in Inghilterra creò le lenti intraoculari: nella seconda guerra mondiale gli aerei da combattimento possedevano una con cabina di pilotaggio, un mitragliere e parte anteriore del muso dove stava un altro mitragliere trasparenti e fatte di plexiglass, un medico inglese Ridley curò molti piloti di bombardieri che avevano subito ferite agli occhi perché molti frammenti di plastica, derivati dalla rottura dei finestrini, erano andati a finire negli occhi dei soldati. Questi soldati presentavano frammenti di PMMA negli occhi senza manifestare fastidi quindi lui pensò di usare il PMMA per fare le lenti intraoculari polimerizzando opportunamente il plexiglass che poteva essere realizzato con forme e curvature diverse.

Successivamente in Cecoslovacchia un chimico di nome Wichterle polimerizzò un nuovo monomero chiamato HEMA (idrossietilmetacrilato) ottenendo un idrogelo che usò poi per realizzare le prime lenti a contatto morbide.

Sempre negli stessi anni furono sviluppate le protesi vascolari in Dacron (polietilene tereftalato, plastica prodotta in fibre sottili e usabile con tecnologie tessili) da due chirurghi vascolari DeBakey e Cooley che erano in competizione fra loro. Usarono questo materiale in sostituzione del Teflon (polimero di carbonio e fluoro) con caratteristica di inerzia chimica, quest'ultima fece pensare che tale materiale poteva adattarsi bene col sangue ma dopo 8 anni si poté osservare che l'organismo aveva completamente distrutto la protesi pertanto di passò al Dacron.
A livello cardiaco può avvenire l'occlusione di una coronaria che porta seri problemi al cuore se il flusso di sangue non viene ripristinato il più velocemente possibile, una pratica usata da diverso tempo è il bypass cardiaco con cui viene creato un collegamento ulteriore dove far scorrere il sangue saltando il pezzo di coronaria occlusa. Ora viene utilizzato anche il metodo dell'angioplastica e stent secondo cui viene inserito nella coronaria uno stent con all'interno un catetere con un palloncino sgonfio, una volta arrivati in sede il palloncino viene gonfiato così da far aprire lo stent e di conseguenza far riaprire la coronaria e riavviare il flusso di sangue al suo interno. Una volta fatto ciò il palloncino viene sgonfiato e lo stent non varia più la sua configurazione perché il metallo di cui è composto è in una zona di deformazione plastica. Ovviamente tale materiale deve essere estremamente compatibile col sangue altrimenti può diventare sede di processi di formazione di coaguli, inoltre lo stent ha una durata di sicurezza per evitare la formazione di trombi.

Negli anni '50-'60 del secolo scorso il signor Charnley in Inghilterra inventò le prime protesi a basso attrito per la sostituzione dell'articolazione dell'anca. Le protesi d'anca sono, in ambito biomedico, l'applicazione più efficiente, più performante e più funzionante. Per lo stelo della protesi si può usare il titanio, acciaio cobalto, cromo.

La protesi può essere fatta di:
Metallo-PE
Ceramica-PE
Ceramica-ceramica
Metallo-metallo



Tutto è progettato per cercare di ridurre al minimo i problemi di attrito in quanto questi porterebbero problemi e dolori al paziente.
Il cemento per le ossa è fatto dello stesso materiale dei vetri degli aerei quindi PMMA (plexiglass) è un polimero solido (quando polimerizzato) e il corrispondente monomero è l'MMA (liquido presente dentro una fiala). Tale liquido viene mescolato con un solido che è un polimero già polimerizzato e questo viene fatto per ridurre la quantità di monomero che polimerizza perché quest'ultima è una reazione esotermica che cede calore e scalda i tessuti portandoli a temperature non adatte alla salute di questi ultimi. Si realizza tale miscela e in pochi minuti si garantisce la fissazione dei componenti protesici all'osso. Il passaggio da monomero a polimero comporta un aumento di densità quindi il polimero occupa meno volume, se riempissimo una certa cavità con solo monomero quando esso polimerizzerà occuperà uno spazio minore perciò si cadrebbe nel rischio di una mal-cementificazione della protesi, è perciò importante inserire una parte consistente di polimero già formato.
Il silicone è una catena silicio-ossigeno-silicio ed è un elastomero, elastico, poco affine all'acqua, leggero, cristallino, plastico, flessibile, viene usato per cateteri, articolazioni di gomiti o falangi, rivestimento di protesi, protesi mammarie ecc. La struttura della protesi mammaria è la stessa da 50 anni ovvero un involucro di elastomero di silicone con all'interno un contenuto variabile, nel 1991 negli USA una donna a cui era stata inserita una protesi subì come conseguenza dell'innesto della protesi lo sviluppo di una malattia autoimmune e ci fu a seguire uno stop della produzione di protesi mammarie.

Intorno a gli anni '60-'70 i primi ventricoli e cuori artificiali e sempre negli stessi anni Yannas e Burke in USA e in Inghilterra sviluppano la prima pelle artificiale utilizzando collagene e condroitina solfato.

Negli anni '80 si sviluppano i fili per sutura biodegradabili in acido polilattico che non necessitavano della rimozione.

Negli anni '90 in Svezia Branemark notò che il titanio era ben accetto dalle ossa e perciò iniziò il suo studio per la realizzazione di protesi in titanio (metallo molto costoso ma con eccezionali proprietà biomediche).
Successivamente gli sviluppi della ceramica e dei biovetri.
Le valvole cardiache vennero sviluppate in carbonio pirolitico, è molto importante per l'alimentazione dell'organismo e spesso per patologie deve essere sostituita. I problemi principali per questi materiali è che sono soggetti a fatica poiché si aprono e si chiudono tantissime volte durante il giorno.
L'ossigenatore è uno di quei componenti che servono per fare interventi a cuore aperto e serve per ossigenare il sangue artificialmente perciò è importante scegliere il materiale adatto per evitare la creazione di problemi nel contatto con il sangue.

Definizioni:

- <u>Biomateriale</u>

  È un punto fondamentale che sta alla base della scienza dei materiali, il suo requisito principale è che deve interagire con l'organismo perciò ha a che fare con la tutela della salute e serve definire un biomateriale perché una cosa che viene studiata per applicazioni in questo ambito deve essere individuata con precisone per sapere se deve rispondere a certi requisiti oppure no.
  Nel 1982 ci fu un congresso negli USA dove la comunità di ricercatori individuò un biomateriale come ogni sostanza o combinazione di sostanza, diversa da un farmaco, di origine sintetica o naturale, 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.
  Tale definizione mostrò un limite perché uno potrebbe pensare che la scheda elettronica di controllo di un dializzatore rientri nel biomateriale poiché fa parte di un sistema che tratta.
  Fu quindi rivista nel 1986 e fu detto che il biomateriale è una sostanza non vivente utilizzata nella realizzazione di un dispositivo medico atto ad interagire con i sistemi biologici.
  Anche qui abbiamo dei difetti legati al concetto di "non vivente" perché successivamente vennero sviluppati meccanismi viventi che contenevano cellule.
  Nel 1991 fu definito biomateriale come ***un materiale che si interfaccia con i sistemi biologici per valutare, trattare, aumentare o sostituire qualunque tessuto, organo o funzione del corpo***.

- <u>Biocompatibilità</u>

  Ciò che distingue un materiale qualunque da un biomateriale è l'insieme delle caratteristiche che determinano la biocompatibilità del materiale.
  Nel 1986 fu definita come ***l'abilità di un materiale di agire determinando una appropriata risposta dell'ospite in una data applicazione.***
  Il dispositivo fatto con questi materiali deve dare una risposta che ci aspettiamo e quello stesso materiale può non dare la stessa risposta in una diversa applicazione. La biocompatibilità non è una caratteristica assoluta di un materiale ma dipende da tipo di risposta che induce e da quale applicazione lo vede coinvolto.

  Esempio: il collagene ha nei confronti del sangue una potente azione trombo-genica e perciò mi immaginerei che esso non possa essere usato in applicazioni cardiovascolari ma le protesi vascolari di Dacron sono fatte di fibre tessute che non sono impermeabili e non permettono alla protesi di fare il suo dovere, la protesi viene quindi impregnata (prima dell'uso) con una soluzione che contiene collagene. Questo si insinua nelle cavità fra le fibre e quando il sangue entra in contatto con la protesi vede il collagene in piccole zone e fa delle micro-coagulazioni nella trama del tessuto con il risultato che i coaguli sono microscopici e chiudono la porosità del vaso rendendo impermeabile la protesi e permettendo il corretto funzionamento del sistema. In questa applicazione il collagene consente un'appropriata risposta dell'organismo.

Tipo di materiale	Vantaggi	Svantaggi	Esempi
Polimeri	Elevata tenacità Bassa densità Facile lavorabilità	Limitate proprietà meccaniche Degradabilità nel tempo	Sutura, 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 Elevata inerzia chimica Elevate proprietà meccaniche a compressione	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.

Polimeri sono diffusissimi e sono versatilissimi. Stelo della protesi d'anca non può essere un polimero perché servono le proprietà di un metallo.
Acido ialuronico è l'unico biopolimero che ha la stessa identica struttura sia nell'organismo umano che in quello animale.
I compositi sono fatti di più materiali diversi insieme e sono fatti per ottenere nel complesso le migliori caratteristiche di vari materiali, ad esempio buona compatibilità, buona inerzia chimica, elevate caratteristiche meccaniche e resistenza alla corrosione.

Classificazioni

L'interazione presente fra un materiale e l'organismo è sempre un processo biunivoco ovvero il materiale provoca alterazioni sui tessuti e l'organismo attua i suoi meccanismi di difesa che attaccano il materiale. Questa coppia di azioni esiste sempre e sulla base di ciò nascono poi tutte le indicazioni su come valutare la biocompatibilità di un materiale.

1) In base agli effetti che si hanno sull'organismo abbiamo 4 tipi di materiali:
   - **Bioinerti:** non induce alcuna reazione o una reazione trascurabile
   - **Biotossici:** provoca una reazione indesiderata tramite reazioni chimiche, fisiche, biochimiche
   - **Bioattivi:** inducono delle reazioni da parte dell'organismo ma sono risposte in termini di attività biologiche volute, per esempio lo stelo di una protesi può essere rivestito di un materiale che induca la produzione di osteoblasti così da avere una cementificazione più rapida ed efficiente
   - **Bioriassorbibili:** si degradano all'interno dell'organismo senza reazioni indesiderate, i prodotti della degradazione vengono metabolizzati dall'organismo (esempio i fili di sutura in poli-lattico per ferite interne)

2) In base agli effetti che si hanno sul materiale abbiamo 2 tipi di materiali:
   - **Biostabile:** resiste all'azione dei meccanismi attivati dai tessuti e modifica la struttura chimico-fisica
   - **Biodegradabile:** subisce una demolizione o trasformazione chimica in conseguenze di specifiche azioni dell'organismo

N.B. Un materiale bioriassorbibile è sicuramente biodegradabile ma non è detto che un materiale biodegradabile sia bioriassorbibile.

Biomateriali e dispositivi biomedici sono strettamente legati ma sono anche due ambiti strettamente diversi, ad esempio possiamo osservare uno schema che mostra l'analogia fra quello che succede in natura e quello che facciamo noi:

- Le cellule si organizzano in tessuti che svolgono una specifica funzione, tessuti diversi si compongono per formare un organo e gli organi si combinano per formane un apparato, vari apparati formano un organismo.
- I materiali (devono essere biomateriali) sono l'analogo delle cellule ovvero i costituenti fondamentali, con essi facciamo i componenti (fibre) che sono parallele ai tessuti, con più componenti facciamo un organo artificiale che inseriamo nell'apparato dove questo è richiesto.

I dispositivi biomedici sono l'obbiettivo di tutta la scienza dei materiali e servono per migliorare o salvare la qualità della vita, ma il loro utilizzo avviene in seguito a dei problemi (infiammazione, infezione, trombosi ecc) con cause che possono essere limiti intrinseci, reazioni dell'organismo o errori umani.