

Indice

Abstract	3
Introduzione	5
1. Biomateriali metallic	7
1.1 Classificazione dei biomateriali metallic	7
1.1.1 Ferro ed acciai	7
1.1.2 Leghe a base di cobalto	8
1.1.3 Leghe a base di titanio	9
1.2 Biocompatibilità	9
2. Leghe a memoria di forma	13
2.1 Trasformazione martensitica e SME	13
2.1.1 Effetto di memoria di forma <i>one-way</i>	15
2.1.2 Effetto di memoria di forma <i>two-way</i>	15
2.2 Pseudoelasticità	16
3. Il nitinolo	19
3.1 Composizione chimica ed effetti sulle proprietà della	19
3.2 Comportamento di deformazione	19
3.3 Proprietà di fatica	21
3.4 Processi di produzione	22
3.5 Biocompatibilità del TiNi	23
3.5.1 Proprietà di biocompatibilità degli elementi base della lega	24
3.5.2 Comportamento di corrosion	25
3.5.3 Studi sulla biocompatibilità	29
4. Applicazioni del nitinolo in campo biomedico	33
4.1 Applicazioni in ortopedia e fisioterapia	33
4.2 Applicazioni in campo odontoiatrico	37
4.3 Applicazioni in chirurgia cardiovascolare	38

4.4 Applicazioni in neurochirurgia	40
4.5 Applicazione per la fabbricazione di strumenti chirurgici	42
5. Conclusioni	45
Bibliografia	47

Abstract

Il materiale a memoria di forma maggiormente conosciuto ed impiegato è il nitinolo. In svariati campi d'applicazione esso offre possibilità spesso superiori rispetto a biomateriali metallici convenzionali, quali acciaio 316L o leghe al titanio.

In settori come ad esempio l'ortopedia, la chirurgia cardiovascolare o la fabbricazione di strumenti chirurgici, infatti, proprietà meccaniche, di memoria di forma (*one way* e *two-way*), di *pseudoelasticità*, di biocompatibilità e di resistenza a fatica come quelle di cui è dotato il nitinolo risultano di fondamentale importanza.

Per queste ragioni, ad oggi, il nitinolo rappresenta una importante alternativa a leghe convenzionalmente utilizzate, soprattutto in un'ottica di chirurgia a basso livello di invasività.

Introduzione

Questa tesi ha lo scopo iniziale di illustrare i principi che stanno alla base di un inusuale fenomeno che riguarda un'ampia gamma di leghe metalliche: lo *Shape Memory Effect* (SME).

La trattazione sarà incentrata in particolare sul materiale a memoria di forma di maggiore impiego, il nitinolo (TiNi), sulla sua composizione e sulle sue proprietà più importanti quali la pseudoelasticità, la superelasticità ed il comportamento termomeccanico.

Si vedrà in seguito come questi materiali ricoprano un ruolo fondamentale in una serie di applicazioni in campo biomedicale anche in un'ottica di chirurgia a minima invasività, resa essa possibile appunto dalle caratteristiche sopraccitate.

Oltre ad aspetti come questi, che garantiscono a questa categoria di materiali un largo impiego in determinati tipi di interventi, esistono talvolta presunte carenze, spesso oggetto di discussione e ricerca, legate soprattutto alla biocompatibilità.

Verranno a tal proposito riportati risultati sperimentali e considerazioni, talvolta discordanti, in merito.

Nelle pagine che seguiranno non saranno infine escluse dalla trattazione leghe alternative al TiNi, analogie e differenze rispetto ad esso.

1. Biomateriali metallici

Si definiscono biomateriali metallici quei materiali di natura metallica che, grazie a determinate proprietà di cui godono, trovano impiego in campo biomedicale. Tra le applicazioni principali si possono menzionare la sostituzione di tessuti duri danneggiati e nello specifico la realizzazione di protesi ortopediche e dentali.

In generale, da un punto di vista chimico, questi materiali sono caratterizzati da una struttura cristallina organizzata secondo celle cubiche a corpo centrato, cubiche a facce centrate o esagonali compatte e da un particolare tipo di legame chimico, il legame metallico. Questi due aspetti contribuiscono a conferire proprietà fisiche e meccaniche fondamentali per le applicazioni sopraccitate.

Quando si parla di questi materiali risulta necessario osservare che, nella maggior parte dei casi, i metalli non vengono utilizzati allo stato puro, bensì in forma di lega, cioè di miscela composta da un elemento base (metallo) e di altri elementi metallici e non. Ne esistono due principali categorie: da una parte le leghe monofasiche che sono costituite da un'unica soluzione solida, dall'altra, nella maggior parte dei casi, le leghe polifasiche che risultano dalla composizione di più soluzioni solide.

Bisogna tener ben presente che anche piccole quantità di elementi estranei alla base della lega o alterazioni delle percentuali delle componenti della stessa possono determinare importanti variazioni nelle proprietà macroscopiche del materiale.

Tra le caratteristiche fondamentali che portano i materiali metallici, puri o in lega, a poter essere considerati biomateriali si possono citare alcune delle importanti caratteristiche meccaniche di tipo elasto-plastico come ad esempio l'elevato carico di snervamento, la buona duttilità e l'elevata resistenza alla fatica [1].

1.1. Classificazione dei biomateriali metallici

1.1.1. Ferro ed acciai

Una prima importante categoria di biomateriali metallici è quella del ferro e degli acciai, dove per acciaio si intende una lega a base di ferro contenente fino al 2% di carbonio: si ottiene tramite processi di affinazione liquida o solida della ghisa, anch'essa lega di ferro e carbonio in cui quest'ultimo compare però in percentuale maggiore (2-4%).

Il ferro puro esiste in tre forme allotropiche: la forma α (CCC) che può tenere disciolte solo piccolissime quantità di carbonio, la forma γ (CFC), nella quale se ne

scioglie fino al 2,06% e la forma δ . Il Fe γ dà luogo ad una particolare soluzione solida interstiziale detta austenite che, in determinate condizioni di raffreddamento, rende possibile la formazione di quella particolare lega Fe-C detta appunto acciaio al carbonio.

Quest'ultimo gode di proprietà meccaniche molto importanti (esso è certamente malleabile e tenace), ma decisamente variabili a seconda delle quantità di elementi come il manganese (che conferisce grande durezza e resistenza all'usura), il vanadio, il tungsteno, il molibdeno e ancora, nel caso specifico degli acciai inossidabili, il cromo ed il nichel [1].

Tra tutti gli acciai solamente il SUS 316L, una particolare forma di acciaio inossidabile austenitico contenente lo 0,03% di carbonio, trova impiego in applicazioni in campo biomedicale [2].

1.1.2 Leghe a base di cobalto

Questi materiali metallici vengono impiegati principalmente per impianti a lunga durata come protesi dentali ed ortopediche sottoposte a carichi molto elevati. Esistono due tipi di leghe a base di cobalto, dette anche più comunemente leghe cobalto-cromo. La classificazione riguarda la composizione e di conseguenza la metodologia di lavorazione: fusione per la lega cobalto/cromo/molibdeno, forgiatura per la lega cobalto/nichel/cromo/molibdeno. Quest'ultima, che contiene circa il 35% sia di cobalto che di nichel, è la più promettente per applicazioni come quelle citate in precedenza [1].



Fig. 1. Esempio di protesi d'anca (modello DePuy AML) realizzata principalmente in lega Co-Cr lavorata con processi di fusione/colata (da www.depuy.com).

1.1.3 Leghe a base di titanio

Questa categoria di leghe è di grande importanza oltre che per le caratteristiche meccaniche come la durezza, comune anche ad altri tipi di materiali metallici, anche per altre proprietà come la leggerezza, l'alta resistenza alla corrosione, soprattutto se sottoposta a passivazione (con formazione in superficie di TiO_2), il basso modulo di elasticità e l'alta resistenza specifica.

Nonostante la ricerca miri continuamente allo sviluppo di nuove leghe al titanio sempre più adatte ad applicazioni in campo biomedicale, tra le forme più comunemente utilizzate si possono certamente citare il titanio puro, che esiste nelle forme allotropiche α (EC) e β (CCC), e la lega Ti-6Al-4V.

In generale i materiali metallici appartenenti a questa categoria non sono di facile lavorazione a causa della bassa resistenza al taglio, della tendenza a grippare se sottoposte a scorrimento con se stessi o con altri metalli e alla rapidità con cui l'ossigeno si diffonde in essi rendendoli più fragili. Solo grazie a determinati processi di fabbricazione come la lavorazione in atmosfera inerte o il sistema di fusione sotto vuoto è possibile ovviare a questi problemi [1].

Uno degli aspetti più interessanti legati al titanio è che, se viene combinato in lega con il nichel, in determinate condizioni, può esibire una importante e curiosa proprietà (che verrà di seguito approfondita) detta *Shape Memory Effect* (SME). Da qui il nome attribuito a questa particolare categoria di materiali, *Shape Memory Alloys* (SMA), cioè leghe a memoria di forma, di cui il nitinolo (TiNi) è il principale.

Tuttavia il nickel non è l'unico elemento che, se combinato con il titanio, rende possibile la manifestazione di simili proprietà. A tal riguardo si possono considerare altre leghe: Ti-Nb-Ta-Zr (meglio conosciuto come TNTZ), Ti-Nb-Sn, Ti-Mo-Ga, Ti-Mo-Ge, Ti-Mo-Al, Ti-Ta, Ti-Nb, Ti-Nb-Al, Ti-Sc-Mo, Ti-Mo-Ag-Sn e Ti-Nb-Ta-Zr che, anch'esse in particolari condizioni, possono presentare un'altra interessante proprietà: la superelasticità. A tal riguardo il Ti-Nb-Al merita sicuramente un'attenzione particolare: esso infatti, se opportunamente trattato, può arrivare ad una deformazione elastica del 6%, pressoché uguale a quella del TiNi [2].

1.2 Biocompatibilità

Uno degli aspetti fondamentali di cui è necessario tenere conto quando si

considerano i biomateriali in generale, e quindi anche quando si trattano leghe metalliche appartenenti ad una delle categorie sopra riportate, è la biocompatibilità, definita come la capacità di un materiale di non determinare, da parte di un sistema vivente, sfavorevoli reazioni in una specifica applicazione.

Da una parte, trattando appunto i materiali metallici, risulta perciò immediato associare questo concetto al fenomeno della corrosione, definita come l'insieme dei fenomeni fisici e chimici che portano all'alterazione di un materiale metallico ed in particolare alla degradazione delle proprietà fisiche, meccaniche e chimiche associata ad un rilascio più o meno consistente di ioni metallici. Proprio quest'ultimo è infatti il fattore direttamente responsabile di eventuali effetti tossici.

Dall'altra bisogna considerare un secondo aspetto molto importante che è quello della biocompatibilità vista però in termini di funzionalità protesica. È dimostrato, ad esempio, che protesi ortopediche costruite con materiali metallici vicini, in termini di caratteristiche meccaniche, ai tessuti della zona da trattare siano le più adatte per le applicazioni come quelle in questione.

In generale, alcuni elementi sono potenzialmente dannosi se rilasciati in quantità elevate da un materiale metallico: tra questi, certamente il nichel, elemento che d'altra parte, come detto in precedenza, gioca anche un ruolo fondamentale nella formazione di leghe nichel-titanio note per le loro proprietà di memoria di forma e nel garantire fondamentali proprietà, soprattutto meccaniche, alle leghe. Al fine di rendere maggiormente biocompatibili questi materiali, sono attualmente oggetto di ricerca leghe a base di ferro, cobalto e titanio a basso contenuto di nichel o addirittura prive di questo elemento [2].

Di conseguenza, in questi casi, risulta spesso necessario rimpiazzarlo con elementi alternativi che possano garantire proprietà meccaniche e fisiche altrettanto buone.

Un'alternativa valida al fine di raggiungere un obiettivo analogo, anch'essa oggetto di continua ricerca, consiste nel trattare la superficie del materiale ricoprendola con composti dotati di ottime proprietà di biocompatibilità come ad esempio l'idrossiapatite (Figura 2) o il CaTiO_3 nel caso delle leghe a base di titanio. Processi come questo risultano di grande importanza per l'azione di protezione da corrosione che questi materiali, collocati superficialmente, esercitano nei confronti di quello sottostante. Inoltre, in alcuni casi, materiali come questi si sarebbero dimostrati non solo bioinerti, ma addirittura bioattivi, cioè capaci di favorire la guarigione della zona trattata e l'integrazione del dispositivo [3].

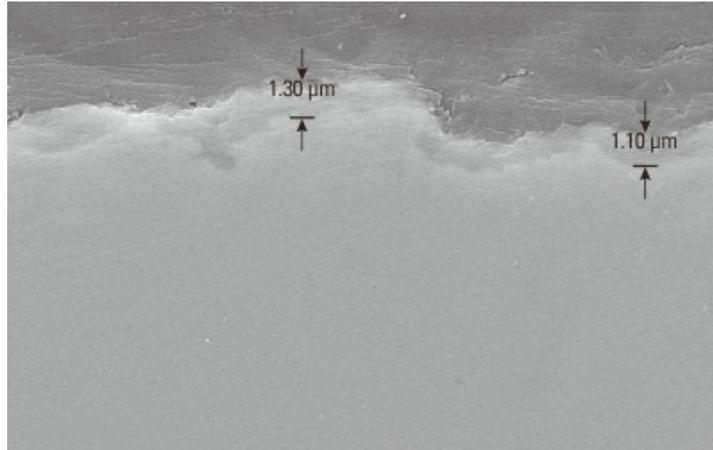


Fig. 2. Osservazione tramite tecnica di *field-emission scanning electron microscopy* di un oggetto in lega di titanio trattato superficialmente con uno strato di idrossiapatite (HA) dello spessore compreso tra 1 e 2 μm . (da Ui-Won Jung, Ji-Wan Hwang, Da-Yae Chio, Kyung-Seok Hu, Mi-Kyung Kwon, Seong-Ho Choi, Hee-Jin Kim. “Surface characteristics of a novel hydroxyapatite-coated dental implant”, *J Periodontal Implant Sci.*, 2012, 42(2):59-63).

Ricerche analoghe vengono condotte attualmente anche per i materiali a memoria di forma per i quali l'eliminazione o la forte riduzione della componente data dal nichel porta a dover considerare leghe alternative (spesso dotate di proprietà meccaniche non altrettanto buone) al TiNi.

2. Leghe a memoria di forma

Le leghe a memoria di forma (SMA) sono speciali materiali metallici in grado di recuperare la loro forma originale anche dopo aver subito deformazioni macroscopiche superiori al loro limite elastico. Durante la fase di recupero della forma, che avviene per effetto della variazione della temperatura, queste leghe sono in grado di generare forze anche molto elevate.

Appartiene a questa categoria di materiali un'ampia gamma di leghe metalliche, le quali differiscono le une dalle altre quanto ad entità delle forze che possono generare, composizione e massima deformazione che sono in grado di recuperare [4].

Le proprietà di memoria di forma sono note dagli anni '30 del secolo scorso. Per primi, nel 1932, Chang e Read notarono comportamenti di reversibilità dei processi di trasformazione della lega Au-Cd, non solo dal punto di vista metallografico, ma anche dall'osservazione della resistività. Sei anni più tardi Greninger e Moorandian osservarono comportamenti di memoria di forma anche nelle leghe Cu-Zn e Cu-Sn [5].

Nonostante queste prime scoperte, fu soltanto durante il settimo decennio del 900 che, inizialmente in campo industriale, questi materiali cominciarono ad essere di considerevole interesse dal punto di vista tecnologico. E fu proprio in questi anni (1965) che il team di ricerca guidato da William J. Buehler approfondì la questione giungendo quasi per caso alla scoperta di una lega equiatomica di nichel e titanio che in futuro si sarebbe rivelata la più importante ed utilizzata di questa categoria: il nitinolo (TiNi), da *nitinol* (Ni = nichel, Ti = titanio, NOL = *Naval Ordnance Laboratory*).

Sette anni dopo nel 1972, Andreasen dell'Iowa University ebbe il merito di aver impiegato per primo questo materiale in ortodonzia.

Da quel momento in poi il TiNi iniziò ad essere impiegato in una lunga serie di applicazioni e tutt'oggi rappresenta un'importante biomateriale metallico largamente utilizzato per scopi clinici [4].

2.1 Trasformazione martensitica e SME

Ciò che differenzia dal punto di vista cristallografico le leghe a memoria di forma da quelle convenzionali è la capacità di subire trasformazioni di fase allo stato

solido che possono essere indotte tramite variazione dello stato termico o tensionale. Le SMAs presentano due fasi cristallografiche ben definite e distinte: la prima, definita martensitica, con una struttura cubica a corpo centrato, che, in assenza di tensione applicata, è stabile alle basse temperature; la seconda, austenitica, con una struttura monociclica o ortorombica, anch'essa stabile in condizioni di tensione analoghe alla martensite, però a temperature più elevate.

La fase martensitica si può presentare in due forme: *accoppiata*, qualora essa venga indotta termicamente; *deformata*, provocata da variazioni dello stato tensionale.

Nel primo caso essa può presentare 24 differenti orientamenti cristallografici e, dipendentemente dalla composizione chimica e dalla struttura cristallina della lega, le temperature che regolano la trasformazione martensitica possono subire anche importanti variazioni. Secondo la notazione comunemente utilizzata, M_s ed M_f sono le temperature che caratterizzano la fase martensitica, mentre A_s e A_f sono quelle che caratterizzano la fase austenitica. In entrambi i casi *s* ed *f* stanno ad indicare rispettivamente le temperature di inizio (*start*) ed di conclusione (*finish*) del processo di trasformazione.

Nel secondo caso, l'unico orientamento cristallografico possibile è quello nella direzione della tensione applicata [5].

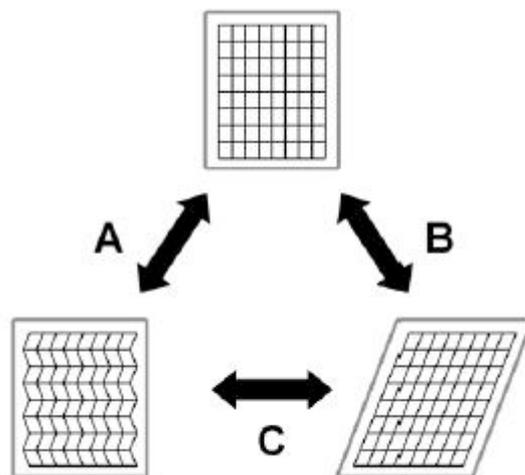


Fig. 3. Trasformazione di fase di una lega a memoria di forma. Il processo *A*, che avviene per effetto della variazione di temperatura, provoca una variazione nella struttura microscopica del materiale passando da una struttura cristallina cubica a corpo centrato, tipica della fase austenitica ad una delle varianti della martensite *accoppiata* mantenendo la struttura macroscopica inalterata. Il processo *B*, d'altra parte, descrive la trasformazione di fase da austenite a martensite *deformata* ed è caratterizzato da una variazione sia della struttura cristallina sia della forma.

Recenti studi hanno dimostrato che, in determinate condizioni, alcune SMA presentano un'altra fase intermedia a struttura cristallina romboedrica nota con il

nome di R-phase [4].

Le importanti proprietà di memoria di forma delle leghe appartenenti alla categoria in questione sono perciò sostanzialmente da attribuire alla grande possibilità di reversibilità di queste trasformazioni di fase.

2.1.1 Effetto di memoria di forma *one-way*

Inizialmente un materiale a memoria di forma si presenta come un conglomerato di cristalli singoli di forma, grandezza e orientamento casuali. Solamente imprimendo una forma prestabilita durante il riscaldamento del materiale ad una temperatura di circa 500°C la struttura cristallina che esso adotterà sarà quella tipica della fase austenitica. Se poi viene portato a temperature inferiori a M_s il materiale riorganizza gradualmente la sua struttura cristallina in una delle 24 possibili varianti tipiche della fase martensitica *accoppiata*.

In alternativa, come riportato in precedenza, il materiale potrebbe presentare una organizzazione cristallina con orientamento corrispondente alla tensione applicata, tipica della variante *deformata*, qualora si voglia ottenere tale configurazione. In questo caso, al termine dell'applicazione della tensione, esso può raggiungere valori di deformazione residua massima recuperabile dell'8% circa.

L'effetto di memoria di forma si manifesta tramite riscaldamento del materiale tale da raggiungere dapprima una temperatura A_s , alla quale ha inizio la trasformazione di fase, e successivamente A_f , alla quale termina il processo di recupero della forma originale ed il materiale si presenta nella fase cristallografica austenitica. È proprio durante quest'ultima fase che il materiale è in grado di liberare forze anche molto significative e talvolta necessarie per applicazioni che saranno elencate in seguito [6].

2.1.2 Effetto di memoria di forma *two-way*

Differentemente dal caso precedente un materiale dotato di questa proprietà è in grado di adottare le due diverse configurazioni macroscopiche unicamente attraverso interventi di natura termica.

Un'altra importante proprietà riguardante solamente alcune leghe a memoria di forma, tra cui certamente il nitinolo, nota come *two-way SM*, è legata alla possibilità di questi materiali di poter memorizzare non solo una forma, bensì due, ciascuna delle quali è associata ad una delle due differenti fasi cristallografiche.

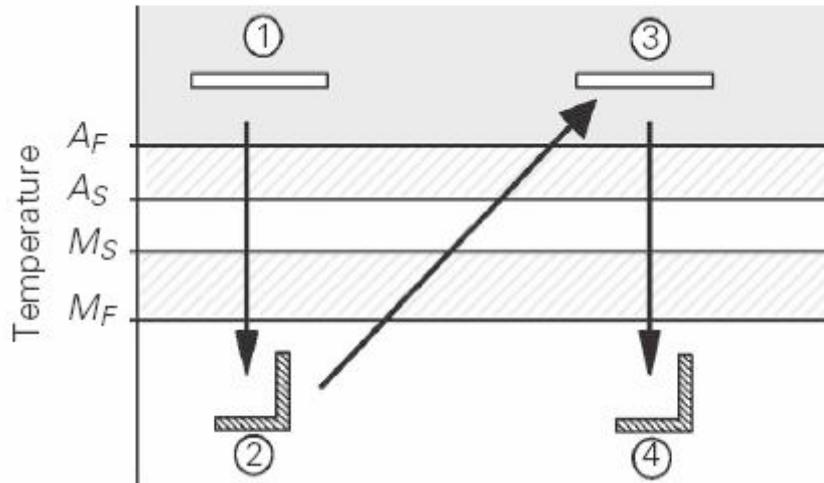


Fig. 4. Effetto di memoria di forma *two-way*. La trasformazione da 1 a 2, come quella da 2 a 3, avviene in assenza di tensione applicata per solo effetto della variazione della temperatura. Le forme assunte nelle due differenti fasi cristallografiche sono quelle caratteristiche del fenomeno in questione (da [5]).

Per ottenere un effetto di tipo *two-way* è necessario trattare precedentemente un materiale dotato di proprietà di memoria di forma *one-way* forzandolo ripetutamente ed in maniera ciclica ad assumere una determinata forma quando si trova nella fase martensitica. Quest'ultima sarà proprio la seconda forma che il nitinolo *two-way* sarà in grado di memorizzare [5].

2.2 Pseudoelasticità

Con il termine *pseudoelasticità* (o *superelasticità*) si indica una delle proprietà fondamentali dei materiali a memoria di forma che si manifesta unicamente a valori di temperatura costanti superiori ad A_f , ai quali la fase austenitica è stabile in assenza di tensioni applicate. Al contrario, l'applicazione di una tensione, a parità di condizioni termiche, induce una trasformazione di fase da austenite a martensite *deformata* determinando, oltre ad una alterazione nella struttura cristallina del materiale, una variazione nella configurazione macroscopica dello stesso.

Solamente il rilascio del carico provoca successivamente una trasformazione di fase inversa rispetto alla precedente riportando il materiale alla sua forma iniziale tipica della fase cristallografica di partenza.

La serie di processi sopra elencati, che si realizzano in condizioni termiche coincidenti a quella inizialmente riportata, rispetta, nel diagramma tensione-deformazione (Figura 5), l'andamento di un ciclo di isteresi associato alla dissipazione di energia.

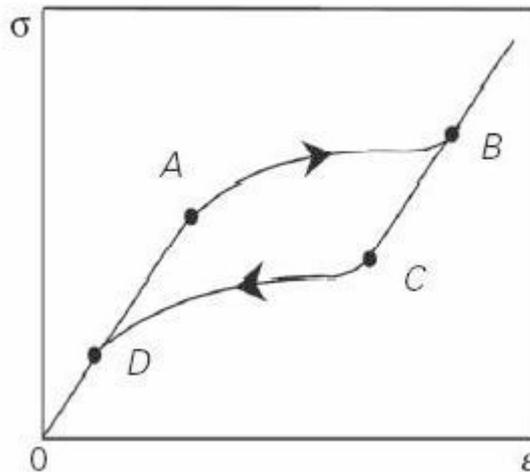


Fig. 5. Diagramma tensione–deformazione di un materiale a memoria di forma a valori di temperatura superiore ad A_f . Il valore critico di tensione applicata A , al di sotto del quale il comportamento del materiale rimane puramente elastico, induce la prima trasformazione che caratterizza la proprietà in questione. A valori di tensione coincidenti a B la struttura cristallina è quella tipica della martensite *deformata* e la trasformazione in questione termina. Per tensioni superiori a B il comportamento elasto-plastico del materiale è di tipo lineare. Quando la tensione precedentemente applicata viene progressivamente rilasciata in un primo momento, da B a C , il comportamento è di tipo puramente elastico e lineare, in un secondo momento, da C a D , ha luogo la seconda trasformazione di fase, da martensite *deformata* a austenite ed il ciclo di isteresi termina (da [5]).

Terminato il ciclo di trasformazioni isoterme, ammesso che durante l'intero processo i valori massimi di deformazione raggiunti siano congrui rispetto alle caratteristiche di massima deformazione recuperabile del materiale a memoria di forma considerato, il materiale non presenta alcuna deformazione residua, di qui il nome attribuito a questa importante proprietà [5]. Altrimenti, qualora la deformazione dovesse raggiungere valori non recuperabili, il materiale manifesterebbe un comportamento meccanico di tipo plastico.

3. Il nitinolo

3.1 Composizione chimica ed effetti sulle proprietà della lega

Il nitinolo, denominato spesso anche TiNi, è una lega binaria equiatomica nichel-titanio capace di esibire proprietà di memoria di forma per valori percentuali di concentrazione di nichel compresi tra 48% e 52% caratterizzata talvolta anche da intrusioni intermetalliche e solide, come ossigeno, azoto, idrogeno e carbonio, responsabili in misura più o meno consistente dell'alterazione dello stato di purezza della lega, delle temperature tipiche di trasformazione di fase, della biocompatibilità e del degrado delle proprietà meccaniche della stessa.

Nello specifico ossigeno ed azoto, presenti sotto forma di Ti_2Ni o $Ti_2Ni_4(O, N)_x$, hanno effetti dannosi sulla duttilità del materiale.

Il carbonio, d'altra parte, sotto forma di TiC o $Ti(C, N)$ è solitamente presente in quantità inferiori al 0,5%.

L'idrogeno, se in lega con il TiNi forma una soluzione solida con una concentrazione di H superiore a $TiNiH_{1,4}$, provoca variazioni nelle temperature di trasformazione di fase e riduce la duttilità della lega.

Inoltre, se cromo, manganese, ferro, vanadio, niobio o cobalto posti in lega con il nitinolo provocano un decremento del valore di temperatura M_s , rame, platino, palladio, afnio e zirconio ne provocano un incremento [4].

3.2 Comportamento di deformazione

Per analizzare in maniera adeguata il comportamento di deformazione del nitinolo, come di tutte le leghe a memoria di forma, è opportuno considerare singole applicazioni di tensione in differenti e determinati stati termici.

In primo luogo risulta necessario prendere in considerazione il materiale nell'intervallo di valori di temperatura nel quale si può manifestare la martensite *deformata*.

In queste condizioni termiche, se dapprima il comportamento meccanico risulta di tipo elastico, superato un determinato livello di tensione il materiale manifesta un comportamento di tipo plastico. Valori di deformazione superiori a quelli assunti in corrispondenza a tale tensione risultano perciò non recuperabili.

Nell'intervallo di valori in cui la fase austenitica è stabile e la martensite *deformata* si può formare il materiale è in grado di esibire una delle proprietà fondamentali per

un materiale a memoria di forma, la *pseudoelasticità* (o *superelasticità*), nel qual caso, ancora una volta, si possono individuare valori di deformazione limite oltre i quali il materiale non è in grado di recuperare la propria forma in maniera elastica o pseudoelastica.

Considerazioni analoghe riguardanti i massimi valori di deformazione valgono anche in condizioni termiche tipiche della fase martensitica *accoppiata*.

In generale c'è da osservare che le proprietà meccaniche del TiNi risultano fortemente dipendenti dalla temperatura a cui esso si trova e quindi dalla fase cristallografica considerata il che porta spesso a preferire diagrammi tridimensionali tensione-deformazione-temperatura come strumenti di osservazione del comportamento di deformazione e di memoria di forma (Figura 6).

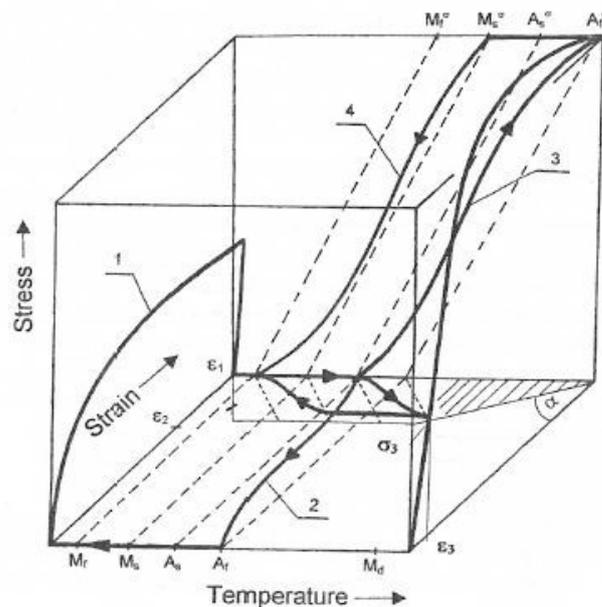


Fig. 6. Diagramma tridimensionale tensione-deformazione-temperatura del processo di trasformazione di fase e recupero della deformazione. Durante il processo 1 il materiale è sottoposto all'azione di una tensione che ne provoca una deformazione (ϵ_1) recuperata successivamente, senza che alcuna tensione venga generata, tramite riscaldamento dello stesso (2). Diversamente, se al termine del processo 1 il materiale viene inserito in un sistema rigido la tensione generata durante il tentato processo di recupero della deformazione subisce un incremento e il materiale presenta un valore di deformazione equivalente a ϵ_1 costante durante tutto il processo 3. La curva 4 porta alla formazione della martensite *deformata* (da [4]).

Grandezze come ad esempio σ_{Ms} , tensione alla quale la trasformazione di fase da austenite a martensite *deformata* ha inizio a valori di temperatura superiori ad A_f , come indicato nella relazione di Clausius-Clapeyron, sono fortemente dipendenti dalla temperatura:

$$d\sigma_{Ms}/dT = \Delta H/(\varepsilon_{tr} \cdot T_0),$$

in cui ΔH rappresenta l'entalpia di trasformazione, T_0 la temperatura di equilibrio e ε_{tr} la plasticità di trasformazione [4].

3.3 Proprietà di fatica

Considerate le tipiche condizioni cicliche di lavoro di un materiale a memoria di forma, solitamente di carico e scarico, risulta necessario studiare ed approfondire le proprietà di fatica di questi materiali. Gli aspetti che non contribuiscono a rendere immediata l'interpretazione di questi comportamenti e che non permettono la modellizzazione matematica tramite convenzionali teorie di fatica sono, da una parte, la non linearità del processo di *pseudoelasticità* (vedi Figura 5), dall'altra la dipendenza dalla temperatura della struttura cristallina [6].

In questi termini le proprietà meccaniche e di memoria di forma della lega possono subire anche notevoli variazioni conseguentemente ad un ripetuto utilizzo della stessa, come ad esempio la formazione di fratture, il decremento del livello di deformazione reversibile ed il restringimento del ciclo di isteresi che caratterizza il comportamento superelastico [4].

Esistono due tipologie di comportamenti di fatica: a *deformazione controllata*, qualora il materiale venga deformato alternativamente in due determinate conformazioni macroscopiche, o a *tensione controllata* nel caso in cui il materiale subisca l'applicazione di una forza controllata.

In condizioni di *deformazione controllata* una barra di nitinolo di lunghezza compresa tra i 3 e gli 8 mm è in grado di sopportare circa 10^3 cicli di deformazione a valori compresi tra il 4% ed il 12% contrariamente alla maggior parte dei metalli convenzionali, che è in grado di sopportare solamente valori di deformazione di circa l'1% per un egual numero di cicli. Nelle medesime condizioni il nitinolo è in grado di sopportare anche 10^4 cicli per valori di deformazione dell'1% e 10^7 cicli per valori di deformazione inferiori prima che si verifichi una frattura nel materiale [4].

D'altra parte, in condizioni di *tensione controllata*, si riscontrano effetti di degrado del materiale più velocemente rispetto al caso precedente.

Presumibilmente, tuttavia, una lega a memoria di forma è sottoposta all'azione

combinata di entrambi gli effetti: di *tensione controllata* e di *deformazione controllata*, il che espone ulteriormente il materiale a possibilità di degrado delle sue proprietà.

Per tutte queste ragioni la proprietà in questione rappresenta attualmente uno degli aspetti maggiormente sottoposti ad attività di studio e ricerca.

3.4 Processi di produzione

Come illustrato in precedenza, molte delle proprietà di un materiale a memoria di forma, e quindi anche del nitinolo, sono fortemente influenzate, oltre che dallo stato di usura in cui si trova, anche dalla composizione chimica che, a sua volta, dipende dalle modalità di produzione: pertanto, queste ultime risultano direttamente responsabili della qualità e della funzionalità della lega prodotta.

Occorre per questo motivo prestare moltissima attenzione durante le prime fasi di lavorazione del materiale. Basti pensare che, nel caso del nitinolo, una variazione dell'1% del valore di concentrazione di nichel o titanio nella lega determina un salto di 100°C nei valori di temperatura di trasformazione di fase cristallografica. Effetti simili, e precedentemente elencati, possono essere causati dalla presenza di impurità ed intrusioni intermetalliche di elementi estranei alla lega.

Per queste ragioni, e data anche la necessità di poter stabilire con precisione (con uno scarto massimo approssimativo di $\pm 5^\circ\text{C}$) le temperature di trasformazione di fase, risulta necessario sottoporre a lavorazioni estremamente accurate il materiale al fine di poter definire, con un errore massimo del $\pm 0,05\%$, la composizione della lega.

Per garantirne una determinata composizione e minimizzare al massimo la presenza di impurità, risulta necessario servirsi di elementi ad alti livelli di purezza: $>99,94\%$ per il nichel e $>99,99\%$ per il titanio.

Date queste premesse, i processi di produzione del nitinolo sono principalmente due: il cosiddetto *vacuum-induction melting* (fusione per induzione sotto vuoto), indicato anche con la sigla *VIM*, ed il *vacuum-arc remelting* (fusione ad arco in vuoto), denominato anche *VAR*. Entrambi sono metodi di lavorazione molto sofisticati, ad indicare come il processo di produzione di leghe appartenenti alla categoria in questione sia più complesso e delicato rispetto a quello dei materiali metallici convenzionali.

Il *VIM* consiste nel riporre le quantità scelte di nichel e titanio in un crogiuolo

conduttore di grafite all'interno di una camera da vuoto. Il riscaldamento del crogiuolo contenente gli elementi base della lega viene indotto esternamente per via elettrica e ne provoca la fusione. In queste condizioni di lavorazione, la lega potrebbe essere sottoposta ad effetti di inclusione di ossidi e contaminazioni di carbonio costituenti il crogiuolo.

Altrimenti, quando la scelta ricade sulla tecnica *VAR*, il processo di produzione avviene per mezzo di un arco elettrico utilizzato per mantenere una propagazione di corrente elettrica responsabile della fusione di due elettrodi, uno in nichel, l'altro in titanio. Il fuso nichel-titanio viene raccolto in un crogiuolo in rame raffreddato ad acqua. In questo caso, data la tecnica di raffreddamento, ha luogo la formazione di uno strato protettivo che protegge la miscela dall'aggressione di impurità eventuali di varia natura.

In entrambi i casi, il materiale prodotto dovrà necessariamente essere sottoposto a processi di affinazione sia che esso venga impiegato in campo industriale sia che la sua destinazione sia per applicazioni biomedicali.

I trattamenti in questione si differenziano secondo la temperatura alla quale vengono eseguiti: i processi a caldo, effettuati a temperature comprese tra i 600 ed i 900°C, sono utili ad adattare i pezzi prodotti a dimensioni prossime a quelle dell'oggetto che si vuole produrre; i processi a freddo sono necessari per poter affinare e finalizzare la produzione e consistono in trattamenti superficiali e rifiniture a livello microscopico al fine di ottimizzare le proprietà meccaniche e di biocompatibilità del materiale [6].

3.5 Biocompatibilità del TiNi

Quando si considera un biomateriale metallico, ma anche non metallico, è necessario, da una parte, non trascurare gli effetti negativi che esso potrebbe provocare sull'organismo qualora ne venisse in contatto durante un periodo prestabilito di impianto e, dall'altra, valutare una eventuale degradazione delle proprietà meccaniche, ed in questo caso anche di memoria di forma, dovuta a cause di diversa natura.

In breve risulta fondamentale formulare strategie di valutazione delle proprietà di biocompatibilità del materiale considerato in accordo con le normative vigenti nazionali ed internazionali convenzionalmente riconosciute, accettate e sottoposte ad aggiornamenti e revisioni periodiche.

Nonostante alcune nazioni richiedano l'attenta osservazione di precise condizioni di produzione, ci si attiene necessariamente a standard internazionali: l'*ISO 10993*. Ed in accordo ad esso esistono lo standard europeo l'*EN 30993* e lo statunitense ASTM [8].

3.5.1 Proprietà di biocompatibilità degli elementi base della lega

Svariati fattori hanno influenza sulle proprietà di biocompatibilità: innanzi tutto le caratteristiche del paziente, ed in particolare lo stato di salute, l'età ed il sesso; non sono da meno le peculiarità del materiale, come ad esempio la rugosità, la composizione e la porosità dello strato superficiale e gli effetti tossici che potrebbero essere provocati dai singoli elementi presenti in lega. Proprio per questa ragione una delle strategie di osservazione preliminare comunemente adottate nello studio della biocompatibilità del TiNi è quella di analizzare separatamente ciascuno dei due elementi di base della lega, nichel e titanio.

Il nichel, innanzi tutto, sebbene sovente non si presenti come unico elemento della lega costituente l'oggetto impiantato, se rilasciato in sufficienti quantità sotto forma di ioni metallici, conseguentemente a processi di corrosione, rappresenta uno degli elementi più pericolosi per l'organismo dal punto di vista tossicologico. Esso infatti può costituire la causa principale di svariate patologie, come ad esempio polmoniti, sinusiti croniche, riniti, cancro polmonari e dermatiti da contatto [5].

Ricerche sull'argomento in passato hanno mostrato risultati contrastanti: Menne indica un valore di ioni di Ni rilasciati di $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{settimana}$ come soglia minima per la manifestazione di sintomatologia da intossicazione da nichel; Veien, d'altra parte, riporta valori compresi tra 0,4 e 5,6 mg.

Nonostante ciò, il nichel, oltre ad entrare in contatto con l'organismo umano quotidianamente in lega con altri elementi sotto diverse forme (monete, gioielli, bottoni, apparati dentali e biomedicali in genere), viene anche ingerito in maniera diretta ed in misura esigua in forma disciolta nel cibo e nell'acqua risultando un elemento assolutamente necessario per la sopravvivenza dell'essere umano senza manifestare alcun effetto di natura tossica se introdotto nelle adeguate quantità. Ci si riferisce in particolare a valori compresi tra gli 82 ed i 406 μg Ni/giorno/persona per quanto riguarda l'assunzione tramite cibo ed a valori compresi tra i 5 ed i 25 μg Ni/giorno/persona se si fa riferimento all'acqua. In generale, considerando anche che l'elemento in questione viene secreto tramite urina con valori di concentrazione

approssimativi compresi tra 1 e 3 $\mu\text{g/l}$, sembrerebbe coinvolto in diversi processi metabolici come la sintesi delle proteine ed il metabolismo degli aminoacidi contenenti zolfo [8].

Contrariamente al nichel, il titanio è un elemento noto per le sue grandi proprietà di biocompatibilità. Esso infatti, conseguentemente alla reazione di passivazione, caratterizza tipicamente le leghe di cui è componente con la formazione di uno strato superficiale di ossido di titanio (TiO_2) non responsabile di effetti tossici di alcun tipo, ma motivo principale di un'alta protezione e resistenza alla corrosione tipica di tali leghe [7].

Le proprietà dei due elementi base della lega perciò, come illustrato, risulterebbero molto differenti tra loro in termini di biocompatibilità. Nonostante ciò il processo di rilascio di ioni di nichel in una lega (principale causa di manifestazione di effetti tossici sull'organismo) non dipende necessariamente dalla composizione della lega, ed in particolare quindi dalla percentuale di nichel contenuto in essa, bensì dallo stato di lavorazione della superficie, e nello specifico in termini di passivazione, dalla eventuale presenza di uno strato superficiale, dalla sua composizione e morfologia.

3.5.2 Comportamento di corrosione

Il nitinolo è di gran lunga il materiale a memoria a più alta resistenza alla corrosione. Però, nonostante rilasci generalmente una quantità di ioni metalli (Ni) inferiore rispetto all'acciaio 316L, esso non gode di proprietà di resistenza alla corrosione altrettanto buone se posto in relazione al titanio puro o ad alcune leghe a base di titanio [4].

Numerose ricerche vengono svolte in merito, sia *in vitro* che *in vivo*, mirate all'osservazione degli aspetti termodinamici e cinetici che caratterizzano il processo di corrosione del materiale.

Per analizzare questo comportamento vengono impiegati principalmente tre metodi per quanto riguarda le sperimentazione *in vitro*: il metodo *potenziodinamico*, quello *potenziostatico* e *test di immersione*.

Nel primo caso il campione da analizzare viene inizialmente posto in una soluzione di composizione predefinita e il suo potenziale elettrico viene gradualmente incrementato. Successivamente la densità di corrente viene misurata in funzione del potenziale applicato. Tramite questo metodo risulta possibile osservare il potenziale

elettrico di breakdown (E_b), valore al quale lo strato protettivo superficiale viene perturbato, ed il potenziale di ripassivazione (E_p), valore caratteristico della ri-formazione dello stesso.

Nel secondo caso, servendosi del metodo *potenziostatico*, si misura l'abilità di ripassivazione in un ambiente di natura predefinita. Dopo aver preliminarmente danneggiato la superficie del campione elettrochimicamente, tramite improvvisa applicazione di 800 mV per un determinato intervallo di tempo, oppure meccanicamente per mezzo di una punta di diamante, il graduale abbassamento del potenziale applicato e la misura della risultante densità di corrente durante lo svolgimento del processo permettono di valutare E_p .

Infine, nel caso in cui si voglia considerare il *test di immersione*, si sono riscontrate migliori proprietà di resistenza alla corrosione in condizioni di immersione in soluzioni a base di HCl e $FeCl_3$ se comparate a quelle a base di H_2SO_4 , HNO_3 , H_3PO_4 , NaOH, Cr_2O_3 e CH_3COOH [9]. Ottime condizioni di resistenza a corrosione sono state rilevate in condizioni di immersione in fluido corporeo simulato ad opportuna temperatura (prossima a quella corporea umana) e livello di pH (compreso tra i 7,3 ed i 7,5), in cui la diminuzione di tale valore, accompagnata dall'aumento della temperatura, contribuisce ad accelerare il processo di corrosione [10].

Tuttavia solo osservazioni *in vivo* sono in grado di fornire informazioni più attendibili sul comportamento di corrosione del materiale in esame. Per questo motivo, oltre alle tecniche di sperimentazione *in vitro*, si può riportare anche una metodologia *in vivo* che consiste nella misurazione tramite spettroscopia della concentrazione degli ioni rilasciati.

Nonostante le strategie elencate siano molteplici, i risultati offerti appaiono spesso contrastanti e quindi non generalmente affidabili, in dipendenza dalle tecniche di spettroscopia adottate, dalla composizione chimica, dalla temperatura ed dal pH del fluido corporeo simulato e non, dalle specifiche del materiale a memoria di forma in questione ed, in modo particolare, dalle caratteristiche superficiali dello stesso; sono anche influenzate anche dalle modalità di sterilizzazione scelte, aspetto che risulta di considerevole importanza nel definire il comportamento di corrosione di un materiale (Tabella 1).

Electrolyte	Materials tested	NiTi specification	Method	E_b (mV)	E_p (mV)
Artificial saliva 0.9%NaCl, pH 6.7, 40 °C 0.9%NaCl	NiTi	Ar commercial dent wires/arches	CDP	~1,000/400	
	Stst	1 etched or mech.	ST		
	Co-based alloy	ground or mech. pol.		800-100	
	NiTi 2x Stst Coated NiTi Ti	Ar commercial dent wires/arches	A DP	300-750 1,800	
Ringer, pH 7 (n.e.m.), 37 °C, 22 °C	NiTi	2 ar dent arch	ADP	~1,450 ~0.45	
Ringer, artificial saliva, pH 7/6.7	Co-based alloy NiTi Ti	Ar dent arches	ADP	900-1,000 1,150 < 1,500	
Hank's N2 purged, pH n.e.m., 37 °C	NiTi Stst TiAlV	Discs mech. pol., passivated cleaned Steam autoclaved	ADP	~700	
Hank's N2 purged, pH 7.4, 37 °C	NiTi	Ar stents with diff. surface treatments	ADP	100-600	
Hank's solution, pH 7.2 (varied), 37 °C	NiTi (Co1.6 wt%) TiAlV Stst other	Mech. pol.	ADP	1,140	
Artif. saliva 0.9%NaCl, Physiol. Sol., pH n.e.m., 37 °C	NiTi Stst TiAlV Other	Mech. pol.	ADPST	800 ps 190 NaCl < 100 as	
Hank's sol., pH 7.4, 37 °C	NiTi Stst Others	Nitinol, el. pol.	CDP ST	888 400	
Ringer, pH 7, 37 °C	NiTi Ti Other	Mech. pol.	ADP	750(2x) 500	
Artif. saliva, pH n.e.m., 37 °C	NiTi Ni Ti	Nitinol, mech. pol. autoclaved	ADP	> 1000	
Ringer, pH 7, 37 °C	NiTi	2 ar states, diff. subs. treatments	CDP	240-1000	-305--0.069

Tab. 1. Comparazione dei risultati di differenti studi sui comportamenti a corrosione.

A tal proposito Shabalovskaya indica come elemento principale, dal punto di vista della composizione chimica dello strato superficiale, comunemente riscontrato nei prodotti fabbricati in nitinolo il TiO_2 ed, in misura minore, ma variabile a seconda della quantità di nichel presente in lega, il Ni^{3+} tali da formare strati dello spessore compreso tra i 7 ed i 70 nm. In condizioni di esposizione prolungata (22 ore) ad H_2O_2 lo strato superficiale subisce una contaminazione drastica (27%) di Ni^{2+} portandosi a livelli approssimativi di spessore di 20 nm per campioni trattati tramite sterilizzazione a vapore in autoclave, ad acqua bollente o processi di lucidatura meccanica [11].

Risultati simili sono stati riportati da Wever nel tentativo di confrontare i comportamenti di corrosione di leghe a base di titanio ed acciaio 316L, entrambi immersi in soluzione di Hank. In particolare il TiNi, con una superficie ossidata prevalentemente a base, ancora una volta, di TiO_2 e con un ammontare minoritario di nichel, come riportato in precedenza, presenta una maggiore resistenza a corrosione rispetto all'acciaio 316L. Si nota inoltre un forte decremento nella

quantità di rilascio di ioni metallici a base di nichel da $15,5 \cdot 10^{-7} \text{ g/cm}^2/\text{s}$ a valori non misurabili tramite spettrofotometria ad assorbimento atomico dopo 10 giorni [12].

Analogamente, Trépanier, nell'analizzare la differenza tra campioni trattati tramite elettrolucidatura e campioni elettrolucidati trattati ulteriormente tramite processi di *ageing*, passivazione o riscaldamento, ha osservato che strati superficiali sottili ed uniformi offrono migliori proprietà di resistenza ai processi di corrosione [13].

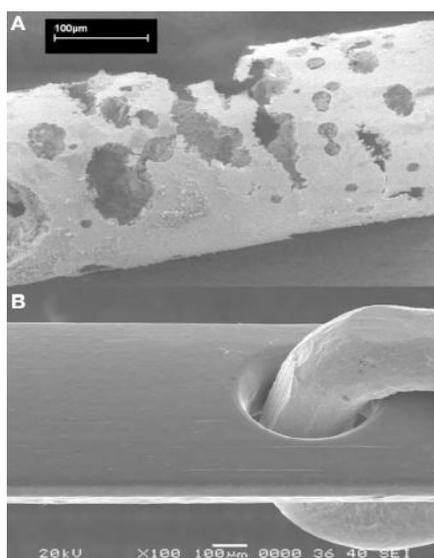


Fig. 7. Immagine SEM di uno stent aortico. In alto (A) sono illustrati i pesanti effetti del processo di corrosione su uno stent espantato dopo 5 mesi. In basso (B) uno stent elettrolucidato espantato dopo 12 mesi (da D. Stoeckel, A Pelton, T. Duering. “Self-expanding nitinol stents: Materials and design considerations”. *Eur Radiol*, 2004, 14:292-301).

In generale, come mostrato in Figura 7, la tecnica di elettrolucidatura, se confrontata con quella di lucidatura meccanica, migliora fortemente la proprietà sopracitata data soprattutto l'azione di rimozione di nichel in eccesso e l'azione di formazione di uno strato uniforme della composizione e dello spessore predefinito.

In conclusione questi studi hanno generalmente mostrato come, in termini di caratteristiche superficiali della lega, lo strato di ossido di spontanea formazione garantisca minore protezione da corrosione rispetto ad uno generato in condizioni controllate, in cui viene favorita la formazione di uno strato di ossido amorfo tramite impianto di ioni di ossigeno e/o su superfici precedentemente trattate.

Appare inoltre evidente come, in entrambi i casi citati, tale proprietà risulti dipendente e positivamente condizionata dalla natura e dalla condizione superficiale del materiale considerato [6].

3.5.3 Studi sulla biocompatibilità

Numerose attività di ricerca mirate ad indagare la biocompatibilità del TiNi, data soprattutto l'abbondante quantità di nichel contenuta in esso, sono state intraprese in passato e continuano tutt'ora. Per primo Castelman negli anni '70 del secolo scorso aprì la strada a quella che sarebbe stata una lunga serie di studi in merito [14].

Le attività in questione possono essere classificate, in prima istanza, in relazione alla metodologia di indagine scelta, differenziandosi esse anche per quanto riguarda i risultati, la cui discordanza fu illustrata inizialmente da Castelman e Motzkin [15], e le informazioni ottenute *in vitro* o *in vivo*. In entrambi i casi si adottano tecniche di ricerca conformi allo standard *ISO 10993*.

Nel primo caso, in cui ci si riferisce in particolare alla tecnica di osservazione di colture di cellule e studio della citotossicità, definita come l'effetto di un agente di tipo chimico, fisico o biologico in grado di indurre danno ad una cellula, si riscontra una più precisa, ma meno attendibile, possibilità di indagine del fenomeno se confrontata con l'altra metodologia. I risultati di questa tecnica di sperimentazione, nella maggior parte dei casi, sono concordanti ed illustrano ottime proprietà di biocompatibilità ed in particolare assenza di reazioni rilevanti di tipo genotossico, come mostrato nella Tabella 2.

In molti casi tuttavia non sono riportate informazioni sullo stato e sul trattamento superficiale del campione preso in analisi nonostante queste siano di fondamentale interesse data l'influenza che esercitano nei confronti della resistenza alla corrosione e quindi, indirettamente, anche sulla biocompatibilità, principalmente dovuta all'azione protettiva che provoca il processo di passivazione del titanio contenuto nella lega.

Cell type	Genotoxicity via	Materials tested	NiTi specification	Additional testing	NiTi Biocomposition evaluation
CHO-WB _L	Chem. induction of chrom. aberr. Rev. mut. assay Mouse micronucl. Detection	Porous NiTi		Cytotoxicity	Good, Compared to NC
Prim. blood lymphocytes (in 24 h eluates: 0.2 g metal/ml)	Detection of DNA-single strand breaks via EM-ISEL	NiTi St. steel Ti	Particles with diameter 250–500 μm		Good, compared to NC and Ti
Prim. blood lymphocytes (in 24 h eluates: 0.1 g metal/ml)	Detection of DNA-single strand breaks via EM-ISEL	NiTi St. steel Ni Ti	NiTiParticles with diameter 250–500 μm	Ion release (AAS)	Good, compared to NC, Ti

Tab. 2. Studi sulla genotossicità del nitinolo, definita come la capacità di una sostanza di indurre modificazioni all'interno della sequenza nucleotidica o della struttura a doppia elica de DNA di un organismo vivente.

In alternativa, come mostrato anche da Choi e Bogdanski tramite test *in vitro*, anche strati superficiali in calcio fosfato favoriscono l'osteosintesi e l'adesione cellulare [16, 17].

Numerosi studi su colture cellulari dimostrano che in generale il rilascio di ioni nichel, principale causa di decremento di biocompatibilità del materiale, risulta fortemente dipendente dal tempo. E nello specifico sono stati tipicamente rilevati valori minimi dopo 48 ore dall'esposizione e valori trascurabili, seppure in aumento, dopo 72 ore. Se in condizioni come queste, in cui il sistema in analisi risulta estremamente sensibile all'esposizione ad agenti esterni alla coltura, sono state rilevate reazioni positive in termini di biocompatibilità allora, tentando di trarre informazioni utili per applicazioni sull'organismo umano, sistema ben più complesso, esse rafforzano la convinzione che tale biomateriale metallico sia tra i più biocompatibili [8].

Test *in vivo*, compiuti principalmente su animali, in cui la reazione alla presenza di un dispositivo in nitinolo viene spesso comparata con quella, meglio nota, associata a dispositivi in acciaio o leghe al titanio, hanno mostrato risultati contrastanti tra loro in dipendenza a svariati fattori, nonostante anche in questo caso il nitinolo, nella maggior parte dei casi, risulti un biomateriale metallico altamente biocompatibile.

Un ulteriore motivo di discordanza è dovuto, come nella circostanza che segue, alla difficoltà nell'interpretare o nell'ottenere i risultati ricercati. Se si osservano, ad esempio, alcuni degli studi compiuti per valutare eventuali discrepanze nell'ammontare di nichel nel sangue e nella saliva di pazienti in contatto con dispositivi permanenti (o non permanenti) in nichel ed altri non in contatto con essi, si nota anzitutto un ostacolo nell'includere nella valutazione, in qualità di fattore determinante, la quantità di nichel quotidianamente assunta per mezzo di cibo e acqua. In secondo luogo si rilevano errori di misura (deviazione standard) non trascurabili.

Vengono di seguito riportati alcuni degli studi dai risultati contrastanti mirati ad esaminare la biocompatibilità di apparati protesici cosiddetti a lungo termine tramite test *in vivo*.

Se da una parte nessun effetto tossico evidente è stato riscontrato sia nel caso di impianto di uno stent uretrale per una durata considerevole (18 mesi) sia nel caso di applicazione di impianti protesici dentali per una durata non superiore ai 5 mesi,

dall'altra gravi reazioni allergiche sono state riportate in seguito all'impianto di apparecchi ortodontici [18-20]. Ed ancora: se da una parte la reazione all'impianto di graffette ossee in nitinolo per un periodo di tempo di 18 mesi in un paziente umano ha mostrato reazioni paragonabili a quelle che si sarebbero verificate se ad essere impiegati fossero stati i materiali metallici convenzionali come acciaio 316L o leghe al titanio, dall'altra Enatsu, nell'esaminare la reazione all'impianto di protesi ossiculi nel gatto, ha osservato un significativo riassorbimento osseo dovuto essenzialmente al processo di lisciviazione del nichel sulla superficie dell'oggetto [21, 22]. Anche in questi casi spesso non sono specificate le caratteristiche superficiali del campione considerato, sebbene, come illustrato in precedenza, questo aspetto risulti di importanza fondamentale.

In conclusione il nitinolo e le leghe a memoria di forma a base di nichel e titanio vengono considerati materiali altamente biocompatibili se dotati di una superficie sottoposta precedentemente a trattamenti di lucidatura meccanica, passivazione ed, in particolare, elettrolucidatura a tal punto da essere paragonati ai biomateriali metallici di utilizzo comune come l'acciaio 316L e le leghe a base di titanio.

Inoltre, sebbene generalmente il nitinolo risulti di fatto inferiore solamente al titanio puro, in determinate condizioni di produzione controllata mirata ad incrementare ulteriormente le possibilità di resistenza alla corrosione, potrebbe arrivare ad essere avvicinato anche ad esso.

Infine la valenza di quanto affermato non è verificata nel caso in cui il paziente considerato soffra di reazioni allergiche in seguito ad esposizione, seppur non prolungata, a nichel o ne risulti comunque particolarmente sensibile.

4. Applicazioni del nitinolo in campo biomedico

Nonostante le proprietà di memoria di forma siano note dagli anni '30 del secolo scorso, solamente trentanni più tardi, con la scoperta del materiale a memoria di forma che si sarebbe successivamente rivelato il principale ed il più noto della categoria in questione (il nitinolo), le SMAs iniziarono ad essere impiegate, seppure dapprima in campo industriale, anche in campo biomedico.

Attualmente questi materiali, nonostante siano già largamente utilizzati, in particolar modo per applicazioni che verranno descritte in seguito, e sebbene le proprietà che li riguardano siano abbondantemente note, risultano ad oggi spesso oggetto di ricerca per gli ulteriori vantaggi che potrebbero potenzialmente apportare in specifici campi d'applicazione clinica.

I settori in cui al momento il nitinolo viene principalmente impiegato sono quello ortopedico, fisioterapico, odontoiatrico ed ancora per interventi di chirurgia cardiovascolare e neurochirurgia e per la fabbricazione di strumenti chirurgici.

Tutto questo è reso possibile in primo luogo dalle proprietà uniche di memoria di forma di cui esso gode, dalle eccellenti proprietà meccaniche ed ancora dall'ottima biocompatibilità, precedentemente discussa, da cui è caratterizzato. La prima tra quelle sopra elencate in particolare è spesso il principale fattore che porta a preferire leghe appartenenti a questa categoria in alternativa ad uno dei biomateriali metallici più comunemente utilizzati, come, in particolar modo, l'acciaio 316L, leghe al titanio o titanio puro, con l'obiettivo primario di poter sviluppare metodologie di intervento che minimizzino il livello di invasività.

Tra le proprietà di memoria di forma a tal proposito più rilevanti risulta necessario citare la *pseudoelasticità* (o *superelasticità*) e la capacità di generare forze, talvolta anche considerevoli, in maniera costante, che, come si vedrà in seguito, risulteranno coinvolte in molte delle applicazioni oggetto di discussione.

4.1 Applicazioni in ortopedia e fisioterapia

Verranno indicate ed esplicitate di seguito alcune delle principali, molteplici e ben note applicazioni del nitinolo nel campo d'applicazione ortopedico e fisioterapico.

Innanzitutto risulta necessario citare uno dei più importanti apparati protesici prodotti con questa lega: il distanziatore vertebrale. Tale dispositivo viene principalmente impiegato per non consentire movimenti articolari traumatici

durante il processo di guarigione della zona della colonna spinale trattata con l'obiettivo primario di curare patologie largamente diffuse come ad esempio la scoliosi. Quest'ultima, in particolare, implica una condizione di deformazione della colonna spinale più o meno accentuata a seconda della tipologia, in relazione essa ad una convenzionale classificazione, alla quale appartiene.

La proprietà che, per questa applicazione in particolare, porta a preferire il nitinolo ad un biomateriale metallico convenzionale è fondamentalmente la *pseudoelasticità* e quindi, date le condizioni in cui si trovano questi dispositivi una volta impiantati nell'organismo, anche la possibilità di generare forze costanti durante il processo di recupero della forza nell'area desiderata circostante.

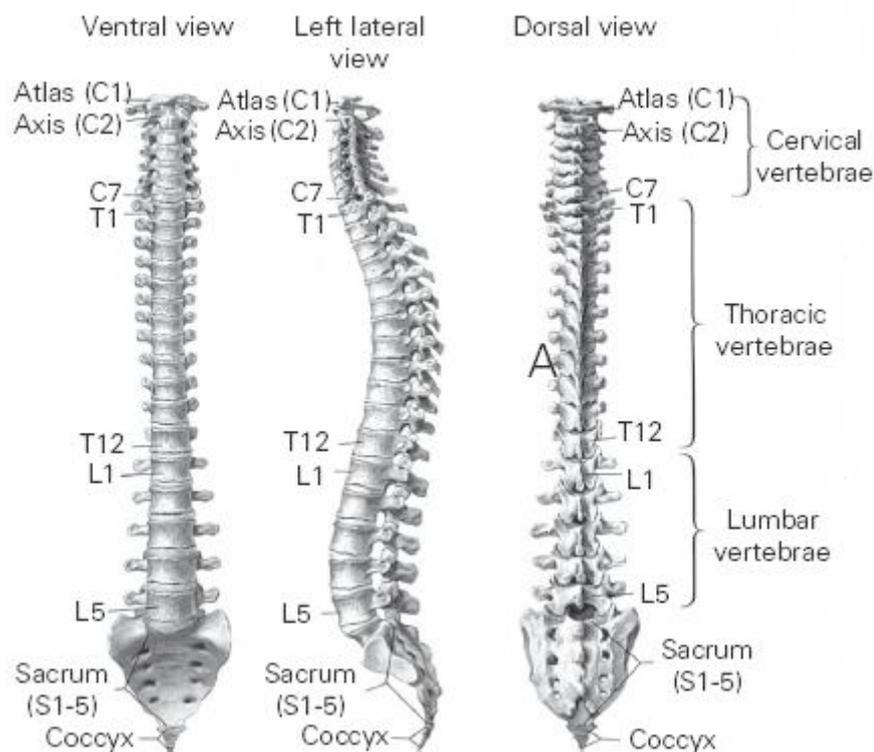


Fig. 8. Visione frontale, laterale (sx) e posteriore della colonna spinale (da [5]).

In Figura 9 sono illustrate le due conformazioni macroscopiche del distanziatore vertebrale. Nello specifico, a sinistra il dispositivo viene presentato nella sua forma propria della fase cristallografica martensitica; come mostrato a destra, esso può assumere la conformazione tipica della fase austenitica e perciò la sua forma originale, recuperata in queste circostanze di applicazione tramite i processi tipici del fenomeno della pseudoelasticità.

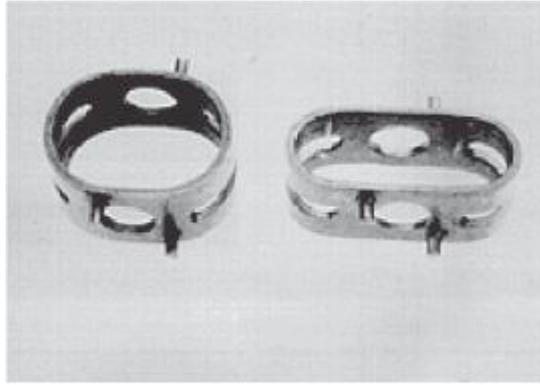


Fig. 9. Distanziatore vertebrale prodotto in lega a memoria di forma nichel-titanio (da [5]).

Un'altra importante situazione nella quale questo materiale viene impiegato in campo biomedico, ed in particolare ortopedico, è quella del processo di guarigione da frattura ossea. Uno dei dispositivi appartenenti a questa categoria, denominato anche graffetta ossea (Figura 10), per mezzo della manifestazione di alcune delle proprietà di memoria di forma di cui gode, viene impiegato per accelerare il processo di ricostruzione ossea, e quindi di guarigione. Innanzitutto il dispositivo, nella sua configurazione cosiddetta *aperta*, viene impiantato nella zona in cui si desidera avvenga la ricostruzione l'osso fratturato (Figura 10).



Fig. 10. Visione ai raggi X di un piede umano fratturato in cui è stata impiantata una graffetta ossea (da [5]).

Per quanto descritto in precedenza (Capitolo 2) quando la graffetta ossea viene riscaldata (va sottolineato che in questi casi non ci si riferisce a valori di temperatura tipici dell'organismo umano, bensì a valori anche notevolmente più elevati forniti tipicamente da apparecchiature esterne, soprattutto con l'obiettivo di un maggior controllo del processo di compressione esercitato sui tessuti ossei trattati) essa tende ad adottare la configurazione macroscopica originale, associata alla fase austenitica, denominata anche *chiusa* (Figura 11).

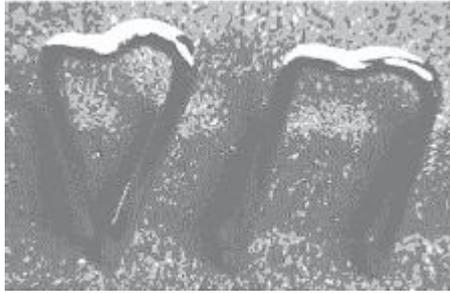


Fig. 11. Graffette ossee nella configurazione originale, detta anche *chiusa* (sinistra), ed in quella *aperta*, tipica della fase martensitica.

Durante quest'ultimo processo di recupero della forma riconducibile al fenomeno, ancora una volta, della *pseudoelasticità*, anche in questo caso tentato e non effettivo, questo dispositivo è in grado di esercitare una forza di compressione responsabile di un più rapido, e quindi più breve, processo di guarigione.

Tra gli altri prodotti fabbricati in leghe a memoria di forma nichel-titanio (TiNi) impiegati in situazioni analoghe, ma preferiti in applicazioni relative ad alcune particolari aree (naso, mascella, cavità oculare) a quelli precedentemente citati per forma e minor invasività d'intervento richiesta, si potrebbero citare le piastre ossee, comunemente fissate per mezzo di viti (Figura 12).

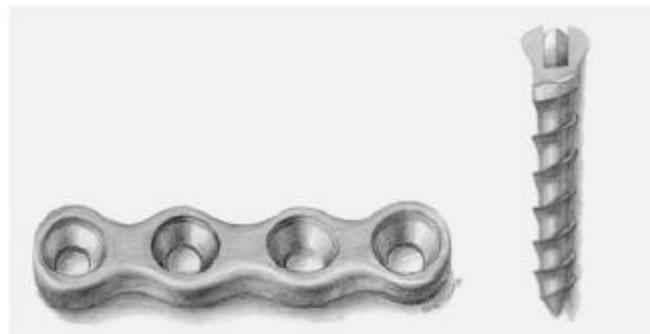


Fig. 12. Piastra ossea (sinistra) e vite di fissaggio (destra) (da [5]).

Mentre, come nel primo caso (graffette ossee), questi dispositivi non vengono impiegati necessariamente in sostituzione al comune gesso, nel secondo caso (piastre ossee) senza dubbio lo sono, soprattutto considerando le zone di impiego [5]. In entrambi i casi ci si riferisce a dispositivi largamente impiegati e performanti: Elizarov ha osservato un notevole processo di rigenerazione ossea conseguentemente all'utilizzo di questi dispositivi prodotti in TiNi quantificabile in 1 mm/giorno [4].

In campo fisioterapico, volendo citare un dispositivo fabbricato principalmente in nitinolo ed utilizzato per favorire la riabilitazione dei tessuti muscolari della mano,

ci si riferisce sostanzialmente al guanto in lega a memoria di forma (meglio noto come SMA glove) (Figura 13, Figura 14).

Servendosi in questo caso della proprietà di memoria di forma *two-way*, l'obiettivo è quello portare la mano a movimenti articolari ciclici conformi e vicini a quelli naturali tramite variazioni controllate dello stato termico dei fili di nitinolo di cui è composto il dispositivo [5].



Fig. 13. Guanto in lega a memoria di forma con fili in nitinolo in conformazione martensitica (da [5]).



Fig. 14. Guanto in lega a memoria di forma con fili in nitinolo in conformazione austenitica (da [5]).

4.2 Applicazioni in campo odontoiatrico

Una delle più importanti e comunemente riconosciute applicazioni del nitinolo in campo odontoiatrico è l'apparecchio ortodontico in PE (pseudoelastico) TiNi. In questo caso, in primo luogo, viene impressa una determinata forma ad elevate temperature (dai 400 ai 600 C) che dovrebbe rispecchiare la corretta conformazione dentale del paziente da trattare. Perché avvenga un corretto inserimento esso deve essere necessariamente deformato in condizioni cristallografiche tipiche della fase martensitica per essere fissato conformemente alla struttura dentale inizialmente disallineata (Figura 15).



Fig. 15. Apparecchio ortodontico prodotto in TiNi in un paziente con struttura dentale disallineata (da [23]).

Durante tutto il processo di recupero della forma impressa al momento della fabbricazione del dispositivo, esso esercita una forza sufficiente ad allineare gradualmente i denti del paziente.

Le motivazioni che, in particolar modo, portano il nitinolo, temprato e non, ad essere preferito all'acciaio 316L per applicazioni come quella in questione sono fondamentalmente: la diminuzione del rischio di ialinizzazione della radice dentale, la riduzione delle tempistiche di trattamento e degli interventi del dentista durante il periodo di trattamento, l'aumento delle possibilità di deformazione dell'arco metallico costituente l'apparecchio ortodontico, e quindi una potenziale maggiore possibilità di correzione dei difetti di allineamento [4].

4.3 Applicazioni in chirurgia cardiovascolare

Il primo dispositivo ad essere stato sviluppato e fabbricato in lega a memoria di forma per applicazioni in chirurgia cardiovascolare è il Simon filter (Figura 16). Esso viene principalmente impiegato e permanentemente impiantato sin dagli anni '70 del secolo scorso per bloccare la circolazione di coaguli sanguigni con l'obiettivo di prevenire la formazione di embolie polmonari, meglio note come tromboembolie polmonari, che si manifestano come ostruzione, completa o parziale, di uno o più rami dell'arteria polmonare da parte di materiale trombotico proveniente dalla circolazione venosa sistemica.

Il filtro viene inserito nel vaso sanguigno nella sua configurazione cristallografica martensitica *deformata* attraverso un catetere, successivamente rimosso, all'interno del quale il dispositivo rimane in contatto con una soluzione salina responsabile del

mantenimento della condizione termica propria della fase martensitica. Quando, in un secondo momento, il catetere viene rilasciato ed il filtro entra in contatto con il flusso sanguigno del vaso nel quale è stato posizionato, la sua condizione termica subisce una variazione tale da indurre una trasformazione di fase da martensite ad austenite, nella quale esso assume la conformazione macroscopica originariamente concepita per gli scopi sopra illustrati.

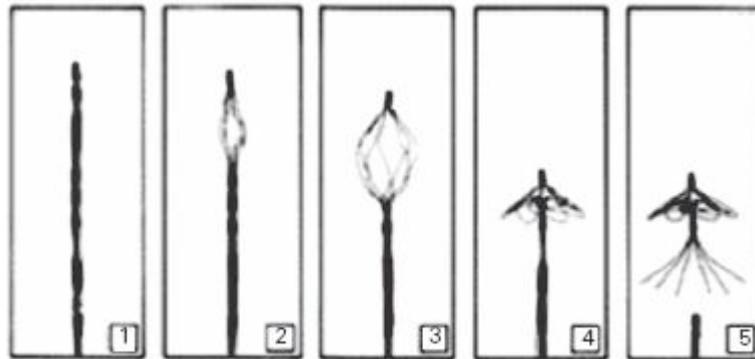


Fig. 16. Le diverse conformazioni macroscopiche (martensite, austenite e fasi intermedie) del Simon filter.

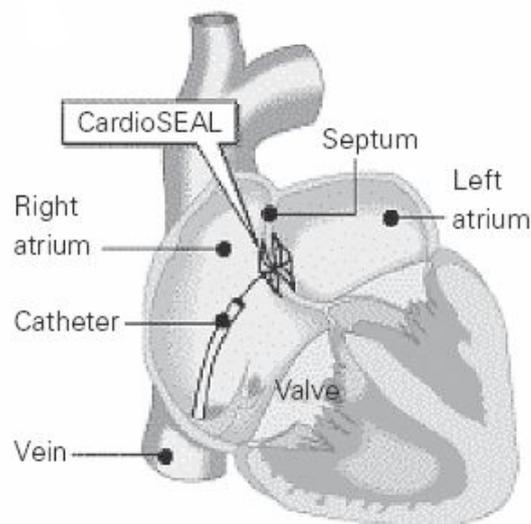


Fig. 17. Cuore con dispositivo di occlusione interatriale in posizione ed in conformazione *aperta* (da [5]).

In altri casi il nitinolo, insieme a pellicole poliuretaniche impermeabili, viene impiegato per la produzione di dispositivi permanenti atti alla correzione di difetti interatriali, e nello specifico per l'occlusione dell'apertura che si può constatare in determinate circostanze, spesso di natura congenita, tra i due atrii cardiaci. Tale malformazione cardiaca, se non affrontata tempestivamente, potrebbe esercitare notevole influenza sulle aspettative di vita, riducendole. Come nel caso precedente,

e per motivazioni analoghe, tale dispositivo viene inserito e posizionato nella locazione desiderata tramite catetere nella sua conformazione *chiusa*. Esso trova l'espansione nella sua forma *aperta* originaria una volta entrato in contatto con il flusso sanguigno e con le condizioni termiche corporee tipiche dell'organismo umano.

In Figura 17 viene mostrato il dispositivo nella sua conformazione macroscopica definitiva ed il percorso effettuato dal catetere attraverso la vena cava.

Entrambi i dispositivi sopra illustrati rappresentano importanti esempi di strumenti a disposizione di una chirurgia a minima invasività. Alternative più convenzionali richiederebbero infatti interventi decisamente più invasivi e rischiosi.

Ulteriori dispositivi impiegati per operazioni di angioplastica o, in altri casi, nella cura di aneurismi sono i cosiddetti stents, dal nome del dentista C. T. Stent. Anch'essi inseriti nel vaso che si desidera trattare tramite catetere in una conformazione martensitica *deformata*, vengono impiegati a supporto di pareti vascolari (coronariche, carotidee, femorali, ecc.) indebolite od occluse o di zone tubolari, anch'esse in determinate condizioni occluse, come l'esofago o il condotto bilare.

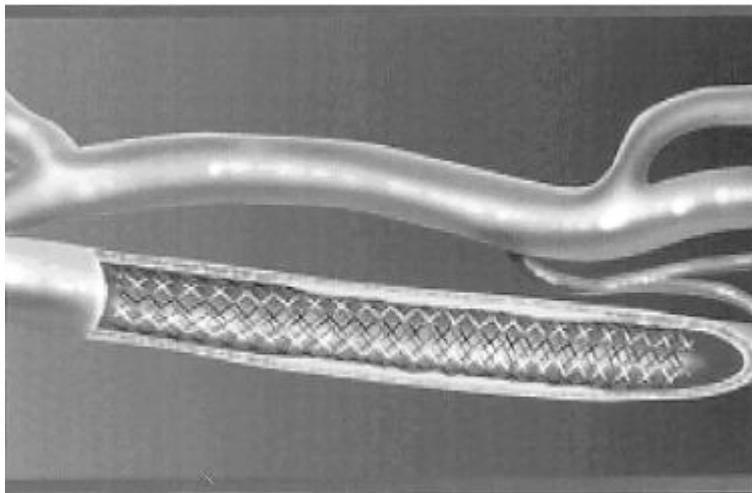


Fig. 18. Stent inserito in configurazione espansa e definitiva nell'arteria carotide interna (da [7]).

Come nei casi precedentemente trattati, uno stent agisce per gli scopi per i quali è stato progettato e prodotto se posizionato permanentemente nella zona da trattare nella sua configurazione originale, cioè espansa (Figura 18) [5].

4.4 Applicazioni in neurochirurgia

Se da una parte per interventi di tipo neuroendovascolare vengono impiegati dispositivi molto simili ad alcuni di quelli impiegati in campo cardiovascolare, come, nello specifico, stents (intracranici o extracranici) o microguidewires, utili per il posizionamento di cateteri di dimensioni molto ridotte in zone dalla struttura vascolare complessa come quelle in questione, dall'altra, se ci si riferisce ad interventi riguardanti la zona spinale, ci si avvicina a strumenti spesso analoghi a quelli utilizzati in ortopedia. Fanno eccezione dispositivi per interventi di fusione spinale, nota anche come fusione vertebrale, e craniosinostosi, o più nello specifico sinostosi sagittale, con cui si definisce la fusione prematura di una o più strutture craniche. In quest'ultimo caso, il dispositivo in questione viene impiegato per le sue proprietà di *pseudoelasticità* e quindi per la sua capacità di generazione di tensioni costanti.



Fig. 19. Dispositivo per il trattamento della craniosinostosi impiantato su paziente adulto (da [6]).

Diversamente da tutti i casi precedentemente trattati, in questo caso le tensioni in questione sono impiegate per non favorire l'osteogenesi della zona trattata e quindi, di conseguenza, per evitare la formazione di effetti tipici di patologie come quella qui analizzata. In alternativa, tentativi di utilizzo di dispositivi fabbricati in acciaio 316L atti ad espandere le giunzioni delle strutture craniche, e quindi ad ostacolare effetti di craniosinostosi, hanno mostrato come il graduale degrado di questo

materiale abbia un forte effetto sulle proprietà meccaniche dello strumento e sull'entità della forza di espansione generata per effetti di elasticità (0,5% circa) che, come è noto, risultano di gran lunga inferiori se comparati con le possibilità superelastiche del nitinolo (8% circa) [6].

4.5 Applicazioni nella fabbricazione di strumenti chirurgici

Ancora una volta, nell'ottica di una chirurgia che risulti la meno invasiva possibile, per l'entità delle proprietà meccaniche, di resistenza a fatica e di memoria di forma, la produzione di strumenti e dispositivi in nitinolo e SMA è in continua espansione. A tal proposito si potrebbe innanzi tutto citare il cosiddetto SMA basket, strumento impiegato per la rimozione di calcoli ai reni, alla vescica ed al condotto biliare.

Questo strumento, prodotto necessariamente in nitinolo per ridurre considerevolmente l'area di recisione per l'introduzione nell'organismo, viene inserito in maniera analoga al Simon filter. In particolare, dopo essere stato introdotto in configurazione racchiusa, esso manifesta un comportamento di recupero della forma originale, espansa, nella quale è in grado di soddisfare le richieste iniziali del paziente (Figura 20).

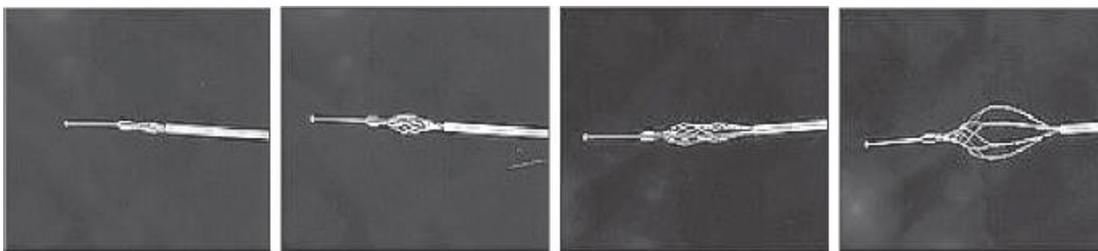


Fig. 20. Sequenza recupero della forma originale di uno SMA basket (da [5]).

Esiste inoltre un altro importante strumento di assistenza meccanica cardiocircolatoria applicato per interventi di angioplastica che, se fabbricato in acciaio 316L, gode di minor flessibilità e resistenza alla torsione: L'intra-aortic balloon pump (o contropulsatore aortico).

Ed ancora gli strumenti per le operazioni di laparoscopia o endoscopia risultano una delle principali applicazioni conosciute per il nitinolo in grado di unire alta funzionalità e ampie possibilità di operazione a minima invasività di intervento e bassi rischi per il paziente [5, 7].



Fig. 21. Strumenti chirurgici per endoscopia (da [7]).

5. Conclusioni

Come è apparso evidente, nonostante la lega a memoria di forma di maggior evidenza commerciale (e non) sia il nitinolo (TiNi), risulta necessario, per completezza, citare alcune ulteriori leghe in grado di esibire proprietà del tutto simili a quella principale della categoria in questione, seppur in misura spesso notevolmente inferiore.

Per le considerazioni riportate in merito alle proprietà di biocompatibilità del nitinolo, che, come mostrato, risultano negativamente influenzate dalla presenza del nichel come, insieme al titanio, elemento principale della lega, ulteriori materiali a memoria di forma denominati Ni-free sono stati studiati e sviluppati: tra tutti si può certamente ricordare il Ti-Nb-Al, il quale può raggiungere valori di deformazione elastica del 6%, il Ti-Nb-Ta-Zr, il Ti-Nb-Sn ed il Ti-Mo-Ga .

Mantenendo invece inalterata la composizione chimica della lega, una delle varianti più comunemente impiegate e conosciute del nitinolo comune, materiale qui principalmente trattato, è il cosiddetto nitinolo poroso. Esso in determinate circostanze rappresenta il materiale preferibile in assoluto, da una parte per le proprietà di memoria di forma, di cui questo materiale continua ad essere dotato anche nella configurazione porosa, e dall'altra per ciò che lo differenzia dal nitinolo comune. La porosità di un materiale, in effetti, e quindi anche la porosità di una lega a memoria di forma, in particolar modo per applicazioni in campo ortopedico, rappresenta un fattore, seppur non determinante, decisamente degno di nota in termini di rigenerazione ossea e quindi di biocompatibilità, da una parte per la maggior superficie di contatto con il tessuto osseo, dall'altra per la possibilità di circolazione di fluidi corporei all'interno dei pori del dispositivo stesso [24].

Concludendo, ad oggi i materiali a memoria di forma, ed in particolare il nitinolo, rappresentano, in determinate circostanze, una importante, ed in quei casi, migliore alternativa alle convenzionali leghe metalliche per applicazioni in campo biomedico. Da una parte per le proprietà di memoria di forma senza dubbio uniche di cui godono, dall'altra per le notevoli proprietà meccaniche e di biocompatibilità.

Per queste motivazioni continuano ad essere tutt'oggi oggetto di molte ricerche in campo biomedico ed industriale.

Bibliografia

- [1] C. Di Bello. "Biomateriali", 2004, 343-373, ed. Pàtron.
- [2] M. Niinomi, Dr. Eng., D.D.Sc. "Metallic biomaterials". *The Japanese Journal of Artificial Organs*, 2006, 35: 359-364.
- [3] M. Niinomi, T. Hanawa, T. Narushima. "Japanese research and development on metallic biomaterials, dental, and healthcare materials". *JOM*, 2005, 57: 18-24.
- [4] P. Filip, "Titanium-Nickel Shape Memory Alloys in Medical Applications", in D. M. Brunette, P. Tengval, M. Textor, P. Thomsen eds. *Titanium in Medicine*, 2001, 53-86, ed. Springer.
- [5] L.G. Machado, M. A. Savi. "Medical applications of shape memory alloys". *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2003, 36:683-691.
- [6] D. J. Hoh, B.L. Hoh, A. P. Amar, M. Y. Wang. "Shape memory alloys: metallurgy, biocompatibility, and biomechanics for neurosurgical application", *Neurosurgery*, 2009, 64:199-215.
- [7] D. Tarniță, D. N. Tarniță, N. Bizdoacă, I. Mindrilă, M. Vasilescu. "Properties and medical application of shape memory alloys". *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2009, 50:15-21.
- [8] M. Es-Souni, M. Es-Souni, H. Fisher-Brandies. "Assessing the biocompatibility of NiTi shape memory alloys used for medical applications". *Anal Bioanal Chem*, 2005, 381:557-567.
- [9] Y. Sekiguchi, T. Dohi, H. Funakubo. "Shape memory alloys and its medical application". *Technique of Metal Surface*, 1984, 35(8):11-19
- [10] Y. Oshida, S. Miyazaki. "Corrosion and biocompatibility of shape memory alloys". *Corrosion Engineering*, 1991, 40:1009-1025
- [11] S. A. Shabalovskaya. "On the nature of the biocompatibility and on medical applications of NiTi shape memory and superelastic alloys". *Biomed Mater Eng*, 1996,6:267-289.
- [12] D. J. Wever, A. G. Veldhuizen, J. De Vreis, H. J. Busscher, D. R. A. Uges, J. R. van Horn. "Electrochemical and surface characterization of a nickel-titanium alloy". *Biomaterials*, 1998, 19:761-769.
- [13] C. Trèpanier, M. Tabrizian, L. H. Yahia, L. Bilodou, D.L. Piron. "Effect of modification of oxide layer on NiTi stent corrosion resistance". *J Biomed Mater Res*, 1998, 43:433-440.

- [14] L. S. Castelman, S. M. Motzkin, F. P. Alicandri, V. L. Bonawit. "Biocompatibility of nitinol alloy as an implant material". *J Biomed Mater Res*, 1976, 10:695-731.
- [15] L. S. Castelman, S. M. Motzkin. "The biocompatibility of nitinol" in D. F. Williams ed. *Biocompatibility of Clinical Implant Materials*, 1:129-154.
- [16] J. Choi, D. Bogdanski, M. Kller, S. A. Esenwein, D. Mller, G. Muhr, M. Epple. "Calcium phosphate coating of nickel-titanium shape-memory alloys. Coating procedure and adherence of leukocytes and platelets". *Biomaterials*, 2003, 24:3689-3696.
- [17] D. Bogdanski, S. A. Esenwein, O. Prymak, M. Epple, G. Muhr, M. Kller. "Inhibition of PNM apoptosis after adherence to dip-coated calcium phosphate surfaces on a NiTi shape memory alloys".
- [18] D. Latal, J. Mraz, P. Zerhau, M. Susani, M. Marberg. "Nitinol urethral stents: Long-term results in dogs". *Urol Res*, 1994, 22:295-300.
- [19] S. E. Bishara, R. D. Barrett, M. I. Selim. "Biodegradation of orthodontic appliances. Part II: Changes in the blood level of nickel". *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1993, 103:115-119.
- [20] C. L. Dunlap S. K. Vincent, B. F. Barker. "Allergic reaction to orthodontic wire: report of case". *J Am Dent Assoc*, 1989, 118:449-450.
- [21] G. Bensmann F. Baumgart, J. Haasters. "Osteosynthesis clamps made from NiTi: Manufacture, preliminary test, and clinical use". *Tech Mitt Forsch Ber*, 1982, 40:123-134.
- [22] K. Enatsu. "Utilization of Ni-Ti shape memory alloy for ossicular prosthesis and its biocompatibility with the incus of cats". *Otologia Fukuoka*, 1986, 32:256-269.
- [23] D. J. Fernandes, R. V. Peres, A. M. Mendes, C. N. Elias. "Understanding the shape-memory alloys used in orthodontics". *ISRN Dent*, 2011, 2011: 132408.
- [24] A. Bansiddhi, T. D. Sargeant, S. I. Stupp, D. C. Dunand. "Porous NiTi for bone implants: A review". *Acta Biomaterialia*, 2008, 4:773-782.