



Politecnico  
di Torino

# POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

A.a. 2020/2021

Sessione di Laurea Ottobre 2021

## TESI DI LAUREA MAGISTRALE

Leghe Metalliche Biorisorbibili e le  
Loro Applicazioni in Campo  
Biomedico: Lo Stato dell'Arte

**Relatore:**

Prof.ssa Spriano Silvia

**Candidato:**

Benedetto Sara



# ABSTRACT

Lo studio dei biomateriali degradabili è uno dei temi di ricerca su cui ci si sta maggiormente soffermando ai giorni nostri. La crescente aspettativa da parte della società di una qualità di vita sempre migliore, infatti, ha incoraggiato i ricercatori a sviluppare nuove tecnologie per fornire impianti con prestazioni cliniche più elevate. Alcuni problemi clinici specifici necessitano solo di un supporto temporaneo per la guarigione. Questo supporto temporaneo può essere fornito da un impianto costituito da biomateriali riassorbibili, che consentono all'impianto di degradarsi progressivamente dopo aver adempiuto alla sua funzione. Il concetto di biodegradazione è già noto in applicazioni mediche, come l'uso di suture polimeriche biodegradabili. Tuttavia, in termini di proprietà meccaniche, i metalli sono considerati più adatti rispetto ai polimeri per alcune applicazioni specifiche che richiedono un elevato rapporto resistenza/volume, e nel complesso gli impianti in metalli biorassorbibili ad oggi possono essere considerati un nuovo concetto [1].

Alla base di questo studio, dunque, vi è l'analisi dei materiali metallici biodegradabili, i quali hanno portato a maggiori risultati negli ultimi decenni, e in particolare delle leghe a base di magnesio, ferro e zinco. L'obiettivo di questo elaborato è quello di dare una panoramica il più possibile completa ed esaustiva delle caratteristiche chimiche, fisiche e meccaniche dei metalli biodegradabili citati, con particolare attenzione al loro comportamento a corrosione e quindi alla loro biodegradabilità, alla loro biocompatibilità e alle loro proprietà meccaniche. Questi aspetti verranno discussi nei primi quattro capitoli di questo scritto; nel quinto capitolo è proposta una modalità di lavorazione dei materiali, piuttosto innovativa, capace di realizzare impianti clinici complessi e personalizzati, ovvero la stampa 3D o additive manufacturing (AM). Segue, nel sesto capitolo, l'esposizione di due possibili settori per applicazioni dei materiali metallici biorassorbibili: ortopedico e cardiovascolare. Per quanto riguarda il campo ortopedico si è fatto particolare riferimento alla realizzazione di impianti di fissazione, quali viti, perni, aste e ancoraggi per sutura, al fine di sostenere le aree indebolite dalle fratture ossee e al fine di

fissare eventuali protesi. Per quanto concerne, invece, il campo cardiovascolare si è posta particolare attenzione alla realizzazione di stent coronarici biodegradabili per il trattamento di placche ateromatiche. Segue una panoramica sui vetri metallici massivi: promettenti materiali metallici amorfi per applicazioni di impianti medici biodegradabili, caratterizzati da un'elevata resistenza meccanica e da una bassa resistenza alla corrosione. In ultimo, si prova a dare un'occhiata al futuro, proponendo applicazioni dei metalli biorassorbibili ancora in fase di ricerca.

# INDICE

<b>1. Introduzione</b>	<b>6</b>
<b>2. Biodegradabilità</b>	<b>9</b>
2.1 Il potenziale d'elettrodo	9
2.2 La reattività dei metalli	12
2.3 La serie galvanica	12
2.4 La relazione di Pilling-Bedworth	14
2.5 Il diagramma di Pourbaix	15
2.6 Selezione del mezzo per i test di corrosione	17
<b>3. Biocompatibilità</b>	<b>21</b>
<b>4. I metalli biorisorbibili</b>	<b>24</b>
4.1 Il Mg e le sue leghe	24
4.1.1 Comportamento a corrosione	27
4.1.2 Tecniche per ridurre la velocità di riassorbimento	31
4.2 Il Fe e le sue leghe	36
4.2.1 Comportamento a corrosione	37
4.3 Lo Zn e le sue leghe	38

4.3.1 Comportamento a corrosione	41
<b>5. Produzione: Additive Manufacturing</b>	<b>43</b>
5.1 AM di metalli biorassorbibili a base di Mg	45
5.2 AM di metalli biorassorbibili a base di Fe	48
5.3 AM di metalli biorassorbibili a base di Zn	49
<b>6. Applicazioni</b>	<b>51</b>
6.1 Settore ortopedico	51
6.2 Settore cardiovascolare	58
<b>7. Vetri metallici massivi</b>	<b>65</b>
<b>8. Uno sguardo al futuro</b>	<b>70</b>
<b>9. Conclusioni</b>	<b>73</b>

## **REFERENZE**

# 1. INTRODUZIONE

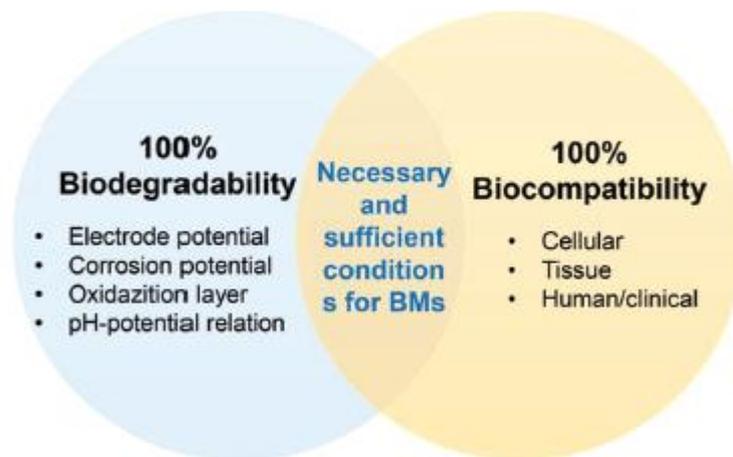
I materiali metallici biorassorbibili interagiscono positivamente con il tessuto circostante durante il processo di guarigione, per poi degradarsi nel tempo. I metalli e i loro prodotti di degradazione non devono produrre effetti negativi al processo di guarigione [1].

La definizione di metalli biodegradabili (BMs), quindi, è stata data come segue: i metalli biodegradabili sono quei metalli che si prevede si corrodano gradualmente in vivo, con un'appropriata risposta dell'ospite, suscitata quest'ultima dai prodotti di corrosione rilasciati, i quali, una volta aver completato la missione di assistenza alla guarigione dei tessuti, si dissolvono completamente. Pertanto, è di fondamentale importanza scegliere elementi metallici che possano essere metabolizzati dal corpo umano con tassi e modalità di degradazione appropriati al corpo umano stesso [2]. L'originale paradigma degli impianti, secondo il quale essi devono essere inerti e resistenti alla corrosione, è stato quindi messo in discussione dall'avvento di questa nuova classe di biomateriali degradabili [1]. Per chiarire l'identità di queste due classi di materiali, il termine "permanente" in contrapposizione a "degradabile" sarà utilizzato per riferirsi a biomateriali metallici resistenti alla corrosione.

Prima della scoperta dei materiali metallici biorassorbibili venivano utilizzati unicamente impianti metallici permanenti. Questi ultimi da un lato possiedono numerosi vantaggi, tra cui elevata durezza ed elevata resistenza meccanica, ma contemporaneamente sono caratterizzati da modulo elastico elevato, svantaggioso se messi a contatto con l'osso, tendono ad ossidarsi nel tempo, richiedono un secondo intervento di rimozione del dispositivo e possono danneggiare i tessuti circostanti [3]. Gli studi hanno dimostrato che la rimozione degli impianti metallici permanenti a completa guarigione costituisce fino al 30% di tutte le operazioni eseguite in ortopedia. Di conseguenza l'utilizzo di materiali biodegradabili potrebbe eliminare ulteriori interventi chirurgici secondari, avvantaggiando il paziente, in quanto i tempi di intervento si

ridurrebbero, e offrendo risparmi sui costi all'interno del sistema sanitario [4].

Circa il 60% degli elementi della tavola periodica sono elementi metallici, pertanto sorge spontanea una domanda: qualsiasi metallo puro o lega può essere considerato come un metallo biorisorbibile? In generale bisogna prendere in considerazione due aspetti: la biodegradabilità e la biocompatibilità [3].



**Figura 1.** Condizioni necessarie e sufficienti per classificare un biomateriale come metallo biodegradabile: criteri di biodegradabilità e criteri di biocompatibilità. [3]

A parte il punto di vista meccanico, quando si progetta un materiale per applicazioni biorisorbibili adattare la degradazione al tempo di guarigione del tessuto e mantenere o migliorare la biocompatibilità del materiale stesso sono fattori estremamente importanti da considerare. Quindi, la comprensione del meccanismo di corrosione e del suo effetto sulla biocompatibilità del materiale è una condizione preliminare per lo sviluppo dei metalli biorisorbibili. Gli elementi con potenziali problemi tossicologici devono essere evitati nella fase di progettazione delle leghe biodegradabili, o utilizzati in una concentrazione accettabile per l'organismo ospite. I prodotti di degradazione, inoltre, dovrebbero essere atossici e prontamente assorbiti dai tessuti circostanti [5].

I metalli biorassorbibili in uso possono essere suddivisi in tre grandi famiglie: il magnesio e le sue leghe, il ferro e le sue leghe e lo zinco e le sue leghe [6]. I dispositivi in ferro sono considerati facili da produrre e hanno la più elevata resistenza meccanica; gli impianti in magnesio sono i più biocompatibili e le loro proprietà meccaniche sono simili a quelle dell'osso umano; i dispositivi in Zn vedono un tasso di corrosione compreso tra quello del Mg e quello del Fe, e si avvicina al valore ideale per applicazioni biodegradabili [7]. Le applicazioni di questi materiali risultano essere essenzialmente due, che nel corso del testo saranno descritte con maggiore dettaglio: impianti ortopedici e cardiovascolari [1]. In realtà, però, solo gli impianti a base di magnesio sono completamente certificati e disponibili in commercio da aziende come BIOTRONIK (Magmaris), Syntellix AG (MAGNEZIX) e U&i (RESOMET) [8].

## 2. Biodegradabilità

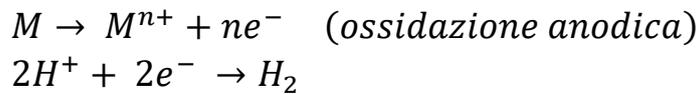
La biodegradabilità dei BMs è un processo di corrosione metallica in un ambiente biologico. Il rate di corrosione desiderato dagli impianti biodegradabili è di 0.5 mm/anno nel fluido corporeo simulato (SBF) a 37°C, mentre da 0.2 a 0.5 mm/anno è considerato adeguato in vivo. Tuttavia, applicazioni diverse richiedono rate di corrosione diversi per i materiali dell'impianto ed esso non dipende solo dai materiali stessi, ma anche dalle dimensioni degli impianti, dalle condizioni di stress e dal microambiente. Test di polarizzazione nella soluzione di Hanks hanno rivelato densità di corrente di corrosione nell'ordine  $Mg > Zn > Fe$  con rate di corrosione rispettivamente di 1.940, 0.325 e 0.105 mm/anno, mostrando che i rate di corrosione del ferro e dello zinco risultano essere dello stesso ordine di grandezza [9]. I parametri di potenziale d'elettrodo, reattività, serie galvanica, rapporto Pilling-Bedworth e diagramma di Pourbaix, generalmente utilizzati per descrivere la corrosione dei metalli e delle loro leghe, possono essere, quindi, utilizzati anche per descrivere la biodegradabilità dei BMs e prevedere i prodotti di degradazione risultanti [3].

### 2.1 Il potenziale d'elettrodo

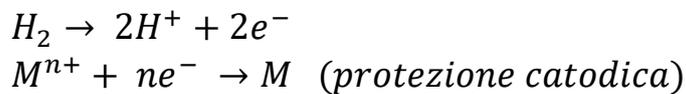
Per definire la tendenza che hanno i vari metalli a corrodersi, e quindi per cercare di stimare il loro comportamento in ambiente biologico, è possibile definire il potenziale d'elettrodo di ciascun metallo in funzione di un elettrodo di riferimento, ossia in funzione dell'elettrodo di idrogeno posto a 0V. In questo modo si osservano due possibili fenomeni:

- Se il potenziale del metallo risulta essere inferiore al potenziale di riferimento: si verificherà l'ossidazione del metallo con

perdita di elettroni accompagnata dalla riduzione dell'idrogeno che acquista gli elettroni rilasciati.



- Se il potenziale del metallo risulta essere superiore al potenziale di riferimento: si verificherà l'ossidazione dell'elettrodo di riferimento con perdita di elettroni accompagnata dalla riduzione del metallo che acquista gli elettroni emessi.



Dal momento che il potenziale di riferimento dell'idrogeno è posto pari a 0, tutti i metalli che possiedono potenziale d'elettrodo inferiore a zero si corrodono. Elementi quali Mg, Fe, Zn, Ca e Sr presentano tutti potenziale d'elettrodo negativo rispetto al potenziale d'elettrodo standard dell'idrogeno, per cui avranno la tendenza a corrodarsi. In particolare Ca e Sr hanno valori di potenziali più negativi, per cui mostreranno una velocità di corrosione molto più elevata rispetto a Mg, Zn, Fe. Tuttavia, ci possono essere altri fattori, tra cui le proprietà superficiali, quali la passivazione, e altri parametri ambientali, che possono influire sulla velocità di corrosione.

Bisogna prendere ancora in considerazione il fatto che molti metalli tendono a corrodarsi seppur possiedano un potenziale d'elettrodo positivo, quale per esempio il tungsteno (0.1V). Si tratta di una corrosione coadiuvata dall'ossigeno e avviene in quegli ambienti in cui la quantità di ossigeno risulta essere elevata: esattamente come nell'ambiente fisiologico. Il potenziale d'elettrodo dell'ossigeno può essere di due tipi a seconda dell'ambiente in cui si trova: 0.4V in un ambiente acquoso neutro, oppure 1.23V se è in combinazione con ioni H<sup>+</sup> in ambiente acido. In entrambi i casi il tungsteno ha un potenziale d'elettrodo

inferiore a quello dell'ossigeno, per cui sarà soggetto a corrosione coadiuvata da quest'ultimo [3].

Alcuni materiali, infine, possono corrodersi o meno, e quindi essere o meno biodegradabili, a seconda dell'ambiente in cui dovranno essere impiantati. La formula seguente esprime la legge di Nernst per il calcolo del potenziale d'elettrodo: quest'ultimo varia in funzione delle quantità H<sup>+</sup> e OH<sup>-</sup> coinvolte nella reazione, a causa dell'effetto di [R] e di [O]. A seconda quindi del valore di pH caratteristico del sito di impianto, il valore di E di un determinato metallo può variare notevolmente [3].

Eq. di Nernst [3]:

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[O]}{[R]}$$

$E^0$ : potenziale d'elettrodo standard di idrogeno

$R$ : costante dei gas

$T$ : temperatura [k]

$F$ : costante di Faraday

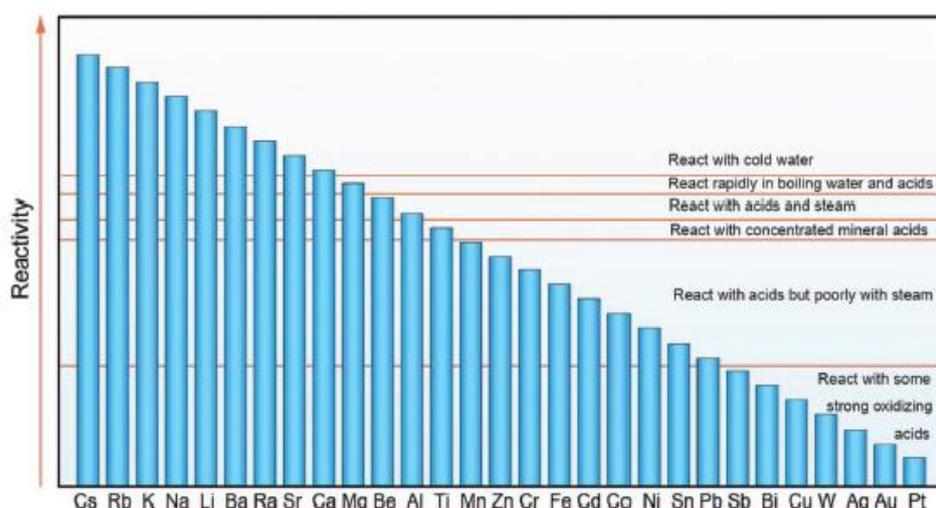
[O]: concentrazione di specie ossidate

[R]: concentrazione di specie ridotte

Un'importante fattore da prendere in considerazione, quindi, quando bisogna eseguire un test di biocorrosione, è il pH della soluzione tampone. Le soluzioni di NaCl, per esempio, sono caratterizzate da un pH che cresce rapidamente fino a valori di circa 10,3 entro poche ore dall'immersione del campione metallico. I fluidi corporei simulati SBF, invece, possono raggiungere questo valore di pH elevato, ma hanno anche la tendenza a stabilizzarsi a un pH leggermente più basso a seconda delle condizioni sperimentali, tra cui la temperatura. Indipendentemente da ciò, questo plateau risulta essere molto più elevato del pH fisiologico di 7,35-7,45, influenzando quindi notevolmente i tassi di corrosione [10].

## 2.2 La reattività dei metalli

Come mostrato nell'immagine seguente, i metalli con un'elevata reattività possono reagire con l'acqua fredda; il Mg, per esempio, che ha una reattività intermedia, reagisce lentamente con l'acqua fredda ma rapidamente con l'acqua in ebollizione e negli ambienti acidi [3].



**Figura 2.** Reattività dei metalli puri in vari ambienti acquosi. Tutti gli elementi metallici con reattività su cinque linee trasversali (contrassegnate da linee rosse continue) possono reagire con l'ambiente acquoso corrispondente, etichettato sopra la linea trasversale. [3]

## 2.3 La serie galvanica

La corrosione galvanica si presenta quando due metalli con potenziali d'elettrodo diversi vengono messi a contatto tra loro in un ambiente acquoso, producendo così il passaggio di elettroni dal metallo anodico a quello catodico. La serie galvanica si riferisce a un elenco di metalli e leghe ordinati secondo i rispettivi

potenziali d'elettrodo in un dato ambiente. Attualmente, però, non è disponibile una serie galvanica in ambiente fisiologico; per questo motivo viene presa in considerazione la serie di metalli e leghe in acqua di mare, in quanto le concentrazioni di NaCl nell'acqua di mare e nei fluidi corporei sono confrontabili [3].

ELEMENTO	REAZIONE	Potenziale normale (V)
Potassio	$K - e \rightarrow K^+$	-2,92
Bario	$Ba - 2e \rightarrow Ba^{++}$	-2,90
Calcio	$Ca - 2e \rightarrow Ca^{++}$	-2,87
Sodio	$Na - e \rightarrow Na^+$	-2,71
Magnesio	$Mg - 2e \rightarrow Mg^{++}$	-2,37
Alluminio	$Al - 3e \rightarrow Al^{+++}$	-1,66
Manganese	$Mn - 2e \rightarrow Mn^{++}$	-1,18
Zolfo	$S^{-} - 2e \rightarrow S$	-0,92
Zinco	$Zn - 2e \rightarrow Zn^{++}$	-0,76
Cromo	$Cr - 3e \rightarrow Cr^{+++}$	-0,74
Ferro	$Fe - 2e \rightarrow Fe^{++}$	-0,44
Cadmio	$Cd - 2e \rightarrow Cd^+$	-0,40
Cobalto	$Co - 2e \rightarrow Co^+$	-0,27
Nickel	$Ni - 2e \rightarrow Ni^{++}$	-0,25
Stagno	$Sn - 2e \rightarrow Sn^{++}$	-0,13
Piombo	$Pb - 2e \rightarrow Pb^{++}$	-0,12
Deuterio	$D_2 - 2e \rightarrow 2 D^+$	-0,003
Idrogeno	$H_2 - 2e \rightarrow 2 H^+$	0
Antimonio	$Sb - 3e \rightarrow Sb^{+++}$	+0,1
Bismuto	$Bi - 3e \rightarrow Bi^{+++}$	+0,2
Arsenico	$As - 3e \rightarrow As^{+++}$	+0,3
Rame	$Cu - 2e \rightarrow Cu^{++}$	+0,33
Iodio	$2 I - 2e \rightarrow I_2$	+0,53
Mercurio	$Hg - e \rightarrow Hg^+$	+0,78
Argento	$Ag - e \rightarrow Ag^+$	+0,80
Palladio	$Pd - 2e \rightarrow Pd^{++}$	+0,98
Cloro	$2 Cl - 2e \rightarrow Cl_2$	+1,36
Oro	$Au - e \rightarrow Au^+$	+1,68
Fluoro	$2 F - 2e \rightarrow F_2$	+2,85

\* Con < e > si indica la carica elementare negativa o elettrone

**Figura 3.** Serie elettrochimica degli elementi: potenziali d'elettrodo di ossido-riduzione rispetto al potenziale d'elettrodo standard di idrogeno a 25°C e 760 mmHg [11]

La classifica dei metalli puri da anodico (attivo) a catodico (passivo) nell'acqua di mare vede il Mg, il Fe e lo Zn all'estremità attiva, il che è completamente concorde con la loro natura biodegradabile. In particolare il Mg mostra una maggiore tendenza alla corrosione, e quindi al biorisassorbimento, rispetto al Fe e allo Zn. In realtà nelle diverse applicazioni sono state

utilizzate le leghe piuttosto che i metalli puri e, in tal caso, la serie galvanica può subire qualche cambiamento.

## 2.4 La relazione Pilling-Bedworth

Un altro fattore che influisce molto sul comportamento corrosivo dei metalli è lo strato di ossido superficiale, il quale, se integro, fornisce una buona protezione dalla corrosione. La relazione Pilling-Bedworth ( $R_{PB}$ ), mostrata di seguito, viene quindi utilizzata per definire l'integrità del film di ossido superficiale, dove  $M$  è la massa molecolare,  $n$  è il numero di atomi di metallo per molecola di ossido,  $\rho$  è la densità e  $V$  è il volume.

$$R_{PB} = \frac{V_{oxide}}{V_{metal}} = \frac{M_{oxide} \cdot \rho_{metal}}{n \cdot M_{metal} \cdot \rho_{oxide}}$$

In base al valore  $R_{PB}$ , ciascun metallo può essere classificato in tre categorie [3]:

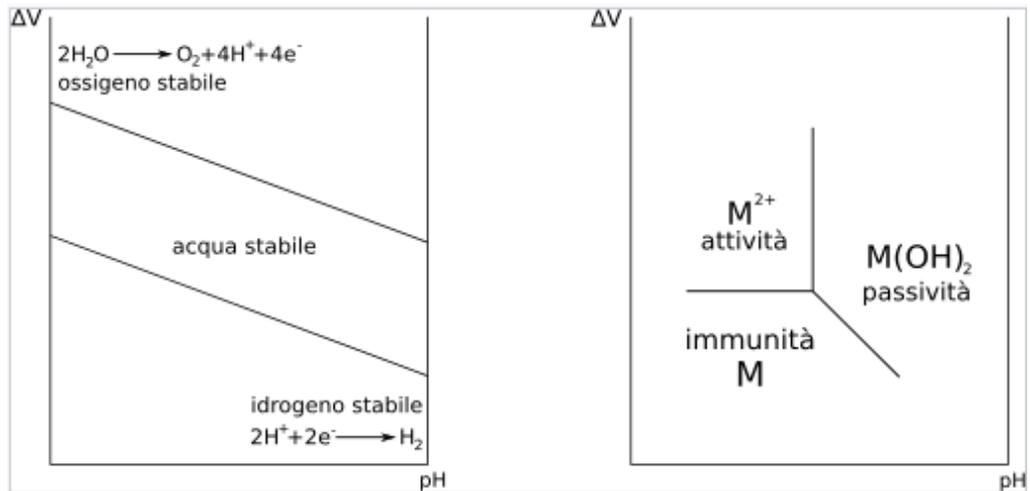
- $R_{PB} < 1$ : indica la presenza di un film di ossido non sufficiente a ricoprire la superficie del metallo, e quindi non sufficiente a proteggere quest'ultimo dalla corrosione, poiché sottoposto a sollecitazioni di trazione [12].
- $R_{PB} > 2$ : indica la rottura e quindi il distacco del film di ossido dalla superficie del metallo, a causa di tensioni di compressione che si originano durante la crescita, non garantendo una buona protezione superficiale.
- $1 < R_{PB} < 2$ : lo strato di ossido è compatto e fornisce una buona protezione dalla corrosione.



## 2.5 Il diagramma di Pourbaix

Il diagramma di Pourbaix è stato studiato per prevedere il comportamento a corrosione dei materiali metallici: l'asse verticale del diagramma riporta il potenziale d'elettrodo, mentre l'asse orizzontale riporta il pH. Il diagramma fornisce, quindi, al variare del pH, le condizioni di equilibrio per tutte le reazioni che si possono produrre sulla superficie metallica a contatto con la soluzione acquosa. Esso permette così di caratterizzare le condizioni di immunità a corrosione di un materiale e quelle invece in cui esso si può corrodere [14].

Inoltre, i diagrammi di Pourbaix permettono di precisare anche gli intervalli di pH e di potenziale in cui è possibile la formazione di ossidi, idrossidi, sali basici, ecc., e quelli in cui questa formazione è da escludersi. Questo è molto importante perché alla formazione di questi strati è in generale legata la possibilità di autoprotezione del metallo nei confronti del processo corrosivo (passivazione e passività). È comunque da sottolineare che l'efficacia protettiva degli strati dipende poi dalla uniformità della formazione stessa e dalla struttura e dalle proprietà elettrochimiche degli strati generati, circostanze queste non rappresentate né rappresentabili sui diagrammi; su di essi inoltre non è nemmeno possibile rappresentare l'azione nociva di certi anioni, e in particolare dei cloroioni, nel prevenire la formazione corretta degli strati protettivi [14].



**Figura 6.** [15]

A sinistra: le tre zone in un diagramma di Pourbaix delimitate dalle curve di equilibrio relative allo sviluppo di ossigeno con conseguente acidificazione in alto, e sviluppo di idrogeno con conseguente alcalinizzazione, in basso.  
A destra: zone del diagramma di Pourbaix indicanti grossolanamente il comportamento di un materiale metallico.

Le zone delimitate dalle curve di equilibrio rappresentano le condizioni del sistema elettrochimico, che possono essere:

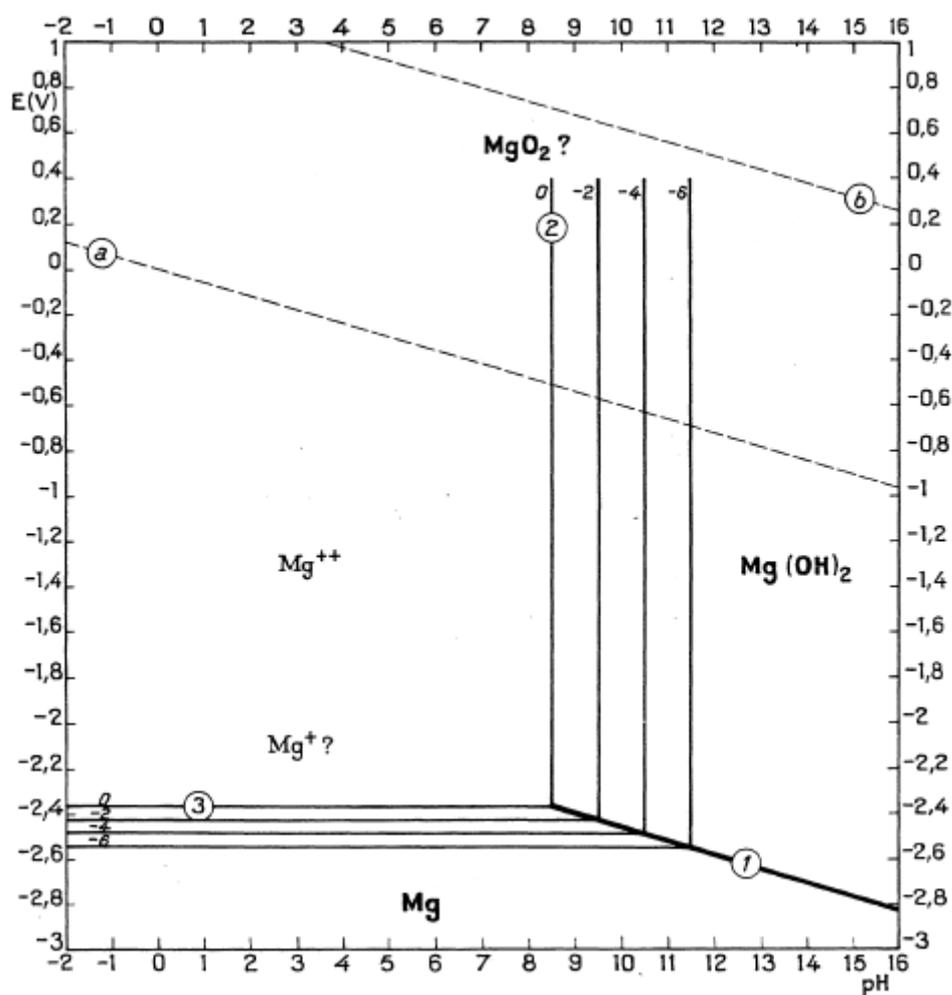
- Immunità: il materiale metallico non si corrode
- Corrosione o attività: il materiale metallico si corrode
- Passività: il materiale metallico è ricoperto da uno strato superficiale di ossidi o idrossidi in modo da proteggerlo dalla corrosione

Le curve di equilibrio relative allo sviluppo di idrogeno e alla riduzione dell'ossigeno dividono il diagramma di Pourbaix in tre zone:

- Zona inferiore, in cui l'acqua viene elettrolizzata a idrogeno
- Zona centrale, in cui l'acqua è stabile
- Zona superiore, in cui l'acqua viene elettrolizzata a ossigeno

Perché la corrosione avvenga bisogna trovarsi nella zona centrale, in cui l'acqua è stabile, mentre nelle altre due zone si ha la decomposizione dell'acqua anziché del materiale metallico.

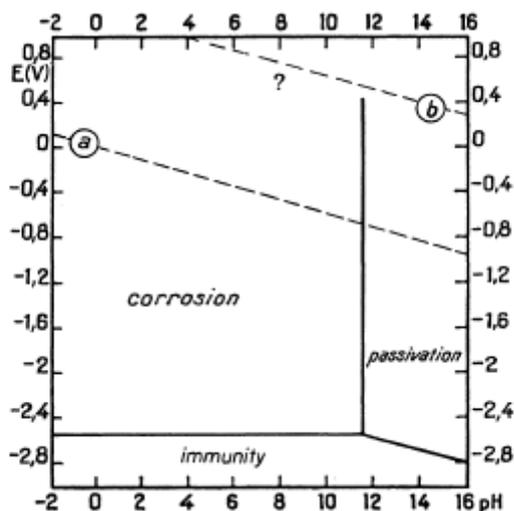
In Fig. 7 è rappresentato il diagramma di equilibrio potenziale-pH per il sistema magnesio-acqua a 25°C. Come è possibile osservare l'intero dominio di stabilità del magnesio è ben al di sotto di quello dell'acqua, facendo sì che il magnesio sia un potente riducente. A tutti i pH esso ha un'elevata affinità a reagire con l'acqua, che si riduce con l'evoluzione dell'idrogeno, dissolvendosi sotto forma di ioni  $Mg^+$  e  $Mg^{++}$  [16].



**Figura 7.** Diagramma di equilibrio potenziale – pH per il sistema magnesio – acqua a 25 °C. [16]

La Fig. 8 rappresenta le condizioni teoriche di corrosione, passivazione e immunità del magnesio: in presenza di soluzioni sufficientemente alcaline, il magnesio può ricoprirsi di uno strato di  $Mg(OH)_2$ , che può proteggere il metallo dalla corrosione.

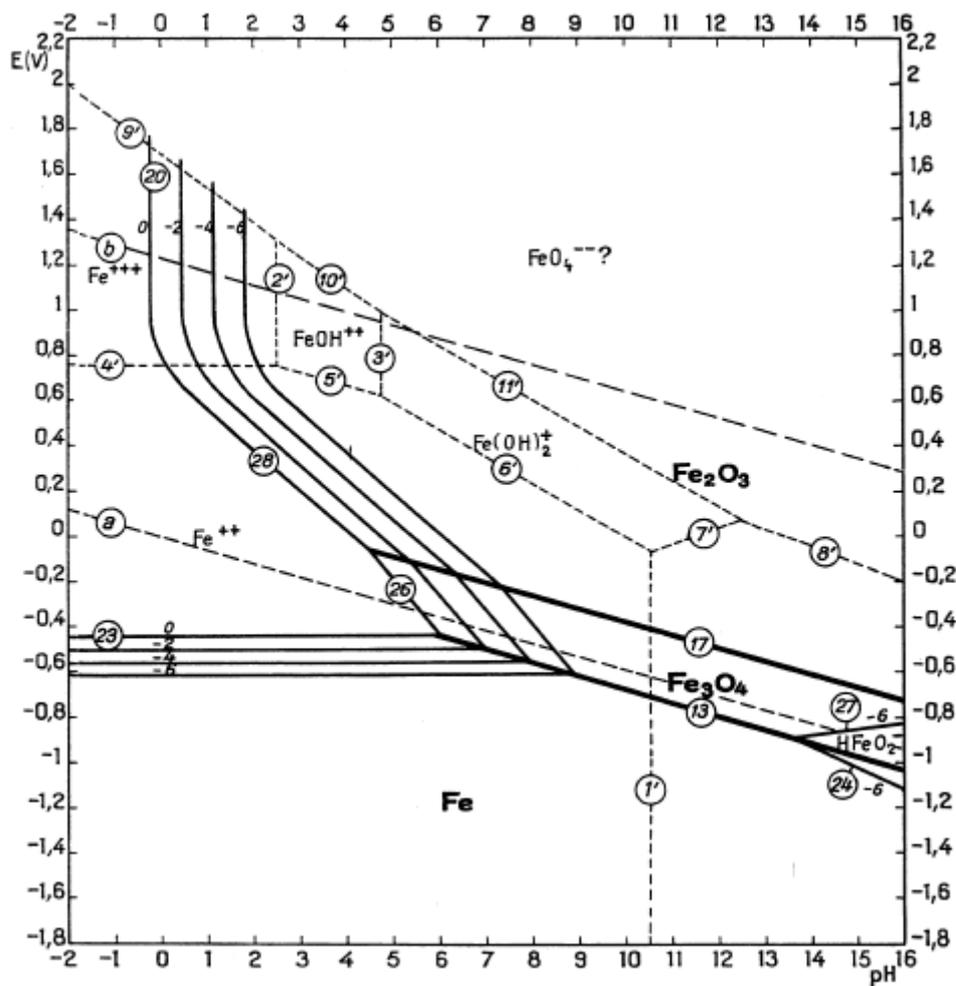
Generalmente esso sarà quindi corrosivo da soluzioni acide, neutre e leggermente alcaline con velocità che decresce all'aumentare del pH.



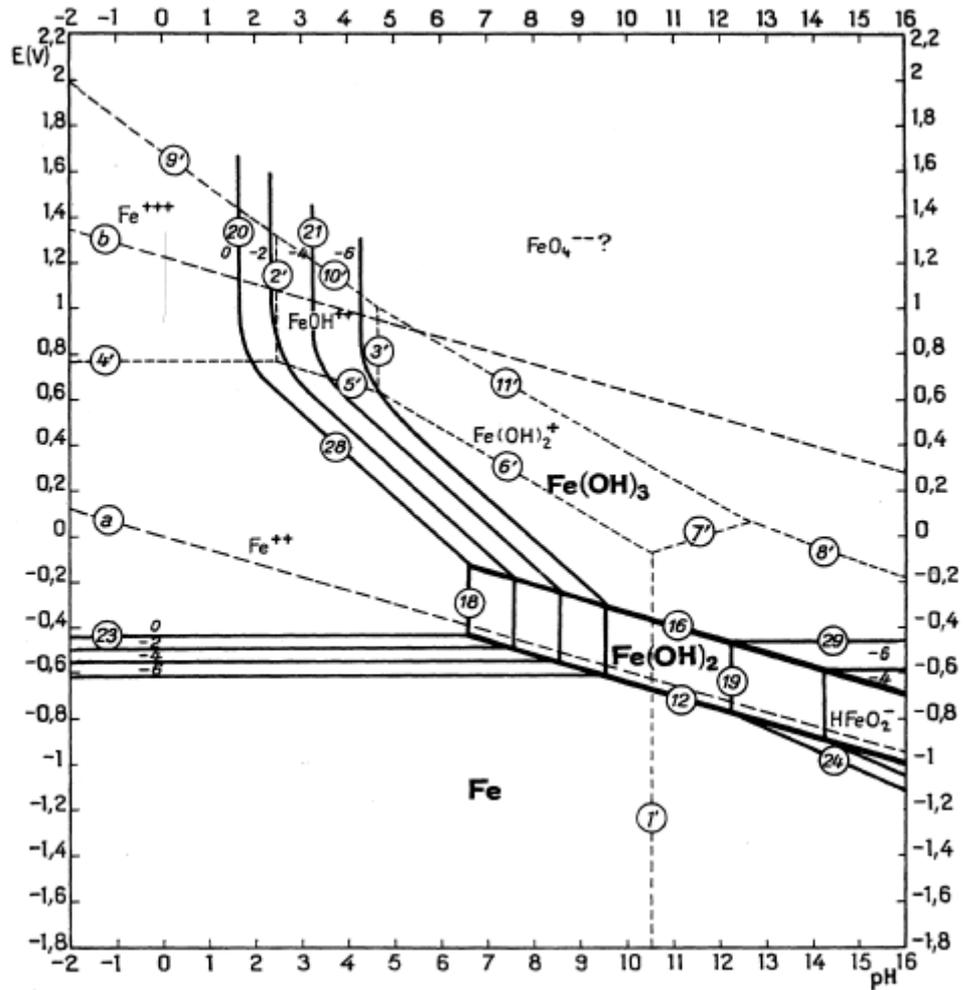
**Figura 8.** Condizioni teoriche di corrosione, passivazione e immunità del magnesio a 25 °C. [16]

La resistenza alla corrosione del magnesio, infatti, come quella di molte sue leghe, è strettamente connessa con la formazione di un film protettivo superficiale. Le condizioni per la formazione di questo film dipendono dalla natura della soluzione e dalla natura delle impurità che caratterizzano il metallo. In ogni caso, però, quando il pH della soluzione supera quello che corrisponde alla comparsa dell'idrossido  $Mg(OH)_2$ , l'effetto della natura della soluzione e delle impurità è annullato dalla predominanza della formazione di uno strato di idrossido protettivo.

Nelle Figg. 9 e 10 sono riportati i due diagrammi di equilibrio generale per il sistema ferro-acqua: in un diagramma sono state considerate come sostanze solide solo  $Fe$ ,  $Fe_3O_4$  e  $Fe_2O_3$ , mentre nell'altro  $Fe$ ,  $Fe(OH)_3$  e  $Fe(OH)_2$ .



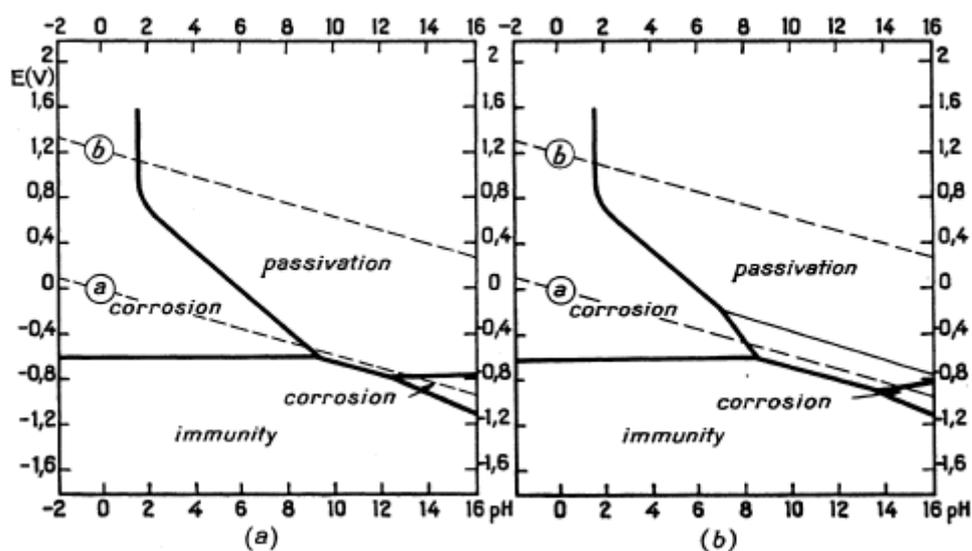
**Figura 9.** Diagramma di equilibrio potenziale – pH per il sistema ferro – acqua a 25 °C, considerando come sostanze solide solo  $Fe$ ,  $Fe_3O_4$  e  $Fe_2O_3$ . [16]



**Figura 10.** Diagramma di equilibrio potenziale – pH per il sistema ferro – acqua a 25 °C, considerando come sostanze solide solo  $Fe$ ,  $Fe(OH)_3$  e  $Fe(OH)_2$ . [16]

Dalla Fig. 9 sono stati poi ricavati i due diagrammi teorici di corrosione, immunità e passivazione del ferro, assumendo da un lato la passivazione del solo  $Fe_2O_3$  e dall'altro la passivazione anche di  $Fe_3O_4$ . Come è possibile osservare il ferro risulta essere maggiormente soggetto alla corrosione in presenza di pH acido, per poi cessare a pH compreso tra 10 e 13, quando il ferro si ricopre di uno strato di ossido. La passivazione sarà quindi relativamente difficile, o addirittura impossibile, a pH inferiori a 8, relativamente facile a pH superiori a 8 e molto facile a pH compresi tra 10 e 12.

A pH molto elevati, superiori a 13, le soluzioni prive di agenti ossidanti saranno corrosive, in quanto il potenziale d'elettrodo del ferro aumenta con la presenza di agenti ossidanti. L'aggiunta di tali composti quindi avrà l'effetto di passivare o meno perfettamente il metallo, o, d'altra parte, di aumentare la sua velocità di corrosione, a seconda che l'aumento del potenziale sia sufficiente o meno a portare il metallo nel dominio della passivazione.

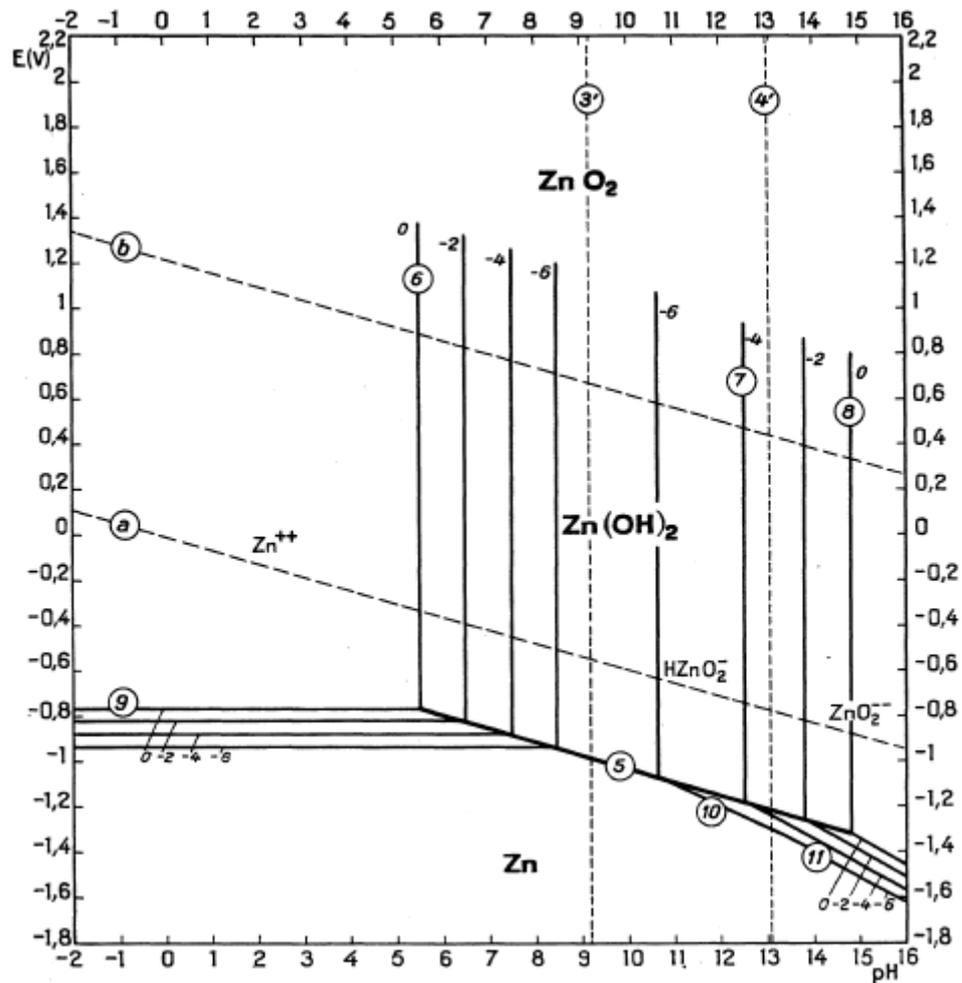


**Figura 11.** Condizioni teoriche di corrosione, passivazione e immunità del ferro a 25 °C assumendo in a) la passivazione del solo  $Fe_2O_3$  e in b) la passivazione anche di  $Fe_3O_4$ . [16]

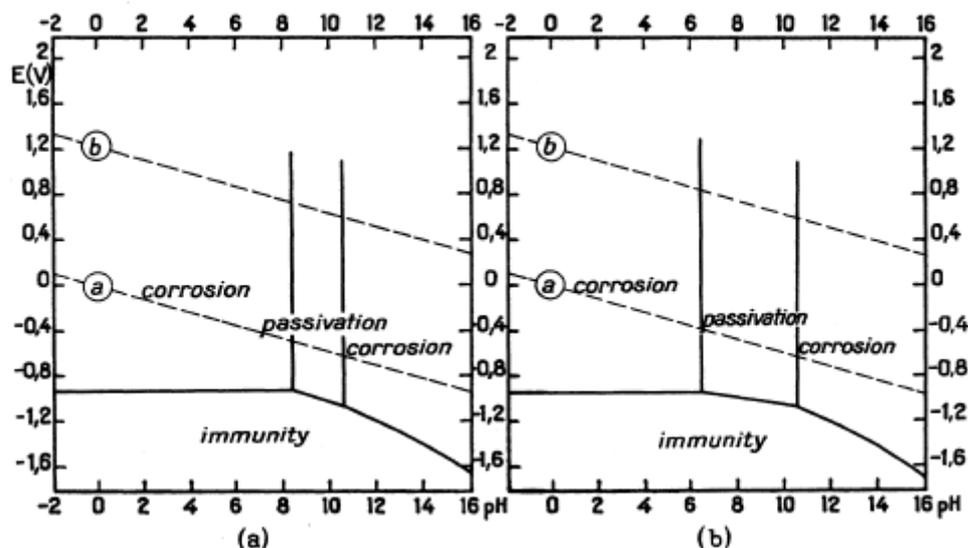
La Fig. 12 di seguito mostra, infine, le condizioni di equilibrio termodinamico del sistema zinco-acqua a 25°C. E' possibile osservare che il metallo in questione non ha un dominio di stabilità con l'acqua, esattamente come per il magnesio, la quale tende a ridursi con sviluppo di idrogeno in soluzioni acide, neutre o molto alcaline.

La Fig. 13, invece, rappresenta le condizioni teoriche di corrosione, immunità e passivazione dello zinco; la Fig. 2b riporta queste condizioni per lo zinco in presenza di soluzioni contenenti bicarbonato. In presenza di soluzioni moderatamente alcaline, di

pH compreso tra 8,5 e 10,5 circa, il metallo può ricoprirsi di uno strato di idrossido. La presenza di bicarbonato ha inoltre l'effetto di ampliare il dominio di passivazione, ottenendo infatti una passivazione aggiuntiva corrispondente a quella del carbonato di zinco  $ZnCO_3$ .



**Figura 12.** Diagramma di equilibrio potenziale – pH per il sistema zinco – acqua a 25 °C. [16]

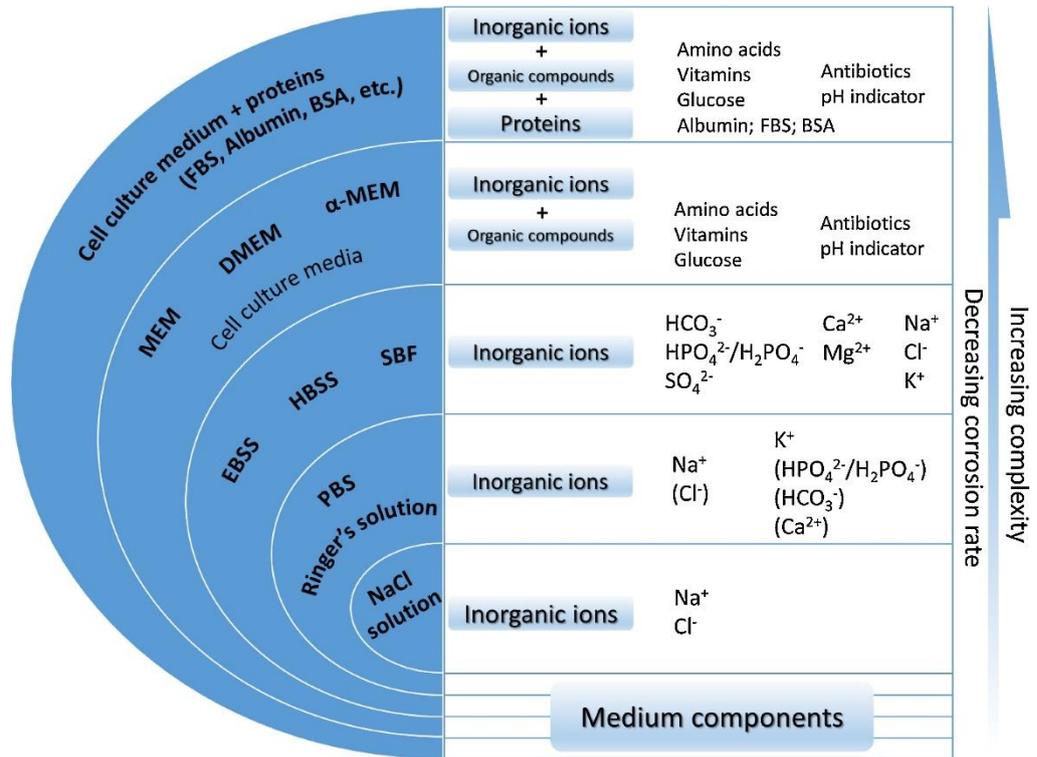


**Figura 13.** Condizioni teoriche di corrosione, passivazione e immunità dello zinco a 25 °C, considerando in a) soluzioni senza bicarbonato e in b) soluzioni con bicarbonato. [16]

## 2.6 Selezione del mezzo per i test di corrosione

La selezione di un mezzo corrosivo è una parte importante del test di corrosione. Inizialmente, è stata utilizzata una soluzione di NaCl allo 0,9 o 0,85% in peso come mezzo corrosivo, ma con l'approfondirsi della comprensione degli effetti dei comportamenti del fluido corporeo, sono stati utilizzati o progettati mezzi sempre più complessi. Va notato che non esiste un mezzo universale per tutti i metodi di prova di corrosione a causa della diversità delle condizioni di prova. Ad esempio, un mezzo di coltura cellulare con una miscela di proteine, considerato come fluido corporeo simulato più adatto, è un mezzo corrosivo appropriato per le misurazioni della perdita di peso in seguito alla corrosione del materiale. Contemporaneamente, però, non è adatto per le misurazioni dell'evoluzione dell'idrogeno a lungo termine, a causa dell'elevato

rischio microbico. Al contrario, la soluzione di NaCl non ha alcun rischio di tale contaminazione, ma è troppo semplice e troppo aggressiva per prevedere il comportamento a corrosione dei metalli in vivo. Pertanto è necessario farsi un'idea dei mezzi corrosivi comunemente usati e chiarire i domini della loro applicabilità [8].



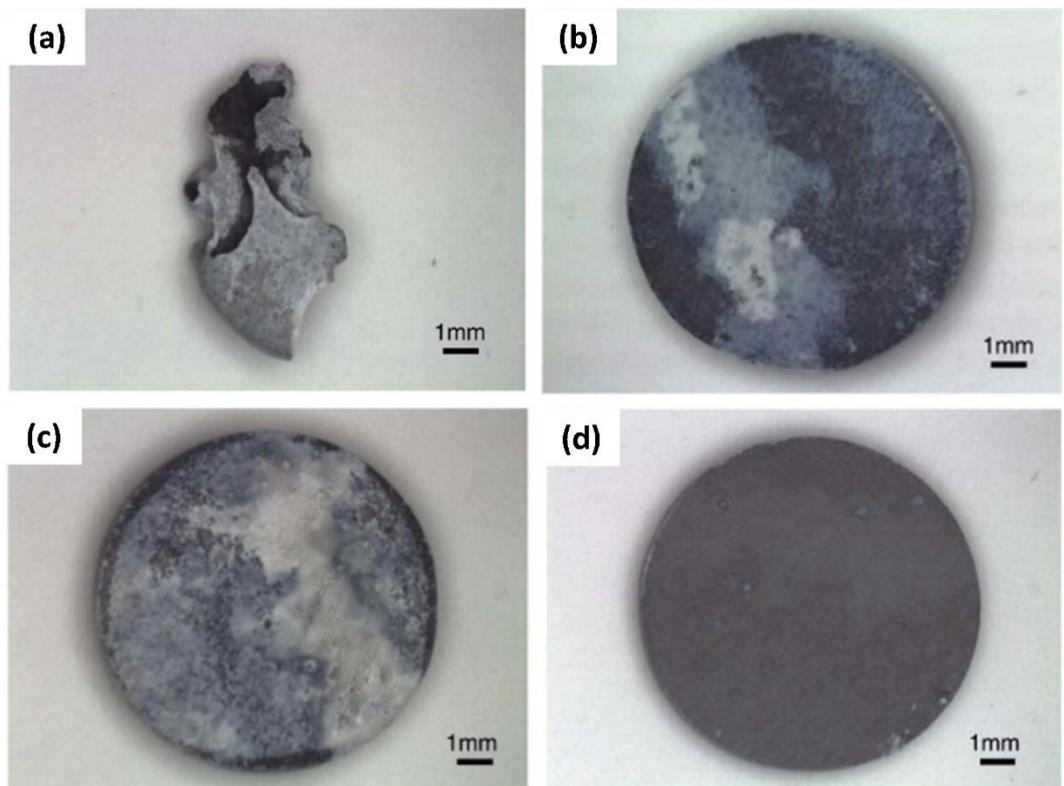
**Figura 14.** Mezzi corrosivi comunemente usati per testare metalli bioriassorbibili. Tipicamente, la velocità di corrosione del materiale diminuisce in funzione della crescente complessità del mezzo. Gli ioni tra parentesi possono essere occasionalmente aggiunti al mezzo corrispondente. [8]

La soluzione salina tamponata con fosfato (PBS), definita anche soluzione di Ringer, è una soluzione comunemente utilizzata nella ricerca biologica e contiene i seguenti Sali: NaCl, KCl,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  e  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . A differenza della soluzione di NaCl, la quale derivando

dall'acido forte HCl e dalla base forte NaOH vede pH pari a 7, la soluzione di Ringer ha pH che può variare tra 5,8 e 8. I fosfati nel PBS, inoltre, possono rallentare la velocità di corrosione a causa della formazione di uno strato di fosfato del metallo costituente l'impianto.

"Fluidi corporei simulati", invece, è un termine generale che si riferisce al mezzo contenente tutti i principali ioni inorganici che sono presenti nel siero umano e nel liquido interstiziale. Rappresentanti comuni sono il cosiddetto fluido corporeo simulato (SBF), la soluzione salina bilanciata di Hank (HBSS) e la soluzione salina bilanciata di Earle (EBSS). SBF, HBSS ed EBSS sono tipicamente costituiti da componenti inorganici simili, mentre la loro concentrazione è leggermente diversa. L'effetto individuale degli ioni inorganici che costituiscono fluidi corporei simulanti (come  $\text{Cl}^-$ , carbonato, fosfati, solfato e  $\text{Ca}^{2+}$ ) sulla velocità di corrosione è stato ampiamente esplorato. La presenza di carbonati e fosfati, per esempio, rallenta la velocità di corrosione del Mg, mentre l'influenza del solfato non è significativa.

In ultimo, sono stati progettati diversi terreni di coltura cellulare, definiti MEM, DMEM,  $\alpha$ -MEM, che includono non solo ioni inorganici ma anche componenti organici di piccole molecole. Nella ricerca sulla corrosione dei biomateriali metallici, i mezzi di coltura cellulare sono stati utilizzati come mezzo corrosivo a causa delle loro somiglianze con il fluido interstiziale [8].



**Figura 15.** Aspetto visivo dei dischi di Mg dopo 14 giorni di immersione nella soluzione NaCl (a), EBSS (b), MEM (c) e MEM + siero fetale bovino (d). [8]

### 3. Biocompatibilità

In passato la biocompatibilità interessava unicamente i dispositivi impiantabili destinati a rimanere all'interno del corpo umano per molto tempo. Coerentemente con questo approccio, la definizione di biocompatibilità è stata definita in funzione di tutta una serie di eventi che dovevano essere evitati: il rilascio di prodotti di corrosione e di degradazione, il rilascio di additivi e di contaminanti e la loro successiva attività biologica a livello locale o sistemico. I materiali sono stati quindi selezionati o sviluppati sulla base del fatto che sarebbero stati atossici, non immunogenici, non trombogenici, non cancerogeni, non irritanti, ecc: tale elenco di aggettivi negativi divenne la definizione di biocompatibilità.

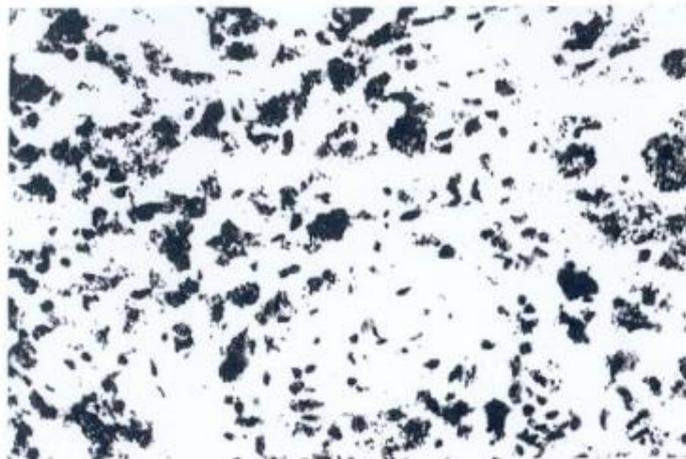
Tre fattori hanno portato alla rivalutazione di tale definizione: il primo era che la risposta di un individuo specifico a uno specifico materiale non dipendeva unicamente dalle caratteristiche proprie del materiale stesso, ma poteva variare in funzione del sito di impianto del dispositivo. In secondo luogo un numero sempre crescente di applicazioni richiedeva che il materiale interagisse con i tessuti. In terzo luogo alcune applicazioni richiedevano che il materiale si degradasse nel tempo.

Di conseguenza, la definizione di biocompatibilità è stata modificata nel 1987 come segue: capacità di un materiale di generare una risposta dell'ospite appropriata in una situazione specifica. Si tratta di una definizione piuttosto generale, che lascia sottintendere il fatto che per capire la biocompatibilità di uno specifico materiale bisogna innanzi tutto comprendere quale processo chimico, fisico, fisiologico o meccanico avviene, in specifiche condizioni, quando un dispositivo viene messo a contatto con i tessuti circostanti [17].

La domanda che ci si pone è: come e quando i sistemi biodegradabili non mostrano una biocompatibilità accettabile? In seguito all'applicazione di impianti biorisorbibili è possibile che si generino reazioni infiammatorie significative [17]. L'impiego cronico dei metalli e delle loro leghe determina il rilascio di ioni metallici nel siero e nelle urine fino a cinque volte i livelli fisiologici. La modularità degli impianti, inoltre, che permette l'adattamento della protesi

all'anatomia del paziente, è considerata uno dei fattori che contribuisce al loro rilascio. Le differenti parti di cui è costituita la protesi, infatti, definite appunto moduli, scorrendo le une sulle altre, sono causa di usura della protesi stessa accompagnata dal rilascio di ioni metallici. Questi ultimi si presentano sotto forma di particelle di usura che hanno la stessa composizione della lega di partenza, ma soprattutto sotto forma di ioni che si legano alle proteine organiche formando complessi che possono indurre reazioni infiammatorie [18]. I prodotti di degradazione o le caratteristiche chimiche transitorie dell'ambiente degradante, inoltre, possono andare a stimolare ulteriormente le cellule infiammatorie, tra cui i macrofagi e le cellule giganti [17]. Un recente lavoro sulle leghe di Zn ha infatti dimostrato che i macrofagi sono capaci di penetrare nello strato di corrosione e causare una risposta infiammatoria a lungo termine [3].

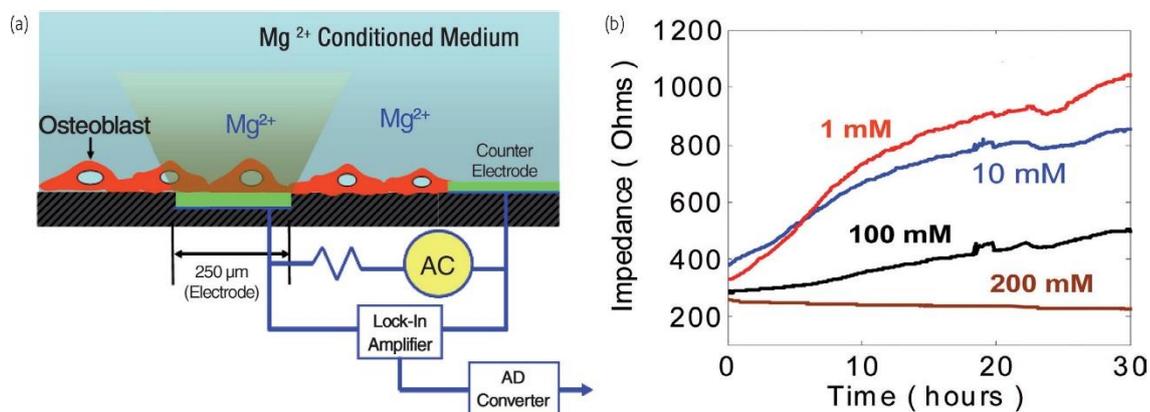
Per quanto riguarda la risposta biologica ai detriti metallici, essa può essere sia locale che sistemica e dipende sia dalla composizione chimica e dalla valenza dell'elemento, sia dalla velocità di degradazione dello stesso. Localmente è possibile che si generi una membrana ricca di cellule istiocitarie che, in funzione al numero di detriti fagocitati, presentano, alle colorazioni convenzionali di tipo ematossilina-eosina, colori nel citoplasma che variano dal rosa al grigio al nero, espressione morfologica della morte cellulare. A livello sistemico, invece, gli effetti biologici dei detriti metallici sono legati alla loro solubilità e al loro possibile accumulo nei diversi organi, oltre alla loro possibile risposta cancerogena [18].



**Figura 16.** Membrana poliprotetica ricca di detriti metallici fagocitati da cellule istiocitarie che presentano differente colore nel citoplasma variabile dal rosa al nero [18].

Uno studio recente ha valutato la citotossicità della lega Zn-Mg analizzando l'attività metabolica delle cellule dei fibroblasti dopo coltura cellulare per 24 e 72 ore in un mezzo di estrazione della lega in esame. Le cellule hanno mostrato una buona tolleranza al mezzo e le morfologie cellulari in tutti i gruppi erano normali e sane. Ciò indica che i prodotti di degradazione di Zn-Mg non hanno avuto un impatto significativo sulla crescita cellulare e sull'attività metabolica. Per queste ragioni la lega Zn-Mg potrebbe essere considerata non tossica e biocompatibile [19]. Un secondo studio ha riportato come il processo di biorisorbimento di un dispositivo in Fe abbia prodotto un'elevata quantità di ioni Fe sulla superficie in seguito a 52 settimane dall'impianto. Questi sono stati trasportati fino a circa 1 mm di distanza dalla superficie dell'impianto stesso, non causando né segni post operatori di tossicità locale o sistemica né alcuna anomalia clinica. Anche in questo caso il dispositivo avrebbe quindi mostrato un comportamento biocompatibile [20].

Una volta progettato un impianto metallico biodegradabile è necessario determinare in fase sperimentale se le cellule si attaccheranno alla superficie dell'impianto stesso, se si allontaneranno dal sito di impianto o se moriranno per apoptosi o necrosi. In caso di necrosi, la cellula perde l'integrità della membrana e muore rapidamente a causa della lisi cellulare. In caso di apoptosi, la cellula smette di crescere attivamente e attiva una rete genetica specifica per la morte cellulare controllata. In commercio sono disponibili test di apoptosi e necrosi, che si basano su metodi ingegneristici quali la risonanza plasmonica di superficie, la spettroscopia Raman, la litografia a impronta e il rilevamento dell'impedenza elettrodo-cella. In particolare, utilizzando quest'ultimo metodo, definito ECIS, è stata studiata la tossicità di un impianto biodegradabile in Mg dal punto di vista degli ioni rilasciati dallo stesso. Come mostrato nelle figure seguenti, all'aumentare della concentrazione di ioni Mg rilasciati dall'impianto l'impedenza diminuisce a causa della morte cellulare, dal momento che un minor numero di cellule sull'elettrodo ECIS riduce l'impedenza elettrica. È quindi possibile concludere che, nel caso di impianti in Mg e nelle sue leghe, all'aumentare degli ioni Mg rilasciati diminuisce la biocompatibilità dell'impianto stesso [21].



**Figura 17.** Sistema di rilevamento dell'impedenza della cella dell'elettrodo; (a) schema del principio ECIS per la reazione cellulare degli osteoblasti in un mezzo condizionato con Mg; (b) risposta di impedenza per diverse concentrazioni di Mg. [21]

## 4. I metalli biorisorbibili

### 4.1 Il Mg e le sue leghe

Il magnesio è un nutriente essenziale per l'uomo, gli animali e le piante. In generale la popolazione è esposta a composti di magnesio tramite l'inalazione dell'aria ambientale, l'ingestione di cibi e di bevande, quali l'acqua, e il contatto della pelle con prodotti contenenti composti di magnesio. La dose giornaliera raccomandata è di circa 300-500 mg, e un aumento eccessivo di magnesio all'interno del corpo umano (dosi superiori a 5 grammi al giorno) potrebbe sopprimere eventuali risposte infiammatorie in atto, per cui viene ridotto attraverso la secrezione dello stesso da parte del sistema renale. Contemporaneamente un livello troppo basso di magnesio aumenta il rischio di insorgenza di numerose malattie, quali le malattie coronariche.

Con numero atomico 12 e densità  $1.74 \text{ g/cm}^3$ , il magnesio è di colore bianco-argento, con un aspetto opaco a causa dello strato di ossido superficiale che si crea quando messo a contatto con l'aria. Ha due caratteristiche fondamentali: la struttura cristallina esagonale e il diametro atomico di 0.320 nm, il che lo rende particolarmente solubile con un gran numero di elementi che hanno diametro atomico simile. La sua struttura cristallina conferisce, invece, al magnesio una più elevata lavorabilità a temperature elevate, mentre intorno alla temperatura ambiente consente solo piccole deformazioni.

In quanto non nobile, il magnesio è reattivo e ha una scarsa resistenza alla corrosione. Questa scarsa resistenza alla corrosione diminuisce ulteriormente se viene messo a contatto con un ambiente acquoso e ricco di ioni cloruro, esattamente com'è l'ambiente biologico. Proprio questa elevata tendenza a

corrodersi in ambienti salini ha attirato l'interesse come possibile candidato alla realizzazione di impianti biorisorbibili.

Come riportato nella tabella seguente, però, la resistenza meccanica del Mg puro, se confrontata con l'acciaio INOX 316, è relativamente bassa non rendendolo adatto alla realizzazione di impianti protesici che devono sopportare un carico pesante [22].

<b>Materiale:</b>	Modulo di Young (rigidezza) $\left[ \frac{N}{mm^2} \right]$	Carico di rottura alla trazione $\left[ \frac{N}{mm^2} \right]$	Peso specifico $\left[ \frac{kg}{dm^3} \right]$
<b>Acciaio INOX 316</b>	196000	515	8
<b>Ferro</b>	200000	430	7,87
<b>Magnesio</b>	44000	170	1,74
<b>Zinco</b>	95000	100	6,85

**Tabella 1.** Confronto dei valori del modulo di Young E e del carico di rottura a trazione di Fe, Mg e Zn con l'acciaio chirurgico [23].

Una delle più grandi sfide del Mg puro è il controllo della qualità e quindi della presenza di impurità al suo interno. Per questo motivo potrebbe generarsi un degrado locale dato da processi di corrosione per vaiolatura. Questo fa sì che si generi una elevata quantità di idrogeno gassoso nella fase iniziale dell'impianto, che supera il livello di saturazione locale di idrogeno stesso nei tessuti e nel sangue. Si generano così cavità di gas e, se la quantità di idrogeno all'interno di queste cavità risulta essere eccessiva, la pressione al loro interno aumenta provocando disturbi meccanici al sito di impianto [4].

Anche se hanno mostrato un'elevata biocompatibilità e un'elevata capacità di biorisorbimento, gli impianti di magnesio

non hanno inizialmente raggiunto la commercializzazione, principalmente a causa della loro velocità elevata di degradazione e dell'impossibilità di controllare la stessa. L'interesse per il magnesio come metallo biorisorbibile, quindi, si è placato intorno agli anni 80', per poi riaccendersi negli anni 90'. In questi anni, infatti, sono state sviluppate nuove leghe a base di magnesio, dotate di una migliore resistenza alla corrosione e di migliori proprietà meccaniche in generale. La modifica sostanziale consiste nell'aggiunta del rivestimento attivo BIOlute, composto da poli-L-lattide (PLLA) biorisorbibile, caricata con il farmaco anti proliferativo sirolimus [22]. Un rivestimento passivo viene tipicamente utilizzato per sigillare la superficie della lega riducendo al minimo la sua interazione con il sangue e i tessuti circostanti. In questo modo è possibile minimizzare la trombogenicità, incoraggiando la biocompatibilità e la reendotelizzazione. La base polimerica del rivestimento attivo BIOlute, invece, è composta da poli-L-lattide: un polimero in grado di fornire un trasporto sicuro del farmaco attraverso il sistema vascolare e di garantire il suo rilascio controllato grazie alla sua lenta degradazione. Il farmaco immunodepressore Sirolimus agisce bloccando l'attivazione, la mobilità e la crescita dei linfociti T, riducendo in questo modo la probabilità di rigetto dell'impianto protesico [24].

Le leghe a base di magnesio sono in particolare costituite di elementi quali alluminio, calcio, manganese, zinco. In generale l'elemento in lega offre una maggiore resistenza a trazione, una maggiore resistenza a fatica e una maggiore stabilità alle elevate temperature, rispetto al magnesio preso singolarmente [22]. La resistenza a trazione del Mg puro, come visto, è di circa 170 MPa; con l'aggiunta di un adeguato elemento di lega essa può salire fino a 200-300 MPa [7]. Ci sono molte possibilità di composizione e di lavorazione della lega, ottenendo così microstrutture e caratteristiche fisico-meccaniche molto diverse tra loro [22]. Per quanto riguarda le leghe a base di Mg biodegradabili, gli elementi di lega devono essere ovviamente biocompatibili e a tal fine sono considerati adatti: Zn, Ca, Sr, Mn e gli elementi delle terre rare quali Nd, Y, Gd e Sc [7]. Di seguito sono riassunti alcuni degli

elementi di lega principalmente utilizzati con il magnesio e il loro effetto sulle proprietà meccaniche [25]:

Elementi in lega	Proprietà meccaniche	Tossicologia
Ag	Aumenta la resistenza alla trazione, la resistenza alla corrosione e ha un effetto antibatterico	Incerto
Ca	Aumenta la resistenza alla corrosione e l'affinamento del grano	Crea disturbo metabolico
Mn	Aumenta la resistenza alla corrosione	Crea disturbo neurologico
Sr	Migliora la massa ossea e riduce il tasso di fratture. Migliora la resistenza alla corrosione e l'affinamento del grano	Crea disturbo neurologico
Sn	Aumenta la resistenza alla compressione e la resistenza alla corrosione	Cancerogeno
Zn	Riduce lo sviluppo di gas H <sub>2</sub> durante la biocorrosione	Neuro-velenoso e ostacola lo sviluppo osseo

**Tabella 2.** Effetti degli elementi di lega nelle leghe di Mg biocompatibili. [25]

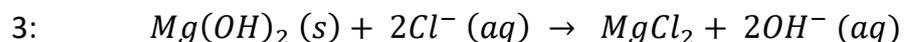
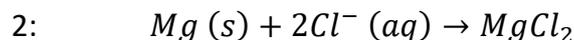
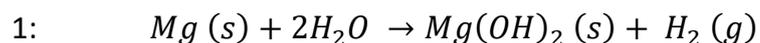
Inizialmente, è stata eseguita l'aggiunta degli elementi delle terre rare, realizzando così le leghe Mg-REE, per aumentare drasticamente la resistenza a fatica e alla corrosione del Mg, sia a temperature elevate che a temperatura ambiente. La sua resistenza a trazione e l'allungamento, in particolare, hanno raggiunto i valori di 275 MPa e 10% rispettivamente. Il sistema più avanzato nelle leghe Mg-REE è la lega MgYREZr, la quale risulta essere già in uso clinico.

Con il 6.2% in peso di solubilità dello Zn nel Mg, le leghe Mg-Zn raggiungono, invece, una resistenza a trazione massima di 216.8 MPa e un allungamento del 15%. Il degrado delle leghe Zn-Mg risulta essere di circa 24 mesi, superiore a quello delle leghe Mg-REE [4].

## 4.1.1 Comportamento a corrosione

In natura il magnesio si trova solo in combinazione con altri elementi, in quanto da solo risulta essere fortemente reattivo. Una volta estratto come elemento puro è generalmente rivestito da uno strato di ossido superficiale, il quale ne inibisce ulteriormente la reattività [22].

Il suo potenziale d'elettrodo, misurato in riferimento al potenziale standard dell'idrogeno, è -2.37 V, quindi fortemente negativo [21]. In ambiente salino fisiologico, il magnesio e le sue leghe si degradano attraverso il seguente processo elettrochimico:

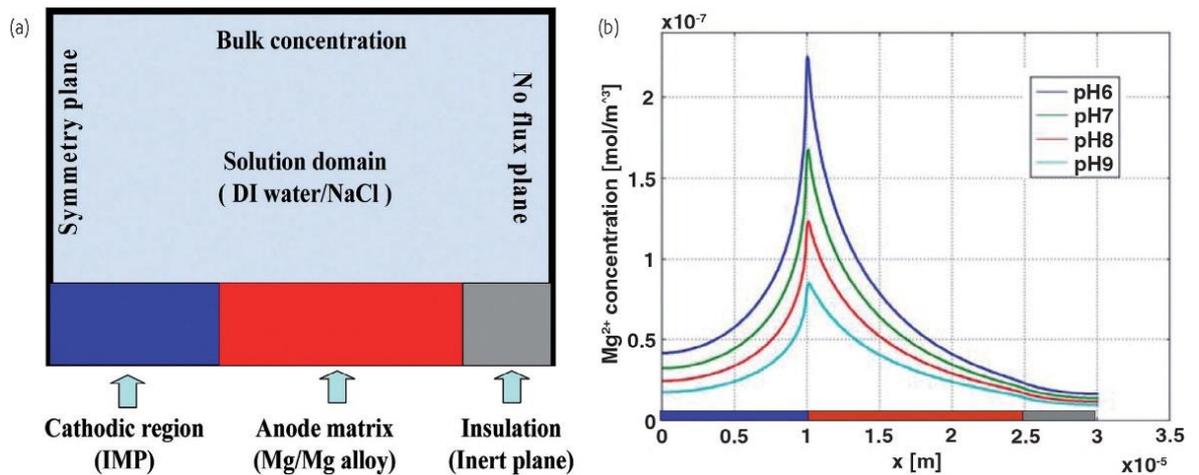


Nella prima reazione, sulla superficie del *Mg* si sviluppa un film di  $Mg(OH)_2$  che reagisce con l'acqua e si producono bolle di idrogeno. Il metallo puro può anche reagire direttamente con gli ioni cloruro per formare cloruro di magnesio (2).

L'idrossido di magnesio protegge il metallo dalla corrosione in acqua, ma quando la concentrazione di cloruro aumenta, anch'esso inizia a convertirsi in cloruro di magnesio

altamente solubile, favorendo così il processo di corrosione per vaiolatura (3)[26]. Il magnesio e le sue leghe sono inoltre fortemente soggetti a corrosione galvanica, a causa della presenza di un'elevata quantità di impurità al loro interno, quali ferro e rame [22]. In ultimo, il magnesio mostra un ulteriore insolito comportamento alla corrosione: esso, infatti, è caratterizzato da un effetto definito di differenza negativa (NDE) secondo il quale la velocità di evoluzione dell'idrogeno aumenta con l'aumentare della polarizzazione anodica del magnesio stesso, accompagnato dal distacco fisico di porzioni metalliche dal metallo anodico [21].

Uno dei fattori che influisce maggiormente sul comportamento corrosivo del magnesio e delle sue leghe risulta essere il pH della soluzione in cui l'impianto è immerso. Prendendo in esame il modello di corrosione mostrato nella figura seguente, il quale consiste in una particella intermetallica (IMP), un metallo anodico Mg e un isolamento, l'IMP svolge un ruolo di catodo nella corrosione micro-galvanica del Mg stesso. Nella realtà, questa situazione rappresenta una particella intermetallica incorporata in una grande matrice di Mg che può verificarsi a causa di impurità o elementi di lega nel materiale di base. Come mostrato nella figura, la concentrazione di ioni Mg aumenta bruscamente al confine tra la regione anodica e quella catodica quando il pH della soluzione diminuisce. Ciò dimostra che il Mg tende a corrodersi rapidamente e maggiormente in una soluzione acida rispetto a una soluzione neutra o alcalina [21].



**Figura 18.** Modello di simulazione COMSOL: (a) Geometria schematica e condizioni al contorno; (b) distribuzione spaziale della concentrazione di ioni  $Mg^{2+}$  con pH diverso. [21]

Indipendentemente dal pH della soluzione, come è stato possibile intuire, il potenziale di corrosione fortemente negativo del Mg fa sì che esso sia spesso sottoposto a corrosione microgalvanica. In presenza di una seconda fase, infatti, questa può fungere da barriera anodica quando presente in frazioni elevate con distribuzione continua, mentre in volumi bassi può agire da catodo galvanico per favorire la corrosione della matrice di Mg. Ovviamente in quest'ultimo caso si preferisce una minima differenza di potenziale tra la seconda fase e la matrice per ridurre l'effetto della corrosione microgalvanica [9].

Altri fattori che influiscono sul processo di corrosione sono:

- I tamponi sintetici di pH, estranei a qualsiasi fluido fisiologico, han dimostrato di avere un forte effetto sulla corrosione del Mg e delle sue leghe. Il tampone di pH sintetico risulta essere necessario nel mezzo di prova di corrosione, per imitare la forte capacità tampone dei fluidi corporei reali. Esso, però, non può stabilizzare il pH locale all'interfaccia elettrolita/metallo, provocando l'innalzamento del pH stesso in queste regioni a valori prossimi a 10. Ciò significa che il processo di corrosione all'interfaccia in vivo è molto diverso dal processo

all'interfaccia in vitro, in presenza di tamponi sintetici di pH: questa regione risulta però essere l'unica effettivamente importante per lo studio della corrosione stessa [8].

- La presenza di ioni inorganici, quali lo ione cloruro, accelera la reazione di corrosione abbattendo lo strato ossidativo protettivo superficiale.
- La presenza di proteine o altre molecole organiche può rallentare il processo corrosivo formando un film protettivo attorno al materiale. L'adsorbimento proteico, inoltre, risulta essere fortemente influenzato dalla temperatura.
- La velocità del processo di corrosione risulta essere proporzionale all'applicazione di carichi sul materiale: se infatti l'impianto è esposto a differenti tipi di sollecitazioni, in particolare quelle di flessione e di torsione, può essere soggetto a un processo corrosivo anche fino a 10 volte superiore [22].

Una delle conseguenze peggiori che la corrosione da parte del magnesio e delle sue leghe porta è quella di produrre circa 1ml di H<sub>2</sub> ogni 1mg di Mg che viene corrosa. L'idrogeno gassoso, però, non può essere disperso in atmosfera, può essere intrappolato in sacche di gas vicino all'impianto, provocando un effetto tossico sui tessuti circostanti ritardando la guarigione e/o portando alla necrosi dei tessuti stessi[21].

Sebbene sia stato applicato di recente uno standard ASTM [71] per fornire linee guida per i test di corrosione dei materiali metallici biodegradabili, non esiste ancora un protocollo del tutto efficiente. I test in vitro sono semplici e permettono di studiare la degradazione del materiale. Tuttavia, la degradazione del magnesio, in particolare, risulta essere più veloce in vitro, piuttosto che in vivo, e i risultati ottenuti in vitro non sono direttamente applicabili in vivo, anche per la presenza, come illustrato sopra, di un ambiente differente da quello fisiologico.

La selezione del mezzo corrosivo è una parte importante del test di corrosione. Considerando le principali applicazioni del Mg, in ambito cardiovascolare per la realizzazione di stent e in ambito ortopedico per la fissazione ossea, gli ambienti rappresentativi sono il siero/plasma e il fluido interstiziale. La soluzione di Ringer PBS (soluzione salina tamponata con fosfato), SBF (fluidi corporei simulati) e HBSS (soluzione salina bilanciata di Hank) sono gli ambienti rappresentativi più utilizzati [8].

## 4.1.2 Tecniche per ridurre la velocità di riassorbimento

In quanto metallo biorassorbibile con proprietà meccaniche vicine a quelle dell'osso, il magnesio ha un grande potenziale per essere utilizzato come materiale per impianti biorassorbibili destinati ad applicazioni cliniche. Tuttavia, come visto, è necessario ridurre il suo tasso di degradazione in vivo [27].

Il miglioramento della resistenza a corrosione del magnesio potrebbe essere ottenuto, oltre grazie all'utilizzo di elementi in lega come sopra riportato, anche grazie ad un trattamento superficiale. Quest'ultimo è di particolare interesse per gli impianti degradabili perché il tasso di corrosione è destinato a essere basso nella fase iniziale, a causa dello strato superficiale modificato, e poi ritorna al valore normale quando lo strato si corrode. Un tale modello di degradazione è desiderabile, poiché la perdita di resistenza dell'impianto rispecchierebbe l'aumento della forza dei tessuti in via di guarigione [28]. Se la superficie è trattata con metodi chimici o elettrochimici si parla di modifica superficiale chimica, la quale ha come obiettivo

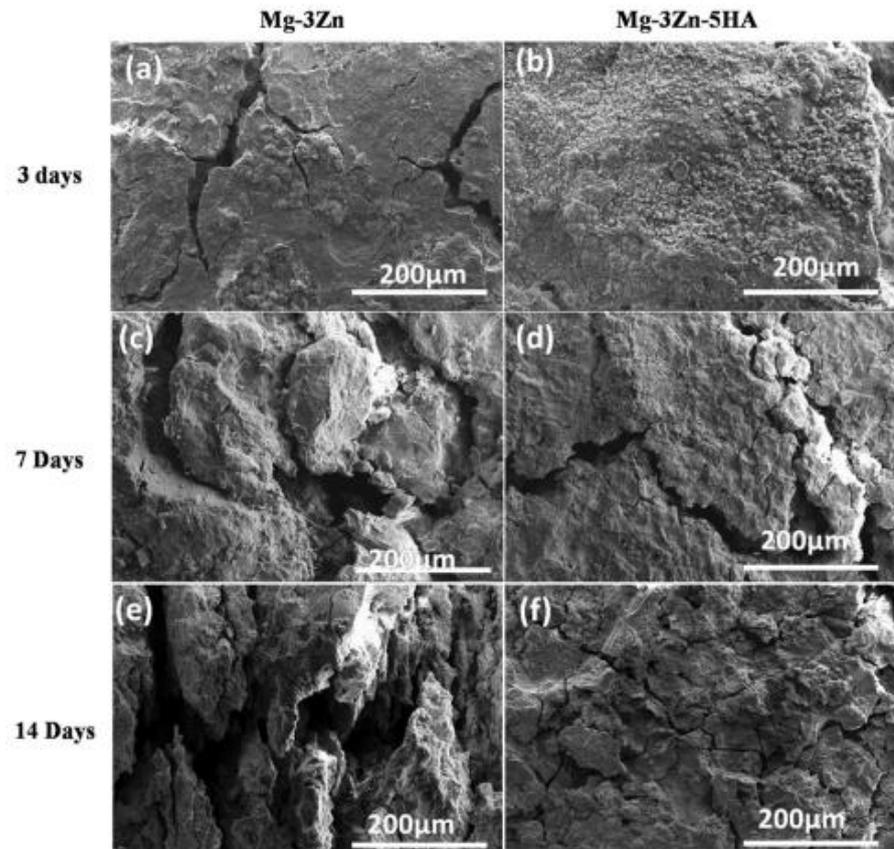
quello di rimuovere lo strato di ossido nativo per sostituirlo con un altro film più resistente, che si forma facilmente a causa dell'elevata reattività del substrato di magnesio. Se invece non si realizzano legami chimici tra la superficie esterna di rivestimento e il substrato si parla di modifica superficiale fisica. I rivestimenti fisici indurrebbero la modifica della struttura del substrato attraverso l'introduzione di tecniche di lavorazione fisica o l'adesione di nuove fasi, quali composti inorganici e polimeri, provocando l'aumento della resistenza a corrosione del substrato in magnesio [27].

Tra le modifiche superficiali di tipo chimico è possibile trovare [27]:

- Il metodo "acid etching", il cui obiettivo è quello di rimuovere l'ossido poroso nativo per andare a realizzare un nuovo rivestimento particolarmente compatto, in modo da minimizzare il comportamento a corrosione locale.
- Il trattamento alcalino, con il quale viene depositato sulla superficie del substrato uno strato passivante in seguito alla sua immersione in soluzioni alcaline. Lo spessore del film realizzato è intorno ai nm con una rugosità variabile a seconda del sito superficiale che si vuole più o meno far corrodere.
- Il trattamento al fluoro, con cui il film di ossido originale viene sostituito con uno strato più omogeneo di fluoruro di magnesio ( $MgF_2$ ) con una maggiore resistenza alla corrosione. I vantaggi del nuovo strato sono la sua elevata densità, la minore solubilità in acqua e il rilascio di ioni fluoro, altamente biocompatibili, nell'organismo.
- L'impianto ionico, è una delle tecniche più efficaci per la realizzazione di film protettivi altamente aderenti tramite miscelazione ionica. I rivestimenti così realizzati possono migliorare molto la resistenza alla degradazione delle leghe metalliche. Tuttavia, gli elementi devono essere selezionati con cautela per evitare una potenziale tossicità.

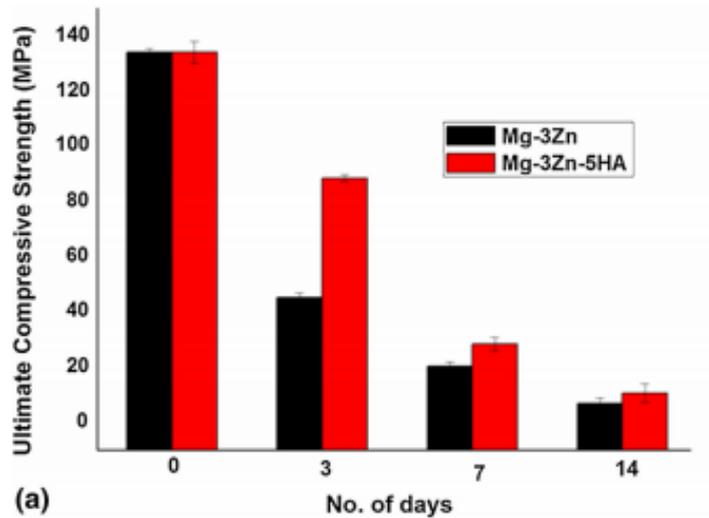
Per quanto riguarda, invece, le modifiche superficiali di tipo fisico, tra i rivestimenti che hanno mostrato i migliori risultati, sia in termini di biocompatibilità sia in termini di resistenza alla corrosione, si trovano quelli in apatite. Quest'ultima risulta essere infatti fortemente biocompatibile e aumenta notevolmente la crescita ossea della frattura a causa della sua eccellente capacità osteoinduttiva. Mentre a pH acido, quale quello infiammatorio, prossimo a 4-5, l'apatite risulta essere solubile, a pH fisiologico essa migliora la resistenza alla degradazione degli impianti a causa della sua bassa solubilità e della sua elevata stabilità termica [27]. Importante membro della famiglia dell'apatite, l'idrossiapatite (HA) mostra somiglianze chimiche e strutturali con i minerali delle ossa e dei denti. A causa della sua bassa resistenza e alta fragilità, l'HA costituisce uno dei rivestimenti bioattivi più effettuati sui substrati metallici. Sono stati consolidati diversi metodi per realizzare rivestimenti di HA, come il processo sol-gel, il processo sputtering o la deposizione fisica in fase di vapore PVD, ma, a causa del basso punto di fusione del Mg, il metodo più corretto risulta essere quello chimico o elettrochimico [28].

La figura seguente presenta le morfologie del degrado di due campioni, uno dotato di rivestimento in idrossiapatite (b,d,f) e uno lasciato nudo (a,c,e), dopo essere immersi in SBF e puliti con ossido cromico per rimuovere i prodotti di corrosione e rivelare le superficie danneggiate. È possibile osservare cricche sulla superficie, così come all'interno, le quali a loro volta portano a una grave corrosione per vaiolatura. L'aggiunta delle particelle di HA ha contribuito a ridurre il tasso di degradazione, in particolar modo a causa del fatto che il film protettivo superficiale ha ostacolato il progredire della corrosione [29].



**Figura 19.** Immagini SEM di superfici di campioni compositi Mg-3Zn (a, c, e) e Mg-3Zn-5HA (b, d, f) immersi in SBF per tempi diversi periodi (3, 7 e 14 giorni) [29]

Il rivestimento di HA, oltre a ridurre il tasso di corrosione, sembra avere anche il vantaggio di conferire all'impianto una migliore integrità meccanica in seguito alla sua applicazione in vivo. Il grafico seguente è stato ottenuto nuovamente confrontando due impianti, uno trattato superficialmente con HA e l'altro lasciato nudo, immersi in SBF. Come è possibile osservare entrambi gli impianti hanno inizialmente la stessa resistenza a compressione, la quale diminuisce per l'impianto senza trattamento solo dopo tre giorni di immersione. Tuttavia, dopo 14 giorni di immersione, la resistenza a compressione scende del 94% e del 92% per l'impianto senza rivestimento e per quello con trattamento superficiale di HA rispettivamente [29].



**Figura 20.** Resistenza alla compressione dei compositi Mg-3Zn e Mg-3Zn-5HA prima e dopo l'immersione per 3, 7 e 14 giorni. [29]

Il rivestimento di HA puro, quindi, soffre di un tasso di dissoluzione relativamente alto nell'ambiente biologico, il che è sfavorevole per la stabilità a lungo termine dell'impianto. Recentemente, quindi, molti ricercatori si sono concentrati sull'applicazione dell'idrossiapatite drogata con fluoro (FHA) come rivestimento bioattivo di substrati metallici in Mg per garantire stabilità a lungo termine. In confronto al rivestimento di sola idrossiapatite, il rivestimento FHA potrebbe fornire una significativa resistenza alla dissoluzione, un migliore adsorbimento delle proteine e una migliore adesione cellulare in generale [28].

## 4.2 Il Fe e le sue leghe

Il ferro è un nutriente essenziale con una biodisponibilità illimitata. Quando è presente in quantità eccessiva, il ferro rappresenta una minaccia per cellule e tessuti, per cui l'omeostasi del ferro deve essere altamente controllata. La tossicità del ferro si basa in gran parte sulla sua capacità di catalizzare la generazione di radicali, che attaccano e danneggiano le macromolecole cellulari e promuovono la morte cellulare e il danno tissutale. Ciò è chiaramente illustrato nelle malattie da sovraccarico di ferro, quali l'emocromatosi ereditaria o il cancro epatocellulare [30].

A causa della sua duttilità, superiore a quella per esempio del magnesio, risulta essere un buon concorrente alla realizzazione di impianti bioriassorbibili e, in particolare, per le applicazioni di stent biodegradabili [31]. Gli stent in ferro biocorrodibili, infatti, hanno il potenziale per superare i limiti posti da stent in polimero e in lega di Mg, quali l'infiammazione cronica e il riassorbimento prematuro, risultando così di maggiore sicurezza ed efficienza [32].

Nonostante il degrado del Fe e delle sue leghe sia biocompatibile, è stato riscontrato che causano ritardi nel trasporto di ossigeno necessario per la continua degradazione del materiale. Il tasso di degrado del Fe quindi è considerevolmente più lento del tasso di guarigione dei tessuti. Si stanno per cui sviluppando leghe a base di Fe che abbiano la capacità di accelerare il tasso di bioriassorbimento, mantenendone però la biocompatibilità [4]. La velocità di corrosione del Fe può ancora essere leggermente innalzata utilizzando scaffold porosi grazie alla loro allargata superficie all'interfaccia con il mondo biologico [33].

Per innalzare la velocità di degradazione del Fe puro è possibile anche aggiungere in lega il manganese; è stato infatti osservato che la velocità di corrosione nelle leghe è circa 520  $\mu\text{m}/\text{anno}$ , circa il doppio di quella del ferro puro [34]. Tuttavia il manganese

presenta un elevato potenziale citotossico, in particolare inibisce l'attività metabolica dei fibroblasti 3T3; se il manganese è presente in lega con una concentrazione di circa 6 mg/ml il suo effetto inibitore è di circa il 50%, se è presente con una concentrazione superiore o pari a circa 16 mg/ml il suo effetto inibitore è di circa il 100%. È possibile quindi concludere che affinché la lega sia biodegradabile e biocompatibile è necessario controllare strettamente la concentrazione di manganese presente in lega [31].

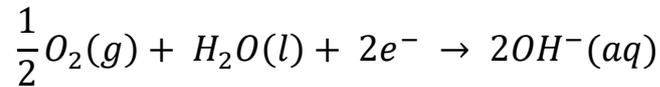
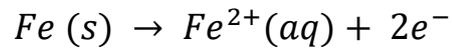
## 4.2.1 Comportamento a corrosione

Il potenziale d'elettrodo del ferro misurato rispetto al potenziale standard dell'idrogeno è -0.44 V, notevolmente superiore a quello del Mg. Di conseguenza, mostra un basso tasso di degradazione che comporta la riduzione catodica dell'ossigeno senza evoluzione dell'idrogeno gassoso  $H_2$  [9].

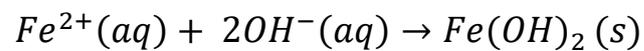
Elementi:	Potenziale normale (V):
$O_2$	+ 0,4
$H_2$	0
$Fe^{2+}$	- 0,44
$Zn^{2+}$	- 0,76
$Mg^{2+}$	- 2,37

**Tabella 3.** Valori di potenziale d'elettrodo di  $O_2$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  e  $Mg^{2+}$  in funzione dell'elettrodo di riferimento dell'idrogeno.

Le equazioni che governano il processo corrosivo del ferro sono le seguenti:



Gli ioni ferrosi  $Fe^{2+}$  quando vengono a contatto con gli ioni  $OH^{-}$  formano un composto solido, l'idrossido ferroso:



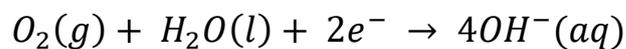
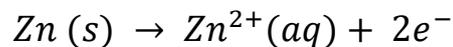
L'idrossido ferroso, in presenza di ossigeno e acqua, si idrata trasformandosi in ruggine ( $Fe_2O_3 \cdot H_2O$ ).

A differenza delle leghe a base di magnesio, per le leghe a base di ferro biodegradabili non è stato fatto ancora molto lavoro comparativo sull'influenza delle condizioni del mezzo corrosivo sul processo di degradazione stesso. È stato comunque riscontrato che il comportamento a corrosione del ferro non sembra essere suscettibile al cambiamento delle composizioni medie delle soluzioni in vitro utilizzate, tanto quanto il magnesio: il tasso di corrosione del ferro puro, per esempio, in HBSS è  $0.138 \pm 0.011$  mm/anno, simile a quello che si ottiene in SBF o in soluzione di NaCl. Questa similarità può essere spiegata dalla rapida formazione di ossido di ferro che si viene a generare sulla sua superficie con pH basso (<3) [8].

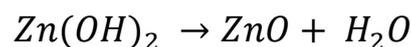
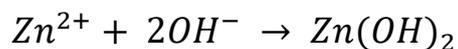
A causa del leggero aumento di pH locale durante la corrosione, nei siti catodici può avvenire la precipitazione di prodotti ricchi di Ca e P dal mezzo sulla superficie del materiale. I siti anodici, contemporaneamente, sono caratterizzati da un'acidificazione locale: ciò porta a un'elevata suscettibilità del materiale a base di ferro alla corrosione per vaiolatura [8].

## 4.3 Lo Zn e le sue leghe

Lo zinco è un elemento essenziale nella nutrizione umana ed è il secondo elemento metallico più abbondante nel corpo umano, svolgendo un ruolo cruciale nella proliferazione cellulare e nei sistemi immunitario e nervoso. Risulta essere biocompatibile e biodegradabile, diventando quindi argomento di ricerca negli ultimi anni. Esso ha un potenziale di corrosione pari a  $-0.76V$ , intermedio tra quello del magnesio ( $-2.37V$ ) e quello dello ferro ( $-0.44V$ ), considerato promettente per applicazioni biorisorbibili [5]. Anche in questo caso, quindi, il processo corrosivo dello zinco vedrà la riduzione catodica dell'ossigeno, ma senza evoluzione dell'idrogeno gassoso  $H_2$ , a differenza del magnesio. Le equazioni che caratterizzano il processo corrosivo dello zinco sono mostrate di seguito [35]:



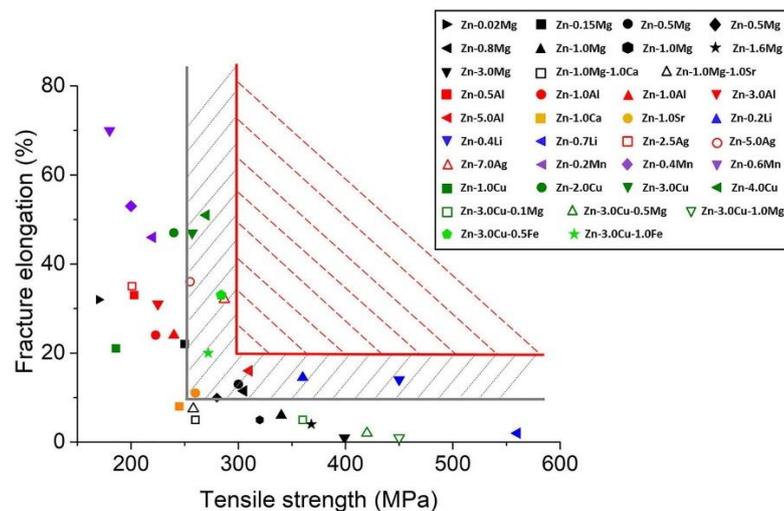
Gli ioni  $Zn^{2+}$  dal substrato possono reagire con gli ioni  $OH^{-}$  per formare  $Zn(OH)_2$ , parte del quale può essere poi disidratata per formare ossido di zinco:



Nonostante soddisfatti i requisiti di degradazione e di biocompatibilità, la principale preoccupazione dell'utilizzo dello Zn puro è la sua scarsa resistenza meccanica. La resistenza a trazione dello stesso è infatti di soli 20 MPa [33], molto al di sotto del valore di riferimento richiesto per un materiale di stent

vascolare (UTS di circa 300 MPa) [5]. È possibile ovviare almeno in parte a questo problema realizzando leghe a base di Zn e sottoponendo il materiale a trattamenti termomeccanici, in modo da migliorare le caratteristiche meccaniche [33]. È stato osservato, per esempio, che una lega SLM Zn-Mg possiede un modulo elastico e una resistenza allo snervamento significativamente aumentati rispetto alla controparte di zinco puro. È stato riscontrato, inoltre, che l'aggiunta dell'alluminio allo zinco riduce la rigidità, ma aumenta la sua resistenza allo snervamento. Tuttavia, l'aggiunta di alluminio limita le sue applicazioni in campo biomedico a causa della citotossicità di questo elemento. [36]

La figura sottostante riassume la resistenza a trazione e l'allungamento a frattura di diverse leghe a base di Zn:



**Figura 21.** Allungamento alla frattura rispetto alla resistenza alla trazione di leghe a base di Zn lavorate (la regione rossa hachured è dove i materiali desiderabili potrebbero essere posizionati, mentre le leghe situate nella regione grigia hachured sono materiali per stent dopo ulteriori sviluppi). [5]

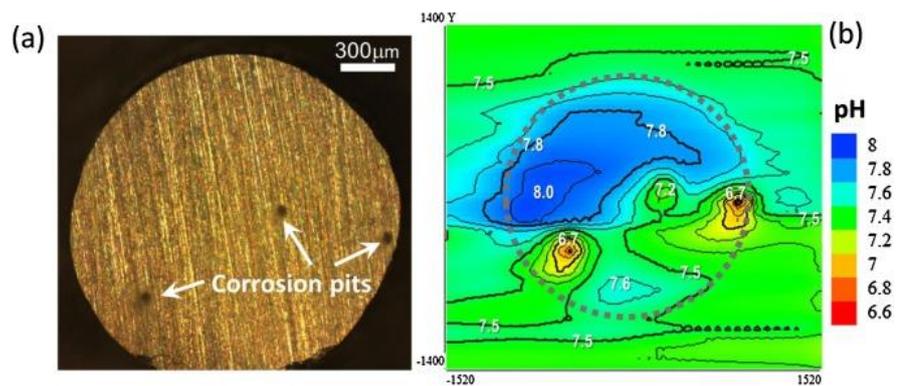
La regione rossa corrisponde ai materiali che soddisfano i requisiti richiesti di resistenza a trazione e allungamento a frattura: come si può vedere al momento non sono state scoperte leghe a base di Zn che soddisfano i requisiti richiesti per un materiale di stent biorisorbibile ideale. Si ritiene che alcune leghe situate nella zona grigia siano però promettenti potenziali candidati come materiali per stent biorisorbibili [5].

Per quanto riguarda le leghe Zn-Mg, che sono quelle oggi più studiate tra le leghe di Zn biodegradabili, (rappresentate con legende nere in figura) è possibile osservare un andamento parabolico secondo il quale all'aumentare della resistenza a trazione diminuisce l'allungamento a rottura. Questa tendenza è dovuta al fatto che la maggior parte degli elementi aggiunti allo Zn, tra cui Mg, Ca, Sr e Fe, formano intermetallici relativamente grossolani e a spigoli vivi che promuovono l'inizio di cricche durante la formatura a caldo o le prove di trazione. Ciò diminuisce quindi la duttilità dello Zn. Al contrario le leghe Zn-Ag vedono una relazione lineare tra l'allungamento a frattura e la resistenza a trazione. Questo è dovuto essenzialmente alla formazione di grani molto piccoli, di precipitati molto fini e uniformemente distribuiti e all'orientamento della trama favorevole allo scorrimento delle dislocazioni [5].

In ultimo, eccellenti proprietà meccaniche sono da attribuirsi alle leghe Zn-Li. Una delle principali preoccupazioni per quanto riguarda l'utilizzo dello zinco puro, è la sua bassa resistenza a trazione. Al fine di migliorare le sue proprietà meccaniche è possibile utilizzarlo in lega con altri elementi, tra cui in particolare lo zinco, a causa dell'elevata solubilità del litio in esso. Le leghe Zn-Li, infatti, hanno mostrato una resistenza a trazione di 360 MPa, contro i 100 MPa dello Zn puro, rendendole adatte alla realizzazione di dispositivi biomedicali portanti. Per quanto riguarda, infine, i tassi di corrosione, essi risultano in generale essere molto simili a quelli dello Zn puro, ma in particolare all'aumentare del contenuto di litio aumenta la resistenza alla corrosione [37].

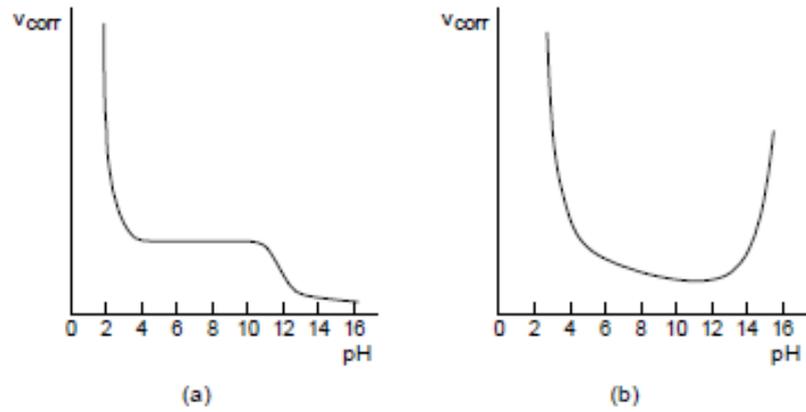
## 4.3.1 Comportamento a corrosione

Sono stati eseguiti differenti studi per confrontare il comportamento dello zinco in vari mezzi, tra cui: HBSS, SBF con tampone sintetico di pH, DMEM. È stato notato che il materiale è caratterizzato da un più elevato tasso di corrosione in presenza del tampone di pH, esattamente come riscontrato per il magnesio. Similmente al ferro e alle sue leghe, sebbene in misura minore, lo zinco è soggetto a corrosione per vaiolatura. Il pH locale, infatti, vicino alla superficie della lega, anche se contenuto, acidifica i pit di corrosione [8].

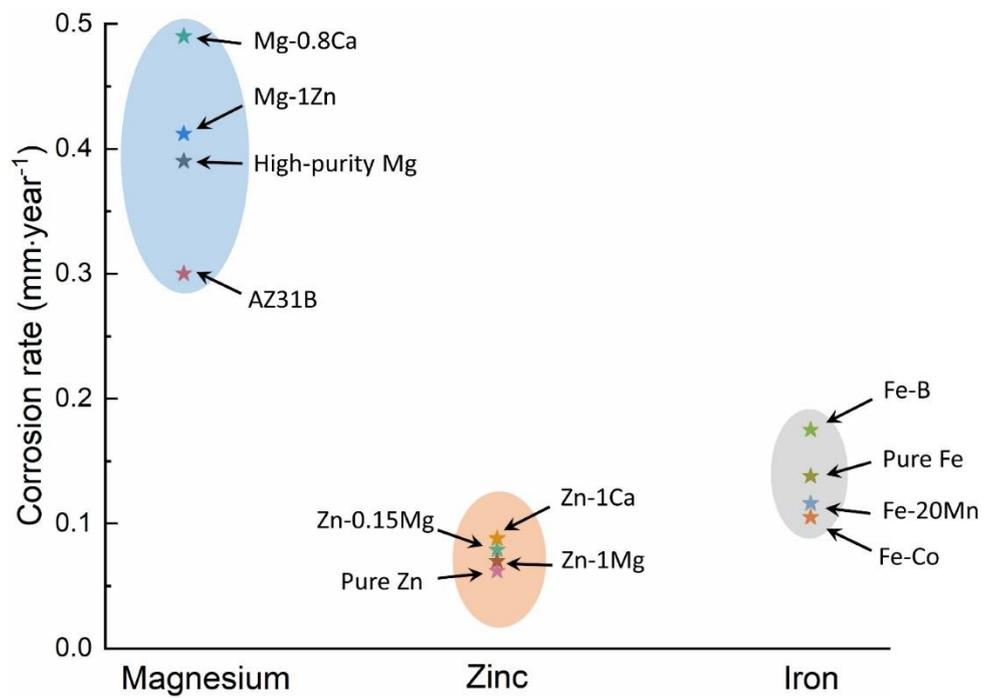


**Figura 22.** a) Aspetto visivo della lega Zn-4Mg dopo 4 ore di immersione in SBF; b) la corrispondente mappatura del pH che rivela una leggera acidificazione nella posizione dei pozzi di corrosione. [8]

Come visto, in metalli quali il ferro e il magnesio a pH alcalini, dove prevale la presenza di ioni  $OH^-$  in soluzione, la velocità di corrosione diminuisce per la formazione di uno strato di ossido superficiale protettivo. Per quanto riguarda lo zinco, invece, in quanto metallo anfotero come l'alluminio, in presenza di ioni  $OH^-$  forma specie complesse quali gli zincati, restando quindi in soluzione e non formando strati protettivi [38].



**Figura 23.** Dipendenza dal pH della velocità di corrosione: (a) ferro; (b) zinco. [38]



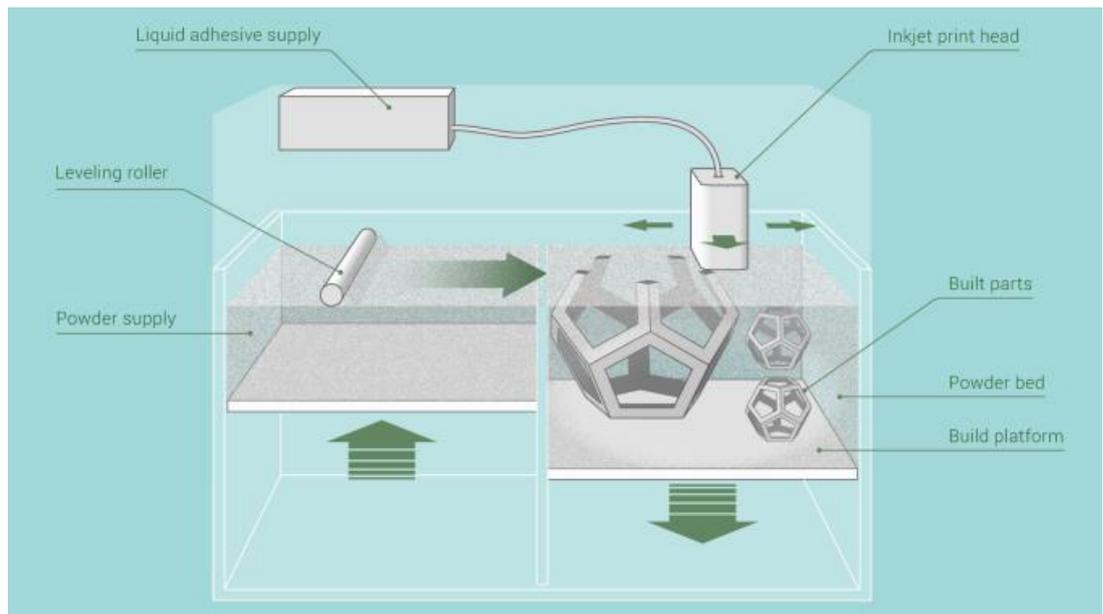
**Figura 24.** I tassi di degradazione rappresentativi di magnesio, zinco e ferro immersi in SBF (senza tampone pH sintetico) ottenuti mediante misurazione della perdita di peso. [8]

## 5. Produzione: Additive Manufacturing

L'additive manufacturing (AM), comunemente nota come stampa 3D, ha aperto nuove possibilità per una produzione migliorata e personalizzata di impianti medici complessi. In particolare attraverso la tecnologia di imaging clinico è possibile progettare impianti patient specific, i quali, seppur di più elevato costo rispetto a impianti tradizionali, risultano essere più efficaci sia dal punto di vista del processo di guarigione sia dal punto di vista dello sforzo che applicano al paziente [33]. L'AM di metalli non biodegradabili, quali il titanio e le leghe CoCr, risulta essere già consolidata e ha dato notevoli risultati in ambito clinico, mentre, per quanto riguarda i metalli biorassorbibili, tra cui leghe di magnesio, ferro e zinco, è ancora agli inizi [7].

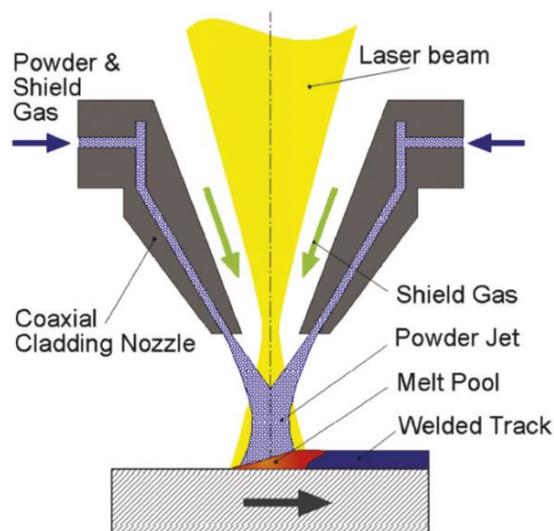
Fino ad oggi sono state consolidate tre tecniche AM per la realizzazione di scaffold metallici: getto di legante (BJ), deposizione diretta di energia (DED) e fusione a letto di polvere (PBF). DED e PBF sono considerate tecniche di stampa diretta, mentre BJ necessita di un trattamento post-AM, tipicamente un trattamento di sinterizzazione.

In particolare, il getto di legante, o binder jetting, è un processo di stampa 3D in cui nella prima fase viene distribuito un sottile strato di polvere (di circa 0.08 - 0.15 mm di spessore) su una piattaforma di costruzione in modo uniforme. Successivamente esso viene inumidito localmente, nei punti necessari alla realizzazione del componente, mediante un fluido (il legante) che incolla le particelle di polvere. Infine, la piattaforma di costruzione si abbassa di una misura pari allo spessore di uno strato e il processo inizia nuovamente. Il processo si ripete fino al completamento della stampa dell'ultimo strato del modello 3D, e, in ultimo, il componente realizzato viene fatto indurire all'interno di una camera riscaldata, conferendogli così la resistenza meccanica necessaria [39]. La figura seguente illustra una configurazione tipica di una macchina BJ.



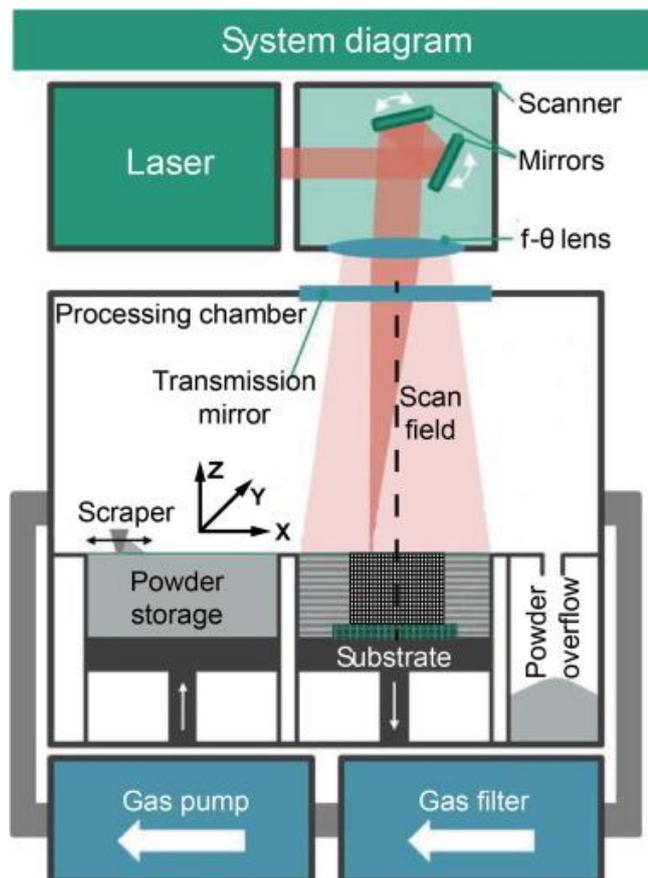
**Figura 25.** Schema della configurazione tipica della macchina BJ. [40]

I processi di deposizione diretta di energia, invece, creano strutture fondendo il materiale metallico, polvere o filo, tramite una fonte di calore concentrata (laser, fascio di elettroni o arco), mentre il materiale stesso viene depositato in un punto preciso [41]. La figura seguente illustra una configurazione tipica di una macchina DED.



**Figura 26.** Schema della configurazione tipica della macchina DED. [42]

Sebbene DED sia utilizzato per la produzione di parti ruvide di grandi dimensioni, il PBF è considerato il metodo più appropriato per la realizzazione di strutture porose complesse, tipiche degli impianti metallici biorisorbibili [36]. Quest'ultimo può essere ulteriormente suddiviso in due categorie: L-PBF, se utilizza come sorgente ad elevata densità di energia un fascio laser, oppure EB-PBF, se utilizza un fascio di elettroni. Tramite una di queste due fonti di energia si va a fondere selettivamente le polveri metalliche in base ai dati di un disegno CAD. Quando la fusione selettiva di uno strato è completata, la piattaforma di costruzione si abbassa a una distanza predeterminata, e lo strato successivo di polvere viene depositato sulla stessa pronto per la fusione. Il processo viene quindi ripetuto strato per strato fino a costruzione completata. La figura seguente illustra una configurazione tipica di una macchina L-PBF.



**Figura 27.** Schema della configurazione tipica della macchina L-PBF. [7]

In alcuni casi potrebbe essere richiesto un trattamento superficiale e/o termico aggiuntivo, compreso un trattamento di pressatura isostatica a caldo HIP, al fine di conferire le desiderate proprietà all'impianto [33]. Queste ultime dipendono anche dalla dimensione e dalla morfologia delle polveri metalliche, oltre che dalla dimensione del fascio; attualmente la dimensione dei fasci laser ed elettronici è rispettivamente 50-100 e 200-400  $\mu\text{m}$ , mentre la dimensione dei grani nei due casi è 20-50 e 50-100  $\mu\text{m}$ . Pertanto, la precisione di formatura di L-PBF è superiore a quella di EB-PBF. Il vuoto realizzato in EB-PBF, però, è migliore, il che permette di evitare maggiormente le impurità nel processo. Tuttavia, la massiccia evaporazione di Mg e Zn durante la fusione sotto un fascio ad alta energia rende EB-PBF incapace di processare questi metalli e le loro leghe [7].

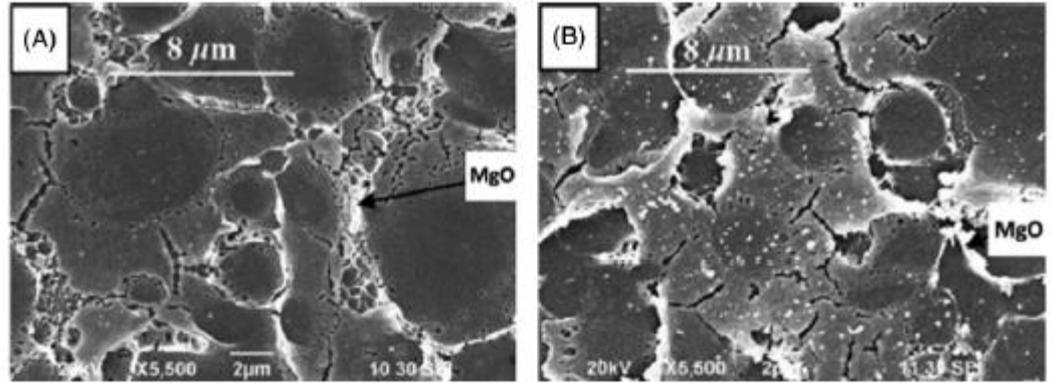
Dal punto di vista fisico, le polveri discrete vengono trasformate in strutture solide secondo una geometria progettata; difetti di formazione come discontinuità interne (pori e crepe) e distorsioni possono verificarsi in condizioni di lavorazione improprie. Per quanto riguarda gli aspetti chimici, la composizione chimica cambia dopo la lavorazione a causa di ossidazione, micro segregazione e perdita di combustione degli elementi della lega; la microstruttura è raffinata e mostra una crescita orientata grazie all'elevata velocità di raffreddamento e alla dissipazione direzionale del calore. Importante è anche la presenza e la dimensione dei pori che si realizzano sulla superficie dell'impianto; per quanto riguarda, per esempio, gli scaffold metallici destinati all'innesto osseo, essi devono presentare superficialmente pori di adeguata dimensione e forma per permettere la crescita di osso vascolarizzato al loro interno. Pertanto, è necessario un controllo preciso in fase di processo per ottenere un errore geometrico minimo e le proprietà attese [7].

Ad oggi tutti gli impianti metallici AM clinicamente testati sono stati realizzati con metalli non biodegradabili [7], quali le leghe a base di Ti, a base di CoCr, le leghe a memoria di forma NiTi e alcuni acciai inossidabili [33].

## 5.1 AM di metalli biorisorbibili a base di Mg

Esistono principalmente due problemi da affrontare nella lavorazione di polveri di Mg tramite tecnica PBF: l'elevata evaporazione e l'elevata reattività chimica del magnesio stesso e delle sue leghe. Come già affermato, non è possibile processare questo metallo tramite EB-PBF, a causa del fatto che i prodotti di evaporazione danneggiano la propagazione del fascio di elettroni nel vuoto. All'inizio del 2010, è stato affrontato uno studio [43] sulla fattibilità dell'L-PBF per il processamento di polveri di Mg. Un sistema L-PBF miniaturizzato dotato di un laser Nd:YAG (laser allo stato solido che sfrutta come mezzo laser attivo un cristallo di granato di ittrio e alluminio drogato con neodimio) è stato utilizzato per fondere selettivamente polvere di Mg in un'atmosfera di gas di protezione a pressione ambiente. È stata osservata una forte sinterizzazione delle polveri, ma anche un aumento del contenuto di ossigeno all'interno della camera a causa della forte evaporazione [7]. Questi risultati sono stati confermati da altri autori, sottolineando il fatto che l'utilizzo di un laser pulsato porta a una rugosità minore, ma a una porosità superficiale maggiore rispetto all'utilizzo di un laser in modalità di scansione continua. Questo risultato potrebbe essere associato a una maggiore evaporazione da parte del Mg e delle sue leghe se sottoposti a impulsi brevi, ma di elevata densità [33]. Un aumento della densità di energia del laser, inoltre, ha portato ad una diminuzione della velocità di raffreddamento, e quindi a un aumento della dimensione dei grani cristallini, con conseguente diminuzione delle proprietà meccaniche del materiale [7].

La figura seguente mostra l'elevata affinità del Mg per l'ossigeno anche in ambienti in cui la concentrazione di quest'ultimo risulta essere minima, esattamente come avviene nella camera di sinterizzazione; l'ossido di magnesio MgO si forma facilmente infatti lungo i bordi di grano dei campioni L-PBF [33]:

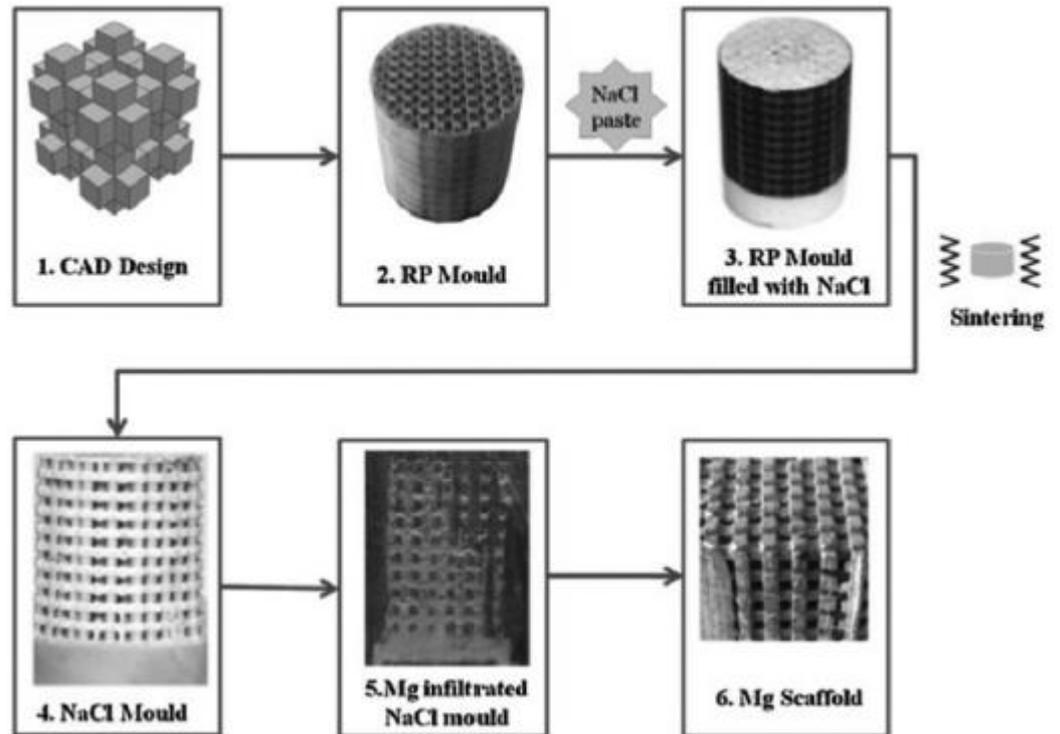


**Figura 28.** Microstruttura di un campione Mg ottenuto tramite L-PBF con laser in modalità continua (a) e con laser in modalità pulsata (b) con formazione di ossido di magnesio MgO lungo i bordi di grano. [33]

Un altro parametro molto importante risulta essere la definizione dell'intervallo di tempo ottimale che intercorre tra la scansione di uno strato e la deposizione dello strato successivo. Scegliendo un intervallo di tempo troppo breve, infatti, lo strato scansionato non sarà sufficientemente raffreddato, portando così all'effetto di "balling". Contemporaneamente, se l'intervallo di tempo scelto risulta essere troppo lungo, la polvere appena fusa sarà esposta all'atmosfera troppo a lungo provocando maggiore ossidazione superficiale [33].

Al fine di superare alcune delle limitazioni legate all'AM diretto è stato sviluppato un metodo AM indiretto per la produzione di leghe Mg porose. Come mostra la figura di seguito, questo metodo prevede un certo numero di passaggi: tramite AM si produce un modello in polimero della parte da riprodurre (i) e all'interno dei pori presenti sulla sua superficie una soluzione di NaCl (ii). Dopo di che questo composto polimero-NaCl viene scaldato in modo da sinterizzare il NaCl e bruciare il polimero (iii). In ultimo si riempie il negativo in NaCl con la lega a base di Mg scelta (iv) e si rimuove il negativo per dissoluzione in una soluzione a base acquosa (v). Uno dei vantaggi di questo metodo indiretto è il fatto di non essere limitato a una o poche leghe, ma può essere utilizzato con qualsiasi lega a base di Mg adatta a essere fusa.

Contemporaneamente gli svantaggi sono: numero piuttosto elevato delle fasi del processo e complessità delle parti ottenibili inferiore a quella che si può ottenere con AM diretto [33].



**Figura 29.** Rappresentazione schematica del processo AM indiretto che consente di lavorare qualsiasi lega di Mg, ma con una limitata complessità delle parti ottenibili. [33]

## 5.2 AM di metalli biorisorbibili a base di Fe

Il ferro mostra una velocità di corrosione relativamente bassa, intermedia rispetto al magnesio e allo zinco, ma, come visto precedentemente, possiede proprietà meccaniche superiori che lo rendono interessante come materiale metallico biodegradabile [44]. Risulta quindi indispensabile accelerare almeno in parte il processo di corrosione e, a tal fine, vengono introdotti scaffold porosi a base di ferro e delle sue leghe prodotti tramite additive manufacturing. Gli scaffold porosi, infatti, grazie alla loro area superficiale allargata, possono accelerare il processo di degrado. Come noto la porosità influisce, però, sulle proprietà meccaniche e in particolare le abbassa. Contemporaneamente il ferro possiede forza massima pari a 200-352 MPa e modulo elastico di circa 188-215 GPa, valori molto più elevati di quelli dell'osso corticale umano, lasciando ampio margine per introdurre porosità al ferro tramite AM [36].

Pochi studi sono stati affrontati fino ad oggi sull'effetto dei parametri di lavorazione del metodo AM sulla microstruttura e sulla densificazione delle polveri di ferro puro e delle sue leghe. In generale è stata osservata una densificazione del 75% utilizzando un laser in modalità continua, contro una densificazione del 91% con un laser in modalità pulsata. Anche l'evaporazione ha svolto un ruolo cruciale nella densificazione durante la fusione, soprattutto ad elevati valori di energia del laser. Il raffreddamento rapido e direzionale inoltre ha prodotto grani fini allungati lungo la direzione di costruzione, rafforzando dunque notevolmente il materiale. Applicando, infine, la ricottura sotto vuoto sono stati ottenuti grani equiasiali e lo stress residuo è stato quasi eliminato del tutto [7].

## 5.3 AM di metalli biorisorbibili a base di Zn

Analogamente al magnesio, la bassa temperatura di fusione (694K) e la piccola differenza tra la temperatura di fusione e quella di ebollizione (487K), favoriscono l'evaporazione in aria dello Zn. Durante la lavorazione a laser di lastre rivestite di Zn, infatti, sono stati segnalati porosità con conseguenti getti di metallo a causa della massiccia evaporazione [7].

È stato dimostrato che i materiali a base di Zn e delle sue leghe lavorati tramite AM mostrano proprietà meccaniche superiori rispetto agli stessi materiali sottoposti a fusione e a lavorazione plastica successiva [45]. I campioni L-PBF hanno mostrato, infatti, una durezza e una resistenza a trazione, oltre che una resistenza alla corrosione, maggiori rispetto ai campioni lavorati con metodi tradizionali [7]. La densità relativa dello zinco puro sottoposto a laser risulta essere proporzionale alla densità di energia del laser stesso: nel caso in cui, infatti, l'energia del laser risulti essere instabile questa viene attenuata da parte di piccole particelle presenti nei fumi di evaporazione, provocando così una variazione di energia assorbita dal letto di polvere e una minore densificazione [7].

L'applicazione dello Zn soprattutto in campo ortopedico risulta essere limitata a causa della scarsa resistenza e della bassa plasticità. Per questo motivo è stata proposta una nuova strategia che combina la solidificazione rapida, ottenuta mediante fusione laser selettiva L-PBF, con il Mg. Sono quindi state analizzate le microstrutture, le proprietà meccaniche e la citocompatibilità in vitro della Zn-xMg con x compreso tra 0 e 4% in peso. I risultati hanno mostrato che le leghe Zn-xMg trattate con L-PBF sono caratterizzate da grani  $\alpha$ -Zn equiassiali, con precipitati di Mg<sub>2</sub>Zn<sub>11</sub> distribuiti in modo omogeneo lungo i bordi di grano. Con l'aumentare del magnesio la dimensione dei grani è stata ridotta, con conseguente aumento delle proprietà meccaniche della lega: il carico a rottura e l'allungamento sono aumentati

rispettivamente del 36.1% e del 42.3%, e la resistenza a corrosione è migliorata passando da  $0.18\pm 0.03$  mm/anno a  $0.10\pm 0.04$  mm/anno. È stato anche riscontrato, infine, che l'aggiunta del Mg ha favorito la citocompatibilità con le cellule Mg-63 umane [45].

## 6. Applicazioni

### 6.1 Settore ortopedico

Le ossa forniscono la struttura fondamentale per il supporto strutturale dello scheletro, la protezione per i tessuti e gli organi vitali, il supporto e la stabilità per i tessuti molli e svolgono un ruolo di immagazzinamento dei minerali. Le ossa hanno eccellenti proprietà rigenerative per permettere al corpo di riprendersi in seguito ad un infortunio fisico. Tuttavia, dopo un grave trauma o una malattia sistemica, esse possono trovare estremamente difficile recuperare la loro funzione di auto-guarigione. Inoltre, la capacità rigenerativa diventa sempre più debole per le persone anziane, portando un significativo problema di salute legato a difetti ossei. Per questi motivi le esigenze di impianti ortopedici sono aumentate notevolmente negli ultimi decenni, alimentate dalle sempre crescenti aspettative di vita da parte dei pazienti [47]. Gli impianti ortopedici costituiscono quindi gran parte di quelli realizzati nel campo degli impianti medici. Essi hanno come obiettivo la sostituzione o la riparazione di un'articolazione mancante o danneggiata [48]. In generale la guarigione iniziale dell'osso richiede l'impianto in modo da riuscire a mantenerne l'integrità strutturale [4].

Ad oggi gli impianti ortopedici sono per lo più realizzati in leghe di cromo, cobalto, molibdeno, nichel, titanio e zirconio. L'utilizzo di questi materiali metallici tradizionali, però, comporta numerosi svantaggi, tra cui l'allergia del paziente nei confronti degli stessi metalli, il fallimento dell'impianto, la colorazione metallica dei tessuti circostanti e le complicazioni legate alla sostituzione dell'articolazione. Altre gravi conseguenze legate al fallimento dell'impianto sono ovviamente il dolore, l'instabilità, la difficoltà nel movimento, la necrosi muscolare e le possibili infezioni.

Recentemente sono stati compiuti progressi nella direzione di una migliore prestazione degli impianti ortopedici e dei dispositivi di fissaggio, i quali hanno portato all'utilizzo di impianti metallici biorassorbibili [48]. Gli impianti biodegradabili, infatti, hanno il vantaggio di una completa guarigione dei tessuti con il completo ripristino della loro funzione. Con un impianto permanente, invece, si ottiene il completo ripristino della funzione, ma non del tessuto: l'impianto tradizionale rimane in posizione all'interno del corpo del paziente in modo permanente. Il vantaggio dei materiali metallici biorassorbibili è stato osservato soprattutto in pediatria, dove il tessuto del paziente continua a crescere dopo l'impianto [4].

La qualità e la velocità di guarigione delle ossa dipendono dalle dimensioni della frattura e della stabilità raggiunta grazie all'impianto [49]. L'obiettivo fondamentale del trattamento delle fratture è quello di facilitare il recupero completo e precoce delle funzioni degli arti, inclusa l'integrità delle ossa e dei tessuti molli, attraverso l'unione solida nella sua forma naturale. A seconda della frattura, ciò si ottiene mediante l'applicazione della sintesi interna, principalmente per evitare malattie post-frattura e incongruenze nella ricostruzione ossea. La guarigione è principalmente classificata in guarigione diretta (primaria) e indiretta (secondaria). La guarigione diretta comporta principalmente una riduzione anatomica precisa delle estremità della frattura in modo che siano in contatto regolare senza micro-movimenti all'unione della frattura. Ciò si ottiene essenzialmente attraverso la chirurgia e la fissazione interna e comporta il rimodellamento diretto dell'osso e la vascolarizzazione, ossia la formazione di una rete capillare in grado di fornire sostanze nutritive alle cellule del tessuto circostante. La guarigione indiretta, invece, è il meccanismo prominente nella maggior parte delle fratture in cui il micro-movimento dei frammenti è inevitabile. È accompagnata dalla formazione temporanea di una cartilagine che verrà sostituita dall'osso di nuova formazione [9]. In entrambi i casi, per aiutare la guarigione, sono stati applicati metalli ortopedici biodegradabili sotto forma di impianti di fissazione come viti, perni, aste e

ancoraggi per sutura, al fine di sostenere le aree indebolite dalla frattura ossea [50]. La chirurgia ricostruttiva che utilizza dispositivi di fissaggio vede il suo impiego prevalentemente nel femore e nella tibia [48].



**Figura 30.** Illustrazione delle diverse geometrie di impianti ortopedici in leghe di magnesio: (a) Vite MgCa0.8 (b) Placca ZEK 100 (c) chiodo intramidollare LAE442. [49]

La funzione principale del tessuto osseo è sostenere il corpo. Si tratta di un tessuto sottoposto a continuo rimodellamento, mantenuto in equilibrio dall'attività delle cellule osteoblasti, osteociti e osteoclasti. Gli osteoblasti, in particolare, sono responsabili della formazione della matrice extracellulare dura, gli osteociti sono le cellule mature delle ossa che ne mantengono la struttura e la durezza, e gli osteoclasti, infine, si occupano di riassorbire selettivamente l'osso in alcune aree in risposta a uno stimolo biochimico o biomeccanico [50]. Il rimodellamento osseo quindi è un processo complicato in cui continuamente osteoblasti e osteoclasti comunicano tra loro. In alcune patologie questo processo di collaborazione non è perfettamente sincronizzato e bilanciato, e si osserva una prevalenza dei fenomeni legati al riassorbimento osseo.

I metalli biodegradabili costituenti impianti portanti per applicazioni ortopediche devono sopportare carichi elevati ed essere in grado di resistere alla frattura assorbendo una notevole energia di deformazione. L'osso femorale dell'anca con un carico di 860 N (87 Kg) è sottoposto a sollecitazioni massime di 11.38

MPa, 10.37 MPa e 10.29 MPa rispettivamente per le attività di camminare lentamente, alzarsi e sedersi. Pertanto, anche con movimenti dolci e posture quotidiane c'è sempre un stress significativo che agisce sulle ossa. La resistenza a snervamento del Mg puro, per esempio, è di 65-100 MPa, che è quasi la metà di quella dell'osso naturale. Contemporaneamente però la tenacità a frattura  $K_{1C}$  delle leghe a base di Mg è 15-40  $\text{MPa}\sqrt{m}$ , contro un valore di 3-6  $\text{MPa}\sqrt{m}$  per l'osso naturale [9].

Alcuni studi hanno mostrato la necessità di una struttura porosa nella rigenerazione ossea, in quanto aiuta l'adesione e la proliferazione cellulare. Le superfici porose permettono infatti all'osso di crescere vascolarizzato all'interno dei pori della superficie stessa dello scaffold, permettendo così una corretta osteointegrazione.

La porosità corrisponde alla percentuale di spazio vuoto in una struttura solida. Essa può essere calcolata tramite il metodo gravimetrico con la formula seguente, dove  $\rho_{material}$  è la densità della lega sfusa e  $\rho_{structure}$  è la densità della struttura porosa, che è calcolata come il rapporto tra la massa e il volume della struttura stessa [47]:

$$P = \left( 1 - \frac{\rho_{structure}}{\rho_{material}} \right) \cdot 100 \%$$

In particolare per favorire l'osteointegrazione è stato osservato che le dimensioni dei pori devono essere comprese tra 100 e 400 micron e i pori devono occupare circa il 30-50% del volume totale dello scaffold metallico. Contemporaneamente non sembra che la forma dei pori influenzi il processo in modo significativo, mentre è importante che essi siano in parte interconnessi tra loro. Ovviamente la porosità, e in primo luogo la dimensione dei pori, influisce sulle proprietà meccaniche del metallo in questione e, in particolare, la resistenza a snervamento, a compressione e a flessione, così come il modulo elastico, diminuiscono. Tuttavia, questo non sembra interessare particolarmente gli scaffold in Mg poiché le loro proprietà meccaniche sembrerebbero rimanere

paragonabili a quelle dell'osso anche se sottoposti a porosità: la rigidità e la resistenza dell'osso naturale possono infatti essere ottenute dagli scaffold di Mg semplicemente modulando la loro porosità e le dimensioni dei pori. [26].

Il magnesio e le sue leghe sono quindi visti come una potenziale alternativa ai materiali metallici tradizionali per la realizzazione di scaffold, grazie alla combinazione delle loro ottime proprietà meccaniche e della loro biodegradabilità [51]. Il magnesio si trova in gran parte del tessuto osseo, è un elemento essenziale per il corpo umano [26], e in particolare è necessario per l'incorporazione del calcio nell'osso: per questo motivo il rilascio di ioni Mg dovrebbe essere utile per innescare la guarigione delle ossa [51]. Un altro aspetto fondamentale di questo materiale è il suo modulo elastico particolarmente simile a quello dell'osso naturale, il che evita almeno in parte il fenomeno dello stress shielding, ossia della schermatura da stress, che porta al riassorbimento dell'osso in quanto non sufficientemente sollecitato [26]. La tabella seguente mostra le proprietà meccaniche del Mg puro e della sua lega WE43 rispetto ad altri metalli e alle ossa; la lega WE43 è una lega di magnesio ad alta resistenza, caratterizzata da buone proprietà meccaniche sia a temperatura ambiente sia a temperatura elevata (fino a 300°C), e contenente principalmente ittrio e neodimio [52]. E' quindi facilmente osservabile come il magnesio abbia un modulo elastico molto vicino a quello dell'osso corticale naturale, a differenza, per esempio, dell'acciaio 316L che è un metallo tradizionale.

Tessuto / materiale	Densità ( $\frac{g}{cm^3}$ )	Carico di rottura (MPa)	Resistenza allo snervamento (MPa)	Modulo elastico (GPa)
Osso corticale	1,8-2,0	35-283	104,9-114,3	5-23
Osso spongioso	1,0-1,4	1,5-38	--	10-1570 (MPa)
Ti6Al4V	4,43	830-1025	760-880	114
Acciaio inossidabile 316L	8,0	450-650	200-300	190
Mg puro	1,74	160	90	45
Lega a base di Mg WE43	1,84	220	170	44

**Tabella 4.** Proprietà meccaniche del Mg confrontate con l'osso e altri metalli. [26]

Nel 2013 la vite di compressione MAGNEZIX CS (Syntellix AG, Hannover, Germania) è stato il primo impianto ortopedico biorassorbibile di magnesio ad essere approvato per l'applicazione sull'uomo. In particolare è stato raccomandato per fratture intra ed extraarticolari, e non per unioni, fusioni ossee o osteotomie. L'impianto è chimicamente costituito dalla lega MgYREZr e, in particolare, è stata utilizzata una vite di diametro 3.2 mm, disponibile in lunghezze comprese tra 10 e 40 mm, osservabile nell'immagine seguente [53].



**Figura 31.** La vite MAGNEZIX CS assomiglia a una vite da compressione tradizionale cannulata. È costituita da una lega di magnesio completamente biorassorbibile (MgYREZr). [53]

La vite MAGNEZIX CS è stata utilizzata la prima volta, in particolare, per trattare una frattura bimalleolare della caviglia. Il malleolo mediale è stato fissato tramite due viti corticali convenzionali, mentre il malleolo laterale è stato fissato con la vite in lega biorassorbibile. Circa 17 mesi dopo l'intervento, il paziente ha mostrato un eccellente risultato clinico con illimitata possibilità di movimento, senza dolore, gonfiore o altri deficit funzionali. La vite in lega MgYREZr, inoltre, era quasi completamente biorassorbita, come è possibile osservare dalle immagini TAC seguenti [53].



**Figura 32.** Immagini TAC relative al trattamento di una frattura bimalleolare della caviglia: a) Il malleolo mediale è stato fissato tramite due viti corticali convenzionali, mentre il malleolo laterale è stato fissato con la vite biorassorbibile MAGNEZIX CS; b) 17 mesi dopo l'intervento la vite in lega MgYREZr è quasi del tutto biorassorbita. [53]

Un altro metallo bioriassorbibile particolarmente studiato negli ultimi anni per applicazioni ortopediche risulta essere il Fe, il quale però presenta modulo elastico di circa 211 GPa, molto più elevato di quello del Mg. Per ovviare a questo problema sono stati studiati scaffold porosi in ferro rivestiti di calcio-fosfato per la sostituzione ossea: con questo trattamento è stata notata una notevole migrazione e differenziazione di cellule staminali mesenchimali sulla superficie dello scaffold, conferendo quindi una maggiore bioattività allo scaffold stesso [26]. Poiché la sua resistenza a snervamento risulta essere considerevolmente maggiore, si osserva un netto miglioramento delle proprietà meccaniche e una diminuzione del modulo elastico a circa 2.3 GPa, valore molto più vicino a quello dell'osso naturale [54]. Il rivestimento, infine, ha aumentato la resa a compressione passando da essere 2.4 MPa del Fe puro a 11 MPa, e ha accelerato la velocità di degradazione. Questa soluzione risulta essere quindi promettente per ottimizzare le proprietà meccaniche e di degradazione del ferro, in particolarmente per la realizzazione di scaffold ossei [26].

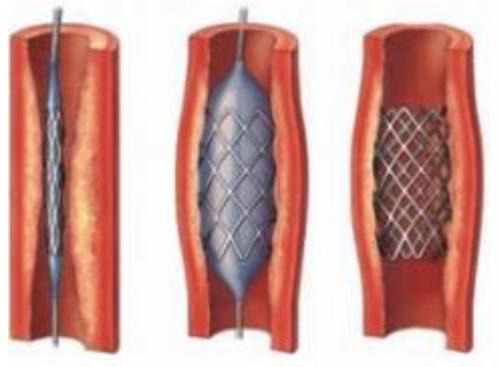
## 6.2 Settore cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di mortalità nei Paesi industrializzati, tanto da essere considerate un problema di salute pubblica mondiale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha affermato infatti che i due più frequenti tipi di malattie cardiovascolari, ossia la cardiopatia ischemica e l'ictus, sono le cause di morte più comuni in tutto il mondo e contano fino a tre decessi su dieci [55]. I principali fattori di rischio associati alle malattie cardiovascolari includono il fumo, l'ipertensione, l'obesità, il colesterolo e l'elevata pressione sanguigna [1].

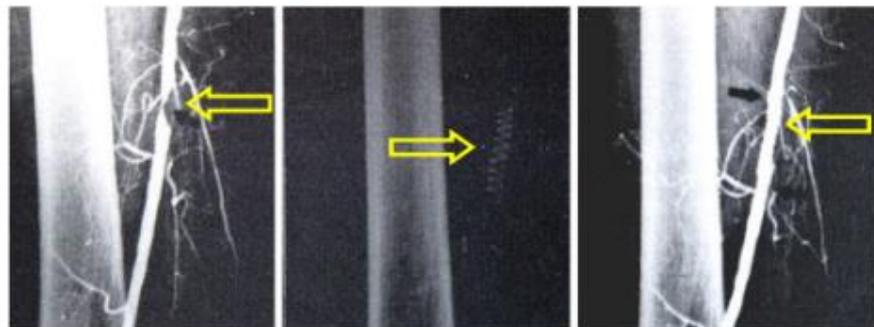
Tra le tecniche chirurgiche e/o minimamente invasive più utilizzate per trattare le patologie cardiovascolari si trovano le tecniche di rivascolarizzazione, le quali consentono in primo luogo

di ristabilire la corretta perfusione in presenza di vasi ostruiti. Questi ultimi possono essere solitamente occlusi per la presenza di placche ateromatiche, dovute a loro volta a stili di vita non corretti, cattiva alimentazione, stress, ecc. La formazione di queste placche è molto comune e ha un forte impatto sulla vita degli individui essendo tutti potenzialmente soggetti. Esse possono essere di due tipi: ateromatose, se si presentano morbide, o di tipo fibroso, se risultano essere rigide e calcifiche. Solitamente risultano essere asintomatiche fino a quando diventano molto estese occupando intere porzioni della sezione lumen del vaso, non permettendo quindi il corretto scorrimento del flusso sanguigno. Le tecniche di rivascolarizzazione che maggiormente si utilizzano sono: il bypass aorto-coronarico e l'angioplastica trans-luminare percutanea coronarica seguita dall'impianto di uno stent.

L'angioplastica consiste in un palloncino guidato all'interno dell'arteria occlusa che, quando raggiunge la placca occludente, viene mandato in pressione dall'esterno e, gonfiandosi all'interno del vaso, spinge la placca verso le pareti del vaso stesso appiattendola. Il palloncino viene gonfiato e sgonfiato più volte all'interno del vaso in modo da dilatare quest'ultimo il più possibile. Lo stent, invece, è una struttura tubolare a maglie inserita all'interno del vaso in modo da sostenerne le pareti e mantenerlo pervio. Tendenzialmente le operazioni di angioplastica vengono oggi sempre accoppiate all'utilizzo di uno stent, per cui queste due pratiche vengono riassunte sotto l'unico termine PCI, ossia percutaneous coronary intervention. La tecnica PCI consiste nell'inserimento di un palloncino all'interno del vaso occluso con uno stent posizionato sopra: lo stent al gonfiare del palloncino si espande e attaccandosi alla parete del vaso rimane in posizione allo scopo di mantenere aperto il vaso.



**Figura 33.** Illustrazione schematica dell'impianto di uno stent in vaso coronarico. [56]



**Figura 34.** Immagini TAC rappresentative del trattamento di una placca ateromatica (indicata dalla freccia gialla) tramite l'applicazione di uno stent nel vaso.

Gli stent possono essere caratterizzati da geometrie delle maglie molto diverse tra loro, le quali sono fondamentali dal punto di vista meccanico. Le grandezze legate alla geometria dello stent, tra cui la ripetibilità delle celle e il diametro dei braccetti in relazione al diametro del vaso, sono particolarmente importanti da considerare quando si deve garantire il corretto funzionamento dello stent. Un altro parametro importante è il rapporto di rilascio: l'ampiezza legata all'espansione che lo stent subisce sia quando è ancora presente il palloncino gonfio sia quando questo è rimosso deve rimanere il più possibile costante. Nella fase di contrazione e di espansione del cuore anche il vaso cambia forma, per cui lo stent, inoltre, deve essere anche in grado di modificarsi con il vaso stesso. La maggior parte di impianti metallici artificiali, infine, tra cui lo stent, è sottoposta a carichi sia statici che ripetitivi e questa condizione necessita di un'ottima

combinazione di duttilità e forza da parte degli impianti stessi [55].

L'attuale tecnologia degli stent si basa sull'utilizzo di stent permanenti realizzati con metalli resistenti alla corrosione, tra cui soprattutto acciaio inossidabile 316L e nitinol [57].

A differenza dei primi che vedono la loro installazione tramite tecnica PCI, gli stent in nitinol sfruttano a tal fine la loro caratteristica di autoespandibilità e di pseudoplasticità. Si tratta di una lega di nichel e di titanio, dove il rapporto stechiometrico tra i due deve essere precisamente quello voluto per evitare di ottenere proprietà differenti: si parla di nitinol per le leghe che hanno un contenuto di titanio che va dal 49 al 50,7%. All'interno di questa stretta composizione, volendo ottenere un comportamento pseudoplastico, le leghe devono possedere più precisamente una composizione 49 - 49,8% in atomi di titanio. Il nitinol con queste composizioni ha la capacità di recuperare la forma nel momento in cui gli viene rimosso un carico, che, nel caso dello stent, corrisponde al catetere. Lo stent, infatti, una volta costretto all'interno del dispositivo di rilascio, ossia all'interno di un catetere che funge da guaina esterna allo stent stesso, esso è pronto per ritornare, istantaneamente, al suo diametro iniziale dopo la rimozione del catetere: ne consegue una immediata adesione dello stent alla parete vasale. Il tutto avviene a temperatura pressochè costante. Si tratta, infine, di un recupero vincolato, in quanto lo stent recupera gran parte della sua forma, ma non tutta, esercitando sempre una debole forza sul vaso per mantenerlo aperto.

Rispetto alla sola angioplastica, quindi, sia gli stent che utilizzano la tecnica PCI sia quelli in nitinol hanno mostrato effetti straordinari: con lo stent infatti parte della placca o parte della tunica intima del vaso, che potrebbero essersi staccate durante il suo impianto, non possono finire nel torrente ematico, riducendo così la possibilità di formazione di trombi. Contemporaneamente con l'utilizzo dello stent la possibilità di restenosi diminuisce del 30-50%, rispetto alla sola angioplastica. Tuttavia gli impianti metallici permanenti presentano specifici inconvenienti che ne limitano l'utilizzo, tra cui la disfunzione endoteliale a lungo

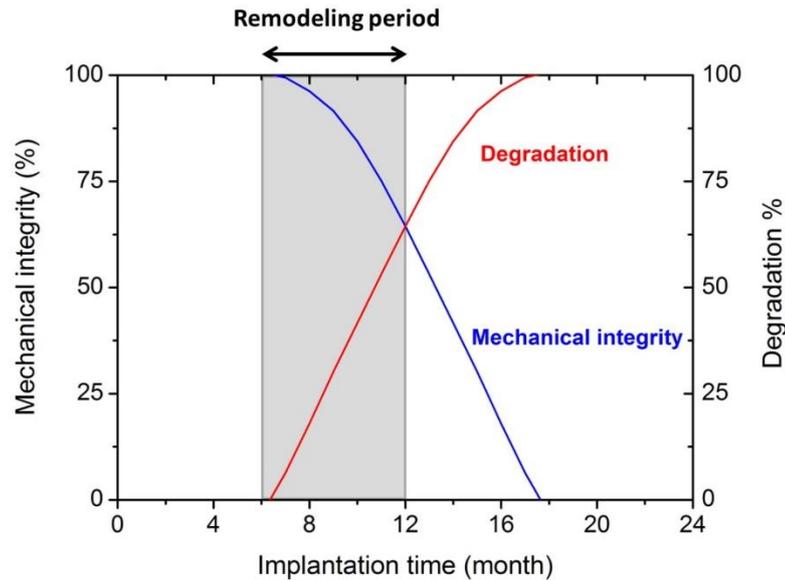
termine, la ri-endotelializzazione ritardata, le reazioni locali infiammatorie croniche, il disadattamento nel comportamento meccanico tra le aree del vaso caratterizzate dalla presenza dello stent e quelle senza stent, e l'incapacità di adattarsi alla crescita nei pazienti giovani [2]. È stato per esempio osservato che, se gli stent in Ni non vengono rivestiti, può svilupparsi una risposta infiammatoria locale a causa del rilascio di ioni Ni. È possibile ridurre questo effetto utilizzando stent definiti drug eluting, ossia stent in grado di rilasciare un farmaco antiproliferativo dalla loro superficie [4]. Tuttavia, anche in questo caso, sono stati osservati fenomeni di trombosi tardiva, a causa della denudazione dello stent una volta che il rivestimento è stato lavato via [55].

Si può quindi capire che l'effetto principale dell'impianto di uno stent è fornito dalla sua funzione di supporto, il quale è necessario che duri per 6-12 mesi, oltre i quali si ha il rimodellamento arterioso e la guarigione del tessuto. Dopo questo periodo, quindi, la presenza dello stent all'interno del vaso non può fornire alcun beneficio. Pertanto, lo sviluppo di stent biodegradabili, che possono adempiere alla funzione per poi riassorbirsi, sembra oggi essere l'approccio più promettente [48]. Inoltre l'utilizzo dello stent, come detto, è stato anche in larga parte adottato per limitare il rischio della restenosi in seguito all'angioplastica, ma nel 25% degli impianti il problema della restenosi rimane e prende il nome di restenosi-in-stent. Questa è causata essenzialmente dal fatto che sui bracci dello stent possono nel tempo depositarsi piastrine, fibrina e sangue che trombizza. L'integrazione dello stent con la parete del vaso, inoltre, soprattutto nella fase di impianto, può provocare un'ingiuria al vaso che innesca una reazione infiammatoria, la quale a sua volta innesca pathways biochimici provocando la diminuzione della sezione del vaso. È importante quindi che la reazione infiammatoria non si prolunghi troppo nel tempo. Si può così capire come il rischio di restenosi possa essere, almeno in parte, ridotto grazie all'utilizzo di stent bioriassorbibili [55].

Il vantaggio dell'utilizzo di stent biodegradabili sarebbe ancora più evidente nei bambini piuttosto che negli adulti, poiché la crescita

delle arterie con l'invecchiamento del paziente non sarebbe ostacolata come quando verrebbe utilizzato uno stent permanente [4].

Idealmente gli stent coronarici biodegradabili dovrebbero quindi raggiungere un compromesso tra integrità struttura e degradazione. È importante soprattutto che la forza radiale dello stent sia sufficiente a mantenere il suo effetto di supporto meccanico per tutto il periodo richiesto [48]. La forza radiale è descritta come la pressione alla quale uno stent subisce una deformazione irreversibile. Essa, unita alla rigidità, sono valori significativi perché indicano quanto bene uno scaffold vascolare mostrerà le sue prestazioni dopo l'impianto. Al contrario, però, se un impianto è caratterizzato da un'eccessiva rigidità o forza radiale, esso può indurre un'eccessiva espansione nel vaso, causando traumi alla muscolatura liscia e un possibile aneurisma [58]. La degradazione dovrebbe iniziale a una velocità molto bassa per mantenere l'integrità strutturale ottimale dello stent fino al completamento del processo di rimodellamento del vaso arterioso, previsto come devvo in un periodo di 6-12 mesi. Successivamente, mentre l'integrità meccanica diminuisce, la degradazione progredisce. Un periodo totale ragionevole per la completa degradazione dello stent potrebbe essere compreso tra 12 e 24 mesi dopo l'impianto [1].



**Figura 35.** Illustrazione del comportamento ideale di uno stent coronarico biodegradabile: essi dovrebbero raggiungere un compromesso tra integrità meccanica e degradabilità. [5]

Al momento sono stati studiati tre sistemi di lega per la realizzazione di stent biorassorbibili: a base di Mg, Fe e Zn. Nonostante ciò il numero più elevato di studi relativi all'applicazione clinica di stent cardiovascolari coinvolgono dispositivi a base di magnesio.

Il principale svantaggio nell'utilizzo del magnesio sono le sue scarse proprietà meccaniche, molto meno favorevoli a quelle, per esempio, del Fe puro. Inoltre il magnesio risulta essere facilmente corrodibile, tant'è che i suoi processi di degrado sono stati considerati troppo veloci per applicazioni cardiovascolari. Al fine di migliorare le sue proprietà meccaniche è possibile promuovere l'affinamento del grano sia tramite l'aggiunta di elementi di lega, quali Zr o elementi delle terre rare, sia tramite trattamenti termomeccanici. Contemporaneamente però alcuni studi hanno dimostrato un tasso di trombogenicità molto inferiore da parte del Mg, rispetto all'utilizzo di altri metalli [4].

Il ferro possiede d'altra parte vantaggi significativi rispetto al magnesio e allo zinco per la realizzazione di stent cardiovascolari

biorassorbibili in termini di proprietà meccaniche. In effetti, il ferro puro possiede la migliore combinazione di forza e duttilità rispetto ai suddetti metalli, consentendo così, in linea di principio, la realizzazione di dispositivi con braccetti più sottili. Il ferro, inoltre, controlla la proliferazione delle cellule muscolari lisce, per cui aiuta a prevenire un'eccessiva crescita neointimale. È stato anche dimostrata l'assenza di un processo di infiammazione eccessivo o di eventi trombotici, abbassando quindi il rischio di restenosi. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che i dispositivi in ferro sono rimasti quasi intatti per oltre 18 mesi; per accelerare il processo di corrosione del metallo è possibile aggiungere in lega elementi solubili con potenziali elettrochimici inferiori rispetto al ferro [4]. Tra questi elementi il manganese ha fornito ottimi risultati, riducendo anche la suscettibilità magnetica e favorendo quindi l'imaging con la risonanza magnetica (MRI). Da un punto di vista biologico, la presenza di un elemento di lega quale il manganese per la lega biodegradabile a base di ferro appare appropriata, in quanto elemento essenziale per l'uomo. Contemporaneamente un sovradosaggio di manganese potrebbe contemporaneamente portare a intossicazione e neurotossicità; tuttavia, a causa dell'ampio legame con le proteine plasmatiche che contrastano l'effetto della tossicità del manganese, l'eccesso di quest'ultimo non è considerato tossico nel sistema cardiovascolare [34].

Rispetto al magnesio e al ferro, l'interesse per lo zinco come materiale per la realizzazione di stent biodegradabili è piuttosto recente. Nonostante lo Zn abbia un tasso di degradazione inferiore rispetto al Mg e al Fe, questo non è un limite per essere utilizzato come materiale biorassorbibile per la realizzazione di stent coronarici, a causa del volume notevolmente ridotto dello stent stesso che possiede infatti un peso di circa 50-100 mg [5]. Lo Zn inoltre ha mostrato in diverse applicazioni un tasso di degradazione crescente con il tempo, che è vicino all'ideale per l'applicazione. Un recente studio ha osservato infatti che gli stent di Zn puro si sono degradati del  $42 \pm 30\%$  dopo 12 mesi dall'impianto mantenendo la loro integrità meccanica per i primi 6 mesi.

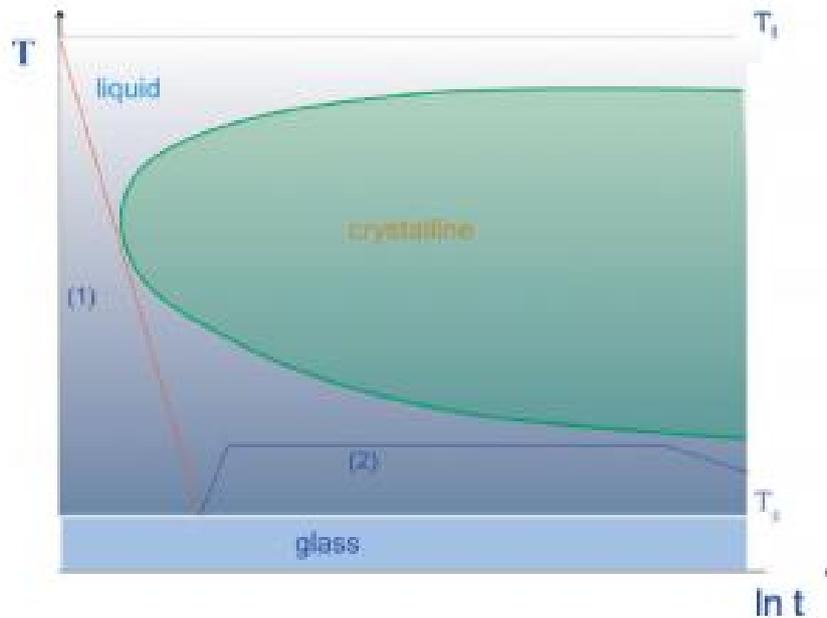
Diversi elementi di lega sono stati esplorati per migliorare il comportamento meccanico dello Zn, tra cui Mg, Al, Ca e Mn. Un problema importante per l'uso dello zinco e delle sue leghe è il suo comportamento di "strain softening" se sottoposto a deformazione plastica, il quale riduce la resistenza dell'impianto una volta aperto [4]. Nonostante infatti l'affinamento della granulometria sia un noto meccanismo per migliorare le proprietà meccaniche dei materiali metallici, è stato dimostrato che l'affinamento del grano prodotto da una grave deformazione plastica darebbe luogo al rammollimento del materiale in alcuni metalli, tra cui lo zinco, dopo un serio incrudimento [59]. Un promettente elemento di lega per lo Zn sembra essere l'Ag, dal momento che ha dimostrato di aumentare sia la forza che la duttilità dell'impianto; contemporaneamente, però, è ancora da dimostrare se il rilascio di ioni Ag provoca reazioni avverse nei vasi [4].

Altri studi hanno messo in luce il rame come elemento di lega per lo Zn, in quanto sembrerebbe che abbia la capacità di accelerare il processo di endotelializzazione, oltre ad essere un eccellente antibatterico che aiuta a ridurre il rischio di infezione durante l'intervento chirurgico [55].

## 7. Vetri metallici massivi

Gli sforzi per scoprire alternative ai biomateriali convenzionali hanno portato alla scoperta dei vetri bioattivi all'inizio degli anni '70. Sfortunatamente, la maggior parte dei bioglass sviluppati non rappresentava una reale alternativa ai biomateriali, poiché mostravano proprietà meccaniche insoddisfacenti e quindi rimanevano inadatti per applicazioni cliniche che necessitavano di collocarli in siti portanti. I vetri metallici (MG), noti anche come leghe amorfe e metalli liquidi, sono emersi nel 1960, con la formazione del primo vetro metallico di  $Au_{75}Si_{25}$ . I MG mostrano eccellenti caratteristiche fisiche e chimiche, tra cui elevata resistenza alla corrosione, ma le dimensioni limitate dei provini originariamente ottenibili hanno fortemente limitato lo studio e l'applicazione degli stessi. Queste limitazioni sono state superate con lo sviluppo dei vetri metallici massivi (BMG) [60].

I BMG hanno ricevuto molta attenzione degli ultimi due decenni per la loro elevata resistenza ed elevata elasticità, ottenute grazie alla loro struttura amorfa e alla mancanza di dislocazioni e dei relativi piani di scorrimento [60]. La natura amorfa dei BMG impone ovviamente che qualsiasi processo di fabbricazione deve evitare la cristallizzazione durante la lavorazione o la solidificazione. La cristallizzazione si verifica quando il percorso di raffreddamento o di riscaldamento interseca la curva di cristallizzazione nel diagramma TTT, riportata in figura. Per evitare tale intersezione, per formare i BMG esistono quindi solo due possibili percorsi di produzione: il percorso 1 indica il processo di colata diretta (direct casting), durante il quale la formatura avviene contemporaneamente al rapido raffreddamento per evitare la cristallizzazione; il percorso 2, invece, rappresenta il percorso di produzione per TPF, durante il quale il processo di formatura e di raffreddamento risultano essere disaccoppiati [61].



**Figura 36.** Grafico TTT che illustra i metodi di formazione dei BMGs. 1) Colata diretta; 2) TPF. [61]

La formatura termoplastica (TPF), chiamata anche formatura superplastica o formatura a caldo, viene tipicamente eseguita nella SCLR (regione del liquido super-raffreddato) tra la  $T_g$  e  $T_x$ , dove il BMG esiste sotto forma di liquido ad elevata viscosità. È possibile osservare che in questo caso la finestra di lavorazione risulta essere molto più ampia rispetto a quella della colata diretta, permettendo così una maggior controllabilità del processo. Il processo TPF comporta quindi il riscaldamento del BMG amorfo nella SCLR, dove si forma attraverso l'applicazione di una pressione e una temperatura pressoché costanti, al quale segue un rapido raffreddamento per evitare la cristallizzazione [62].

Nella progettazione e nello sviluppo di BMG biomedicali, sono state prese come riferimento le principali composizioni chimiche delle leghe biomedicali cristalline convenzionali, ovvero leghe di Ti, leghe di Zr, acciai inossidabili, leghe di Mg e leghe di Zn. In questo modo sono stati realizzati BMG corrispondenti: BMG a base di Ti, BMG a base di Zr, BMG a base di Fe, noti anche come acciai inossidabili amorfi, BMG a base di Mg e BMG a base di Zn. Inoltre, BMG a base di

Ca e BMG a base di Sr, sono stati sviluppati anche come potenziali vetri metallici massivi biodegradabili [60].

La struttura amorfa si ottiene grazie a un procedimento di raffreddamento ultrarapido della massa fusa che, impedendo la formazione dei cristalli, dà alla struttura del materiale un carattere vetroso. Non avendo una struttura cristallina i metalli amorfi non presentano i bordi di grano dovuti ai domini cristallini, con conseguente eliminazione delle aree deboli per la corrosione, legate proprio ai bordi di grano stessi [63]. Per questo motivo si presentano come un promettente potenziale per le applicazioni biomediche biorassorbibili grazie alla loro elevata resistenza, elevata deformazione elastica, relativamente basso modulo elastico, eccellente resistenza alla corrosione e all'usura [64]. Il particolare, il limite elastico estremamente elevato del 2% dei BMG biomedicali si confronta favorevolmente con il limite elastico dell'osso dell'1% circa, suggerendo che i BMG biomedicali sarebbero unici nella loro capacità di flettere elasticamente con la flessione delle ossa naturali. In questo modo essi distribuirebbero, inoltre, gli stress in modo più uniforme rispetto ai materiali attuali, riducendo al minimo le concentrazioni e gli effetti di schermatura dello stress, ottenendo in questo modo tassi di guarigione più rapidi [60].

Tuttavia, l'elevata resistenza dei vetri metallici massivi comporta la loro incapacità di incrudimento, i quali anzi mostrano un processo di softening: come conseguenza la deformazione risulta essere fortemente localizzata. Secondo alcuni studi la deformazione dei vetri metallici massivi può essere modellizzata sulla base di salti atomici all'interno di un volume libero e può essere classificata in due distinte modalità: deformazione da flusso omogeneo, dove si osserva la deformazione omogenea in ciascun piccolo volume del campione, e deformazione da flusso disomogeneo, dove la deformazione risulta essere fortemente localizzata. È stato osservato che un flusso omogeneo si verifica a basse sollecitazioni e ad elevate temperature, mentre un flusso disomogeneo si verifica a sollecitazioni elevate. Il flusso disomogeneo mostra che la deformazione nelle regioni localizzate è più rapida che nel resto del campione e quindi deve aver subito modifiche strutturali interne che portano ad abbassamenti

locali della viscosità, anche detti rammollimenti. Il softening del materiale, però, provoca fratture anche in condizioni di sollecitazioni normali [9].

La loro intrinseca omogeneità strutturale, unita all'assenza di particelle di seconde fasi, e la loro capacità di formare soluzioni sovrasature con elementi leganti sono le caratteristiche dei BMG che contribuiscono alla loro superiore resistenza alla corrosione rispetto alle loro controparti cristalline. Inoltre, la formazione di film superficiali non cristallini durante il processo di corrosione è considerata vantaggiosa per ottenere una migliore passivazione, a causa del ritardo del rilascio ionico [9].

Come risultato di alcuni studi, infatti, la lega BMG Mg-Zn-Ca ha mostrato una resistenza alla corrosione e una resistenza alla compressione maggiori rispetto al magnesio puro, oltre ad essere una lega con un'elevata biocompatibilità. La lega amorfa, infatti, ha rilasciato ioni Mg a una velocità dimezzata rispetto a un campione di Mg puro [60]. Inoltre con un contenuto di Zn superiore al 28%, essa non ha mostrato di rilasciare idrogeno né in vivo né in vitro [64]. Anche i BMG a base di Zn hanno mostrato una resistenza molto più elevata rispetto ai metalli cristallini Mg convenzionali e una suscettibilità magnetica molto inferiore rispetto a quella delle leghe biomedicali comunemente usate. La sua resistenza alla frattura da compressione, inoltre, non ha mostrato un evidente calo dopo l'immersione nella soluzione di Hank per 30 giorni e ha rivelato una buona citotossicità con le cellule degli osteoblasti MG63 [2].

La risonanza magnetica MRI è largamente utilizzata nella clinica delle valutazioni in quanto presenta numerosi vantaggi rispetto alle tecniche di imaging tradizionali, tra cui contrasto superiore dei tessuti molli, nessuna esposizione a radiazioni ionizzanti da parte del paziente e acquisizione diretta delle informazioni tomografiche desiderate. Tuttavia, la presenza di dispositivi metallici impiantati può renderla poco sicura o limitarne la sua utilità diagnostica, creando artefatti nell'immagine. In generale, gli artefatti dipendono dalla composizione chimica dei metalli impiantati, dalle dimensioni e dalla geometria degli impianti. Da questo punto di vista è importante

utilizzare leghe metalliche con una bassa suscettibilità magnetica, e a tal proposito i BMG a base di Zn sembrano essere promettenti candidati [65].

Tra i vetri metallici massivi biodegradabili, come detto, quelli che fino ad ora sono risultati più promettenti risultano essere i BMG a base di Sr e a base di Ca. Questi due metalli sono così attivi da poter reagire violentemente con l'acqua generando idrogeno gassoso e idrossidi. Di conseguenza, è molto difficile ottenere calcio cristallizzato stabile e leghe di stronzio. Tuttavia, i BMG di calcio e stronzio hanno proprietà più nobili grazie alla loro struttura amorfa: detto questo, è facilmente intuibile che l'unico modo per sviluppare leghe a base di calcio e stronzio risulta essere quello di formare leghe amorfe [60].

Sebbene i BMG a base di Ca mostrino un grande potenziale come nuovi metalli biodegradabili, i rapidi tassi di dissoluzione negli ambienti di biocorrosione a causa della natura intrinsecamente reattiva del Ca possono limitare le loro applicazioni specifiche come materiali biorisorbibili. Nel tentativo di migliorare la resistenza alla corrosione vengono solitamente applicate due possibili strategie, ovvero il trattamento superficiale e l'aggiunta di elementi di lega [60].

A tal proposito la tecnica di rivestimento che sembra aver dato risultato più ottimali è l'ossidazione a micro-arco (MAO), la quale risulta essere meno sensibile all'elemento di lega e può produrre un rivestimento ceramico poroso, relativamente ruvido e altamente aderente alla lega sottostante [66]. La tecnica MAO consiste infatti nell'applicazione di una tensione elevata a una soluzione elettrolitica così da produrre un film superficiale ceramico, risultante da un effetto sinergico di una scarica fisica e un'ossidazione elettrochimica [67]. E' stato infatti dimostrato che la realizzazione di un rivestimento in silicio su uno scaffold in lega Mg-Zn-Ca tramite tecnica MAO, per esempio, ha aumentato sia il valore del potenziale d'elettrodo  $E_{corr}$  sia quello della resistenza alla corrosione  $R_p$ , come è possibile constatare dalla tabella seguente [66].

<i>Material</i>	$E_{corr}$ (V)	$R_p$ ( $\Omega cm^2$ )
Cristallino	$-1.475 \pm 0.029$	$(1.083 \pm 0.164) \times 10^2$
BMG	$-1.345 \pm 0.031$	$(2.679 \pm 0.327) \times 10^3$
BMG con rivestimento MAO	$-1.244 \pm 0.016$	$(3.273 \pm 0.101) \times 10^5$

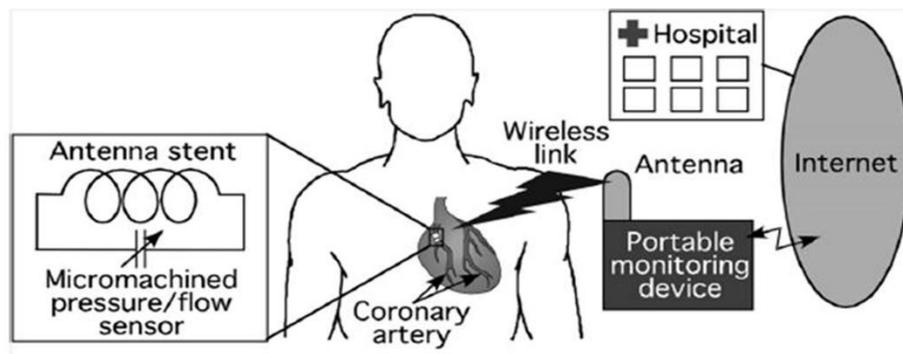
**Tabella 5.** Confronto dei valori di resistenza alla corrosione e di potenziale d'elettrodo ottenuti da tre scaffold differenti: lega metallica cristallina, lega metallica amorfa e BMG rivestito con tecnica MAO. [66]

I BMG a base di stronzio hanno suscitato grande interesse in particolare in seguito alla dimostrazione, da parte di differenti studi, che lo stronzio stesso sembra avere la capacità di inibire il riassorbimento osseo e di stimolare, anzi, la formazione di nuovo tessuto osseo. Trattamenti farmacologici a base di stronzio, infatti, hanno dimostrato di ridurre il rischio di frattura in pazienti osteoporotici, in seguito alla stimolazione dell'attività di proliferazione degli osteoblasti a discapito dell'attività degli osteoclasti. Tuttavia, come discusso in precedenza, a causa della sua reattività la progettazione e lo sviluppo di stronzio puro cristallino convenzionale e di leghe a base di stronzio per applicazioni biomediche non è possibile. Per superare questo limite, i ricercatori hanno studiato i BMG a base di Sr per il loro potenziale utilizzo negli impianti ortopedici biodegradabili. Questi ultimi risultano avere infatti basso modulo elastico, bassa velocità di corrosione, elevata resistenza meccanica ed elevata biocompatibilità [60].

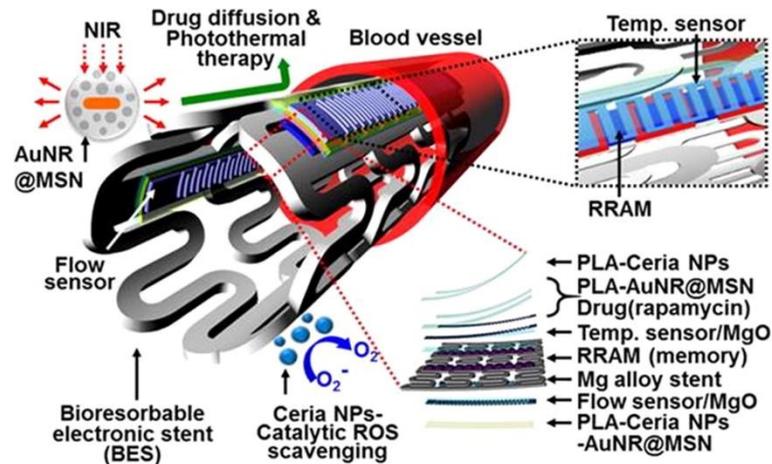
## 8. Uno sguardo al futuro

I risultati promettenti fino ad oggi riportati hanno incoraggiato la comunità scientifica a spostare l'attenzione dalla ricerca fondamentale a nuove potenziali applicazioni cliniche dei materiali metallici biorassorbibili. A tal proposito sono stati fatti progressi verso lo sviluppo di dispositivi caratterizzati dalla cosiddetta elettronica biodegradabile "transitoria". Con la loro diretta interfaccia con il corpo umano, i dispositivi impiantabili consentono al medico di estrarre dati clinici e di attivare le funzioni dei tessuti mediante stimoli elettrici. A differenza dei dispositivi elettronici impiantabili più tradizionali che rimangono funzionali e intatti nel corpo per un tempo indefinito, i dispositivi elettronici impiantabili biorassorbibili caratterizzerebbero un definito periodo di funzionamento stabile prima del completo degrado all'interno del corpo del paziente. Questo concetto è vantaggioso per la manipolazione controllata della diagnostica o delle funzioni terapeutiche, consentendo il monitoraggio o il miglioramento delle risposte biologiche a breve termine, evitando gli effetti negativi associati all'impianto a lungo termine di dispositivi estranei o la necessità di procedure chirurgiche secondarie per la rimozione dei dispositivi stessi. Diversi materiali sono stati identificati come buoni candidati per la fabbricazione dei singoli componenti dei suddetti dispositivi, inclusi conduttori, semiconduttori, dielettrici e gli strati di substrato, interfaccia e incapsulamento. I conduttori, semiconduttori e dielettrici sono stati fabbricati con metalli biodegradabili quali il magnesio e lo zinco, mentre per la realizzazione degli strati di substrato, interfaccia e incapsulamento sono stati scelti biomateriali di derivazione naturale, quali la cellulosa o la carbossimetilcellulosa sodica, o polimeri sintetici biodegradabili, quali il PLA o il PLGA. I dispositivi elettronici biodegradabili non sono attualmente utilizzati in ambito clinico, ma grazie alle loro promettenti prestazioni si stanno facendo progressi fondamentali nella chimica dei materiali e nella microfabbricazione [68].

A tal proposito il concetto di stent elettronici biodegradabili, che combinano gli stent con l'elettronica flessibile e biorisorbibile, è diventato una direzione di ricerca significativa. Un primo esempio di stent bioelettronico è stato il cosiddetto "stentenna", in grado di monitorare il flusso e la pressione intraluminare utilizzando un collegamento wireless a una struttura simile a uno stent microlavorata in vitro. Inoltre, è in grado di verificare la presenza di malattie cardiovascolari, quali l'insufficienza cardiaca, e di identificare preventivamente la restenosi o la riuclusione. Per ricevere feedback diagnostici e facilitare l'attivazione terapeutica da parte degli stent impiantati, essi devono possedere una conduttività elettrica che consente l'utilizzo dell'elettronica wireless, e gli ioni Mg hanno mostrato di possedere una conduttività adatta a fungere da spina dorsale dell'antenna [58].



**Figura 37.** Schema del concetto iniziale di un collegamento wireless con uno stent per antenna. [58]

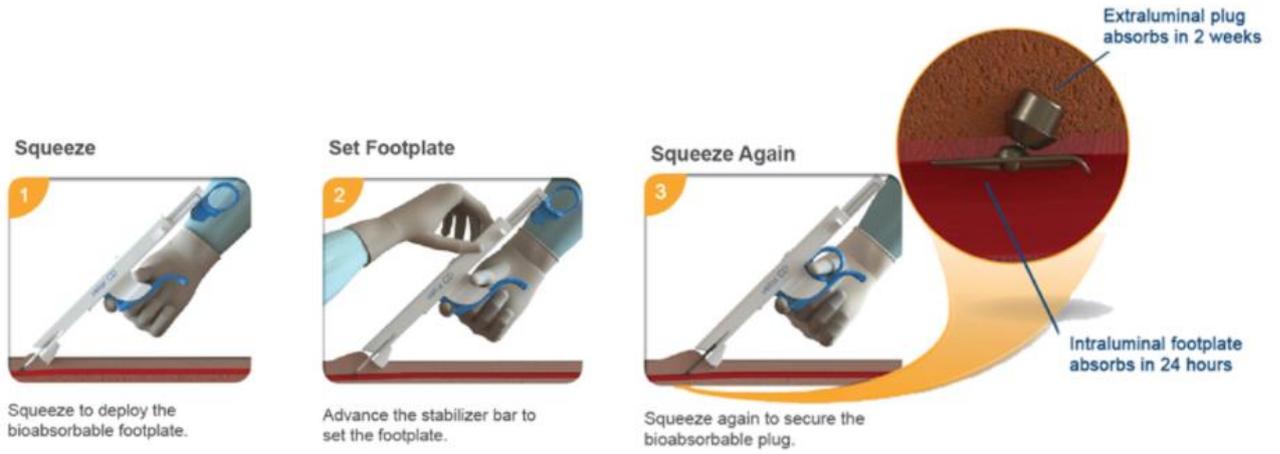


**Figura 38.** Schema di uno stent elettronico biodegradabile (a sinistra), la sua vista dall'alto (in alto a destra) e l'elenco degli strati dello stent stesso (in basso a destra). [58]

Un'altra interessante applicazione risulta essere quella del cosiddetto Velox CD, un dispositivo per la chiusura dell'arteriotomia femorale. L'impianto è costituito da una lega di magnesio biocompatibile e completamente biorisorbibile, contenente magnesio, alluminio e ferro [69]. È stato riscontrato che dopo il posizionamento, la parte intravascolare si dissolve dopo 24 ore, mentre la parte extravascolare si dissolve dopo due settimane. Il dispositivo risulta essere certificato e adibito all'uso clinico, e permette un'emostasi immediata, stabile e sicura dopo cateterizzazione percutanea femorale. Risulta, inoltre, essere in uso sperimentale il dispositivo Velox LB, che sfrutta e migliora la tecnologia di Velox CD per procedure percutanee di grande diametro [70].



**Figura 39.** Dispositivo Velox CD per la chiusura dell'arteriotomia femorale. [70]



**Figura 40.** Passaggi che descrivono il funzionamento del dispositivo Velox CD per la chiusura dell'arteriotomia femorale. [70]

## 9. Conclusioni

In questo elaborato sono stati esaminati in modo più possibile completo i metalli biorisorbibili, con enfasi sulle loro proprietà meccaniche, sui loro comportamenti di degradazione, sulla loro biocompatibilità e sulle loro applicazioni. In particolare, oggi, è possibile individuare tre grandi famiglie di leghe metalliche biorisorbibili: i BMs a base di Mg, protagonisti nella ricerca e nella fase di sperimentazione clinica, i BMs a base di Fe, importanti dal punto di vista delle loro prestazioni meccaniche e in fase di sperimentazione sugli animali, e i BMs a base di Zn, altamente biocompatibili, ma ancora in fase di sviluppo iniziale. La ricerca in questo ambito è ancora in corso, e, nonostante si siano già raggiunti notevoli risultati, l'obiettivo è quello di ottenere BMs ottimizzati che soddisfino i requisiti clinici, tra cui velocità di degradazione controllabile, stabilità meccanica a lungo termine ed eccellente biocompatibilità. Altri materiali innovativi trattati sono i vetri metallici massivi e, in particolare, sono stati presi in esame quelli a base di calcio e stronzio, i quali hanno dimostrato di rallentare drasticamente la velocità di corrosione, oltre ad avere eccellenti proprietà meccaniche rispetto alle rispettive controparti cristalline.

È possibile concludere che, dopo decenni di sviluppo di strategie per ridurre al minimo la corrosione dei biomateriali metallici, vi è ora un crescente interesse a utilizzare metalli corrodibili in una serie di applicazioni di dispositivi medici. Al fine di soddisfare i severi requisiti per le applicazioni di impianti metallici biodegradabili, è necessario sviluppare nuove composizioni di leghe e nuovi processi di produzione. I metalli biorisorbibili appartengono alla classe di materiali bioattivi e la loro futura direzione di ricerca e di sviluppo dovrebbe tendere verso materiali biomedici di terza generazione capaci anche di ridurre il rischio di infezione e modulare la risposta infiammatoria [6].

# Referenze

- [1] M. Bobby Kannan, R. K. Singh Raman, **in vitro degradation and mechanical integrity of calcium-containing magnesium alloys in modified-simulated body fluid**, 2008
- [2] Yu Qin, Peng Wen, Hui Guo, Dandan Xia, Yufeng Zheng, Lucas Jauer, Reinhart Proprawe, Maximilian Voshage, Johannes Henrich Schleifenbaum, **Additive manufacturing of biodegradable metals: Current research status and future perspectives**, 2019
- [3] David F. Williams, **On the mechanisms of biocompatibility**, 2008
- [4] K. Sangeetha, A.V. Jisha Kumari, Jayachandran Venkatesan, Anil Sukumaran, S. Aisverya, P.N. Sudha, **Degradable metallic biomaterials for cardiovascular applications**, 2018
- [5] Yang Liu, Yufeng Zheng, Xie-Hui Chen, Jian-An Yang, Haobo Pan, Dafu Chen, Luning Wang, Jialiang Zhang, Yong Han, Shaokang Guan, **Foundamental theory of biodegradable metals-definition, criteria and design**, 2019
- [6] Y. F. Zheng, X. N. Gu, F. Witte, **Biodegradable metals**, 2014
- [7] Kim Vanmeensel, Karel Lietaert, Bey Vrancken, Sasan Dadbakhsh, Xiaopeng Li, Jean-Pierre Kruth, Pavel Krakhmalev, Igor Yadroitsev, Jan Van Humbeeck, **Additively manufactured metals for medical applications**, 2018
- [8] Di Mei, Sviatlana V., Lamarka, Xiaopeng Lu, Mikhail L., Zheludkevich, **Selecting medium for corrosion testing of bioabsorbable magnesium and other metals – A critical review**, 2020
- [9] <https://www.matech.it>
- [10] <http://www.engineerplant.it>

- [11] <https://transluminal.net>
- [12] Sean Johnston, Matthew Dargush, Andrej Atrens, **Building towards a standardised approach to biocorrosion studies: a review of factors influencing Mg corrosion in vitro pertinent to in vivo corrosion**, 2017
- [13] Chunhua Xu, Wei Gao, **Pilling-Bedworth ratio for oxidation of alloys**, 2000
- [14] Haibo Gong, Kun Wang, Randy Strich, Jack G. Zhou, **In vitro biodegradation behaviour, mechanical properties, and cytotoxicity of biodegradable Zn-Mg alloy**, 2015
- [15] Yao Meng, Lijun Liu, Dawei Zhang, Chaofang Dong, Yu Yan, Alex A. Volinsky, Lu-Ning, **Initial formation of corrosion products on pure zinc in saline solution**, 2019
- [16] Yageng Li, Holger Jahr, Jie Zhou, Amir Abbas Zadpoor, **Additively manufactured biodegradable porous metals**, 2020
- [17] B. Mazza, P. Pedferri, **Utilizzazione dei diagrammi potenziale/pH e delle curve caratteristiche potenziale/densità di corrente per la valutazione del comportamento corrosivistico dei materiali metallici**, 1983
- [18] Tanja Kraus, Frank Moszner, Stefan Fiscerauer, Michael Fiedler, Elisabeth Martinelli, Johannes Eichler, Frank Witte, Elmar Willbold, Michael Schinhammer, Martin Meischel, Peter J. Uggowitzer, Jorg F. Loffler, Annelie Weinberg, **Biodegradable Fe-based alloys for use in osteosynthesis: outcome of an vivo study after 52 weeks**, 2014
- [19] G. Maccauro, Corrado Piconi, V. De Santis, Enrico Paola, A. De Matthaeis, C. Fabbriciani, **Lo stato dell'arte dei materiali**, 2005
- [20] Hyung-Seop Han, Sergio Loffredo, Indong Jun, James Edwards, Yu-Chan Kim, Hyun-Kwang, Frank Witte, Diego Mantovani, Sion Glyn-Jones, **Current status and outlook on the clinical translation of biodegradable metals**, 2019

- [21] H. F. Li, Y. F. Zheng, **Recent advances in bulk metallic glasses for biomedical applications**, 2016
- [22] Yoshinobu Onuma, Patrick W.J.C. Serruys, **Bioresorbable Scaffold: from basic concept to clinical applications**, CRC Press Taylor and Francis group, 2017
- [23] Michael Tittelbach, Tobias Diener, **Onsiro – The first Hybrid drug-eluting stent, opening up a new class of drug-eluting stents for superior patient outcomes**, 2011
- [24] Shan Zhao, **Structural characteristics and corrosion behavior of bio-degradable Zn-Li alloys in stent application**, 2017
- [25] Anshu Dubey, Satish Jaiswal, Debrupa Lahiri, **Mechanical integrity of biodegradable Mg-HA composite during in vitro exposure**, 2018
- [26] Renáta Oriňáková, Andrej Oriňák<sup>1</sup>, Lucia Markušová Bučková, Mária Giretová, Ľubomír Medvecký, Evelína Labbanczová, Miriam Kupková, Monika Hrubovčáková, Karol Koval', **Iron Based Degradable Foam Structures for Potential Orthopedic Applications**, 2013
- [27] Chunmai Li, Chengchen Guo, Vincent Fitzpatrick, Ahmed Ibrahim, Myrthe Jasmijn Zwierstra, Philip Hanna, Aron Lechtig, Ara Nazarian, Samuel J. Lin, David L. Kaplan, **Design of biodegradable, implantable devices towards clinical translation**
- [28] Vijay Kumar Bommala, Mallarapu Gopi Krishna, Ch Tirumala Rao, **Magnesium matrix composites for biomedical applications: A review**, 2019
- [29] Jiali Wang, Jian Tang, Peng Zhang, Yangde Li, Jue Wang, Yuxiaso Lai, Ling Qin, **Surface modification of magnesium alloys developed for bioabsorbable orthopedic implants: A general review**, 2012
- [30] Hendra Hermawan, Agung Pernama, Dominique Dube, Jacques Couet, Diego Mantovani, **Fe-Mn alloys for metallic**

**biodegradable stents: degradation and cell viability studies,**  
2010

- [31] Ron Walksman, Rajbabu Pakala, Richard Baffour, Rufus Seabron, David Hellinga, Fermin O. Tio, **Short-term effects of biocorrosible iron stents in porcine coronary arteries,** 2007
- [32] George N. Papanikolaou, Kostas Pantopoulos, **Iron metabolism and toxicity,** 2005
- [33] C. C. Ng, M. M. Savalani, H. C. Man, I. Gibson, **Layer manufacturing of magnesium and its alloy structures for future applications,** 2010
- [34] Ehsan Mostaed, Malgorzata Sikora-Jasinska, Jaroslaw W. Drelich, Maurizio Vedani, **Zinc-based alloys for degradable vascular stent applications,** 2018
- [35] <https://www.partecipasalute.it>
- [36] Bérengère J. C. Luthringer, Frank Feyerabend, Regine Willumeit-Romer, **Magnesium-based implants: a mini review,** 2014
- [37] <http://www.addmelab.polimi.it>
- [38] <https://it.abcdef.wiki>
- [39] <https://www.replicatore.it>
- [40] <https://www.publiteconline.it>
- [41] <https://www.protiq.com>
- [42] Rzychon, Kielbus, **Microstructure of WE43 casting magnesium alloy,** 2006
- [43] Marco Montani, Ali Gokhlan Demir, Ehsan Mostaed, Maurizio Vedani, Barbara Previtali, **Processability of pure Zn and pure Fe by SLM for biodegradable metallic implant manufacturing,** 2017

- [44] Bo Jia, Hongtao Yang, Yu Han, Zechuan Zhang, Xinhua Qd, Yifu Zhuang, Qiang Wu, Yufeng Zheng, Kerong Dai, **In vitro and in vivo studies of Zn-Mn biodegradable metals designed for orthopedic applications**, 2020
- [45] Youwen Yang, Fulai Yuan, Chengde Gai, Pei Feng, Lianfeng Xue, Shiwei He, Cijun Shuan, **A combined strategy to enhance the properties of Zn by laser rapid solidification and laser alloying**, 2018
- [46] <http://www.2c2m.it>
- [47] J. Cheng, B. Liu, Y.H. Wu, Y.F. Zheng, **Comparative in vitro study on pure metals (Fe, Mn, Mg, Zn and W) as biodegradable metals**, 2013
- [48] Guan-Nan Li, Su-Ming Zhu, Jian-Feng Nie, Yufeng Zheng, Zhili Sun, **Investigating the stress corrosion cracking of a biodegradable Zn-0.8wt%Li alloy in simulated body fluid**, 2020
- [49] A. H. Yusop, A. A. Bakir, N. A. Shaharom, M. R. Abdul Kadir, H. Hermawan, **Porous biodegradable metals for hard tissue scaffolds: A review**, 2012.
- [50] Roland Biber, Johannes Pauser, Matthias Brem, Hermann Josef Bail, **Bioabsorbable metal screws in traumatology: A promising innovation**, 2017
- [51] Hansoo Park, Johnna S. Temenoff, Antonios G. Mikos, **Biodegradable Orthopedic Implants, part of Engineering of functional skeletal tissues**, pp 55-68, 2007
- [52] Quadbeck, Hauser, Kummel, Standke, Stephani, Nies, Rossler, Wegener, **Iron based cellular metals for degradable synthetic bone replacement**, 2010
- [53] Li Yuan, Songlin Ding, Cuie Wen, **Additive manufacturing technology for porous metal implant applications and triple minimal surface structures: A review**, 2019

- [54] Jiangjiang Hu, Shuo Sun, Wei Zhang, Guangjian Peng, Shuang Han, Xu Sun, Yusheng Zhang, Taihua Zhang, **Softening behaviors of severely deformed Zn alloy studied by the nanoindentation**, 2020
- [55] Mythili Prakasam, Janis Locs, Kristine Salma-Ancane, Dagnija Loca, Alain Largeteau, Liga Berzina-Cimdina, **Biodegradable materials and metallic implants – A review**, 2017
- [56] <https://www.unibg.it>
- [57] Huafang Li, Yufeng Zheng, Ling Qin, **Progress of biodegradable metals**, 2014
- [58] Antonio De Marco, **Come eliminare corrosioni**, 2013
- [59] Jan Schroers, Tranquoc Nguyen, Sean O’Keeffe, Amish Desai, **Thermoplastic forming of bulk metallic glass – Applications for MEMS and microstructure fabrication**, 2006
- [60] Y. B. Wang, X. H. Xie, H. F. Li, X. L. Wang, M. Z. Zhao, E. W. Zhang, Y. J. Bai, Y. F. Zheng, L. Qin, **Biodegradable CaMgZn bulk metallic glass for potential skeletal application**, 2011
- [61] Da-Bo Zhou, Shao-Ping Wang, Shao-Gang Wang, Hong-Jun Ai, Jian Xu, **Bulk metallic glasses: MRI compatibility and its correlation with magnetic susceptibility**, 2016
- [62] Jan Schroers, **Processing of bulk metallic glass**, 2010
- [63] Seung Hyuk Im, Youngmee Jung, Soo Hyun Kim, **Current status and future direction of biodegradable metallic and polymeric vascular scaffolds for next-generations**, 2017
- [64] Nabil Nassif, Ibrahim Ghayad, **Corrosion protection and surface treatment of magnesium alloys used for orthopedic applications**, 2013
- [65] Shuangshuang Chen, Jianxin Tu, Qiang Hu, Xinbo Xiong, Jiajia Wu, Jizhao Zou, Xierong Zeng, **Corrosion resistance and in vitro bioactivity of Si-containing coating prepared on a**

**biodegradable Mg-Zn-Ca bulk metallic glass by micro-arc oxidation, 2016**

[66] <http://m.it.ikstechnology.com>

[67] Marcel Pourbaix, **Atlas of electrochemical equilibria in aqueous solutions**, 1974

[68] Yeoheung Yun, Zhongyun Dong, Namheon Lee, Yijun Liu, Dingchuan Xue, Xuefei Guo, Julia Kuhlmann, Amos Doepke, H. Brian Halsall, William Heineman, Surya Sundaramurthy, Mark J. Schulz, Zhangzhang Yin, Vesselin Shanov, Douglas Hurd, Peter Nagy, Weifeng Li, Curtis Fox, **Revolutionizing biodegradable metals**, 2009

[69] H.Hermawan, D. Dubé, D. Mantovani, **Developments in metallic biodegradable stents**, 2010

[70] <https://it.wikipedia.org>

[71] **Standard Guide for in Vitro Degradation Testing of Absorbable Metals**, in: ASTM F3268-18a, ASTM International, 2018