

1222•2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Applicazioni di tecnopolimeri radiopachi nei dispositivi medicali

LAUREANDO:

Leone Favaro

N. matricola: 1167817

RELATRICE:

Prof.ssa Silvia Todros

Università degli studi di Padova

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

DATA DI LAUREA -16 NOVEMBRE 2022

La ricerca è la vera macchina della ricchezza.

Piero Angela

Sommario

Il presente lavoro ha come oggetto lo studio dell'interazione fra materiali utilizzati nell'industria medica e i principali dispositivi utilizzati nella diagnostica a raggi X. Nel primo capitolo verranno introdotte le caratteristiche fisiche delle sorgenti ionizzanti a raggi X, i processi di assorbimento e le diverse tecnologie utilizzate nell'imaging diagnostico. Successivamente verranno esposte le proprietà radiopache e schermanti per tre classi di biomateriali: metallici, ceramici e polimerici; confrontando caratteristiche microstrutturali che portano i differenti materiali a mostrare particolari valori di contrasto ai raggi X o a risultare radiotrasparenti. Verrà posta l'attenzione sulle applicazioni di questi materiali nei dispositivi medici e nel loro utilizzo come biomateriali di contrasto. Nell'ultimo capitolo saranno prese in considerazione alcune applicazioni di tecnopolimeri di ultima generazione, dove sono da molto tempo in corso ricerche atte a migliorare le proprietà meccaniche e di radiopacità in virtù della migliore biocompatibilità e biodegradabilità.

Indice

1	Diagnostica a raggi X	1
1.1	Radiazioni ionizzanti	1
1.2	Generazione di raggi x	3
1.3	Processi di assorbimento	4
1.3.1	Effetto fotoelettrico	4
1.3.2	Diffusione Compton	5
1.4	Formazione dell'immagine radiografica	6
1.5	Il contrasto	7
1.6	La scala di Hounsfield	7
1.6.1	Strato emivalente	9
2	Materiali radiopachi	11
2.1	Proprietà radiopache dei materiali metallici	11
2.2	Radiopacità nei materiali ceramici	12
2.3	Tecnopolimeri radiopachi	14
2.3.1	Poliacrilati e Hydrogel	14
2.3.2	Poliesteri e derivati dell'acido lattico	16
3	Polimeri radiopachi: Applicazioni	17
3.1	Stent coronarici	17
3.1.1	Scaffold in PLLA composito	18
3.1.2	Considerazioni finali	23
3.2	Filtri cavali biorassorbibili	24
3.2.1	PPDO infuso di nanoparticelle auree	25
3.2.2	Considerazioni finali	28
3.3	Innovazione nel campo dei cementi ossei	30
3.3.1	Un nuovo approccio per migliorare la radiopacità dei polimeri	30
3.3.2	Considerazioni finali	33
4	Conclusioni	35
	Bibliografia	37

1

Diagnostica a raggi X

1.1 RADIAZIONI IONIZZANTI

Ogni giorno il nostro corpo è esposto a radiazioni elettromagnetiche. Queste possono di fatto essere viste come onde che trasportano energia e che interagiscono con i materiali circostanti. Le onde elettromagnetiche si muovono nello spazio tridimensionale alla velocità della luce, a diverse frequenze, e possono essere di due tipi: piane e sferiche. Ciò che le differenzia non è altro che il modello di riferimento che vogliamo seguire. In ambito clinico lo studio delle interazioni tra tali onde (che partono sempre da uno o più punti chiamati sorgenti) e un bersaglio, come il corpo umano, viene definito bioelettromagnetismo [1].

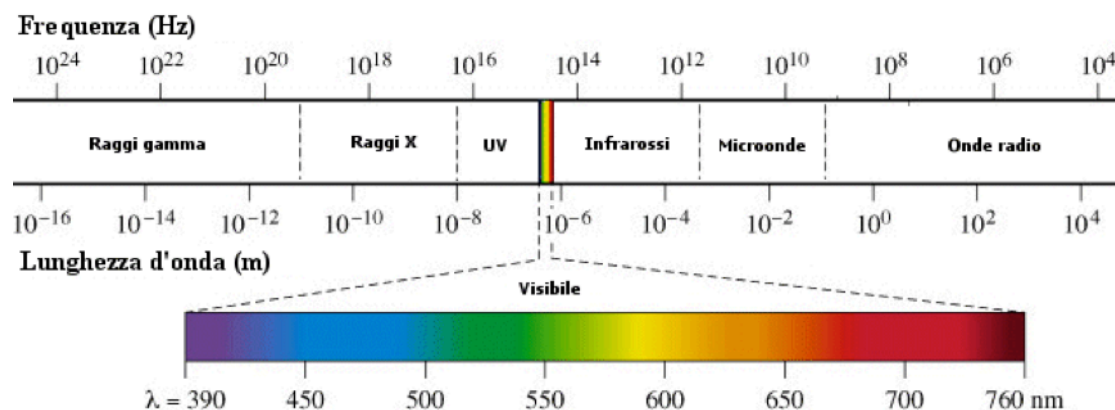


Figura 1.1: Rappresentazione dello spettro elettromagnetico, [2]

Quando parliamo di radiazioni ionizzanti ci stiamo riferendo a quella classe di onde dello spettro elettromagnetico con una lunghezza d'onda λ inferiore ai 400 nm. Minore sarà λ (o viceversa maggiore sarà la loro frequenza ν) più alta sarà l'energia trasportata E e il loro potere di interazione.

$$E = h\nu \quad (1.1)$$

Equazione 1.1: *Legge di Planck, h è la costante di Planck*

Vengono così chiamate in virtù della loro capacità di ionizzare, ossia di eccitare gli orbitali più esterni degli atomi di cui sono composti i materiali o i tessuti biologici, talvolta, addirittura, modificandone la stessa composizione chimica. La ionizzazione può avvenire in maniera diretta o indiretta ed è consuetudine distinguere tra radiazioni direttamente ionizzanti e radiazioni indirettamente ionizzanti. Sono direttamente ionizzanti le particelle cariche (elettroni, particelle beta, particelle alfa, ecc.); sono invece indirettamente ionizzanti i fotoni (raggi X, raggi gamma) e i neutroni. Le particelle cariche, dotate di massa e di carica elettrica, e i neutroni, dotati di massa, ma non di carica elettrica, sono radiazioni corpuscolari. L'energia trasportata da un fotone o da una radiazione corpuscolare viene misurata in Elettronvolt [eV]. Le radiazioni corpuscolari sono poco penetranti nei materiali, viceversa i raggi riescono a penetrare, a seconda della loro energia, la quasi totalità dei tessuti biologici ovviamente con differenti livelli di attenuazione in base al materiale. Acqua e tessuti molli non offrono elevata attenuazione mentre le ossa e i metalli, come il piombo e la galena, assorbono quasi del tutto tali radiazioni; grazie a questa particolarità è possibile ottenere immagini radiografiche [3],[4].



Figura 1.2: Immagine di una radiografia al torace, [2]

L'origine delle radiazioni ionizzanti è riconducibile, dunque, a una o più sorgenti. Queste si comportano come emettitori e possono essere naturali (spontanee) o artificiali (indotte). Per la generazione di raggi X vengono utilizzati i cosiddetti tubi radiogeni, mentre le sorgenti di onde γ sfruttano il decadimento radioattivo tipico dei radioisotopi [3].

1.2 GENERAZIONE DI RAGGI X

I raggi X sono radiazioni elettromagnetiche ionizzanti con un'energia compresa tra i 12 e i 124 keV. La loro scoperta si deve al fisico Wilhelm Roentgen sul finire del XIX secolo, mentre i primi utilizzi in ambito medico di tecnologie che sfruttano i raggi X per scopi diagnostici, ossia le macchine radiogene, risalgono alla prima metà del 900'. Una macchina radiogena è composta da 3 elementi:

- Tubo radiogeno (sorgente)
- Bersaglio (paziente)
- Recettore (pellicola fotosensibile o rivelatore digitale)

Un tubo radiogeno è un fotoemettitore artificiale che sfrutta il cosiddetto effetto termoionico per produrre raggi X. Un filamento metallico detto catodo viene riscaldato per mezzo di una corrente elettrica rilasciando un fascio di elettroni. Il flusso di elettroni aumenta in maniera proporzionale all'aumento della differenza di potenziale sul filamento. Questi elettroni viaggiano per un brevissimo tratto, nel quale è stato indotto un vuoto, raggiungendo un disco rotante di tungsteno, ossia l'anodo. Gli elettroni che colpiscono l'anodo vengono assorbiti per il 99% in forma di calore mentre la restante parte dell'energia viene trasformata in radiazione attraverso il fenomeno della Bremsstrahlung (i nuclei atomici dell'anodo deviano gli elettroni in arrivo liberando energia sottoforma di fotoni) [5].

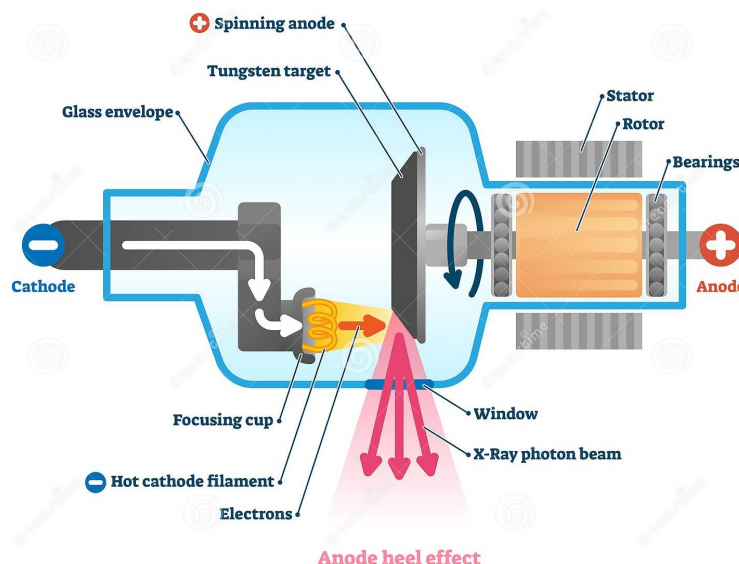


Figura 1.3: Schema strutturale di un tubo radiogeno, [3]

I raggi X prodotti vengono focalizzati in direzione perpendicolare al flusso elettronico grazie alla particolare geometria a bordo inclinato dell'anodo. Il tubo composto da un bulbo di vetro è solitamente immerso in un fluido refrigerante

e ricoperto di materiale schermante ad eccezione di un foro, quello appunto, in prossimità del fuoco dell'anodo.

E' opportuno filtrare, tramite piastre di rame o alluminio, tutti quei raggi emessi dall'anodo che hanno una bassa energia; essi non contribuiscono in maniera significativa alla formazione dell'immagine radioscopica ma aumentano notevolmente la dose di radiazioni a cui è esposto il paziente [5]. Nel caso del tubo radiogeno si è soliti indicare i valori caratteristici della differenza di potenziale tra anodo e catodo (kVp) o l'ampereaggio che attraversa il filamento irradiatore (mA) come unità di misura dei parametri a regime dell'apparecchio [6].

1.3 PROCESSI DI ASSORBIMENTO

Le onde elettromagnetiche generate per la formazione di bioimmagini viaggiano fino al bersaglio e vi interagiscono, rilasciando parte della loro energia sottoforma di calore.

Le più comuni modalità di interazione radiazione-materia sono l'effetto fotoelettrico e l'effetto Compton. Il *coefficiente di assorbimento lineare* μ [cm^{-1}] esprime la probabilità che un fotone subisca un processo di attenuazione e dipende sia dall'intensità energetica della radiazione che dalla forma (spessore) e dalle caratteristiche fisiche, quali la densità ed il numero atomico Z , del materiale colpito. Spesso per un materiale composito vengono utilizzati numeri di massa equivalenti Z_{eq} che esprimono la stessa quantità che avrebbe in termini di attenuazione se il materiale fosse monoatomico [7].

A titolo di esempio si riportano alcuni Z_{eq} di tessuti o materiali compositi: grasso 5.9, muscolo 7.4, osso 13.8, solfato di calcio CaSO_4 68.1 [8]. Possiamo esprimere μ in funzione dei due principali processi di attenuazione:

$$\mu = \tau_{\text{fotoelettrico}} + \sigma_{\text{Compton}} \quad (1.2)$$

[5]

dove τ rappresenta la componente di assorbimento associata all'effetto fotoelettrico e μ l'assorbimento associato all'effetto Compton.

1.3.1 EFFETTO FOTOELETTRICO

Questa interazione può avvenire quando l'energia del fotone incidente coincide o è leggermente superiore a quella posseduta dagli orbitali atomici più interni o di legame del materiale bersaglio. In questo caso avviene una vera e propria cattura del fotone con conseguente espulsione dell'elettrone dall'orbitale interessato. Il fotoelettrone emesso ha energia cinetica pari alla differenza tra l'energia

del fotone e quella di legame. Può avvenire che l'orbitale libero attragga un altro elettrone di un orbitale più esterno circostante. Questo salto energetico ha come conseguenza l'emissione di una radiazione X che viene intuitivamente definita radiazione secondaria. L'effetto può essere spiegato grazie anche alla natura corpuscolare della radiazione elettromagnetica teorizzata da Einstein [7].

L'effetto fotoelettrico è il principale responsabile dei processi di attenuazione nei tessuti biologici.

Il suo coefficiente di attenuazione è pari a:

$$\tau_{\text{fotoelettrico}} = c \frac{Z^3}{E^3} \quad (1.3)$$

[7]

dove c è una costante legata agli orbitali coinvolti, Z è il numero atomico dell'atomo coinvolto nel processo di assorbimento ed E l'energia elettromagnetica posseduta dal fotone incidente. E' interessante notare la lineare dipendenza tra attenuazione fotoelettrica e numero atomico. Viene definito K-edge (bordo energetico) la quantità di energia necessaria ai fotoni per interagire fotoelettricamente con gli orbitali più interni degli atomi. Questo valore è caratteristico di ogni specie chimica e viene utilizzato come riferimento nell'ambito della spettroscopia ad assorbimento X [9].

1.3.2 DIFFUSIONE COMPTON

Quando la radiazione incidente sugli atomi possiede un'energia di molto superiore a quella atomica o di legame interatomico, questa viene assorbita dagli orbitali più esterni liberando un elettrone, detto elettrone di Compton (ionizzazione) con conseguente rilascio di un fotone con energia minore di quella incidente. In questo caso si conserva sia l'energia che la quantità di moto nel sistema subatomico e possiamo esprimere che l'energia del fotone diffuso E_d sia pari a:

$$E_d = \frac{E}{1 + (1 - \cos\theta) \frac{E}{mc^2}} \quad (1.4)$$

[5][9]

dove E è l'energia della radiazione incidente, m la massa a riposo dell'elettrone, c la velocità della luce e θ l'angolo di diffusione.

L'energia trasferita all'elettrone di Compton è relativamente bassa mentre quella del fotone diffuso ne conserva la maggior parte. La radiazione diffusa ha effetti negativi sia sulla qualità dell'immagine, dove potrebbe produrre una sovrapposizione detta anche *aliasing*, sia in termini di radioprotezione: essa infatti è un'emissione non controllata che può colpire le strutture circostanti tra cui anche il personale medico [5].

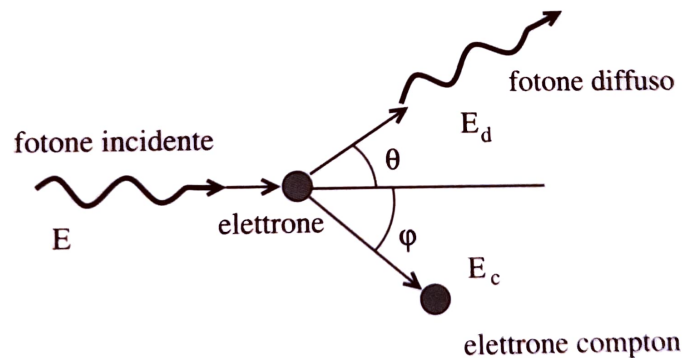


Figura 1.4: Effetto Compton, [4]

1.4 FORMAZIONE DELL'IMMAGINE RADIOGRAFICA

L'emissione di raggi X dai tubi radiogeni potrebbe essere facilmente riassunta da uno spettro che descrive il numero di fotoni irradiati in funzione della loro energia. L'interazione di tali fotoni con la materia può portare ad un assorbimento totale, ad una deviazione (diffusione) o ad un attraversamento. Nei primi due casi possiamo parlare di processi di attenuazione. Lo scopo della diagnostica radiologica è infatti quello di rilevare e trasformare in immagine l'informazione che deriva dai differenti livelli di attenuazione dei tessuti attraversati da fotoni. Tali modificazioni non potrebbero essere analizzate se prima non venissero rilevate da particolari recettori e in seguito rielaborate per creare immagini o sequenze di immagini.

Le prime radiografie espongono i raggi che attraversavano il corpo a pellicole contenenti film fotosensibili a base di AgBr; sottoponendo poi la lastra ad un processo di sviluppo fotografico si otteneva un'immagine statica relativa alla porzione desiderata. Ad oggi si ricorre a tecnologie elettroniche per sostituire la pellicola e creare recettori in grado di rilevare le immagini in maniera più veloce e con minor esposizione di dose radiogena per il paziente in termini di energia e tempo di applicazione. L'invenzione dell'amplificatore di brillantezza, che sfrutta l'emissione elettronica di catodi fotosensibili, ha assunto un ruolo di rilevanza primaria nella diagnostica radiologica moderna; grazie ad esso e con la possibilità di implementare i dati con nuove tecnologie informatiche sono nate nuove tecniche come la fluoroscopia, la *digital subtraction angiography* (DSA) e la tomografia computerizzata spirale (TAC spirale) [5],[8].

1.5 IL CONTRASTO

Nell'imaging diagnostico uno dei parametri che descrive la bontà di un referto è il *contrasto d'immagine*. Questo descrive la variazione d'intensità prodotta da un oggetto sulla nostra proiezione.

Assumiamo che un rilevatore offra come risultato della nostra indagine un'immagine analoga a quella riportata in figura (1.5):

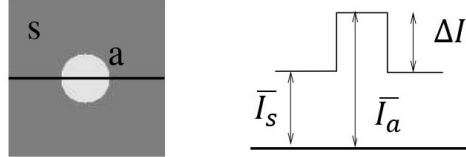


Figura 1.5: Contrasto, [5]

Ad ogni livello di grigio corrisponde una specifica intensità di attenuazione: la zona più scura descrive la parte non attenuata, con intensità di attenuazione I_s , mentre in quella più chiara il mezzo ha ostacolato il passaggio del fascio fotonico, intensità di attenuazione I_a . Il contrasto in questo caso viene definito come:

$$c = \frac{I_a - I_s}{I_s} \quad (1.5)$$

A livelli elevati di contrasto l'oggetto risulta facilmente distinguibile nei suoi contorni e facilmente rilevabile a prima vista data la sua accentuata "luminosità". Un materiale radiopaco genera all'interazione con i raggi X una significativa I_a con conseguente aumento del contrasto nell'immagine [5].

1.6 LA SCALA DI HOUNSFIELD

Nel caso della tomografia spirale per descrivere quantitativamente la radio-densità degli elementi viene adottata una misura derivata dall'attenuazione fisica delle onde elettromagnetiche, ovvero la scala di Hounsfield, la quale indica il grado di assorbimento del fascio a raggi X. E' stata teorizzata adattando i coefficienti di attenuazione lineare μ dei fasci che attraversavano il corpo del paziente fino allo scanner, per ridurne la dipendenza dall'energia della radiazione e per ottenere valori numerici di grandezza più adeguata. La misura viene espressa in unità adimensionali definite come HU (*Hounsefield Units*).

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O} - \mu_{aria}} \quad (1.6)$$

In questa scala il valore 0 è dato, come risulta dall'equazione, dal coefficiente di attenuazione dell'acqua distillata, mentre -1000 HU è quello dell'aria. Non viene prestabilito un valore massimo della scala, poiché tale valore dipende dalla portata dell'apparecchio di misura adottato [5].

Oggetto	HU
Oro	30000
Acciaio	20000
Vetro	2300
Osso compatto	>1000
Carbonato di calcio	500
Fegato	60
Muscoli	25
Acqua	0
Grasso sottocutaneo	-90
Aria	-1000

Tabella 1.1: Numeri di Hounseld per alcuni materiali e tessuti biologici, [10]

La tabella (1.1) riporta i numeri di Hounsfield per elementi anatomici e di alcuni materiali. L'occhio umano può distinguere solo un numero limitato di livelli di grigio (da 30 a 40 circa a seconda delle condizioni ambientali). Pertanto, se viene rappresentato l'intero fondo scala (oltre 2000 sfumature di grigio), non si noteranno piccole variazioni di densità. Pertanto, la scala percettiva dei valori di attenuazione per gli scanner a raggi X viene raccolta all'interno di un intervallo ristretto, la cosiddetta "finestra elettronica". Tale range è strettamente correlato al contrasto e viene determinato stabilendo la sua larghezza (*Window width*) e il suo centro (*Window level*), che corrisponde alla tonalità media di grigi [6].

La conoscenza della scala Hounsfield è molto importante, non solo per la diagnosi di condizioni patologiche, ma anche da un punto di vista tecnico per la generazione di modelli tridimensionali. Le elaborazioni di immagini più complesse si basano infatti sulla diversa densità dei tessuti e i loro diversi valori di HU, che permettono di isolare selettivamente e ricostruire una determinata struttura anatomica escludendo quelle non desiderate [5].

1.6.1 STRATO EMIVALENTE

Un'altra misura dell'attenuazione dei raggi X utilizzata convenzionalmente in diagnostica è lo strato emivalente o SEV. Esso misura la quantità, in termini di spessore, di un determinato materiale necessaria a far dimezzare l'intensità della radiazione incidente quando il materiale è posto tra l'emettitore e il recettore. Il materiale di emivalenza più apprezzato è l'alluminio e la misura si esprime in [mmAl] [8].

KVp	mmAl	Distanza (cm)
50	1,5	100
70	2,1	"
90	2,5	"
110	3,0	"
130	3,5	"
150	4,1	"

Tabella 1.2: Valori ottimali di SEV per apparecchiature radiografiche extraolali, [11]

Questi valori campione (Tabella 1.2) sono stati inseriti come esempio di misura per una strumentazione. I valori possono variare in base alle specifiche di progettazione dell'apparato radiogeno e alla distanza a cui viene posto lo spessore del materiale bersaglio.



Materiali radiopachi

La radiologia moderna pone tra i suoi obbiettivi quello di produrre immagini nelle quali siano ben distinguibili le applicazioni da impianto da tutte le altre strutture anatomiche circostanti.

Nella progettazione di un biomateriale non deve mancare, pertanto, l'intuizione di rendere il prodotto sufficientemente radiopaco all'interazione con i raggi X in modo tale da poter monitorare il corretto posizionamento e successivamente la sua operatività [12].

La densità atomica di un elemento o di un materiale è il fattore che più influenza le sue capacità schermanti: maggior numero di atomi in una porzione dello spazio equivale ad una maggior probabilità di interazione atomica delle radiazioni e quindi di attenuazione, per questo un materiale con peso specifico elevato risulta essere sempre un buon candidato come materiale radiopaco [13].

2.1 PROPRIETÀ RADIOPACHE DEI MATERIALI METALLICI

I metalli sono gli elementi della tavola periodica con numero atomico più alto e in forma pura si presentano nella maggior parte dei casi come insieme di cristalli monoatomici in cui i singoli atomi mettono a disposizione i loro elettroni di valenza a formare una nube elettronica mobile. Questa particolare forma di interazione permette la formazione di reticoli cristallini regolari (cubico a facce centrate, cubico a corpo centrato, esagonale centrato) e con fattori di impaccamento tra i più alti in natura; il fattore di impaccamento della cella elementare esagonale centrata è di 0.74, abbastanza vicina al valore ideale di 1. Per le loro caratteristiche microstrutturali sono materiali molto densi e malleabili ma con elevati punti di fusione, oltre ad essere ottimi conduttori termici ed elettrici [14]. Per i loro pesi specifici e numeri atomici essi sono ottimi materiali radiodensi in grado di attenuare anche

con pochi mm la maggior parte dei raggi X e con impalcature schermanti più spesse quasi la totalità delle radiazioni elettromagnetiche [12].

Nelle apparecchiature biomedicali diagnostiche i materiali metallici trovano largo impiego per la loro alta efficienza e disponibilità, tra i più comuni filtri radiogeni e lastre schermanti troviamo il piombo, il rame e l'alluminio [7]. Come biomateriali essi presentano spiccate doti in termini di resistenza meccanica, inoltre le applicazioni metalliche risultano facilmente rilevabili da qualsiasi tipologia di esame diagnostico a raggi X [7],[15]. Tuttavia nelle applicazioni in vivo essi presentano molte criticità poiché non sono né biocompatibili né biorassorbibili se non in piccole dosi, prediligendo la forma metallorganica e addirittura, talvolta, possono risultare altamente cancerogeni e potenziali agenti infiammatori. Una soluzione a questo problema è studiare impianti che non possano essere degradati da agenti organici o dal pH ambientale e che preservino la loro integrità strutturale per un tempo consono alla riuscita della loro funzione. Tra i biomateriali metallici più apprezzati troviamo le leghe di Fe, Ti, W e Cr molto spesso aggregati con metalli nobili quali Au, Pt e Pl. Ad esempio leghe binarie come NiTi, TiAl, NiCr, CoCr, AuPd, PdCu e leghe ternarie come TiAlV, NiTiPt, NiTiW, NiTiEr e molte altre vengono apprezzate per la loro utilità nell'implantologia [15],[12]. I metalli nobili possono essere impiegati come eccellenti riempitivi radiopachi nella forma di nanoparticelle funzionalizzate.

2.2 RADIOCAPITÀ NEI MATERIALI CERAMICI

I materiali ceramici sono composti da reticoli cristallini regolari costituiti da elementi atomici che sono l'unione di metalli e non metalli (ad eccezione dei silicati e delle forme cristalline del carbonio). Il legame chimico tra gli elementi del reticolo presenta una percentuale di covalenza e una percentuale di ionicità: questo a seconda che la differenza di elettronegatività tra le specie chimiche sia più o meno elevata [14].

Nelle applicazioni biomedicali trovano impiego come sostituti ossei o negli impianti dentali, data la loro elevata resistenza meccanica a compressione, con alti valori del modulo di Young. I materiali ceramici sono generalmente bioinerti, ovvero, non subiscono sostanziali modificazioni della struttura chimica se sottoposti a condizioni ambientali fisiologiche [15].

La radiopacità dei ceramici è influenzata da due fattori principali: il numero atomico del catione metallico e la densità atomica del reticolo cristallino; maggiori saranno questi valori e maggiori saranno le possibilità di trovarsi di fronte ad un materiale ceramico radiopaco [16]. Tra i biomateriali ceramici più apprezzati e con una buona radiopacità troviamo sicuramente allumina (Al_2O_3) e zirconia

(ZrO_2) che grazie alle loro strutture reticolari compatte in condizioni semi-pure che ne conferiscono una elevata densità raggiungono, a parità di energia irradiata, coefficienti di assorbimento μ addirittura più elevati di quelli dell'osso umano [17]. Per questo motivo e date le loro spiccate qualità meccaniche, questi due materiali ceramici radiopachi sono utilizzati come riempitivi per una vasta gamma di applicazioni tra cui protesi d'anca portanti, impianti dentali e applicazioni articolari [12].

Nel corso degli anni si è cercato di studiare un potenziale sostituto osseo che potesse essere anche biorassorbibile e che favorisse l'osteogenesi. L'idrossiapatite (HAP), il principale componente minerale dell'osso, con formula $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, è altamente bioattiva e come biomateriale artificiale ha dimostrato una buona resistenza alla compressione sebbene il grado di porosità possa influenzare negativamente le proprietà meccaniche. In più, la scarsa radiopacità ad essa associata ha portato i ricercatori a sviluppare HAP drogate con metalli pesanti o sostituendo il Ca con altri elementi biocompatibili e radiodensi come lo Sr ; oltre che optare per l'incorporazione di riempitivi radiopachi come sheelite ($CaWO_4$) o sali iodati.

I biovetri appartengono ad una classe di materiali ceramici detti silicati oggi ampiamente utilizzati e studiati come biomateriali strutturali in quanto possono legarsi al tessuto vivente attraverso la formazione di uno strato di apatite carbonata sull'interfaccia dell'applicazione. I silicati sono formati da differenti reticoli cristallini a partire dalla ripetizione di una cella elementare, lo ione $(SiO_4)^{-4}$ [18]. Pur presentando un'intrinseca radiopacità, sostanzialmente maggiore rispetto ai tessuti biologici, per applicazioni che prevedono un riscontro diagnostico si preferisce unire al vetro degli *ossidi intermediari* come ad esempio Bi_2O_3 , PbO , SrO e zirconia la cui funzione è quella di sostituire il tetraedro $(SiO_4)^{-4}$ donando al nuovo composto un miglior contrasto [12].

Anche nei derivati del carbonio cristallino e polistrato come diamante, grafite e carbonio pirolitico si riscontra una buona radiopacità. Essi generano un buon contrasto nelle applicazioni con i tessuti molli, diverso è invece il caso della diagnostica per applicazioni ortopediche dove questi materiali, se confrontati a parità di assorbimento rispetto a quello del tessuto osseo, risultano quasi radiotrasparenti [19].

I sali metallici sottoforma di polveri vengono usati principalmente come materiali di riempimento associati ad una matrice polimerica o ceramica di base. Il solfato di bario ($BaSO_4$) è uno dei riempitivi radiopachi più utilizzati e sperimentati nell'industria medica anche per la sua biorassorbibilità (confr. Cap. 3.1.1). Di recente sono in corso molti studi sulle capacità radiopache dei sali di magne-

sio (biocompatibile) e dei composti del bismuto come subcarbonato di bismuto ($Bi_2O_2CO_3$) e l'ossicloruro di bismuto ($BiOCl$) [12].

2.3 TECNOPOLIMERI RADIOPACHI

I materiali polimerici sono caratterizzati dalla ripetizione in sequenza di una o più molecole (monomeri) legate covalentemente a formare complessi di macromolecole a catena unite tra loro da interazioni interatomiche o ramificazioni. In base alle loro caratteristiche microstrutturali i polimeri presentano differenti proprietà fisiche e meccaniche, gradi di cristallinità e porosità delle strutture. Sono quindi materiali che presentano una vasta versatilità in differenti ambiti di impiego [14]. La rilevabilità radiologica dei polimeri convenzionali utilizzati come impianti o inserti medici è limitata dalla loro densità, che è simile a quella dei tessuti molli a causa delle loro strutture molecolari contenenti gli stessi elementi come idrogeno, ossigeno, azoto o carbonio. Per migliorare la visibilità radiologica sono stati sviluppati diversi metodi per aumentare la densità elettronica media e il peso specifico dei polimeri, incorporandoli con altri elementi [19]. I primi studi si sono concentrati sull'incorporazione di sali di metalli pesanti come miscele fisiche. Uno dei problemi principali di questo metodo è la creazione di miscele non omogenee, a causa dell'incompatibilità di base tra sali ionici e resine. I materiali polimerici compositi presentano proprietà meccaniche molto diverse da quelle del polimero di partenza. L'aggiunta di riempitivi può anche influenzare la degradabilità dei polimeri e, se l'interazione con la matrice non risulta particolarmente efficace, il mezzo di contrasto potrebbe diffondersi nei tessuti circostanti creando un effetto di disturbo per l'*imaging*, senza contare l'eventuale citotossicità [20].

Per superare questo inconveniente, sono stati sviluppati complessi polimero-mezzo radiopaco che presentano le caratteristiche di una soluzione monofase (Figura 2.1). Questi derivati sono ottenuti dall'incorporazione di agenti radiopacizzanti funzionalizzati nella matrice polimerica che possono creare forti interazioni con le catene o *entanglement*, modificando solo parzialmente le caratteristiche intrinseche del polimero. Un altro approccio, più promettente ma tecnicamente più complesso, prevede l'introduzione di elementi radiopachi sottoforma di monomeri all'interno delle catene polimeriche. Questo metodo può prevenire il rilascio secondario dell'agente radiopaco [21].

2.3.1 POLIACRILATI E HYDROGEL

I poliacrilati sono ottenuti per reazione radicalica di due principali monomeri esterici: l'acrilato di metile (MA) e il metacrilato di metile (MMA). Questi derivati polimerizzando formano rispettivamente il polimetilacrilato (PMA) e il polime-

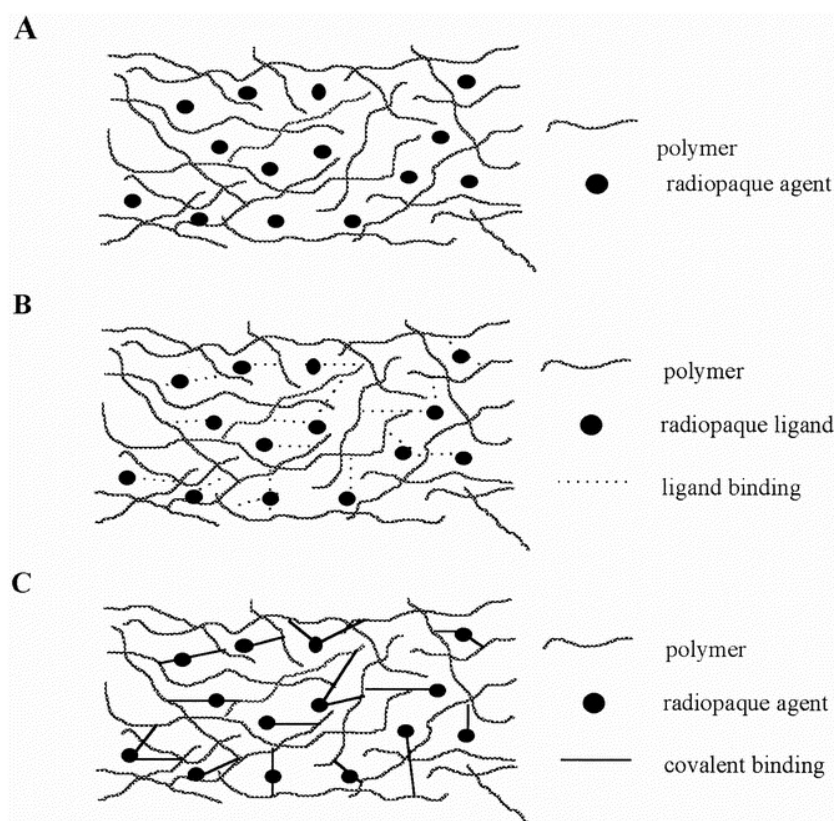


Figura 2.1: Differenti tipologie di incorporazione di agenti radiopachi su matrici polimeriche, [20]

tilmetacrilato (PMMA). Questi materiali amorfi hanno buona trasparenza alla luce, un buon indice di rifrazione e presentano una elevata resistenza a trazione e a compressione [14]. L'aggiunta di aggregati salini in fase di polimerizzazione non modifica sensibilmente la durezza, la solubilità e l'assorbimento dell'acqua del materiale ma può intervenire sulla resistenza alla compressione e ridurre la resistenza trasversale [22]. E' poi importante ricordare che alcuni agenti radiopachi presentano una certa tossicità a causa del loro lento rilascio nei tessuti molli.

I poliacrilati vantano generalmente un buon grado di assorbimento d'acqua e sono spesso utilizzati nella produzione di lenti a contatto morbide o come hydrogel nella loro forma acrilata contenente gruppi ossidrilici ad esempio il polidrossimetilmetacrilato (PHEMA).

Microsfere altamente porose per l'occlusione endovascolare sono state preparate mediante polimerizzazione in sospensione di PHEMA a bassa reticolazione in presenza di diluenti polimerici. Queste particelle sferiche di hydrogel sono state rese radiopache mediante esterificazione dei loro gruppi idrossilici reattivi con derivati dell'acido triiodobenzoico o con mezzi di contrasto non tossici già usati clinicamente, come l'acido iotalamico o iopanoico. Tuttavia, queste microsfere ad alto contenuto di iodio sono risultate dure, fragili, meno idrofile e non rigonfiabili [23].

2.3.2 POLIESTERI E DERIVATI DELL'ACIDO LATTICO

I poliesteri sono ottenuti tramite una reazione di esterificazione tra acidi bicarbossilici e alcoli bifunzionali. Hanno trovato largo impiego negli ultimi anni come materie plastiche altamente biodegradabili. Come biomateriali presentano un'elevata biorassorbibilità e sono prodotti sotto forma di fibre per suture o applicazioni temporanee [14].

I polilattidi (PLA) sono poliesteri derivati dell'acido lattico, la cui struttura chimica presenta un carbonio chirale. In natura, l'acido lattico è presente nella sua forma L-acido lattico con formula CH-CHOH-COOH .

In fase di polimerizzazione in base alle condizioni chimiche e ambientali esso può formare complessi isotattici (PLLA o PDLA), sindiotattici ed eterotattici con differenti proprietà meccaniche, chimico-fisiche e di biocompatibilità [24].

In generale il PLA presenta una buona rigidità meccanica e un'elevata fragilità, con bassi valori di allungamento a rottura. Può essere utilizzato in virtù di una buona emocompatibilità (il PLA è idrofobo) nella preparazione di stent coronarici, innesti vascolari, occlusori endodinamici, ma anche *scaffold* per la riparazione ossea e vertebrale. Come altri biomateriali polimerici esso presenta uno scarsissimo contrasto ai raggi X.

Sono in corso studi per implementarne la radiodensità e sintetizzare aggregati radiopachi funzionalizzati idrofobici che possano interagire al meglio con la matrice del polimero evitando la dispersione dell'agente di contrasto e migliorandone le proprietà strutturali [25].

Polimeri radiopachi: Applicazioni

3.1 STENT CORONARICI

Gli *stent* sono dei tubicini espandibili con una struttura a rete utilizzati per mantenere il diametro delle arterie nelle giuste condizioni fisiologiche. Sono utilizzati in chirurgia cardiaca ormai da molti decenni ed il loro uso è sempre associato ad un intervento di angioplastica dei vasi coronari. La loro applicazione è poco invasiva e prevede che uno *stent* e un palloncino vengano utilizzati in combinazione per comprimere i depositi delle placche arteriosclerotiche presenti all'interno dell'arteria coronaria (Figura 3.1). Dopo la rimozione del palloncino lo *stent* prenderà sede lì dove fosse necessario un supporto strutturale e sarà poi riassorbito nel tempo dalle pareti endoteliali lasciando il vaso libero e in salute [21].

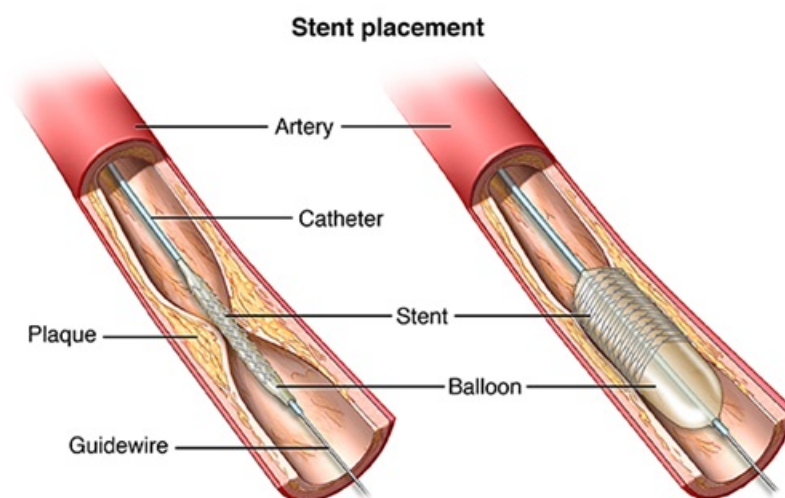


Figura 3.1: Inserimento di uno *stent* coronarico grazie all'ausilio di un catetere a palloncino, [26]

Tra le tecnologie utilizzate in chirurgia angioplastica ricostruttiva vi sono gli *stent* a lento rilascio di farmaco, detti anche DES (*Drug-Eluting Stent*). I DES sono composti da un'armatura in metallo (cobalto o acciaio biomedicale) con un rivestimento in polimero biocompatibile che incorpora il farmaco da rilasciare, il che li rende dispositivi di prima scelta per il trattamento delle ostruzioni coronariche. Tuttavia, dopo il successivo riassorbimento del rivestimento polimerico la struttura metallica viene completamente esposta alla tonaca intima del vaso. Questo crea il rischio di compromettere la funzione endoteliale e di ridurre il rimodellamento positivo del lume. Pertanto, gli *stent* completamente biorassorbibili (BRS) rappresentano una valida alternativa ai DES, in quanto forniscono un sostegno meccanico temporale e consentono al vaso, dopo il completo riassorbimento del dispositivo, di tornare a uno stato più naturale e cicatrizzato. Gli *stent* BRS sono, inoltre, più flessibili e facilmente modellabili; in più, grazie all'assenza di materiale metallico residuo e al ripristino della copertura endoteliale non si deve ricorrere ad un trattamento antiaggregante a lungo termine, diminuendo il rischio di emorragie [27],[28]. Solitamente le operazioni per corretto il posizionamento degli *stent* prevedono l'inserimento di cateteri in fluoroscopia continua [21]. Lo svantaggio dei dispositivi polimerici BRS è quello di non possedere un buon contrasto ai raggi X rendendo difficile il rilevamento e il successivo monitoraggio della funzione strutturale degli *stent* polimerici.

3.1.1 SCAFFOLD IN PLLA COMPOSITO

L'acido poli-L-lattico (PLLA) è un poliestere dell'acido lattico biodegradabile, biocompatibile e biologicamente inerte, largamente utilizzato in applicazioni mediche come biomateriale. Pertanto è stato sperimentato come materiale per la costruzione di *stent* BRS ma con scarsi risultati dovuti principalmente al basso modulo elastico sia a trazione che a compressione del PLLA, rispetto alle corrispettive applicazioni metalliche [29]. Per far fronte alle scarse proprietà meccaniche si potrebbe pensare ad una formulazione di dispositivi più spessi ma che comprometterebbero il naturale volume endoteliale. Altri svantaggi sono il limite di espansione (possono rompersi per eccessiva dilatazione) e la necessaria preparazione del vaso prima dell'installazione. Gli attuali dispositivi in PLLA non hanno inoltre una sufficiente radiopacità che rende difficile la visualizzazione in fluoroscopia e la valutazione della corretta espansione della struttura [30].

I materiali polimerici nanocompositi rappresentano una nuova classe di materiali con cui poter superare le limitazioni strutturali del PLLA e aumentare significativamente la radiopacità del prodotto.

Un nanocomposito polimerico è formato da *nanofiller* riempitivi dispersi in una matrice polimerica. Il concetto di materiale nanocomposito sfrutta le proprietà intrinseche del polimero di base, migliorando al contempo la funzionalità del

materiale [14]. I *nanofiller* possiedono un grande rapporto superficie/volume che aumenta il numero di interazioni riempitivo-matrice quando sono dispersi in un polimero. Questo porta ad un miglioramento delle proprietà complessive del materiale, infatti, le particelle riempitive possono contribuire ad assorbire l'energia della sollecitazione applicata e a disperderla in un volume maggiore di materiale. Nello studio condotto da un team di ricercatori del Singapore National Health Innovation Centre (NHIC) [30], è stato dimostrato che l'uso di PLLA rinforzato con l'aggiunta di *nanofiller* inorganici quali solfato di bario ($BaSO_4$) potrebbe potenzialmente superare gli svantaggi dell'attuale PLLA come biomateriale portante.

IL SOLFATO DI BARIO

Le proprietà che rendono il $BaSO_4$ un buon agente radiopaco vanno attribuite all'elevato numero atomico dell'atomo di bario ($Z=56$) [17]. Pur essendo potenzialmente tossico per l'uomo se somministrato in consistenti quantità, il $BaSO_4$ è stato ampiamente utilizzato come agente di radiocontrasto nell'imaging a raggi X e in altre procedure diagnostiche [31]. Di per sé questo componente non avrebbe una sostanziale affinità chimica con la matrice polimerica, per via nella sua attitudine idrofila, motivo per cui è stato scelto nell'ambito della ricerca di funzionalizzare il $BaSO_4$ con un agente aggregante come l'acido stearico, un acido carbossilico a catena lunga con formula bruta $C_{18}H_{36}O_2$ [30].

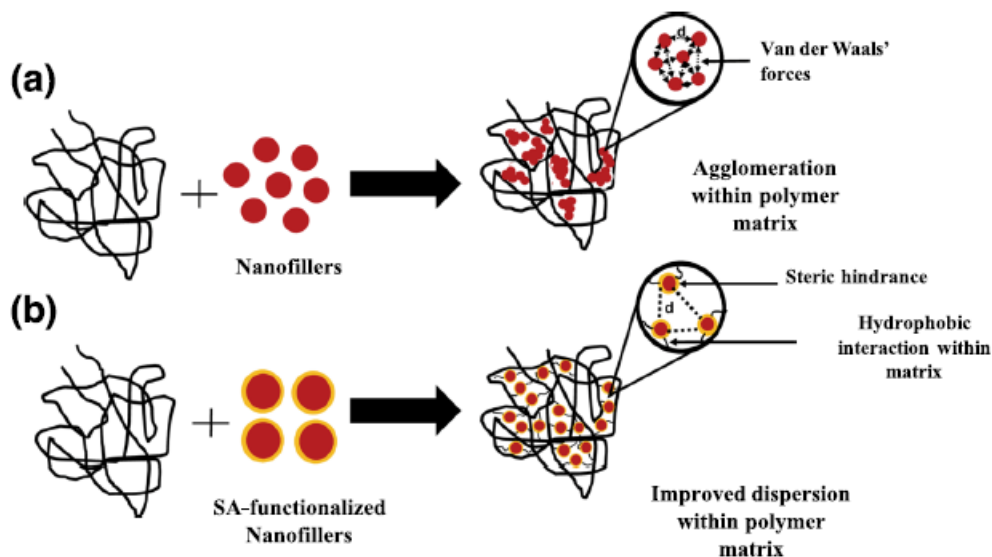


Figura 3.2: Differenti interazioni tra *nanofiller* e matrice polimerica, [30]

In questo modo l'interazione matrice-riempitivo è stata rinnovata con conseguente miglioramento di proprietà meccaniche e di radiopacità. I *nanofiller* funzionalizzati (SA- $BaSO_4$) tendono a formare interazioni idrofobiche con la ma-

trice polimerica. La funzionalizzazione dei *nanofiller* viene effettuata per due motivi. Il primo è aumentare l'idrofobicità dei riempitivi idrofili al fine di facilitare l'accoppiamento tra riempitivo e matrice grazie a una maggiore interazione tra i due. Il secondo è prevenire l'agglomerazione dei riempitivi introducendo forze repulsive tra le nanoparticelle [14]. L'uso dell'acido stearico per funzionalizzare il $BaSO_4$ ha portato a una diminuzione dell'agglomerazione del riempitivo, ma non ha migliorato di troppo l'adesione interfacciale con il polimero. Ciò potrebbe essere dovuto alla non sufficiente lunghezza della catena radicale dell'acido stearico, considerata troppo corta per essere efficacemente impigliata all'interno della matrice polimerica [30].

SINTESI DEL PLLA A MATRICE COMPOSITA

Il materiale è stato ottenuto partendo da una resina composta dai precursori di PLLA e da due tipologie di nanoparticelle: quelle composte da aggregante e bariosolfato e quelle di solo $BaSO_4$. I due differenti composti sono poi rimasti nel miscelatore 7 giorni a $190^\circ C$. I composti hanno subito due fasi di estrusione; dopo la prima fase, si è lasciato essiccare il prodotto nei suoi "filamenti" per formare dei *pellets* che sono stati nuovamente riscaldati e rimescolati. L'estrusione finale ha portato alla formazione dei provini utilizzati in fase di *testing* [30].

VANTAGGI APPORTATI ALLE PROPRIETÀ MECCANICHE

La figura (3.3) mostra i differenti andamenti dei diagrammi di tensione-deformazione per provini di PLLA a diverse percentuali di riempitivo. Con l'aumento della quantità di *nanofiller* dallo 0% al 15% il modulo elastico e il carico a rottura del materiale sono aumentati quasi del doppio, dimostrando così l'effetto di rafforzamento meccanico da parte dei *nanofiller* rigidi. Tuttavia, un ulteriore aumento percentuale di aggregato di $BaSO_4$ al 20% ha causato una diminuzione significativa del modulo elastico e della resistenza a trazione (Figura 3.3-a). E' significativo il riscontro offerto dalle prove di carico del PLLA con aggregato funzionalizzato: la presenza di acido stearico ha un effetto elasticizzante sul sistema composito, diminuendo di poco il modulo elastico ma migliorando circa del 200% l'allungamento a rottura. D'altra parte è stato riscontrato un dimezzamento del carico di snervamento che va ad impattare negativamente sulle proprietà strutturali del composto (Figura 3.3-b).

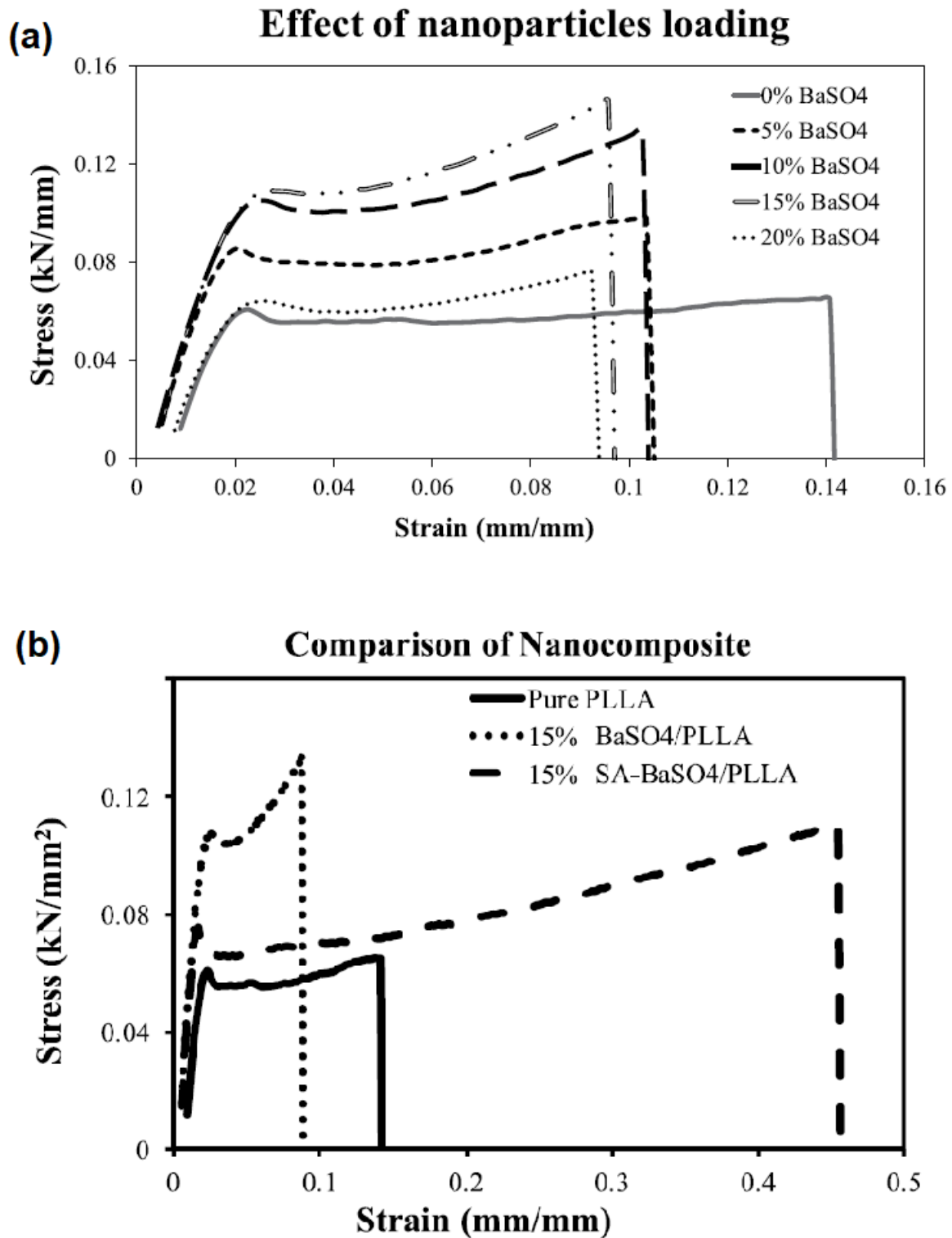


Figura 3.3: Diagramma tensione-deformazione del PLLA a differenti composizioni: con aggiunta di percentuali dallo 0% al 20% di $BaSO_4$ (a). Comparazione tra polimero privo di *nanofiller* e i due provini compositi (b), [30]

RADIOPACITÀ DEL PLLA FUNZIONALIZZATO

Per misurare la radiopacità dei campioni è stato utilizzato il metodo dello strato emivalente e come unità di misura i mmAl (millimetri di alluminio). I differenti filamenti sono stati scannerizzati ad *imaging* planare (50 kVp - 4ms) confrontando i risultati con la risposta di un provino a gradini in alluminio di con passo 3.2 mm, posizionando i bersagli a 100 cm dal tubo radiogeno. I dati sono stati in seguito analizzati da un programma grafico che assegnava ai corrispettivi valori della scala di grigi (da 0 a 255 valori) un risultato in mmAl (Figura 3.4-b).

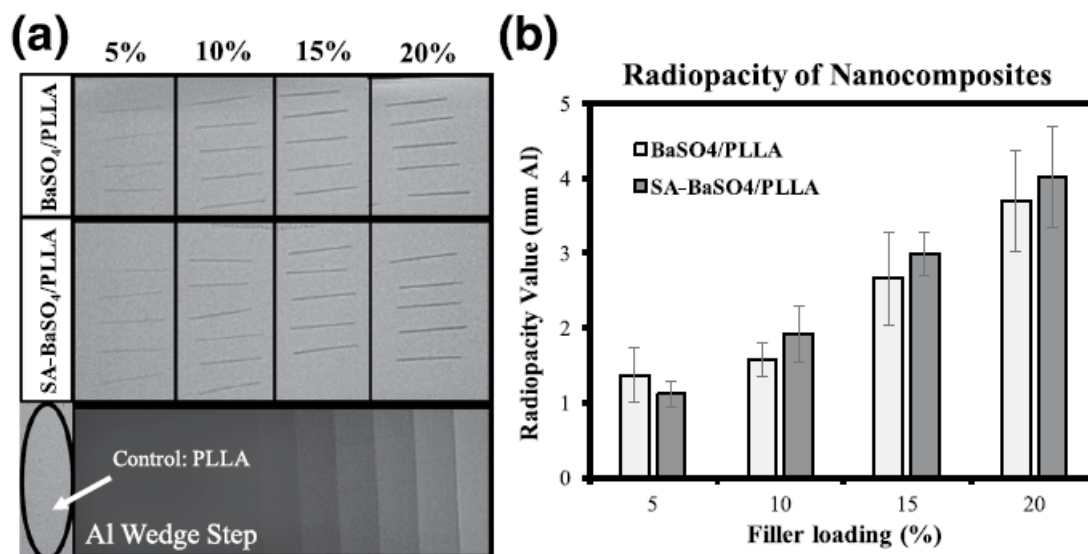


Figura 3.4: Radiopacità dei campioni contenenti differenti percentuali di aggregato funzionalizzato e non: confronto empirico tra i differenti provini e gradini con diverso spessore di Al (a); misure espresse in mmAl (b), [30]

Possiamo notare come la matrice di PLLA è completamente radiotrasparente e non visibile ai raggi X. L'aggiunta di $BaSO_4$ sia non funzionalizzato che funzionalizzato ha conferito radiopacità al materiale nanocomposito e più alto risulta il carico di riempitivo, più alto è il valore di radiopacità del campione (Figura 3.4-a). Questo risultato ha dimostrato che la formulazione nanocomposita può essere utilizzata per fabbricare impianti radiopachi, rendendo possibile la visualizzazione tramite radiografia durante la procedura [30].

Gli attuali BRS hanno marcatori radiopachi metallici (ad es. oro, platino) applicati sullo scaffold per la visibilità ai raggi X. Durante il dispiegamento dell'impalcatura, la porzione di un BRS con marcatore superficiale può incrinarsi o allungarsi durante la sollecitazione, causandone il distacco. Un limite dell'attuale tecnologia dei marcatori è che, se osservati in fluoroscopia non forniscono una buona indicazione dell'espansione dell'impalcatura, poiché di solito sono posizionati solo alle estremità distali e prossimali. Per questo motivo durante e dopo la procedura di innesto, l'operatore non è in grado di valutare la corretta espansione dello *scaffold* e la qualità della copertura della lesione. Ciò complica anche il recupero in caso

di dislocazione dello scaffold dal catetere di rilascio [32]. Pertanto, un materiale polimerico composito con un'adeguata radiopacità, come il PLLA/ $BaSO_4$ o il PLLA/SA- $BaSO_4$, può contribuire a risolvere alcuni dei limiti di *imaging* degli attuali BRS.

3.1.2 CONSIDERAZIONI FINALI

Sia per PLLA/ $BaSO_4$ che per PLLA/SA- $BaSO_4$ è possibile notare un miglioramento delle proprietà meccaniche rispetto al polimero di partenza con radio-densità apprezzabile e utile sia nella fase di monitoraggio operativo, sia in fase di installazione dei dispositivi. Questo sarà ora punto di partenza e spunto per ulteriori ricerche volte a monitorare lo stato meccanico dei dispositivi in relazione alla loro degradabilità. Dovranno poi essere effettuati studi anche sul grado di citotossicità dei nuovi materiali [30]. Un altro campo di ricerca chiarirà se gli *stent* in PLLA composito saranno in grado di riprodurre o simulare le dimensioni geometriche e le caratteristiche meccaniche degli attuali dispositivi DES.

3.2 FILTRI CAVALI BIORIASSORBIBILI

I filtri cavali o filtri della vena cava inferiore (*IVC-filter*) sono dispositivi chirurgici la cui funzione è quella di prevenire l'insorgenza di un'embolia polmonare. Vengono spesso applicati nei pazienti che presentano un insufficiente riscontro alle terapie anticoagulanti o che possono presentare frequentemente tale anomalia per cause di natura eziologica [33].

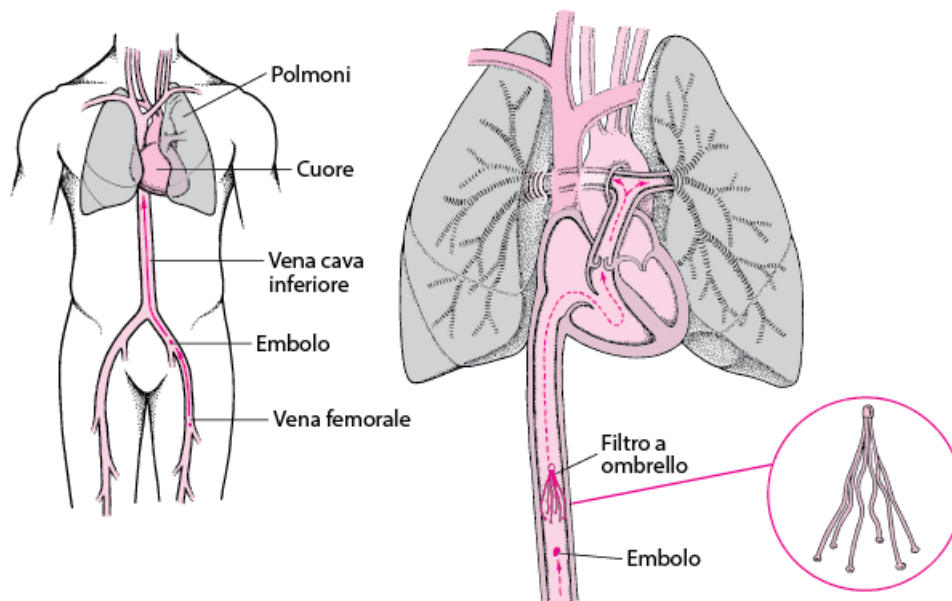


Figura 3.5: Posizionamento e raffigurazione di un filtro cavale, [34]

Gli IVC-filter sono formati da maglie metalliche appositamente disposte con la funzione di intrappolare il coagulo fino al suo completo deterioramento creando appoggi vincolanti con la parete endoteliale. Il loro posizionamento avviene tramite un catetere endovenoso, mentre la semipermanenza dell'impianto genera molte difficoltà in fase di rimozione che in molti casi è addirittura non perseguibile. Negli ultimi anni sono state studiate molte tecniche e nuovi prodotti che rendono possibile il recupero dei filtri motivo per cui l'uso dei filtri IVC è cresciuto rapidamente [35]. Tuttavia, solo per il 22% dei pazienti si riesce a portare a termine l'operazione di recupero del filtro a causa dello scarso interessamento degli operati e di altre difficoltà tecniche. Il fallimento della rimozione del filtro IVC può portare a gravi complicazioni e possibili lesioni permanenti [36]. Pertanto, vi è una grande necessità di un filtro riassorbibile che possa evitare la necessità di rimozione, fornendo al contempo una protezione immediata contro il rischio di trombosi.

3.2.1 PPDO INFUSO DI NANOPARTICELLE AUREE

Il PPDO o poli(p-diossanone) è un poliestere alifatico biodegradabile e bioriasorbibile il cui utilizzo ha visto largo impiego come materiale adatto alle suture chirurgiche e in applicazioni di chirurgia estetica. Mantiene buone proprietà di resistenza a rottura (quasi del 60% rispetto ai valori iniziali) anche dopo 6 settimane dall'innesto, inoltre risponde bene alla perfusione diventando un buon mezzo per effettuare somministrazioni di diverse terapie farmacologiche mirate [37]. Il PPDO potrebbe rivelarsi una valida alternativa come materiale per sintetizzare filtri cavali biodegradabili, ma lo svantaggio principale è la sua radiotrasparenza che ne rende difficile il posizionamento e il successivo monitoraggio. Nella ricerca condotta dalla University of Texas MD Anderson Cancer Center [38], Huston dove hanno collaborato numerosi ricercatori tra cui anche l'Italiano Ennio Tasciotti si è cercato di valutare la fattibilità dell'infusione di AuNPs (nanoparticelle d'oro funzionalizzate) nelle suture PPDO commercializzate per renderle radiopache e determinare se questa infusione avrebbe compromesso la resistenza meccanica delle suture. Il polidiossanone, infatti, se immerso in un solvente organico trova una buona affinità chimica e tenderà a gonfiarsi, caricandosi di solvente e in particolare di altri soluti ivi dissolti, tramite processi di trasporto dovuti al gradiente di concentrazione [39].

AUNPs IN ALTERNATIVA AI MEZZI DI CONTRASTO IODATI

Altri studi rivelano come la perfusione del PPDO con particelle a base iodata non modifichi significativamente l'assetto meccanico delle suture [40], [41]. Tuttavia, i mezzi di contrasto a base di iodio che sono dispersi in piccole molecole all'interno del materiale presentano numerosi svantaggi, come i brevi tempi di imaging in fase di cateterizzazione, l'occasionale tossicità renale e lo scarso contrasto nei pazienti di grandi dimensioni [42]. L'interesse per lo iodio come agente di contrasto è diminuito non solo a causa di queste carenze, ma anche per il suo numero atomico moderato rispetto ad altri elementi idonei e per la sua bassa energia di ionizzazione. Con la sua bassa energia di legame del guscio K, lo iodio ha un coefficiente di assorbimento dei raggi X non ottimale a 100-130 kVp, l'intervallo di potenziale del tubo a raggi X più comunemente utilizzato da molti scanner di imaging clinico. Per questo motivo, le nanoparticelle con un numero atomico più elevato, come l'oro, offrono maggiori vantaggi in termini di contrasto anche su intervalli di esposizione più brevi. Tra gli agenti più studiati per questo tipo di applicazione ci sono le nanoparticelle d'oro (AuNPs); l'oro, avendo un numero atomico ($Z = 79$) e un valore del K-edge (80.7 keV) più elevato dello iodio ($Z = 53$, K-edge 33,18 keV), offre un assorbimento superiore dei raggi X, con conseguente aumento del contrasto rispetto allo iodio negli esami radiografici. Diversi studi

hanno dimostrato inoltre che la fluorescenza delle AuNPs nell'organismo è più lenta di quella degli agenti di contrasto a base di iodio, ciò consente un tempo di imaging più prolungato [42],[43].

La coniugazione delle AuNPs attraverso l'inserimento di varie specie biochimiche sulla superficie della nanoparticella potrebbe potenzialmente consentire una somministrazione mirata a un tessuto o a un organo specifico per l'imaging diretto. Sebbene sia ancora in fase di studio, si ritiene che la citotossicità delle AuNPs sia relativamente lieve, non essendo emerso alcun tipo di reazione infiammatoria dai test in vitro con cellule staminali [43].

SINTESI ED INFUSIONE DELLE PARTICELLE RADIOPACHE

Le AuNPs sono sintetizzate a partire dall' $HAuCl_4$ (acido cloroaurico) e possono essere viste di fatto come delle micelle d'oro dove gli atomi di cloro vengono sostituiti da intermezzi di reazione tali da formare molecole d'oro circondate da legami a ponti-S o interazioni elettriche molto forti. Come risultato si arriva alla sintesi di microparticelle (micromicelle) d'oro rivestite di catene carbossiliche con gruppi funzionali idrosolubili o liposolubili in grado di rispondere positivamente all'interazione con solventi specifici [42].

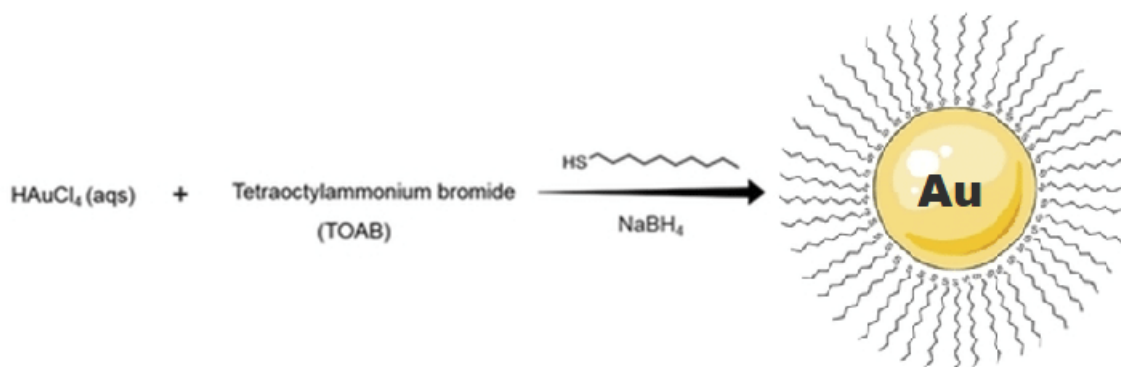


Figura 3.6: Schema esemplificativo della sintesi di AuNPs, [44]

Per l'esperimento sono state create due tipi di nanoparticelle liposolubili che differivano nel loro diametro, rispettivamente a 2-nm (nanometri) e 4-nm. La misura di queste è stata effettuata attraverso un microscopio elettronico.

L'infusione è avvenuta tramite l'immersione delle suture in PPDO in una soluzione di AuNPs e diclorometano (DCM), dopo una fase di raffinazione finale per pulire le suture dalle impurità esse sono state asciugate e preparate per le successive prove. E' stato inoltre stabilito da un esame spettrometrico che non vi era una significativa differenza tra la concentrazione delle diverse nanoparticelle nelle suture che risulta essere pari circa a 1650 ppm (parti per milione) e che

l'infusione ottimale si è ottenuta con concentrazioni di AuNPs nel solvente pari a 50 0 75 mg/ml [38].

VALUTAZIONE DELLE PROPRIETÀ MECCANICHE DELLE SUTURE INFUSE

La resistenza della sutura è stata testata mediante l'analisi del carico a rottura. La resistenza alla trazione dei campioni di sutura è stata valutata a una velocità trasversale di 25 cm/min. Ogni campione è stato allungato fino a rottura; il carico massimo è stato registrato come peso (kg) e tabulato per l'analisi. Sono stati testati PPDO infusi con AuNPs da 2 o 4 nm, suture non trattate e suture trattate solo con diclorometano (DCM). In sintesi non è stata osservata alcuna differenza apprezzabile nel carico a rottura (Figura 3.7-A). L'integrità delle suture infuse con AuNP e di quelle di controllo è stata valutata mediante calorimetria a scansione differenziale (DSC). La curva del flusso di calore rispetto alla temperatura è mostrata in Figura (3.7-B). Le curve di tutti i campioni di sutura PPDO erano sovrapposte l'una all'altra suggerendo che l'infusione di AuNPs non ha alterato l'integrità della sutura. Inoltre, non c'è stata alcuna differenza significativa tra i valori di picco T_m (temperatura di fusione) ottenuti da ciascuna sutura in PPDO (Figura 3.7-C). Esaminando la resistenza alla trazione delle suture infuse con AuNP non è stata riscontrata alcuna differenza significativa sia tra le suture non trattate, sia tra quelle infuse, suggerendo che l'infusione di AuNP non ha modificato la loro resistenza meccanica. Ciò è stato confermato dalla misurazione del T_m delle suture infuse con AuNP e di quelle non trattate. Una variazione T_m indica una variazione del grado di cristallinità del polimero e, di conseguenza, della sua resistenza meccanica, tutti i valori di T_m misurati hanno raggiunto un picco intorno ai 112°C sia per le suture non trattate che per quelle infuse con AuNPs, indicando che non c'è stata alcuna variazione della cristallinità. Inoltre, né la dimensione delle particelle né la concentrazione di AuNPs hanno influenzato la resistenza meccanica dei campioni infusi [38].

RADIOPACITÀ DEL SISTEMA

Per effettuare l'analisi relativa alla perdita di radiopacità del sistema, associata al processo degradativo, sono stati monitorati per 10 settimane dei campioni di suture infuse immerse in un ambiente fisiologico artificiale. Gli strumenti utilizzati sono stati: uno *scanner micro-CT* operante con valori del tubo radiogeno pari 80 kVp e 450 mA e un *X-ray ad imaging* planare con un tempo di esposizione di 19 s a 25 kVp. Gli standard utilizzati per misurare la radiopacità sono stati di tipo qualitativo, in particolare si sono confrontati i valori delle immagini con un riferimento osseo (HU>1000), se le proiezioni avessero superato quel valore di contrasto allora sarebbero risultate idonee [38].

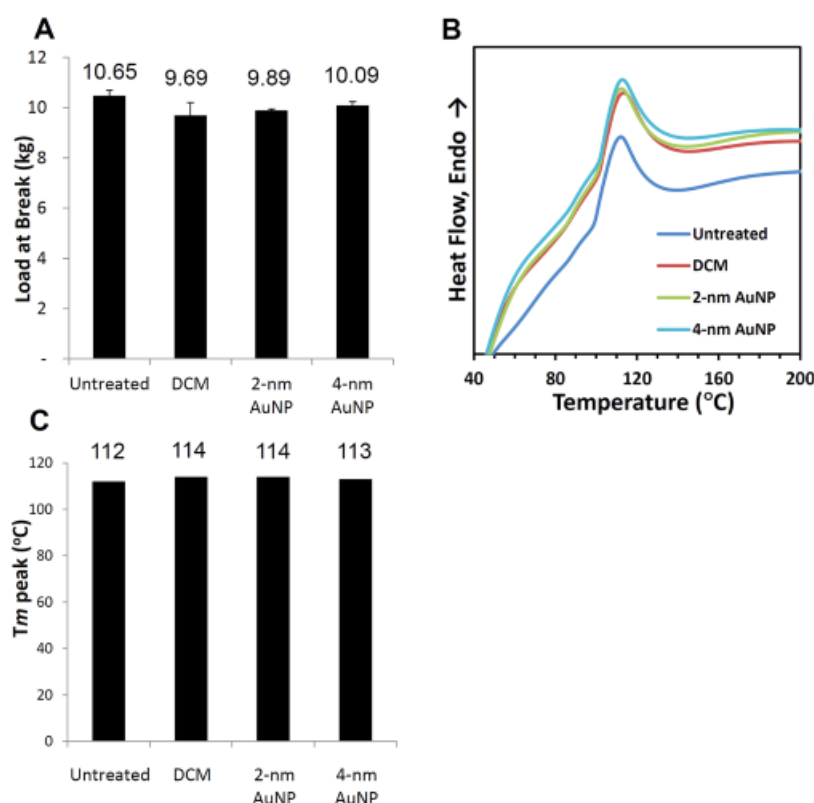


Figura 3.7: Proprietà meccaniche delle suture: tensioni a rottura (A), grafici delle scansioni DSC (B), temperature di fusione (C), [38]

Non è stata osservata una perdita significativa della radiopacità o del contenuto d'oro nel corso del periodo di valutazione di 10 settimane. Questo dato è importante per l'applicazione prevista, poiché la quantità di AuNPs nel filtro deve rimanere stabile per la visualizzazione mediante micro-TC o raggi X. Il tempo di permanenza previsto per filtri IVC infusi è di 5 settimane, lo stesso dei filtri IVC PPDO non trattati, per catturare i trombi e fornire la necessaria protezione ai pazienti a rischio. I monofilamenti di PPDO hanno mantenuto una sostanziale integrità fino alla settima settimana. Inoltre, nonostante l'idrolisi del PPDO e la perdita di segmenti di catena, le AuNPs erano ancora incorporate nelle fibre rimanenti mantenendo livelli di concentrazione quasi invariati [38].

3.2.2 CONSIDERAZIONI FINALI

I risultati della ricerca hanno dimostrato la fattibilità dell'infusione di suture PPDO con AuNPs per produrre un dispositivo medico radiopaco che mantenga tale caratteristica anche durante la fase di riassorbimento. Oltre alla radiopacità, anche le proprietà meccaniche come la durata, la flessibilità e la resistenza a trazione sono fondamentali per le applicazioni biomediche. La resistenza del materiale è necessaria per l'efficacia di un filtro IVC poiché un materiale che non risponde alle condizioni fisiologiche di carico potrebbe causare malfunzionamen-

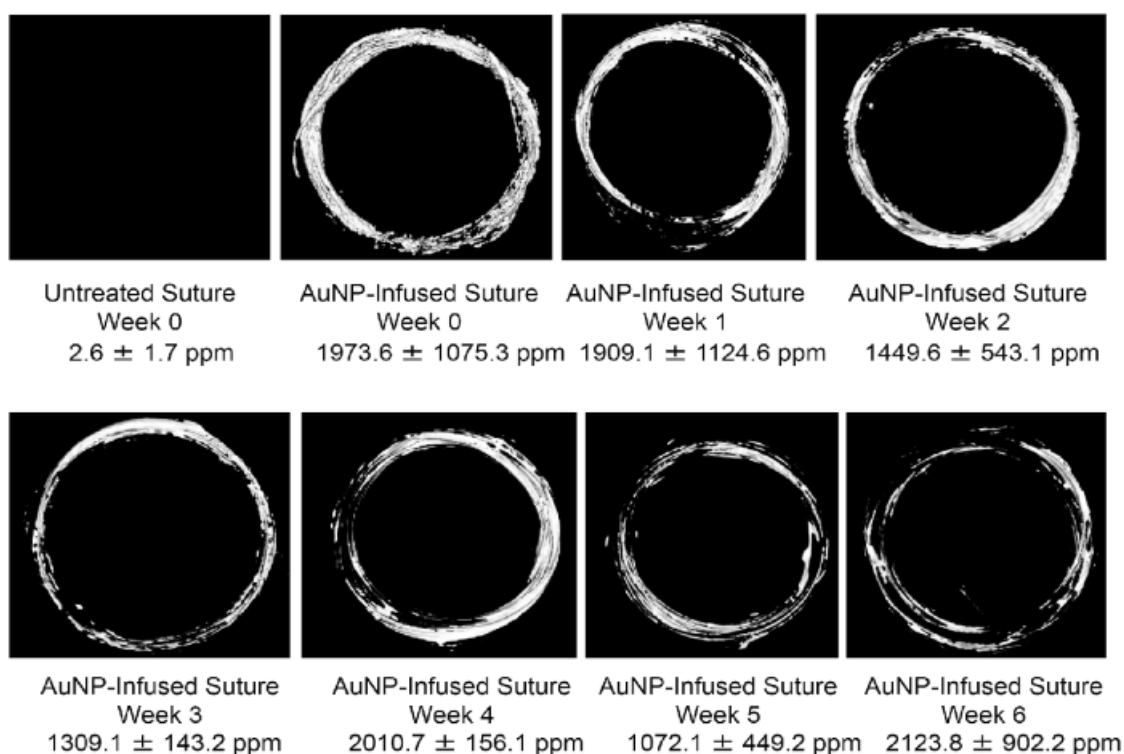


Figura 3.8: Valutazione con micro-CT della radiopacità delle suture nell'arco di tempo di 10 settimane, viene anche indicata la concentrazione di nanoparticelle auree, [38]

ti o eventuale distacco del dispositivo con conseguenze catastrofiche se avvenisse nel periodo di incubazione del coagulo o prima di essere stato parzialmente riassorbito. L'infusione con nanoparticelle non ha apportato cambiamenti rilevanti alla resistenza alla trazione né alla cristallinità se confrontati con i dati delle suture in PPDO non infuse. Questo dimostra che lo sviluppo dei filtri IVC in polidiossazone può proseguire integrando AuNPs per ottenere spiccate qualità in termini di contrasto alla diagnostica radiografica. Da successivi test è stata dimostrata la non tossicità delle suture infuse [38].

3.3 INNOVAZIONE NEL CAMPO DEI CEMENTI OSSEI

Il PMMA è un cemento polimerico acrilico ampiamente utilizzato in ortopedia riparativa e in chirurgia odontoiatrica per il fissaggio di dispositivi protesici alle ossa o ai denti. La funzione principale del cemento è quella di fungere da fase interfacciale tra la protesi e l'osso, contribuendo così a trasferire e distribuire i carichi nel sistema [31]. Le applicazioni in PMMA sono studiate per polimerizzare in situ, con una reazione controllata che non comprometta le caratteristiche fisiologiche nella zona di applicazione. Per avviare la polimerizzazione si parte da una fase polimerica solida (principalmente polvere di PMMA o copolimero correlato) e da una fase monomerica liquida (metacrilato di metile MMA, o acrilato di metile MA) a cui vengono aggiunti uno o più reagenti iniziatori [45]. Dopo aver mescolato le due fasi, la polimerizzazione avviene tramite reazione radicale libera del monomero. La cinetica di polimerizzazione è controllata non solo dal rapporto monomero-polimero, ma anche dalle concentrazioni dell'iniziatore (ad esempio, il perossido di benzoile nella fase solida e metiltoluidina o altri amminobenzeni in fase liquida). La reazione procede per 10-15 min divenendo prima un impasto viscoso e infine prendendo una forma solida [46]. Ci sono svariati requisiti che un cemento polimerico deve rispettare per poter essere idoneo all'impianto, come tempi di indurimento moderati e ottimali, bassi valori della temperatura massima di polimerizzazione in modo che non vada a lesionare i tessuti circostanti ed alti valori di resistenza alla compressione. È inoltre essenziale che i cementi ossei acrilici siano radiopachi, per consentire la rilevazione radiologica [47]. Tuttavia, la radiopacità del cemento osseo acrilico ortopedico è molto limitata, a causa della bassa densità dei materiali polimerici. La radiopacità è stata spesso ottenuta aggiungendo sali metallici per aumentare il contrasto ai raggi X, come il solfato di bario o il biossido di zirconio ma che possono alterare le proprietà biologiche e meccaniche del cemento [25].

3.3.1 UN NUOVO APPROCCIO PER MIGLIORARE LA RADIOPACITÀ DEI POLIMERI

Un team di ricerca europeo coordinato dalla Universitatea Tehnic "Gheorghe Asachi di Iai, Romania [47], ha studiato una soluzione che non prevede l'aggiunta di riempitivi ma che modifica la struttura intrinseca della catena polimerica incorporandola con monomeri radiopachi contenenti atomi metallici. I monomeri radiopachi presentano legami covalenti con elementi metallici alogeni, come lo iodio e il bromo, con spiccate proprietà radiopache e possono essere copolimerizzati con monomeri come l'MMA, per formare un nuovo complesso polimerico con caratteristiche tecniche vantaggiose.

COPOLIMERO MMA/BPPM

Il primo step è stato quello di sintetizzare il monomero radiopaco, per la nuova formulazione è stato scelto il 2-(2-bromopropionilossi)-propilmetacrilato (BPPM) preparato a partire dai reagenti di base e lasciato in fase liquida con tetraidrofurano come solvente. Successivamente si è passati alla formazione delle paste cementizie unendo fasi solide (PMMA polvere), liquide (MMA e BPPM) e iniziatori a temperatura ambiente. Sono state realizzati 5 composti con differenti percentuali di concentrazione del monomero radiopaco (%w/w) rispettivamente pari a: 0% (ovvero PMMA puro), 5%, 10%, 15% e 20%. I cementi ossei, lasciati essiccare all'interno di stampi per provini i campioni finiti erano quindi pronti per i successivi test [47].

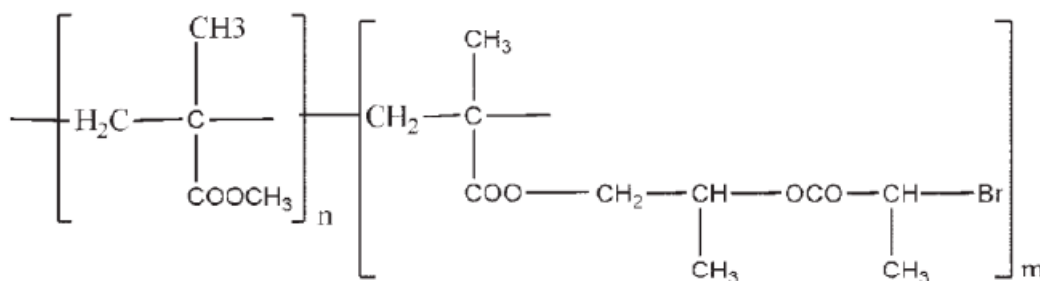


Figura 3.9: Unità copolimerica MMA/BPPM, [47]

EFFETTI DEL BMMP SULLA POLIMERIZZAZIONE

Per la ricerca è stato molto importante monitorare le condizioni di temperatura e i tempi di presa nella fase di formazione dei cementi. Si è notato come l'aggiunta di monomero bromato abbia diminuito sia i livelli delle temperature massime di polimerizzazione che la velocità di reazione. Questo ha portato un vantaggio in termini di calore scambiato per unità di tempo con le superfici circostanti che avranno così la possibilità di dissipare meglio il calore quando si arriverà a testare il prodotto nei tessuti biologici, evitando possibili lesioni ed esponendo al minimo il rischio di necrosi del tessuto circostante. Inoltre, tempi di polimerizzazione con un lieve ritardo rispetto a quelli del PMMA puro consentono di poter lavorare il cemento per un tempo maggiore in fase di applicazione [47].

PROPRIETÀ MECCANICHE E REOLOGICHE DEL NEO-POLIMERO

Sono stati svolti numerosi test per valutare il comportamento meccanico dei provini cementizi. Oltre ad una prova di carico a compressione sono state valutate le capacità reologiche del materiale attraverso cicli dinamici di carico-scarico [47]. I riempitivi cementizi ossei sono infatti soggetti a sollecitazioni cicliche ed è corretto

valutare il comportamento viscoelastico di tali materiali. Nell'analisi dinamico-meccanica si cerca di determinare la viscosità complessiva del polimero a differenti frequenze di sollecitazione attraverso l'identificazione di due parametri principali ovvero lo *storage modulus*, che quantifica la componente elastica conservativa, e il *loss modulus*, che rappresenta la componente viscosa dissipativa [14]. Dalle analisi è emerso che a parità di test effettuati il copolimero radiopaco presentava un aumento del comportamento viscoelastico proporzionale all'aumento percentuale di BPPM. Questo fatto è probabilmente associato alla formazione di più legami crociati in fase di polimerizzazione per il MMA/BPPM [47]. Piccole variazioni microstrutturali potrebbero alterare la funzione meccanica dei cementi, ma la valutazione dovrebbe essere effettuata in sede di applicazione, confrontando i limiti di tolleranza dei differenti materiali.

Per quanto riguarda la resistenza a compressione, anche in questo caso, è stato riscontrata una crescita di questo parametro associato all'aumento percentuale del comonomero BPPM nei provini, come mostrato in Figura 3.10:

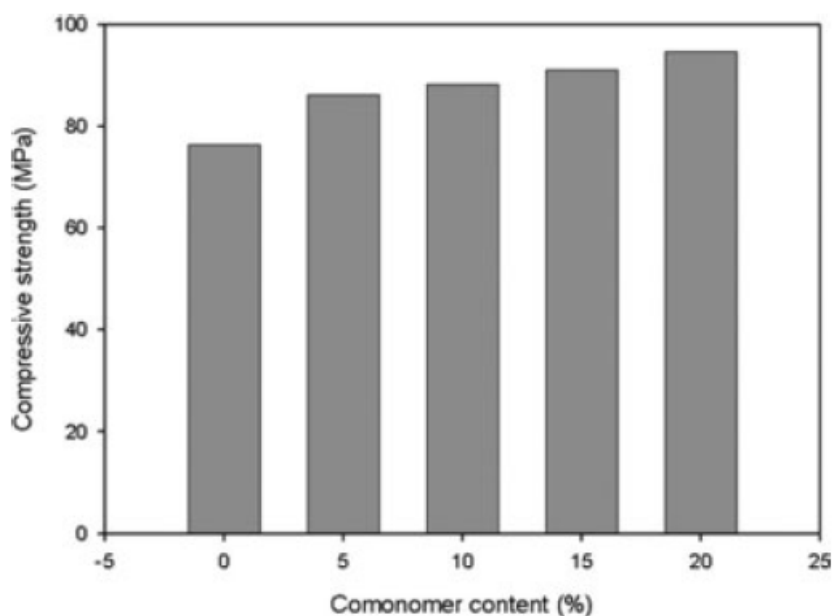


Figura 3.10: Carichi massimi in compressione per diverse composi provini cementizi, [47]

CONFRONTO DI RADIOPACITÀ

Per effettuare i test sulla radiopacità del nuovo polimero è stato utilizzato un tubo radiogeno settato a 55 kVp e 2.5 mAs. Non è stata determinata una misura vera e propria ma un confronto empirico tra i differenti provini e un cemento in PMMA con aggiunta del 10% di $BaSO_4$.

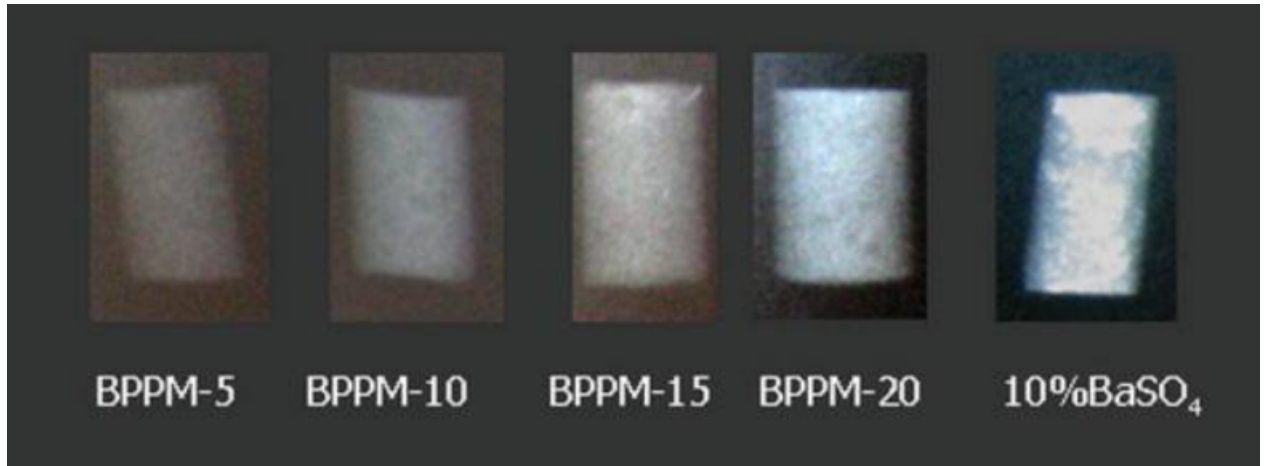


Figura 3.11: Confronto di radiopacità dei cementi copolimerici e PMMA/ $BaSO_4$, [47]

3.3.2 CONSIDERAZIONI FINALI

La neogenesi di un copolimero MMA/BPPM risulta una buona soluzione progettuale per un cemento acrilico biocompatibile che possa prestarsi ad un'analisi in imaging diagnostico a raggi X, in maniera analoga ai sostituti cementizi contenenti agenti radiopacizzanti. Integrando l'agente di contrasto direttamente nella catena polimerica si evita che la perdita di radiopacità non sia direttamente correlata ad uno stadio di degradazione del materiale. Questo permette sicuramente una valutazione più accurata dello stato del cemento in sede di applicazione, anche dopo diverso tempo. Le proprietà meccaniche sono risultate apprezzabili ma da valutare in base ai parametri di impianto.

4

Conclusioni

Questo lavoro intende non solo mostrare i risultati più importanti nell'ambito della ricerca dei materiali radiopachi e delle loro possibili applicazioni ma anche porre l'attenzione su aspetti non del tutto approfonditi dai programmi di studio. I materiali compositi a matrice polimerica rappresentano una nuova classe di biomateriali con cui è possibile integrare caratteristiche di biocompatibilità e bioassorbibilità con i requisiti di resistenza meccanica e visibilità ai raggi X richiesti dalle diverse tipologie di applicazione. Negli ultimi anni, grazie anche allo sviluppo del bioprinting e di tecniche che permettono formulazioni su misura del paziente, si è vista un esponenziale crescita nell'uso di questa tipologia di materiali. Con l'avvento di trattamenti laparoscopici minimamente invasivi eseguiti in fluoroscopia e delle moderne tecniche diagnostiche, è stato necessario sviluppare ulteriormente impianti radiologicamente visibili.

I primi polimeri radiopachi sviluppati erano caratterizzati dall'incorporazione di sali metallici come additivi fisici nella resina e sono ancora comunemente utilizzati per la loro facilità di preparazione ma questo tipo di metodologia può generare diverse problematiche. Uno dei principali svantaggi è che la maggior parte dei riempitivi non trova sempre una buona affinità chimica con la matrice polimerica. Questo è dovuto all'incompatibilità delle sostanze radiopache ioniche altamente polari idrofile con resine a bassa polarità; condizione che porta spesso ad una diminuzione delle proprietà fisiche e meccaniche. L'idea di funzionalizzare gli aggregati per migliorarne l'interazione con la matrice ed evitare che essi possano formare conglomerati in fase di sintesi composita rappresenta la soluzione da tenere più in considerazione poichè non richiede grandi tempi di sviluppo e permette di ottenere proprietà meccaniche molto simili a quelle del polimero di partenza. E' poi necessario ricordare che il primo obbiettivo nella progettazione di un buon biomateriale deve essere l'efficienza meccanica e strutturale, la formulazione composita permette di integrare le funzionalità secondarie (come un necessario radiocontrasto) già in fase di sperimentazione.

L'intuizione di fornire una rinnovata radiopacità ai biopolimeri integrando monomeri di contrasto già in fase di polimerizzazione è sicuramente una valida alternativa. Essa infatti permette di conservare buona parte delle qualità del materiale di partenza; permettendo una perdita controllata, o almeno proporzionale alla degradazione del prodotto, e omogenea della radiodensità. Tuttavia, questo tipo di approccio non consente di fornire elevati livelli di contrasto rispetto alla formulazione composita. Inoltre, questa tecnica richiede tempi di sperimentazione più lunghi, in media, e si adatta solo alle applicazioni dove siano richieste specifiche caratteristiche meccaniche elesto-plastiche proprie del polimero. In altre parole, il loro impiego è riservato a formulazioni specifiche e per questo motivo ancora in fase di studio.

Volendo uscire dai tecnicismi: questa ricerca intende porre l'attenzione sugli sviluppi futuri dei biomateriali che necessitano un riscontro diagnostico, in questo specifico caso nella diagnostica a raggi X, sia in fase di applicazione che di monitoraggio.

Tutto questo superando le sfide associate per una migliore cura del paziente e fornendo buoni risultati terapeutici.

Bibliografia

- [1] P. R. L. Mainardi, *Principi di bioelettricità e bioelettromagnetismo*, Pàtron, 2011 (cit. a p. 1).
- [2] *Cherenkov Telescope Array: intervista a Federico Ferrini*, 2019. indirizzo: <https://aulascienze.scuola.zanichelli.it/multimedia-scienze/comete-lo-spiego-scienze/cherenkov-telescope-array-intervista-a-federico-ferrini> (cit. alle pp. 1, 2).
- [3] G. P. G. Moschini, *Le radiazioni ionizzanti, Materiale didattico ad uso interno Unipd*, 2000 (cit. alle pp. 2, 3).
- [4] C. V. P. Mazzoldi M. Nigro, *Fisica Vol. II - Elettromagnetismo e onde*, EdiSES università, 2021 (cit. alle pp. 2, 6).
- [5] G. V. G. Coppini S. Diciotti, *Bioimmagini*, Pàtron, 2013 (cit. alle pp. 3–8).
- [6] P. C. G. Cittadini, *Diagnostica per Immagini e Radioterapia*, Edra, 2015 (cit. alle pp. 4, 8).
- [7] J. D. H. Aichinger, *Radiation Exposure and Image Quality in X-Ray Diagnostic Radiology, Physical Principles and Clinical Applications*, Springer Science and Buisness Media, 2012 (cit. alle pp. 4, 5, 12).
- [8] A. W. N. B. Smith, *Introduction to Medical Imaging Physics, Engineering and Clinical Applications*, Cambridge University Press, 2010 (cit. alle pp. 4, 6, 9).
- [9] J. A. S. J. T. Bushberg, *The Essential Physics of Medical Imaging*, Lippincott Williams Wilkins, 2011 (cit. a p. 5).
- [10] L. A. Larry R. Cochard, *Netter's - Introduzione all'imaging*, 2022 (cit. a p. 8).
- [11] C. A. e ISPESIL, *Protocollo per i criteri di qualità di apparecchiature diagnostiche*, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2002 (cit. a p. 9).
- [12] G. S. K.R.Sneha, *Intrinsically radiopaque biomaterial assortments: a short review on the physical principles, X-ray imageability, and state-of-the-art developments*, *Journal of Materials Chemistry B*, 2021 (cit. alle pp. 11–14).
- [13] I. M.J.Pushie, *Elemental and chemically specific X-ray fluorescence imaging of biological systems*, *Chem. Rev.-American Chemical Society*, 2014 (cit. a p. 11).

- [14] D. W.D.Callister, *Scienza ed ingegneria dei materiali-IV edizione*, EdiSES, 2019 (cit. alle pp. 11, 12, 14–16, 19, 20, 32).
- [15] R. Pietrabissa, *Biomateriali per protesi e organi artificiali*, Pàtron, 1996 (cit. a p. 12).
- [16] K. P. Gurel Pekkan, *Comparative radiopacity of ceramics and metals with human and bovine dental tissues*, *J Prosthet Dent*. 2012 (cit. a p. 12).
- [17] J. H. Hubbell e S. M. Seltzer, *X-Ray Mass Attenuation Coefficients*, *NIST Standard Reference Database 126*, 2004. indirizzo: <https://www.nist.gov/pml/x-ray-mass-attenuation-coefficients> (cit. alle pp. 13, 19).
- [18] V. Zagonel, *Nanoparticelle di platino supportate su idrossiapatite funzionalizzata*, *Tesi di Laurea magistrale(Alma Mater Studiorum - Università di Bologna)*, 2017 (cit. a p. 13).
- [19] M. P. S. Brückner G. Allegra, *Scienza e tecnologia dei materiali polimerici*, Edises, 2016 (cit. alle pp. 13, 14).
- [20] R. F. MOTTU, *Radiopaque Polymeric Materials for Medical Applications : Current Aspects of Biomaterial Research*, *Investigative Radiology*, 1999 (cit. alle pp. 14, 15).
- [21] M. J. S. Thomas Cascino, *Percutaneous Coronary Interventions (PCI)*, *MDS manual*, 2021. indirizzo: <https://www.msmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/cardiovascular-tests-and-procedures/percutaneous-coronary-interventions-pci> (cit. alle pp. 14, 17, 18).
- [22] V. V. . O. S., *Radiopacity of acrylic and bisacrylicresins used as provisional restorations*, *Int. J. Odontostomat*. 2021 (cit. a p. 15).
- [23] B. A. Kruft MAB, *Studies on radio-opaquepolymeric biomaterials with potential applications to endovascularprostheses*. *Biomaterials*, 1996 (cit. a p. 15).
- [24] V. Gigante, *Proprietà di miscele e compositi a base di poli(acido lattico) (PLA)/ policarbonato (PC) ottenuti con polimeri riciclati*, *Corso di Laurea in Ingegneria Chimica-Tesi Magistrale-Università di Pisa*, 2014 (cit. a p. 16).
- [25] X. C. Qunsong W. Xiaoye Y., *A Facile Composite Strategy to Prepare a Biodegradable Polymer Based Radiopaque Raw Material for Visualizable Biomedical Implants*, 2022 (cit. alle pp. 16, 30).
- [26] *Stent Placement*, 2022. indirizzo: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/angioplasty-and-stent-placement-for-the-heart> (cit. a p. 17).
- [27] W. P. Ang HY Bulluck H, *Bioresorbable stents: Current and upcoming bioresorbable technologies*, *Int J Cardiol*, 2017 (cit. a p. 18).

- [28] E. R. S. Patrick K Bowen, *Biodegradable Metals for Cardiovascular Stents: from Clinical Concerns to Recent Zn-Alloys*, 2016 (cit. a p. 18).
- [29] S. V. Huang Y Ng HC, *Drug-eluting biostable and erodible stents*, *Journal of the Controlled Release Society*, 2014 (cit. a p. 18).
- [30] D. T. Hui Ying Ang, *Radiopaque Fully Degradable Nanocomposites for Coronary Stents*, 2018. indirizzo: <https://www.nature.com/scientificreports> (cit. alle pp. 18–23).
- [31] K.D.Khun, *Bone Cements: Up-to-Date Comparison of Physical and Chemical Properties of commercial material*, Springer, 2000 (cit. alle pp. 19, 30).
- [32] *Fluidx Medical Developing GPX-Clear Embolic Device With Radiopacity Agent*, *Endovascular Today J*, Feb.2022 (cit. a p. 23).
- [33] J. D. Douketis, *Deep Venous Thrombosis (DVT)*, *MSD manual*, 2021 (cit. a p. 24).
- [34] Indirizzo: <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/multimedia/figure/filtri-della-vena-cava-inferiore-un-modo-per-prevenire-embolia-polmonare> (cit. a p. 24).
- [35] A. P. Pieri S., *Il recupero dei filtri cavali facoltativi: note di tecnica*, Edizioni Minerva Medica, 2008 (cit. a p. 24).
- [36] M. A. P. D. Stein, *Outcome and complications of retrievable inferior vena cava filters*, *The American Journal of Cardiology*, 2004 (cit. a p. 24).
- [37] C. A. R. D. Eggers, *In Vitro Analysis of Polymer Candidates for the Development of Absorbable Vascular Filters*, *JVIR*, 2012 (cit. a p. 25).
- [38] E. T. Li Tian B. Singhana, *Radiopaque Resorbable Inferior Vena Cava Filter Infused with Gold Nanoparticles*, www.nature.com/scientificreports, 2017 (cit. alle pp. 25, 27–29).
- [39] Y. C. L. Gang, *A 5-fluorouracil-loaded polydioxanone weft-knitted stent for the treatment of colorectal cancer*, *Biomaterials*, 2013 (cit. a p. 25).
- [40] A. C. B. Singhana, *Infusion of iodine-based contrast agents into poly(p-dioxanone) as a radiopaque resorbable IVC filter*, *SpringerLink*, 2015 (cit. a p. 25).
- [41] —, *Development of radiopaque resorbable medical device*, *Jounranl of vascular and interventional radiology*, 2014 (cit. a p. 25).
- [42] E. Boisseliera e D. Astruc, *Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity*, 2006 (cit. alle pp. 25, 26).
- [43] D. N. S. J F Hainfeld, *Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent*, *The british institute of radiology*, 2014 (cit. a p. 26).
- [44] Indirizzo: https://www.researchgate.net/figure/A-schematic-illustration-of-different-AuNPs-synthesis-methods-A-Turkevich-method-This_fig1_335913344 (cit. a p. 26).

- [45] F. Healey Shannon, *PMMA to Stabilize Bone and Deliver Antineoplastic and Antiresorptive Agents, Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2003 (cit. a p. 30).
- [46] P. W. N. Ayrea, *Ageing and moisture uptake in polymethyl methacrylate (PMMA) bone cements, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2014 (cit. a p. 30).
- [47] C. I. M C Rusu, *Radiopaque Acrylic Bone Cements with Bromine-Containing Monomer, Wiley Online Library*, 2008 (cit. alle pp. 30–33).

Ringraziamenti

Intendo sentitamente ringraziare la Professoressa Silvia Todros per aver accettato questo lavoro di tesi ed avermi seguito nei mesi successivi fino alla laurea.

Un caro augurio a Marco Filippino per le dritte in $\text{\LaTeX}$ e a Pappe per essere stati degni colleghi in tutti questi anni.

Ringrazio i miei genitori e tutta la mia famiglia.

Ringrazio le nonne, per le provviste, il supporto logistico e spirituale.

Alla mia ragazza, per essere rimasta al mio fianco ed aver maturato in me una tenacia che non sapevo di avere.

Ai miei amici, grazie a tutti voi.

A Padova.