



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“CARATTERISTICHE E APPLICAZIONI BIOMEDICHE
DEL TANTALIO TRABECOLARE”**

Relatore: Prof. Andrea Bagno

Laureando: Filippo Carraro

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea: 20 settembre 2022

Indice

Abstract	pagina 4
Introduzione	pagina 5
Capitolo 1: Tantalio	pagina 6
1.1 Proprietà chimico-fisiche	pagina 6
1.1.1 Resistenza alla corrosione	pagina 6
1.1.2 Radiopacità e compatibilità-MRI	pagina 8
1.1.3 Proprietà superficiali	pagina 9
1.1.4 Proprietà di semiconduttore	pagina 11
1.2 Proprietà meccaniche e utilizzi	pagina 13
1.3 Tantalio trabecolare	pagina 15
1.3.1 Proprietà meccaniche	pagina 16
1.3.2 Biocompatibilità	pagina 22
1.3.2.1 Emocompatibilità	pagina 22
1.3.2.2 Osteointegrazione	pagina 23
Capitolo 2: Metodi di fabbricazione del tantalio trabecolare	pagina 28
2.1 Deposizione chimica da vapore (CVD)	pagina 28
2.2 Metallurgia delle polveri (PM)	pagina 33
2.3 Produzione additiva (AM)	pagina 38
2.3.1 Selective Laser Melting (SLM)	pagina 40
2.3.2 Electron Beam Melting (EBM)	pagina 41
2.4 Comparazione delle performance di differenti celle unitarie	pagina 42
Capitolo 3: Applicazioni biomediche	pagina 49
3.1 Total hip arthroplasty (THA)	pagina 49
3.2 Total knee arthroplasty (TKA)	pagina 53
3.3 Chirurgia spinale	pagina 56
3.4 Spalla	pagina 58
3.5 Piede e caviglia	pagina 61
3.6 Impianti dentali	pagina 61
Capitolo 4: Confronto tra Tantalio e Titanio	pagina 64
4.1 Biocompatibilità e proprietà osteogeniche	pagina 64
Conclusioni	pagina 78
Bibliografia	pagina 80

Abstract

Negli ultimi 50 anni l'invecchiamento della popolazione italiana è stato uno dei più marcati tra i Paesi maggiormente sviluppati e si stima che nel 2050 la percentuale di over 65 raggiungerà il 35.9% della popolazione totale. L'incremento della popolazione anziana testimonia il miglioramento delle condizioni di vita ma richiede anche un aumento di interventi di cura per garantir loro il prosieguo della stessa. In particolare, in ambito ortopedico, secondo i dati RIAP, si è registrato un aumento di interventi del 7.2% nel 2019 rispetto al 2018: specificamente, +5.7% per l'anca, +8.8% per il ginocchio e +20.3% per la spalla. Gli interventi effettuati consistono in una sostituzione parziale, totale o della parte anatomica specifica o di revisione dell'impianto protesico. Tale andamento mette in risalto l'esigenza di progettare dispositivi protesici innovativi, customizzati per il particolare paziente e capaci di garantire un'eccellente funzionalità per migliorare la vita delle persone. Tutto ciò comporta anche la scelta di materiali innovativi.

In quest'ottica, il presente elaborato, frutto di una ricerca bibliografica, vuole esaminare un materiale metallico dalle proprietà fisico-chimiche e meccaniche promettenti: il tantalio trabecolare (Porous Tantalum Trabecular Metal, PTTM). Questo materiale esibisce un'elevata resistenza alla corrosione, un'eccellente riendotelizzazione, un modulo elastico simile a quello dell'osso spugnoso ed ottime proprietà osteoconduttive e di osteointegrazione. Tali caratteristiche rendono il PTTM un materiale biocompatibile e idoneo all'utilizzo in applicazioni ortopediche ed odontoiatriche.

Il PTTM ha principalmente due possibili impieghi: come struttura portante, scaffold, per dispositivi protesici soggetti a carichi ciclici significativi, e come materiale di rivestimento in componenti protesiche. A seconda del metodo di lavorazione, si possono far variare le proprietà del materiale per renderlo il più adatto possibile alle esigenze prestabilite.

Infine, confrontando il PTTM con il titanio, materiale molto utilizzato nelle protesi articolari, si è osservato come il PTTM abbia superiori potenzialità soprattutto riguardo l'osteointegrazione e l'oste conduzione. Queste proprietà, essendo molto accentuate nel PTTM, garantiscono un'eccellente stabilità e funzionalità in breve tempo così da migliorare l'efficacia dell'impianto protesico. Peraltro, è emersa la necessità di effettuare ulteriori studi in vivo per analizzare la sicurezza e l'efficienza del PTTM a lungo termine ed ottimizzare i metodi di produzione per abbassare i relativi costi e aumentarne la disponibilità.

Introduzione

A partire dalla prima metà del 1900, i materiali metallici iniziarono ad essere utilizzati per la fabbricazione di dispositivi protesici in diversi ambiti di applicazione. Con il passare del tempo i principali biomateriali metallici impiegati nella costruzione di impianti protesici sono stati: acciaio inossidabile, leghe di cobalto e leghe di titanio. Tra questi, come biomateriale, spicca il titanio con le sue leghe in virtù delle eccellenti proprietà meccaniche e della buona biocompatibilità. Il titanio viene utilizzato soprattutto per protesi articolari, come protesi d'anca, di ginocchio o spalla, che devono garantire il supporto di carichi elevati. Inoltre, esso viene adoperato in dispositivi cardiovascolari quali stent e in odontoiatria negli impianti dentali. In particolare, nell'ambito delle applicazioni ortopediche si è riscontrata l'esigenza di sperimentare nuove alternative per garantire migliori prestazioni in termini di osteointegrazione, di proprietà meccaniche e di biocompatibilità. Infatti, sia il titanio che gli altri materiali convenzionalmente utilizzati hanno diverse limitazioni: bassa porosità, elevato modulo elastico e basso coefficiente di frizione. Per questo motivo, è stata condotta una ricerca bibliografica allo scopo di trattare l'utilizzo del tantalio, specificatamente del tantalio trabecolare (PTTM), per far fronte a tali limitazioni.

Nel primo capitolo viene considerato anzitutto il tantalio e ne vengono illustrate le caratteristiche per poi approfondire in un secondo momento il PTTM. Nel secondo capitolo, vengono espone le diverse metodologie di fabbricazione del PTTM, mettendo in luce qualità e criticità di tali processi. Nel terzo capitolo vengono approfonditi i molteplici utilizzi di questo materiale, percorrendo prima le applicazioni in ambito ortopedico e poi in ambito odontoiatrico. Infine, nel quarto ed ultimo capitolo, viene effettuata una comparazione tra questo materiale ed il suo "concorrente", ossia il titanio. Tale confronto viene compiuto attraverso esperimenti in vitro e in vivo e il supporto di alcuni casi clinici con follow up di breve o media durata.

È emerso che le potenzialità del tantalio risiedono nell'elevata resistenza alla corrosione e nell'ottima biocompatibilità. Queste caratteristiche garantiscono l'utilizzo di tale materiale in ambienti in intimo contatto con il tessuto osseo e i fluidi biologici, oltre a poter essere impiegato come rivestimento superficiale su altri materiali metallici, polimerici o ceramici per aumentarne le prestazioni.

Capitolo 1

1.1 Proprietà chimico-fisiche

Il tantalio, scoperto nel 1802 da Anders Ekeberg e isolato nel 1820 da Berzelius Jöns, è un elemento chimico della tavola periodica di numero atomico 73, con massa molecolare pari a 180.05 e rappresentato dal simbolo Ta [1]. È un metallo di transizione presente nella crosta terrestre in quantità pari a 1-2 ppm [2]: risulta essere un metallo piuttosto raro, reperibile nel minerale tantalite e nell'euxenite. Il tantalio è un materiale malleabile a temperatura ambiente e presenta un colore blu-grigio brillante. Inoltre, essendo un metallo refrattario, ha un elevato punto di fusione (3017°C) ed è un conduttore termico ed elettrico ideale. Trattandosi di un elemento chimicamente molto reattivo che porta alla formazione di ossidi, esiste principalmente in due forme: Ta_2O_5 e TaO_2 . Quando il tantalio è esposto all'aria oppure viene lavorato industrialmente, tende spontaneamente a formare uno strato di ossido Ta_2O_5 stabile (passivazione), il quale non risulta conduttivo permettendo al materiale una elevata resistenza contro acidi e basi. Per questo motivo il tantalio è poco solubile per qualsiasi valore di pH e di potenziale [1].

Il tantalio e le sue leghe possiedono rilevanti proprietà chimico-fisiche che garantiscono un utilizzo idoneo e sicuro sia per impianti protesici sia per altre applicazioni biomediche. In particolare, si descrivono di seguito la resistenza al fenomeno di corrosione, l'emocompatibilità, l'osteointegrazione, la radiopacità e la compatibilità-MRI e le proprietà superficiali del tantalio.

1.1.1 Resistenza alla corrosione

Quando un biomateriale viene inserito all'interno del corpo umano, esso trova un'ambiente chimicamente molto aggressivo e in alcuni casi questo effetto può risultare amplificato a causa dell'attivazione dei macrofagi. Quindi, la resistenza di un biomateriale alla corrosione risulta essere un parametro fondamentale per valutare il suo impianto nel corpo umano. In particolare, il fenomeno della corrosione rappresenta il problema principale nell'utilizzo di materiali metallici all'interno del corpo umano poiché provoca il rilascio di ioni metallici dal materiale, i quali possono causare effetti tossici nei tessuti biologici circostanti e anche a livello sistemico. Inoltre, la corrosione determina un'alterazione del materiale metallico, causando una progressiva perdita delle caratteristiche fisiche, chimiche e meccaniche. Un meccanismo che può aumentare la resistenza alla corrosione è la passivazione, che consiste nella formazione di uno strato (layer) di ossido molto compatto e aderente alla superficie del metallo. L'ossido

formatosi, essendo un materiale ceramico, possiede un'alta resistenza elettrica rallentando la velocità di corrosione. Siccome la rimozione o la degradazione di questo layer protettivo ceramico risulta spesso molto difficile, la corrosione nei metalli passivati viene inibita [3]. L'ottima resistenza alla corrosione del Ta è dovuta alla presenza di uno strato stabile e denso di ossido di tantalio (Ta_2O_5), di circa 2-3 nm di spessore, il quale impedisce il rilascio di ioni metallici dal metallo. Inoltre, è presente un film di TaO tra il layer sovrastante di Ta_2O_5 e il volume sottostante di Ta. Numerosi studi [4] [5] [6] [7] mettono in luce l'ottima resistenza alla corrosione del Ta e delle sue leghe in ambienti acidi e basici, in particolare in presenza di HCl, H_3PO_4 e NaOH. Inoltre, questi studi evidenziano che la resistenza alla corrosione dei metalli dipende da diversi fattori:

- l'incremento di concentrazione degli acidi comporta un incremento della velocità di corrosione;
- l'incremento di temperatura comporta un incremento della velocità di corrosione;
- l'aggiunta di tantalio in lega con altri elementi comporta un aumento di resistenza alla corrosione;
- l'incremento della percentuale aggiunta di tantalio comporta un aumento di resistenza alla corrosione;
- la velocità di corrosione diminuisce con il tempo di esposizione dovuto alla formazione dello strato di ossido superficiale;
- l'eventuale presenza di prodotti di secrezione dei batteri presenti nel cavo orale comporta la formazione di fenomeni di corrosione.

L'eccellente resistenza del tantalio alla corrosione è mantenuta anche in condizioni fisiologiche. Nello studio [8] sono state analizzate le caratteristiche dello strato superficiale di ossido del Ta in una soluzione di NaCl a 0.15 M (Simulated Body Fluid, SBF). Come campioni vengono utilizzati dei dischi di Ta puro di 15 mm di diametro e 5 mm di spessore, i quali vengono immersi nella soluzione insieme agli elettrodi. Dopo un'ora dall'immersione del sistema, come si vede in Figura 1.1, la curva di polarizzazione anodica mostra un iniziale incremento di corrente con un massimo a 1.65 V che poi decresce: la crescita della corrente corrisponde a dissoluzioni locali di Ta associate al degrado del film, mentre la decrescita di corrente corrisponde alla riparazione del film e alla sua ripassivazione. A sostegno di ciò, i risultati ottenuti dalla spettroscopia di impedenza evidenziano una diminuzione della resistenza di polarizzazione fino ad un minimo a 1.65 V e poi un successivo aumento, denotato anche dall'andamento del diagramma di Bode del modulo (Figura 1.2).

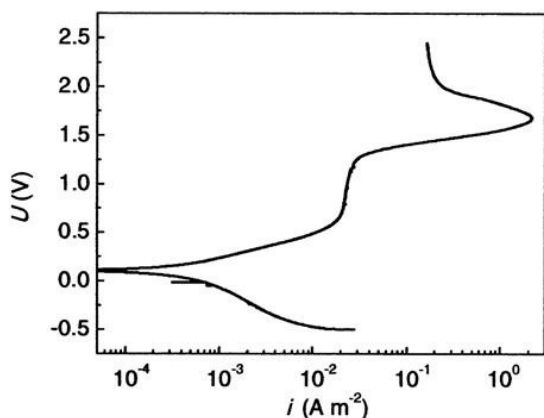


Figura 1.1 Curva di polarizzazione anodica del tantalio

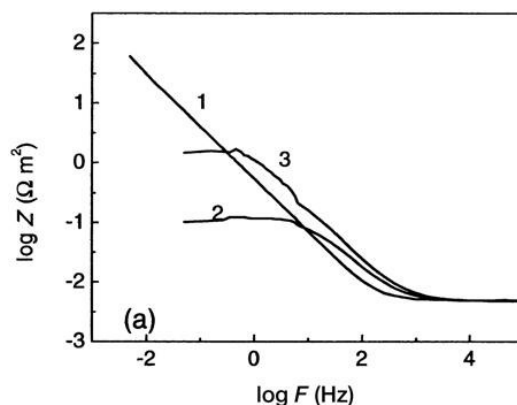


Figura 1.2 Diagramma di Bode dell'impedenza a differenti potenziali applicati: 1 OCP, 2 1.65 V, 3 2.45 V

Nel valutare i requisiti per un efficace impianto, la biocompatibilità non è determinata solamente dai prodotti di corrosione ma anche dalla capacità di scambiare corrente e dai prodotti di reazione dei processi di ossido-riduzione [9].

1.1.2 Radiopacità e compatibilità-MRI¹

Il Ta è un elemento che gode di un'elevata radiopacità grazie al suo alto numero atomico e alla sua densità. Quindi, strutture costituite da questo materiale sono facilmente rintracciabili e possono essere monitorate attraverso l'utilizzo della fluoroscopia, tecnica di imaging che permette di vedere in tempo reale l'immagine continua prodotta dai raggi-X. Per esempio, questa tecnica risulta molto utile nelle procedure di inserimento di stent per angioplastica per garantirne il corretto posizionamento. Considerando gli altri metalli frequentemente utilizzati come biomateriali e comparandoli in base al numero atomico e alla densità (Tabella 1.1), il tantalio spicca per la sua elevata radiopacità.

Materiale	Numero atomico	Densità (g/cm ³)
Tantalio	73	16,6
Titanio	22	4,5
Ferro	26	7,9
Cobalto	27	8,9
Cromo	24	7,2

Tabella 1.1. numero atomico e densità di alcuni elementi metallici.

¹ Durante un esame di risonanza magnetica nucleare ogni dispositivo impiantato deve essere compatibile, ossia deve continuare a funzionare correttamente quando sottoposti ai campi magnetici ed elettromagnetici utilizzati e generati nella diagnostica.

Durante una procedura di risonanza magnetica (RMI) nessun materiale ferromagnetico può essere presente all'interno della stanza di esecuzione dell'esame perché la strumentazione per la risonanza magnetica agisce come una forte calamita che attira molto violentemente tale tipologia di oggetti. Il Ta, essendo un metallo non ferromagnetico, non comporta dei rischi per pazienti. Tuttavia, la maggior parte della potenza a radiofrequenza trasmessa durante MRI, viene trasformata in calore all'interno del tessuto del paziente. Siccome suddetto fenomeno può sottoporre il materiale a riscaldamento, che dipenderà dalla dimensione e geometria dell'impianto, è importante determinare la quantità di calore accumulata durante la MRI e stimare eventuali effetti fisiologici [9]. Due studi [10] [11] hanno provato a calcolare la variazione di temperatura, all'interno del corpo umano, e la compatibilità del Ta durante un esame MRI su diversi stent: come risultato si osserva un aumento di temperatura al massimo di 0.3°C e nessun fenomeno di ferromagnetismo. Questo esito assicura l'assenza di rischi per il tessuto biologico e per le sue funzionalità, per valori di campo magnetico tipici della MRI (1.5 T). Il Ta, utilizzato in ambito oculistico come marcatore, resta ancora compatibile per la RMI anche per valori di campo magnetico superiore (7 T). In conclusione, il Ta risulta essere un materiale con alta radiopacità e un'eccellente MRI-compatibilità.

1.1.3 Proprietà superficiali

La risposta biologica di un qualsiasi materiale è strettamente legata alle sue proprietà superficiali, tra cui l'energia superficiale, la morfologia superficiale, la carica superficiale e la composizione chimica superficiale. L'energia superficiale è l'energia associata alla quantità di forze intermolecolari presenti in superficie. Mentre all'interno del materiale le molecole sono completamente circondate da altre molecole identiche in ogni direzione, in superficie le molecole sono circondate da molecole identiche solo in direzione laterale e nella loro parte sottostante. Quindi, lo strato superficiale, non avendo saturato i legami, presenta un'energia superiore rispetto alla parte interna del materiale, detta energia libera superficiale. Questa energia superficiale determina la quantità di forze attrattive o repulsive che la superficie può esercitare su un altro materiale. In generale, i metalli hanno un'elevata energia superficiale (500-5000 mN/m) dovuta alla presenza dei legami metallici. La quantità di energia superficiale di un biomateriale gioca un ruolo fondamentale nel determinare l'adsorbimento proteico e la successiva fase di adesione e crescita cellulare. Nella letteratura, in particolare nello studio di M. M. Gentleman e E. Gentleman [12], si afferma che i materiali con alta energia superficiale promuovono l'adesione e la crescita cellulare, mentre materiali con minore energia superficiale (p. es., alcuni polimeri) non risultano adatti a favorire tale processo.

Quando un materiale viene inserito nel corpo, le molecole d'acqua si legano fortemente alla sua superficie se essa è idrofilica mentre si legano debolmente se essa è idrofobica. La presenza di molecole d'acqua aumenta l'energia superficiale, la quale porta la superficie in uno stato termodinamicamente instabile. Questo incremento di energia costituisce la driving force per l'adsorbimento proteico, il quale tende a minimizzare l'energia superficiale e, quindi, a portare il sistema in uno stato termodinamicamente più stabile. L'adsorbimento delle proteine del plasma si verifica entro pochi secondi dopo l'impianto e avviene tendenzialmente su superfici idrofobiche nelle quali vengono sostituiti i legami deboli, tra molecole d'acqua e superficie, con legami più forti. Sia le proprietà delle proteine (p. es., dimensioni, carica) che le proprietà della superficie (p. es., energia, carica, morfologia) determinano la tipologia e la quantità di proteine adsorbite e il tempo durante il quale esse rimangono adsorbite sulla superficie. Molti metalli, utilizzati in impianti protesici, non presentano una superficie abbastanza idrofilica tale da respingere totalmente le proteine in superficie; perciò, esse si legheranno con legami deboli. Nel caso di materiali con un'elevata energia superficiale, le proteine, legate debolmente, vengono sostituite da proteine di adesione cellulare quali vitronectina² e fibronectina³ che hanno una grande affinità per le superfici dei materiali. Quindi, queste superfici promuovono l'adesione e la crescita cellulare. Infatti, l'adesione e la proliferazione cellulare risultano essere superiori nelle superfici con alta energia superficiale rispetto a quelle a minor energia. Nei materiali a bassa energia superficiale, tipicamente associati a superfici idrofobiche, le proteine che interagiscono con la superficie formano legami molto forti. Inizialmente, viene adsorbita l'albumina, una proteina molto presente nel sangue che conferisce l'importante proprietà di compatibilità con il sangue al biomateriale. Inoltre, l'albumina, se non possiede le sequenze di amminoacidi specifiche per legare i recettori piastrinici, rende non reattiva la superficie del biomateriale per l'adesione piastrinica. Tuttavia, le piastrine potrebbero comunque aderire se l'albumina è in forma unfolded e se espone verso l'esterno le sequenze di amminoacidi per i suddetti recettori. In aggiunta, se l'albumina non è legata fortemente alla superficie, può essere facilmente rimpiazzata da altre proteine (fibrinogeno) che hanno un altrettanto elevato grado di affinità per le superfici dei materiali.

La principale ragione per cui le piastrine aderiscono alla superficie mediante il fibrinogeno è dovuta al cambiamento di forma delle proteine (denaturazione) durante l'adsorbimento. Perciò,

² Proteina che promuove l'adesione cellulare e regola la coagulazione del sangue.

³ Proteina che contiene siti di legame per le integrine e ha un ruolo importante nell'interazione del tessuto connettivo con le piastrine.

è di vitale importanza che le proprietà superficiali di un biomateriale non facilitino la denaturazione delle proteine.

L'energia superficiale del Ta risulta pari a 100.59 ergs/cm^2 . L'elevata energia superficiale del Ta è ritenuta un fattore determinante per un'eccellente adesione e crescita degli osteoblasti e per le proprietà di osteointegrazione del materiale. Come si vedrà nei processi di lavorazione del Ta, ci sono delle procedure per diminuire l'energia superficiale per l'utilizzo del materiale in ambienti in contatto con il sangue (deposizione chimica da vapore, diffusion coating, nanotube formation e fluorurazione). In particolare, l'aggiunta di Ta in altri materiali, quali polimeri o metalli, comporta la diminuzione dell'energia superficiale e, quindi, il miglioramento delle proprietà di emocompatibilità e di osteointegrazione.

La composizione chimica delle superfici è un altro parametro che influisce in modo rilevante sull'energia superficiale dei materiali. Nel Ta, la superficie è formata da uno strato di ossido composto dagli ioni Ta^{5+} e O^{2-} . Quando questi ioni vengono attratti dalle molecole d'acqua, la superficie del Ta diventa idrofilica implicando un'alta energia superficiale. Nel Ta, un liscio strato di ossido viene utilizzato inizialmente per effettuare un contatto tra materiale e sangue per prevenire la trombosi, mentre una struttura molto porosa viene utilizzata nelle protesi ortopediche per promuovere l'osteointegrazione. Dato che il punto isoelettrico dell'ossido di tantalio corrisponde al valore di pH di 2.7-3.0, a pH fisiologico (pH di 7.4) la superficie del Ta è carica negativamente. Le piastrine, avendo carica negativa a pH fisiologico, trovano un forte ostacolo (una forza repulsiva complessiva) all'adesione superficiale nel materiale. Quindi, le proprietà superficiali del tantalio possono contribuire ad un'appropriata risposta biologica e garantire l'utilizzo clinico previsto per applicazioni/impianti permanenti all'interno del corpo [9].

1.1.4 Proprietà di semiconduttore

Nel seguente articolo [9] si afferma che il trasferimento di elettroni dal fibrinogeno al metallo porta alla trombosi. Questa perdita di elettroni porta ad un cambiamento di conformazione del fibrinogeno, il quale si trasforma, grazie alla trombina, in fibrina: essa consolida il tappo piastrinico promuovendolo in un trombo nella parte superficiale del materiale. In particolare, si è evidenziato che i materiali che hanno una superficie con proprietà da semiconduttore possono prevenire il passaggio di elettroni dal fibrinogeno al materiale, inibendo il fenomeno di trombosi. Per capire come i materiali semiconduttori riescono ad impedire il trasferimento di carica, bisogna introdurre il concetto di banda proibita (intervallo di banda) e come essa sia differente in relazione alla tipologia del materiale (conduttore, semiconduttore, isolante). Nei

solidi la distribuzione di livelli energetici possibili è descritta mediante bande di energia separate da intervalli proibiti (bande proibite). L'energia proibita è la differenza di energia tra la banda di valenza e la banda di conduzione di un materiale solido. Questo intervallo di energia rappresenta la minima energia richiesta per eccitare gli elettroni dal livello energetico inferiore, banda di valenza, al livello energetico superiore, banda di conduzione. Le proprietà elettriche di un qualsiasi materiale sono determinate dalla facilità o meno di effettuare il “salto” da parte degli elettroni dalla banda di valenza a quella di conduzione. Nei materiali conduttori, p. es. i metalli, la banda di valenza e la banda di conduzione risultano sovrapposte: gli elettroni sono, così, liberi di muoversi tra le due bande e quindi di partecipare attivamente alla conduzione elettrica. Nei materiali isolanti, invece, è presente un ampio intervallo di energia tra le due bande che impedisce agli elettroni di effettuare il “salto” energetico dalla banda di valenza alla banda di conduzione: come risultato si ottiene una corrente nulla in questi materiali. Nei materiali semiconduttori, la banda proibita è molto minore rispetto a quella degli isolanti, permettendo il trasferimento di alcuni elettroni: si ottiene un piccolo flusso di cariche.

Nella Figura 1.3b,c è possibile osservare la diversa interazione che si verifica rispettivamente tra fibrinogeno-metallo e fibrinogeno-semiconduttore e come questa interazione influenzi il trasferimento di elettroni delle proteine. Il fibrinogeno può essere modellato come un semiconduttore con intervallo di banda pari a 1.8 eV. Quando esso interagisce con un metallo, gli elettroni possono trasferirsi dal fibrinogeno alla banda di conduzione del materiale metallico, causando la denaturazione delle proteine. Invece, quando il fibrinogeno interagisce con un materiale semiconduttore, la banda proibita è ampia abbastanza da prevenire il passaggio di elettroni da fibrinogeno alla banda di conduzione impedendo la degradazione delle proteine [9]. In particolare, il Ta_2O_5 ha un intervallo di banda pari a 3.7 eV che è ampiamente sufficiente ad inibire il trasferimento di elettroni dal fibrinogeno e la denaturazione delle proteine [13]. Lo studio [14] riporta che se il Ta è incorporato nel titanio (Ti), il livello di Fermi⁴ aumenta facilitando il movimento degli elettroni dalle prime regioni del film di ossido alla superficie del materiale. A causa dell'aumento del livello energetico di Fermi, in superficie non sono presenti siti liberi per eventuali elettroni provenienti dalla banda di valenza del fibrinogeno. Quindi, il trasferimento di elettroni risulta impedito e lo strato di ossido di $Ti(Ta^{+5})O_2$ acquisisce e garantisce ottime proprietà anti-trombogeniche. Per questo le proprietà di semiconduttore del Ta e delle sue leghe sono un fattore determinante per garantire l'eccellente anti-trombogenicità

⁴ Il livello di Fermi consiste nel lavoro termodinamico necessario per aggiungere un elettrone al corpo.

di questi materiali, i quali possono essere utilizzati in diverse applicazioni biomediche come stent e valvole cardiache.

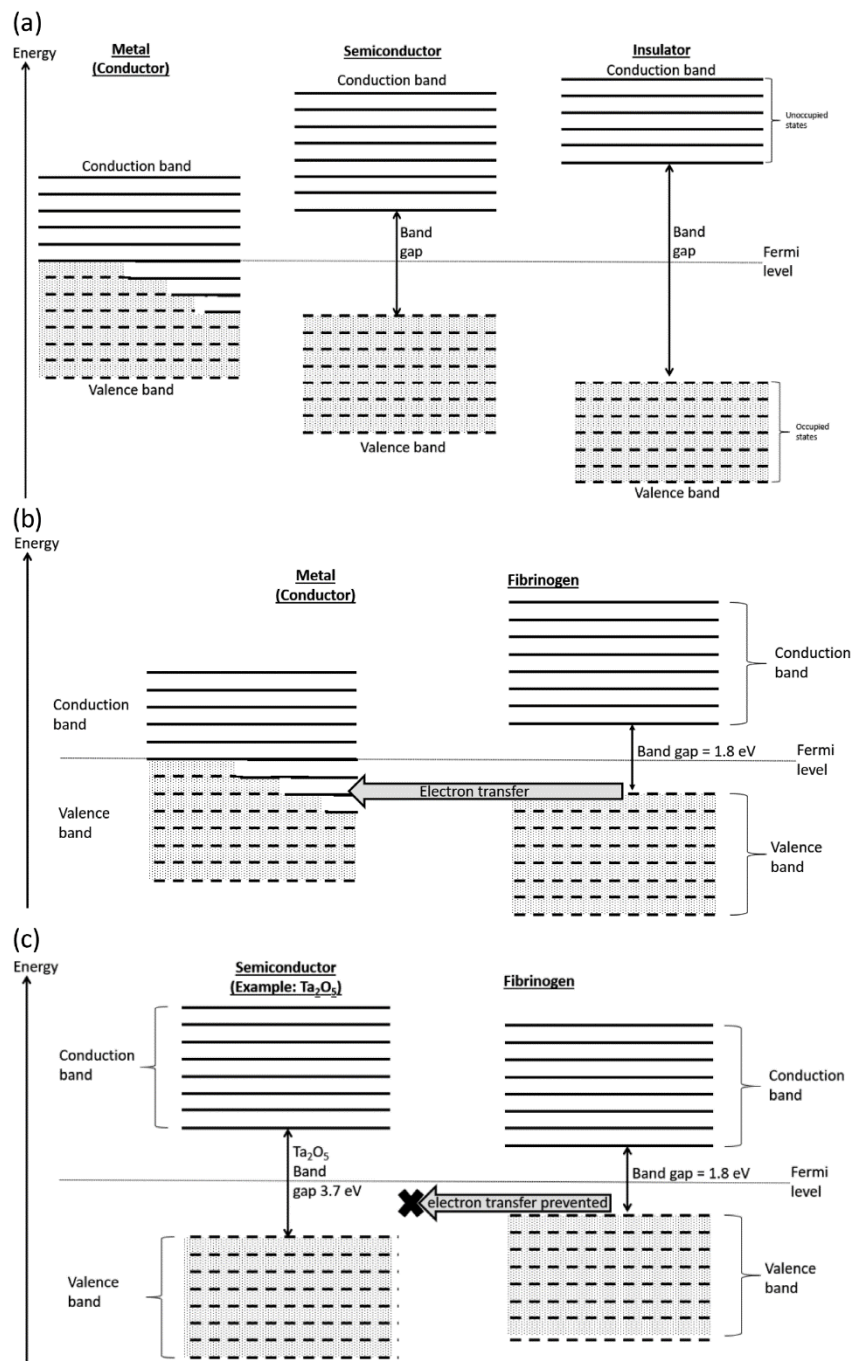


Figura 1.3 Bande proibite in differenti tipologie di materiali.: a) differenza delle bande di energia tra conduttori, semiconduttori e isolanti, b) confronto delle bande di energia tra un materiale conduttore e il fibrinogeno: il trasferimento di elettroni è permesso, c) confronto delle bande di energia tra un materiale semiconduttore e il fibrinogeno: il trasferimento di elettroni è bloccato perché la banda proibita è troppo ampia

1.2 Proprietà meccaniche e utilizzi

Il Ta mostra un notevole modulo elastico, perfino più elevato del titanio commercialmente puro e molto simile a quello dell'acciaio 316 L e delle leghe cobalto-cromo (CoCr). Per quanto

riguarda lo sforzo di snervamento e la resistenza a trazione si hanno prestazioni molto minori rispetto ai materiali sopra citati, come si può vedere nelle Figure 1.4 e 1.5.

Material properties	Properties of tantalum	Significance of Tantalum properties
Atomic number	73	High atomic number and density provides excellent radiopacity properties
Density	16.6 g/cm ³	
Ferrous content	Non-ferrous ⁶⁴	Excellent MRI compatibility
Surface oxide layer	Stable and passive Ta ₂ O ₅	<ul style="list-style-type: none"> • Excellent corrosion resistance • Provides antibacterial properties^{79,80}
Surface energy (SE)/wettability	<p>Ta can be prepared with high or low SE/wettability.</p> <p>High SE/wettability:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SE~100 ergs/cm²⁹⁵ • Water contact angle ~40° (±20° depending on surface preparation and treatment)^{95,96} 	High surface energy/wettability favors cell adhesion and growth ⁸⁴⁻⁸⁶
	<p>Low SE/wettability:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Water contact angle ~90° (production/process dependent)⁹⁶ • ~40 mJ/m² (Ta containing NiTi)⁴³ • ~49 dyne/cm (Ta containing Ti)⁴² 	Low surface energy surfaces are considered to be blood compatible ⁹¹⁻⁹⁴
Surface texture	<p>Ta can be prepared with smooth or porous surfaces:</p> <p>Smooth (electropolished)³⁵</p> <p>Porous Ta¹³</p>	<p>Smooth surfaces prevent thrombosis by inhibiting platelet adhesion and activation. Hence, these surfaces are commonly used for blood contacting devices such as stents³⁵</p> <p>Porous Ta surfaces greatly promote osseointegration since its physical and mechanical properties are similar to that of bone¹³</p>
Surface chemistry	Ta ⁵⁺ and O ²⁻ ions in the surface oxide layer	Simple surface chemistry
Surface charge	Negatively charged at physiological pH of 7.4 (the isoelectric point for Ta ₂ O ₅ reaches at a pH of 2.7-3.0) ¹⁰⁶	Blood platelets carry a net negative charge under physiological pH. ¹⁰⁷ Hence, Ta surfaces could prevent platelet adhesion due to negative-negative charge repulsion force.
Semiconductivity	Bandgap of Ta ₂ O ₅ is 3.7 eV ¹¹⁶	The bandgap of Ta ₂ O ₅ is sufficiently large to prevent the transfer of electron from fibrinogen to prevent protein degradation
Mechanical properties	<ul style="list-style-type: none"> • See Table 3 • For porous Ta, the porosity volume is 75%-80%¹² • Higher interconnectivity between the pores of 3D structure¹² 	The porosity and mechanical properties of porous Ta are similar to that of bone ¹²

Figura 1.4 Riassunto delle proprietà chimico-fisiche del tantalio.

Metal	Elastic modulus (GPa)	Yield strength (MPa)	Tensile strength (MPa)
Tantalum	185	138	207
cp-Ti	110	485	760
316 L stainless steel	190	331	586
Cobalt-chromium alloy	210	448-648	951-1220

Figura 1.5 Proprietà meccaniche del tantalio e di altri materiali metallici.

Con queste caratteristiche il Ta può essere utilizzato per la fabbricazione di stent e per applicazioni come l'innesto osseo. In quest'ultimo caso il Ta deve soddisfare alcune specifiche proprietà:

- avere una struttura altamente porosa che favorisce la crescita di nuovo tessuto osseo;
- un grande coefficiente di frizione che permette stabilità per l'osso;
- un modulo elastico il più simile possibile all'osso altrimenti si ha l'insorgenza di fenomeni di stress shielding⁵;
- un'eccellente biocompatibilità.

Già dalla metà del 1900, il Ta veniva usato in molteplici dispositivi medici, come elettrodi per pacemaker, fogli e rete per la riparazione dei nervi, marcatori radiopachi e piatti per la cranioplastica. Attualmente viene utilizzato, in forma porosa, in applicazioni cliniche come protesi all'anca, impianti dentali, impianti per osteonecrosi lieve, protesi al ginocchio e protesi spinali [15].

1.3 Tantalio trabecolare

Il Ta trabecolare è una struttura tridimensionale ad elevata porosità (open-cell structure) in cui le celle si ripetono in forma dodecaedrica in modo molto simile all'osso spugnoso. Durante la fabbricazione si può mutare la struttura portante di carbonio vetroso del metallo per ottenere un'ampia varietà di configurazioni del materiale e una conseguente varietà di possibili applicazioni in ambito ortopedico [15].

Per impianti protesici endossei vengono usualmente utilizzati due metalli principali: il Ta trabecolare e il Ti trabecolare (eventualmente anche delle leghe di tali metalli). Siccome quest'ultimo metallo evidenzia delle limitazioni, quali bassa porosità, un basso coefficiente di frizione e un differente modulo elastico rispetto a quello dell'osso, vengono analizzate le proprietà del Ta trabecolare. Esso rivela un'elevata porosità (75-80%), un alto coefficiente di frizione (-1) e un basso modulo elastico (3-25 GPa) più affine a quello dell'osso rispetto al Ti trabecolare. Queste caratteristiche, in aggiunta alla resistenza alla corrosione, biocompatibilità e bioattività, permettono al Ta trabecolare di avere buone prestazioni e di poter esser applicato in molte protesi ortopediche [9] [15].

⁵ Lo stress-shielding è il fenomeno che comporta una alterazione della densità ossea a causa delle variazioni nella distribuzione dei carichi dovute alla presenza di un impianto protesico.

1.3.1 Proprietà meccaniche

Dal punto di vista macroscopico si possono distinguere due tipologie di tessuto osseo: l'osso compatto (corticale) che appare come una massa solida continua, e l'osso spugnoso (trabecolare) che appare come formato da tante sottili trabecole ramificate in una rete tridimensionale, al cui interno è accolto il midollo osseo; l'osso trabecolare, tipico delle ossa lunghe e delle articolazioni, è circondato dall'osso corticale. Il tessuto osseo si dispone nella struttura secondo la direzione prevalente lungo la quale è sollecitato mettendo in virtù della sua capacità di mecano-trasduzione. Infatti, esso si orienta in modo tale esporre gli elementi meccanicamente resistenti lungo la direzione prevalente di carico.

In genere [16], gli impianti densi e compatti mostrano un elevato modulo elastico e sono più facilmente soggetti a fenomeni di stress-shielding. Per un impianto protesico che debba conseguire la condizione di osteointegrazione, è necessaria una struttura trabecolare o almeno una superficie porosa, per riuscire ad interagire in modo efficiente con il tessuto osseo. Infatti, la porosità⁶ riduce la differenza di rigidità tra impianto e osso, e ciò concorre a limitare il fenomeno di stress-shielding.

Parametri importanti da tenere in considerazione nella fabbricazione di una struttura trabecolare sono la porosità, la dimensioni dei pori, il diametro dei punti di interconnessione e l'interconnessione dei pori. Gli impianti ortopedici hanno bisogno di esibire una massima resistenza e una bassa rigidità, il più simile possibile a quella del tessuto osseo, per promuovere l'iniziale osteointegrazione e garantire una stabilità a lungo termine.

Nella Figura 1.6 vengono comparate le proprietà meccaniche di osso spugnoso, Ti, CoCr, lega di titanio (Ti6Al4V) e di altri biomateriali adatti ad applicazioni ortopediche. Mentre il Ta in forma solida possiede un elevato modulo elastico (~185 GPa), il Ta trabecolare ha un modulo elastico decisamente inferiore (~3 GPa) [15]. Quindi, questo materiale ha caratteristiche molto simili a quelle dell'osso trabecolare.

Material property	Porous tantalum	Unalloyed tantalum (F560)	Ti-6Al-4V (F1472)	Co-28Cr-6Mo (F75)	UHMWPE (F648)
Modulus of elasticity (GPa)	2.5–3.9	186	106–115	210	12.6
Ultimate strength (MPa)	50–110	207–517	860	655–889	35
Yield strength (MPa)	35–51	138–345	758	445–517	21
Compressive strength (MPa)	50–70	n/a	n/a	n/a	n/a
Tensile strength (MPa)	63	n/a	n/a	n/a	n/a
Bending strength (MPa)	110	n/a	n/a	n/a	n/a
Elongation (%)	n/a	2–30	8	8	300
Reduction of area (%)	n/a	n/a	14	8	n/a

Figura 1.6 Proprietà meccaniche del tantalio poroso e di altri biomateriali per applicazioni ortopediche.

⁶ La porosità è definita come la percentuale di spazio vuoto in un solido ed è una proprietà morfologica indipendente dal materiale.

Lo studio [17] ha appurato che gli impianti di Ta trabecolare sono più efficienti, in termini di prestazioni meccaniche, sia dell'osso spugnoso che dell'osso corticale. Il metallo poroso, composto da 99% di Ta e 1% di carbonio vetroso, è stato fabbricato mediante infiltrazione di vapore chimico (Chemical Vapor Infiltration, CVI), dove il Ta viene fatto precipitare all'interno del reticolo della struttura portante di carbonio vetroso. La struttura ottenuta è costituita dal 75-85% di spazio vuoto in cui le celle, interconnesse tra loro in modo continuo, mostrano una forma dodecaedrica. In particolare, le celle sono connesse tra loro attraverso dei nodi di intersezione e ad ogni nodo confluiscono 3 celle (Figura 1.7).

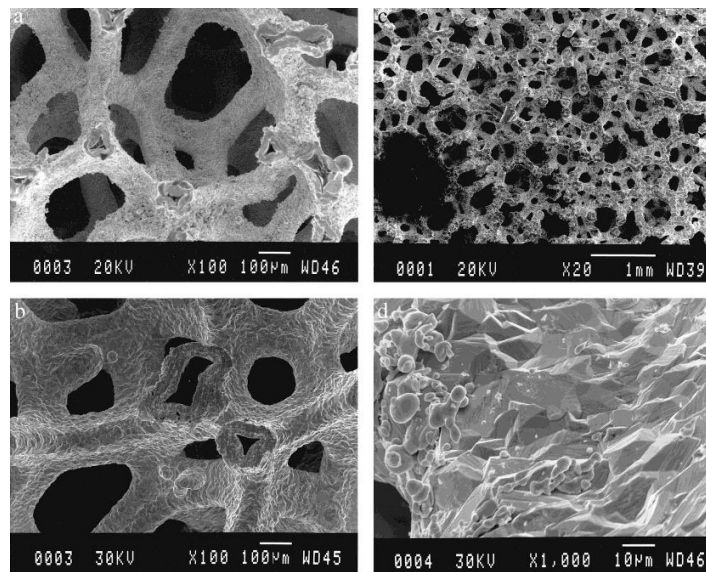


Figura 1.7 Immagini al SEM della struttura del tantalio trabecolare a diversi ingrandimenti.

La dimensione della cella elementare può essere modificata durante la lavorazione in modo da personalizzare la struttura in relazione allo scopo prefissato. Lo spessore del supporto delle celle determina la percentuale di spazio vuoto, la resistenza e la rigidità del materiale. La resistenza e la rigidità aumentano con la diminuzione della porosità, come succede per l'osso trabecolare.

Tramite un'analisi macro e microstrutturale del Ta CVI, si è cercato di stimare la microdurezza della struttura, la resistenza a carichi ciclici in compressione e flessione, e di determinare in un singolo ciclo di carico le proprietà meccaniche in compressione, flessione ed in trazione. I campioni in esame, utilizzati per analizzare le proprietà meccaniche, sono dei cilindri con diametro di 19.2 mm e lunghezza 11.7 mm. Confrontando i risultati per il Ta trabecolare e per l'osso spugnoso (Figura 1.8), ottenuti dal singolo ciclo di carico della prova a flessione, si

osserva che per tutti i parametri caratterizzati, il Ta risulta essere più resistente e rigido rispetto all'osso trabecolare.

Bulk Disc	Sample Type	Ultimate Strength (MPa)	Yield Strength (MPa)	Modulus (GPa)	% Elongation	Vickers Hardness
A	Compression	49.7 ± 6.6	35.3 ± 6.5	1.5 ± 0.4	N/A	278.7 ± 38.0
B	Compression	59.8 ± 14.6	34.7 ± 8.3	1.5 ± 0.4	N/A	345.0 ± 34.9
C	Compression	55.0 ± 38.0	40.8 ± 25.4	1.3 ± 0.6	N/A	327.9 ± 61.2
D	Tension	59 ± 6	45 ± 5 (0.2% Offset)	8 ± 1	7.3 ± .4	N/A
E	Tension	68 ± 5	51 ± 6 (0.2% Offset)	10 ± 2	4.1 ± 2.2	N/A
F	Tension	63 ± 2	47 ± 1 (0.2% Offset)	8 ± 1	3.9 ± 1.5	N/A
G	Bending	110.2 ± 14.0	74.1 ± 7.1	48.7 ± 4.5 (Rigidity MPa/mm)	N/A	N/A
Cancellous Bone	Bending	10.4 ± 4.8	5.1 ± 2.0	6.8 ± 3.1 (Rigidity MPa/mm)	N/A	N/A

Figura 1.8 Valutazione dei parametri meccanici dopo un singolo ciclo di carico su 7 campioni di Ta trabecolare e su osso spugnoso.

I vari test meccanici hanno evidenziato una bassa duttilità del Ta trabecolare rispetto ai più usati biomateriali metallici. D'altra parte, la duttilità del Ta risulta essere molto superiore rispetto all'osso, ai materiali ceramici o ai compositi. Questo materiale, infatti, riesce a fornire un sufficiente supporto per diversi carichi fisiologici, mentre la crescita ossea si verifica, in modo nettamente maggiore rispetto a quello che riuscirebbero a fare l'osso spugnoso o quello corticale, o altri materiali metallici [17].

Dato che l'ambiente biologico è estremamente complesso e i carichi disomogenei sono imposti in più direzioni, la sola valutazione della differenza di modulo elastico tra impianto e osso risulta insufficiente. Per questo motivo si ha la necessità di stimare e analizzare altri parametri, come la resistenza a compressione, resistenza a flessione, resistenza a trazione, resistenza a torsione, resistenza a fatica e il coefficiente di frizione mediante dei test combinati con analisi numeriche basate sugli elementi finiti. La Figura 1.9 illustra le proprietà meccaniche di diverse strutture di Ta trabecolare.

Technique	Microarchitecture	Porosity (%)	Yield strength (MPa)	Compressive strength (MPa)	Elastic modulus (GPa)	Bending strength (MPa)	Tensile strength (MPa)	Torsion strength (MPa)	Compressive fatigue endurance (MPa)	Bending fatigue endurance (MPa)
CVD	Trabecular	75-85	35-51	50-70	2.5-3.9	110	63	-	23	35
CVD	Trabecular	75-80	-	50-70	2.5-3.9	-	-	40-60	-	18-20
CVD	Trabecular	66-88	4-12.7	-	0.37-2.2	-	-	-	-	-
LENS SM	Net-shape	27-55	100-746	-	2-20	-	-	-	-	-
PM	Spongy	66.7	-	61.5	2.21	-	-	-	-	-
Space-holder	Spongy	-	40	50.3	2.0	-	-	-	-	-
SLM	Dodecahedron	80	12.7	-	1.22	-	-	-	7.35	-
Space-holder	Spongy	60-80	5-45	-	0.35-2.3	-	-	-	-	-
SLM	Dodecahedron	68.3	-	78.54	2.34	-	-	-	-	-
Space-holder	Spongy	48-71	4-11	22-30	1-7	-	-	-	-	-
Powder bed fusion	Trabecular	-	8.7-44	-	1.0-5.1	-	-	-	2.5-13.8	-
SLM	Diamond	58.5	-	139.75	3.10	-	-	-	-	-
SEBM	Dodecahedron	75-85	6.8-24	-	-	33	-	-	-	-
SLM	Trabecular	60-80	-	14-60	1.5-3.3	23-97	-	11-41	-	-
LMLMC	Net-shape	35-50	-	56-480	2.8-9.0	-	-	-	-	-
CVD	Trabecular	75-85	-	30-90	10-30	-	-	-	-	-
Slip-casting	Dodecahedron	65-80	75-120	100-170	2.0-4.6	80-150	80-120	-	-	-

Figura 1.9 Proprietà meccaniche di differenti scaffolds di Ta.

Nelle applicazioni ortopediche, un'impalcatura ossea (bone scaffold) deve avere una sufficiente resistenza a compressione, specialmente nelle regioni portanti: l'osso trabecolare e l'osso compatto hanno una resistenza a compressione rispettivamente di 2-75 Mpa e 100-230 Mpa. La variazione della resistenza alla compressione che si può verificare nelle diverse strutture di Ta è dovuta alla differente morfologia strutturale, alla diversa tipologia di lavorazione e trattamento superficiale e ai diversi parametri che caratterizzano la porosità.

Il modulo elastico dipende dalla tecnica di fabbricazione e dalle caratteristiche dei pori della struttura: per esempio, scaffolds con pori cubici esibiscono un più elevato modulo elastico rispetto a scaffolds con pori diagonali. Inoltre, il modulo elastico aumenta al diminuire della porosità e all'aumentare del diametro dei punti di interconnessione.

In relazione alla resistenza a flessione dell'osso spugnoso che si attesta tra i 5 e i 10 MPa, gli scaffolds trabecolari di Ta dimostrano un soddisfacente comportamento. Questo parametro risulta essere influenzato dalla tecnica di fabbricazione, dalla porosità, dalla struttura dei pori e dalle caratteristiche morfologiche. In particolare, nella Figura 1.10 vengono comparate le curve sforzo-deformazione di diverse strutture al variare della porosità: si osserva che la rigidità flessionale aumenta al diminuire della porosità.

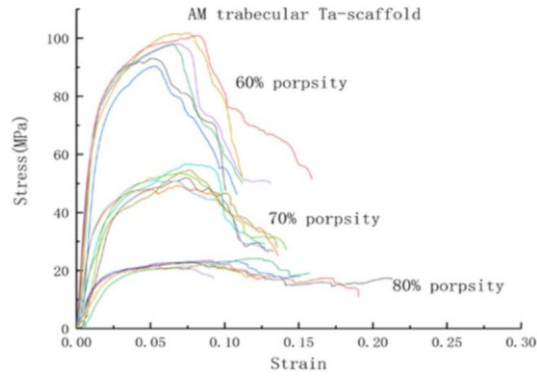


Figura 1.10 Curve tensione-deformazione nella prova a flessione su diverse strutture di TA.

Per la resistenza a torsione, che dipende dal livello di porosità e dalle tecniche di fabbricazione, sono presenti pochi dati in letteratura, che mostrano come essa sia influenzata in modo negativo dalla porosità: all'aumentare della porosità la resistenza a torsione diminuisce.

La resistenza a trazione gioca un ruolo biomeccanico importante negli scaffolds di Ta. Per analizzare questo parametro si sono costruite varie strutture con diversa porosità e poi sottoposte a prova di trazione: si osserva una marcata influenza da parte del grado di porosità, nella Figura 1.11, dalla modalità di fabbricazione scelta e dalle proprietà morfologiche. Inoltre, si sottolinea che durante la prova a trazione, i vari campioni hanno espresso deformazione elastica e plastica, indici di una certa duttilità del materiale.

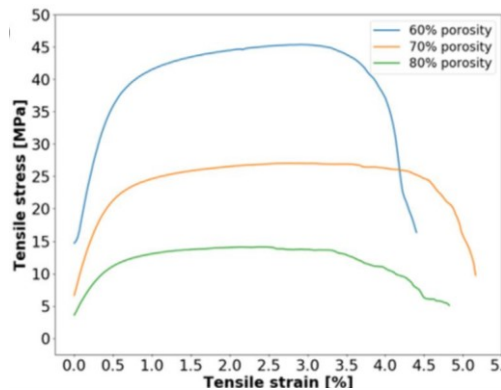


Figura 1.11 Curve tensione-deformazione nelle prove di trazione su campioni di Ta di diversa porosità.

Finora si sono discusse le proprietà meccaniche statiche del materiale ma sono di rilevante importanza anche le proprietà meccaniche dinamiche in condizioni di alti cicli di carico. Confrontando diverse strutture trabecolari di vari materiali (CP-Ti, Ti6Al4V, CP-Ta e Ti-30Ta) è emerso che, a parità di durezza, il Ta trabecolare risulta avere la maggiore resistenza a fatica grazie alla sua duttilità.

Infine, il coefficiente di frizione ha un ruolo importante negli impianti ortopedici: le strutture con alto coefficiente di frizione favoriscono l'adesione degli osteoblasti e ne promuovono la proliferazione. Per questo motivo un alto coefficiente di frizione comporta un'iniziale stabilità dell'impianto. In particolare, il coefficiente di frizione degli scaffolds di Ta risulta maggiore rispetto ai convenzionali materiali di rivestimento degli impianti ortopedici, quali il titanio poroso e l'acciaio inossidabile.

Per analizzare la distribuzione dello sforzo meccanico e le relative proprietà possono essere utilizzate le simulazioni con il metodo degli elementi finiti (Figura 1.12).

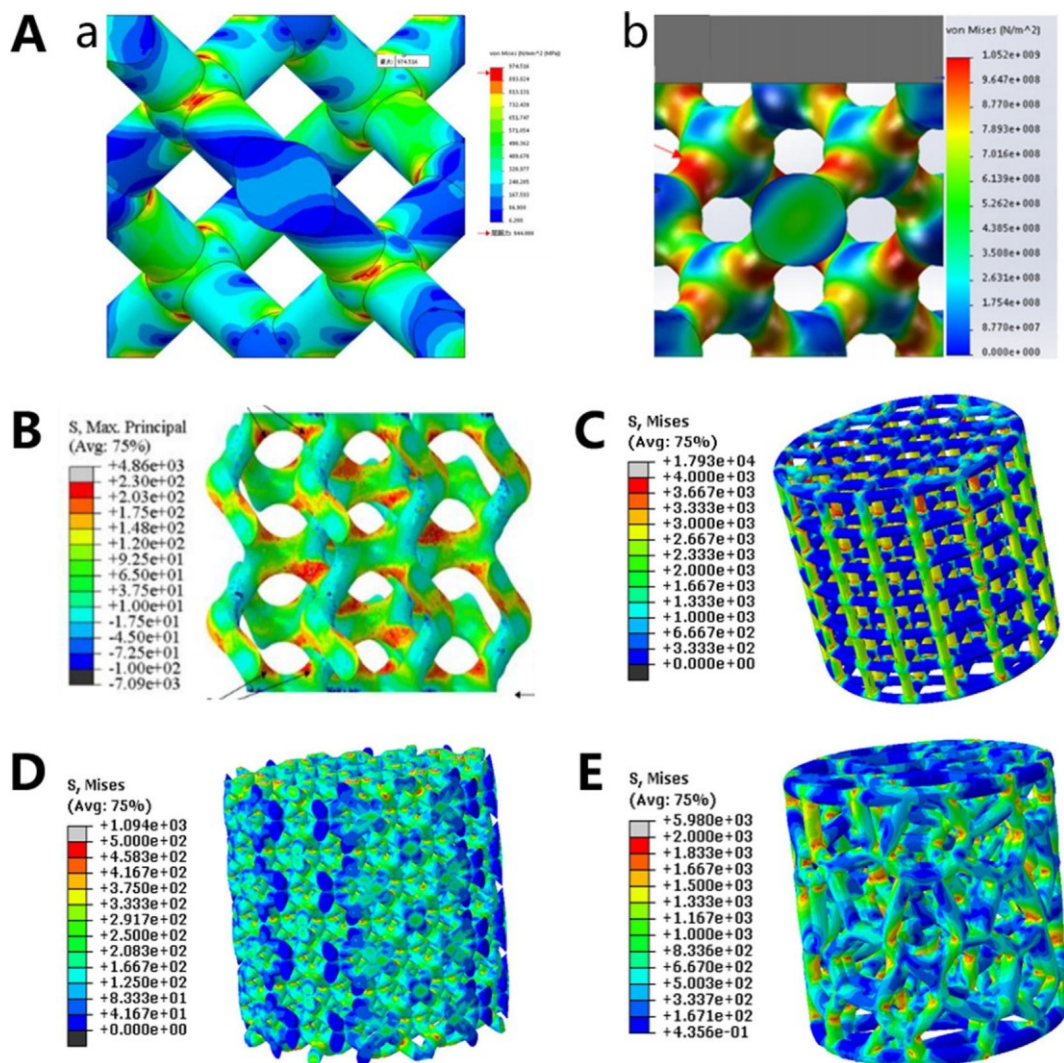


Figura 1.12 Risultati dell'analisi agli elementi finiti di diversi scaffold: A a-b) rispettivamente un generico scaffold e scaffold a diamante ottimizzato, B scaffold a giroide, C scaffold cubico, D scaffold dodecaedrico rombico, E scaffold prodotto da tale studio

Esse evidenziano che il fenomeno di concentrazione delle tensioni si verifica nei punti di interconnessione presenti nella struttura trabecolare, con un'entità variabile in base alla geometria dello scaffold.

È necessario, tuttavia, sottolineare la presenza di una discrepanza tra le proprietà meccaniche stimate dall'analisi agli elementi finiti e quelle calcolate nelle prove meccaniche. Ciò si verifica per via della deformazione plastica locale indotta dalla concentrazione delle tensioni nella particolare geometria e dalle sottili pareti delle celle della struttura durante la prova di compressione. In conclusione, dato che il fenomeno di concentrazione delle tensioni in forma locale riduce le proprietà meccaniche delle strutture porose, utilizzando l'analisi agli elementi finiti assieme alle prove meccaniche è possibile ottimizzare le proprietà meccaniche del Ta trabecolare così da migliorarne le prestazioni biomeccaniche negli impianti ortopedici [16].

1.3.2 Biocompatibilità

Il Ta è tipicamente usato per due differenti tipologie di impianti: dispositivi cardiovascolari e dispositivi ortopedici. In particolare, i primi includono gli stent per angioplastica, mentre i secondi includono dispositivi per ricostruzioni ortopediche, fissaggio di fratture, applicazioni dentali e dispositivi per l'unione di più vertebre. Nonostante tutti gli impianti debbano essere generalmente biocompatibili, a seconda dell'ambito di applicazione vengono richieste differenti declinazioni di questo requisito. Se il materiale è utilizzato per impianti cardiovascolari viene richiesta un'eccellente emocompatibilità mentre se il materiale è utilizzato per impianti ortopedici viene richiesta un'ottima capacità di osteointegrazione.

1.3.2.1 Emocompatibilità

La disfunzione dell'arteria coronaria (CAD) è causata dalla formazione di una placca nelle pareti delle arterie che portano il sangue al cuore. Una procedura per ridurre l'occlusione delle arterie è l'inserimento di uno stent metallico nel sito di interesse (angioplastica con stent). Una delle problematiche principali che si verifica dopo l'applicazione dello stent è la restenosi, causata da un'eccessiva proliferazione intimale (iperplasia⁷ neo intimale). Il Ta è uno dei materiali metallici utilizzato per la costruzione di stent già a partire dalla fine degli anni '80. Nonostante gli stent costruiti in acciaio inossidabile mostrino ottime prestazioni, riducendo significativamente il tasso di restenosi, evidenziano una problematica critica: sono molto poco visibili, mediante fluoroscopia, durante l'inserimento. Per far fronte a questa limitazione, si è iniziato ad utilizzare il Ta in virtù della sua ottima radiopacità [9]. Lo studio [18] ha costruito uno dei primi Ta stent e ne ha analizzato il suo comportamento all'interno delle arterie di un maiale. È stata osservata una facile visibilità dello stent tramite fluoroscopia, si sono avuti

⁷ Fenomeno che porta alla crescita del tessuto per via dell'aumento del numero di cellule presenti.

ridotti fenomeni di iperplasia neo intimale e si è prodotta una completa endotelizzazione dello stent in sette giorni. L'endotelizzazione è un fenomeno molto importante perché garantisce la sicurezza dello stent e in generale degli impianti cardiovascolari permanenti. Infatti, lo strato di cellule endoteliali negli impianti impedisce l'insorgenza di fenomeni di trombosi grazie al rilascio di prostacicline e ossido nitrico, i quali inibiscono la cascata di eventi che portano alla trombosi (adesione, attivazione e aggregazione piastrinica). Inoltre, lo strato superficiale endoteliale contiene una proteina, la trombomodulina, che ha proprietà anticoagulanti. Per valutare la biocompatibilità di un impianto e per la comparazione con altri materiali, la endotelizzazione è un ottimo parametro su cui fare affidamento [9].

In un altro studio [19] si compara l'efficienza tra uno stent autoespandibile in acciaio inossidabile e uno stent espandibile a palloncino di Ta in un modello suino. Si osserva come lo stent in acciaio inossidabile mostri un tasso di pervietà del 62% dopo una settimana, mentre lo stent in Ta mostri un tasso di pervietà del 100% dopo una settimana senza l'ausilio di trattamenti antitrombotici. In entrambi gli stent, dopo sette giorni, si ha una situazione di completa endotelizzazione. In particolare, lo stent in Ta contribuisce a tale fenomeno acquisendo un'ottima sicurezza a lungo termine. Inoltre, si è osservato come gli stent in Ta non mostrino fenomeni di restenosi nei primi otto mesi. Dati questi promettenti risultati, gli stent in Ta sono stati testati in alcuni soggetti umani attraverso dei trial clinici con esiti soddisfacenti sia a breve che a lungo termine. La numerosa letteratura riguardante gli stent in Ta conferma l'utilizzo sicuro di questo metallo per fabbricare impianti a contatto con il sangue. Grazie alla sua eccellente emocompatibilità, il Ta è aggiunto in biomateriali polimerici, metallici e ceramici con lo scopo di migliorarne la compatibilità con il sangue [9].

1.3.2.2 Osteointegrazione

Per osteointegrazione si intende l'intima unione tra impianto protesico e tessuto osseo circostante; s'intende, in altri termini, la congruenza anatomica di un impianto protesico rispetto al tessuto circostante e la capacità di sostenere i carichi fisiologici. Negli scaffolds di Ta, per garantire una buona funzionalità a lungo termine dell'impianto, la crescita ossea deve avvenire anche all'interno della struttura porosa e non solamente in superficie. La particolare struttura del Ta trabecolare non solo facilita l'adesione e la proliferazione degli osteoblasti, ma anche favorisce l'arrivo dei nutrienti e dell'ossigeno necessari per la formazione di nuovo tessuto osseo. Esso si forma attraverso il differenziamento degli pre-osteoblasti e la mineralizzazione ossea: questi processi coinvolgono un elevato numero di geni e proteine correlati all'osteogenesi [16].

L'innesto osseo è una procedura chirurgica che sostituisce l'osso mancante per riparare fratture complesse, che non riescono a guarire correttamente, o colmare lacune ossee. Tuttavia, la limitata disponibilità di osso autologo e il rischio di morbidità nel sito di prelievo, oltre che le possibili infezioni, limitano la procedura di autotrapianto. Per queste criticità, innesti ossei sintetici realizzati con diversi biomateriali (metalli, polimeri e ceramici) hanno trovato sempre più spazio nell'utilizzo chirurgico. Generalmente gli innesti ossei metallici sono fatti di Ta trabecolare o di Ti trabecolare. In particolare, il Ta trabecolare è attualmente utilizzato in ambito clinico per diverse applicazioni ortopediche, vista la sua ottima biocompatibilità e resistenza alla corrosione, come la fissazione delle fratture, impianti dentali e spinali. Il Ta poroso riproduce fedelmente la struttura tridimensionale tipica dell'osso trabecolare [9]. Dato che il tantalio ha delle migliori proprietà osteogeniche rispetto al Ti, si vuole analizzare come il Ta contribuisca al fenomeno di osteogenesi.

La rigenerazione del tessuto osseo è un meccanismo complesso che coinvolge l'attivazione o l'inibizione di molteplici vie (pathways) di segnalazione. Negli ultimi anni, si è scoperto che al Ta è associata una grande catena di eventi di segnalazione tipica del processo di osteogenesi. Il Ta contribuisce all'osteogenesi attraverso la regolazione di quattro vie di segnalazione cellulare: Wnt/ β -catenina, proteine morfogenetiche delle ossa (BMPs), fattore di crescita trasformante beta (TGF- β) e integrina [20].

In una coltura di cellule staminali mesenchimali ossee, collocata in alcuni dischi di tantalio, si è osservata un'alta espressione della fosfatasi alcalina⁸ e dopo 21 giorni anche della proteina Smad3⁹.

Come si può notare in Figura 1.13, le proteine Smad2/3 sono innescate dall'interazione del Ta con la proteina Smad4 e poi trasportate nel nucleo in modo tale da attivare i geni per l'osteogenesi come il fattore di trascrizione 2 runt-correlato (Runx2)¹⁰ che promuove tale fenomeno. Questi risultati confermano come la via di segnalazione del TGF- β contribuisca all'osteogenesi [21].

La via di segnalazione BMPs è una delle più importanti per quanto riguarda l'osteogenesi. Specificatamente il legame tra le BMPs e i recettori delle BMPs di tipo II attiva il recettore delle BMPs di tipo I in modo da innescare la formazione di un complesso di Smad specifiche (Smad1/5/8) e la Smad4. Il complesso formato viene poi trasferito all'interno del nucleo così da regolare l'attività osteogenica dei geni.

⁸ Enzima presente nel tessuto osseo.

⁹ Proteina coinvolta nell'attivazione della via di segnalazione del TGF- β /Smads.

¹⁰ Fattore di trascrizione importante associato alla differenziazione degli osteoblasti.

In una coltura di cellule staminali mesenchimali del midollo osseo (BMSCs), proveniente da ratti ovariectomizzati, si inseriscono Ta e Ti separatamente per valutare le differenti risposte. Il Ta evidenzia una maggiore osteoinduzione¹¹ rispetto al Ti. Dato che si verifica un'elevata espressione delle Smad1, Runx2 e BMP2¹² nelle colture in cui è presente il Ta, esso si presta ad essere un materiale capace di innescare la cascata BMP2/Smad/Runx2.

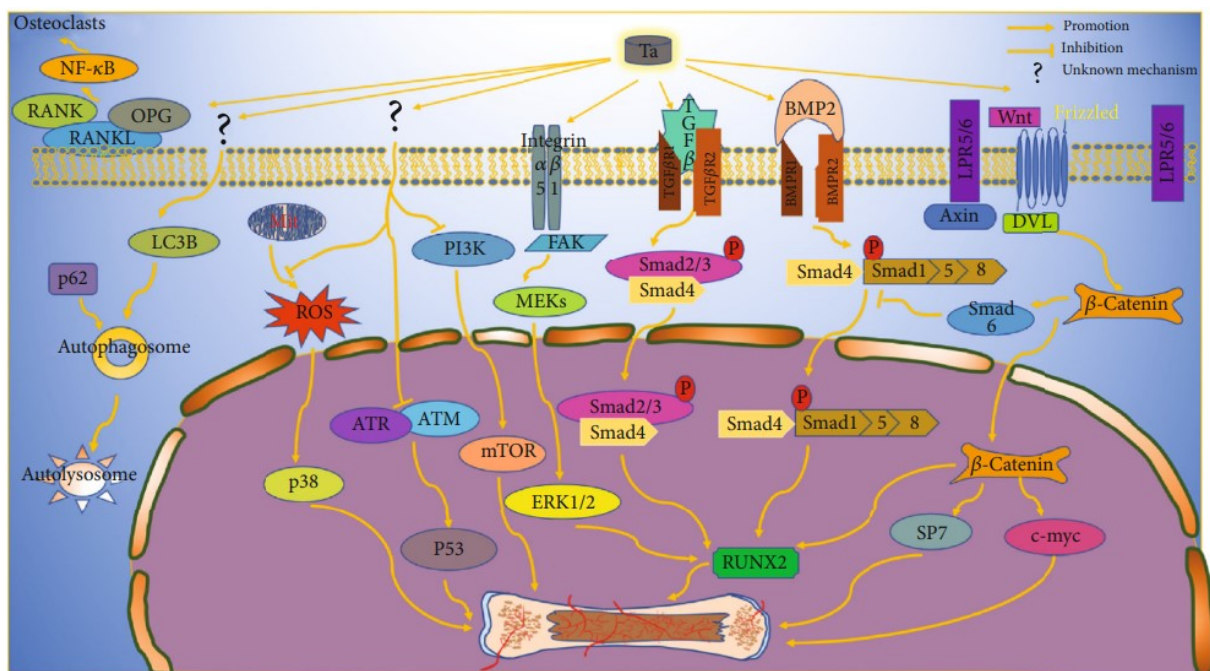


Figura 1.13 Visione generale delle vie di segnalazione che coinvolgono il Ta.

La terza via di segnalazione, Wnt/β-catenina è coinvolta specialmente nel metabolismo osseo. In normali condizioni, in assenza del ligando Wnt, la β-catenina interagisce con un complesso proteico formato da adenomatous polyposis coli (APC), Axin e glicogeno sintasi chinasi 3β (GSK3β). Quest'ultimo, mediante fosforilazione, provoca la degradazione del complesso proteico attraverso il proteasoma. Tuttavia, in presenza del ligando Wnt che interagisce con i recettori di membrana, Frizzled e i recettori lipoproteici a bassa densità (LRP4/5/6), il complesso proteico viene inibito e la β-catenina non viene degradata. Questo permette ad essa di essere accumulata nel citoplasma e spostarsi nel nucleo per regolare la trascrizione dei geni rilevanti nel fenomeno di osteogenesi. Confrontando dei dischi di Ta e dei dischi di Ti in cui sono presenti cellule hBMSCs, emerge un alto livello di concentrazione di β-catenina nei dischi di Ta. Infine, la via di segnalazione dell'integrina svolge un ruolo importante nel collegamento

¹¹ Si intende il processo per cui varie molecole hanno la capacità di determinare una stimolazione delle cellule proposte a formare osso inducendo o incrementando la loro formazione.

¹² Svolge un ruolo chiave negli osteoblasti.

della cellula con la matrice extracellulare (ECM) e nella trasduzione del segnale dalla MEC alla cellula. Il legame dell'integrina con i suoi ligandi conduce alla fosforilazione della stessa e al reclutamento della tirosina chinasi 2 (FAK o anche PTK2) nel citoplasma. Queste proteine attivano il fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) che regola i geni sopracitati. In particolare, le integrine $\alpha v/\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ e $\alpha 5\beta 1$ giocano un ruolo molto importante nell'osteogenesi. Alcuni studi evidenziano come il Ta migliori l'espressione delle integrine appena citate e anche del FAK. In conclusione, il Ta, sia in forma compatta che porosa, molto probabilmente induce il fenomeno di osteogenesi promuovendo queste quattro vie di segnalazione cellulare, assieme ad altri meccanismi [20].

Lo studio [22] ha indagato l'abilità del Ta nel supporto della crescita e dell'attività degli osteoblasti in vitro. Il suo comportamento è stato confrontato con la risposta di altri metalli (titanio, lega cobalto-cromo) solitamente utilizzati in ambito ortopedico. In ognuno di questi substrati si osserva l'adesione e la diffusione degli osteoblasti, i quali non mostrano particolari differenze morfologiche sui diversi materiali. Infatti, la differente trama delle tre superfici metalliche non influenza marcatamente l'adesione e la forma degli osteoblasti: in ogni substrato gli osteoblasti assumono la tipica configurazione allungata (Figura 1.14).

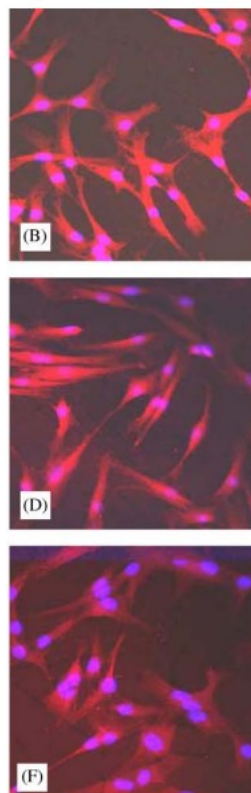


Figura 1.14 Immagini al microscopio confocale di osteoblasti umani in tre substrati: (B) Ta, (D) Ti, (F) CoCr. Inoltre, viene analizzato il tasso di adesione di ogni substrato a differenti istanti di tempo (30, 60, 120 minuti), comparando anche un materiale sintetico plastico (polistirene). Dopo le due

ore non si notano differenze nella quantità di cellule aderite (80% degli osteoblasti) ad ogni materiale e nella velocità di adesione. In particolare, nelle condizioni usate nell'esperimento, gli osteoblasti mostrano un'elevata affinità per il Ta, che risulta quindi un ottimo materiale per l'adesione e l'espressione dell'attività osteogenica degli osteoblasti.

Capitolo 2

Nonostante il tantalio abbia un'ottima biocompatibilità, sia resistente alla corrosione e si presenti come un materiale inerte, inizialmente l'utilizzo ortopedico fu limitato per via dell'elevata difficoltà di lavorazione allo stato solido (compatto) data dal suo alto punto di fusione e dall'elevata affinità con l'ossigeno. A partire dai primi anni del 1990, grazie allo sviluppo del tantalio trabecolare (PTTM), si iniziò ad impiegare questo materiale in diverse applicazioni protesiche [23]. Con l'avvento di nuove tecniche manifatturiere, la fabbricazione di questo materiale si è innovata ed è stata ottimizzata con il conseguente differenziamento delle tecniche di lavorazione del materiale secondo i vari scopi clinici [16].

2.1 Deposizione chimica da vapore

La deposizione chimica da vapore (CVD) è una tecnica di sintesi che permette di ottenere su un supporto solido un deposito a partire da un precursore molecolare, introdotto in forma gassosa e che si decompone sulla superficie del substrato [24]. La CVD è una delle più importanti tecniche per la fabbricazione di rivestimenti sui materiali e generalmente precede tutte le altre lavorazioni utilizzate per produrre scaffold di Ta in ambito clinico. Dato che la CVD raggruppa quell'insieme di tecniche finalizzate a depositare un film protettivo sottile su una superficie, esistono molteplici modalità di deposizione chimica da vapore a seconda dei parametri scelti (pressione, temperatura, tipologia di deposizione) nella lavorazione (Figura 2.1) [25].

Type	Pressure range	Description
Atmospheric pressure CVD (APCVD)	High-atmospheric	Processes at atmospheric pressure
Low-pressure CVD (LPCVD)	Low	Processes at subatmospheric pressures
Ultrahigh vacuum CVD (UHVCVD)	Typically below 10^{-6} Pa ($\sim 10^{-8}$ torr)	Processes at a very low pressure
Aerosol-assisted CVD (AACVD)		Precursors are transported to the substrate by means of a liquid/gas aerosol, which can be generated ultrasonically
Direct liquid injection CVD (DLICVD)		Precursors are in liquid form (liquid or solid dissolved in a convenient solvent). Liquid solutions are injected in a vaporization chamber towards injectors (typically car injectors). Then the precursor's vapors are transported to the substrate as in classical CVD process
Microwave plasma-assisted CVD (MPCVD)		
Remote plasma-enhanced CVD (RPECVD)		Utilizes a plasma to enhance chemical reaction rates of the precursors, and allows deposition at lower temperatures
Atomic layer CVD (ALCVD) or ALD		Deposits successive layers of different substances to produce layered, crystalline films
Hot wire CVD (HWCVD)		Also known as catalytic CVD (Cat-CVD) or hot filament CVD (HFCVD). Uses a hot filament to chemically decompose the source gases
Metal-organic chemical vapor deposition (MOCVD)		Based on metal-organic precursors
Hybrid physical-chemical vapor deposition (HPCVD)		Vapor deposition processes that involve both chemical decomposition of precursor gas and vaporization of a solid source
Rapid thermal CVD (RTCVD)		Uses heating lamps or other methods to rapidly heat the wafer substrate
Vapor-phase epitaxy (VPE)		

Figura 2.1 Differenti tecniche appartenenti alla famiglia di processi CVD.

Come primo step si ha la produzione, mediante pirolisi di una schiuma polimerica termoindurente, di uno scheletro di carbonio vetroso a bassa densità e con un livello di porosità del 98%. Esso mostra una matrice in cui si ripete un pattern di pori dodecaedrici interconnessi mediante delle piccole aperture. Dato che la struttura portante di carbonio può essere costruita in diverse forme e dimensioni, si ha una grande libertà nella progettazione dei dispositivi protesici e, quindi, nell'ambito di applicazione clinica.

Come secondo step, dopo aver fatto reagire il $TaCl_5$ con H_2 ad alte temperature, il Ta viene depositato nella struttura di carbonio vetroso in modo da ottenere uno scaffold poroso. Il rivestimento di Tantalio ha uno spessore che può variare da 40 a 60 μm e tale parametro può alterare la dimensione dei pori e le proprietà meccaniche dell'impianto. In genere, per applicazioni ortopediche, si ha una dimensione dei pori media che varia tra i 400 ai 600 μm e una porosità attorno al 75-85% (99% di Ta e 1% di carbonio vetroso in peso) [15]. Il substrato su cui viene depositato il Ta può essere formato da carbonio vetroso oppure da altri materiali porosi [16].

Ad esempio, nello studio [26] sono stati prodotti scaffold porosi di Ta in cui il tantalio è stato depositato nella superficie di un substrato poroso di carburo di silicio (SiC) attraverso la tecnica CVD. Il Ta è stato depositato nel SiC mediante un sistema CVD a basse temperature (Figura 2.2).

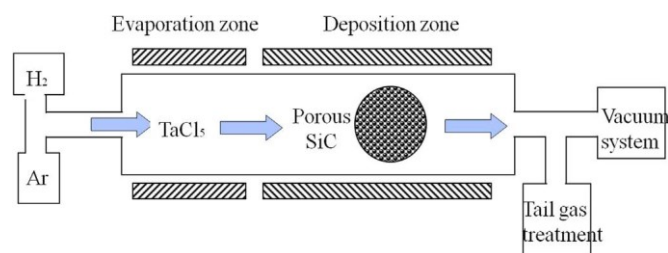


Figura 2.2 Rappresentazione schematica di un sistema CVD.

Inizialmente il substrato viene lavato ad ultrasuoni con una soluzione acida di HF e HNO₃ ed asciugato mediante azoto. Come precursore del tantalio viene utilizzato il TaCl₅ (puro al 99.95%), preriscaldato a 223 °C in un sublimatore inossidabile. L'idrogeno (99.999%) viene utilizzato sia come vettore di trasporto sia come agente riducente mentre l'argon (99.998%) viene utilizzato come gas protettivo in quanto inerte. Il vapore di TaCl₅ è trasportato dal flusso di idrogeno attraverso le polveri scaldate di TaCl₅. La reazione tra TaCl₅ e H₂ si verifica alla temperatura di 1000 °C con una pressione di 2.5 Torr. Il processo di deposizione è di circa 30 minuti e successivamente i vari campioni sono puliti ad ultrasuoni sequenzialmente con metanolo, acetone e acqua distillata. Nella Figura 2.3 si può osservare come si modifica la morfologia superficiale del substrato dopo aver applicato il rivestimento di Ta.

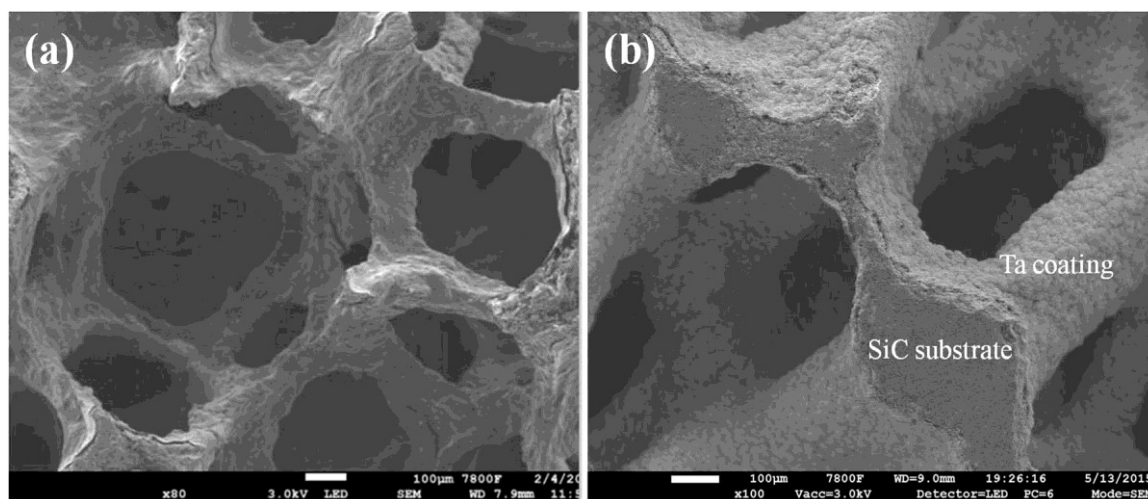


Figura 2.3 Immagini SEM della morfologia della superficie del substrato di SiC (a) e del rivestimento di Ta (b).

Le caratteristiche dei pori e le proprietà meccaniche della struttura porosa di Ta possono essere personalizzate facendo variare, entro certi limiti dettati dalla fabbricazione, lo spessore della superficie di Ta depositata nel substrato.

Nonostante i processi CVD siano composti da una complessa sequenza di reazioni chimiche, risulta possibile delineare uno schema generale: reazioni di decomposizione termica, riduzione

dei reagenti, reazioni di scambio, reazioni di dismutazione e reazioni accoppiate. Le reazioni di decomposizione termica (reazioni di pirolisi) sono caratterizzate dalla dissociazione termica del gas in questione $AX(g)$ in un materiale solido $A(s)$ e un prodotto di reazione gassoso $X(s)$. Nelle reazioni di riduzione l'idrogeno agisce come agente riducente: $2 AX(g) + H_2(g) \rightarrow 2 A(s) + 2 HX(g)$. Nelle reazioni di scambio, invece, un elemento E sostituisce un altro elemento, es. X , nella molecola AX : $AX(g) + E(g) \rightarrow AE(s) + X(g)$. Nelle reazioni di dismutazione, raramente utilizzate durante CVD, un'unica sostanza in parte si ossida e in parte si riduce: $2 AX(g) \rightarrow A(s) + AX_2(g)$.

Generalmente, sono presenti diverse possibilità per la preparazione di un film sottile tramite CVD. Tuttavia, rimangono possibili poche alternative una volta analizzati i requisiti associati ad un processo (temperatura, pressione totale, compatibilità con il substrato, costi...) [25].

Lo scopo principale nella fabbricazione di superfici sottili tramite CVD è l'ottenimento di idonei prodotti di adesione per la superficie del substrato. Tuttavia, sono presenti diversi fattori che compromettono e degradano l'adesione tra layer e substrato:

- la tensione intrinseca dovuta alle condizioni di lavoro oppure al differente coefficiente di espansione termica tra substrato e superficie durante il raffreddamento dopo la deposizione: essa può essere ridotta inserendo un film duttile prima di terminare la CVD;
- la nucleazione omogenea nel vapore può produrre un deposito fragile (sgretolabile) e può essere eliminata diminuendo il grado di supersaturazione¹³;
- i composti intermetallici che si formano nella superficie del substrato possono essere fragili, causando la formazione di fessure e crepe. La probabilità di formazione di fessure aumenta all'aumentare dello spessore del layer che contiene tali composti;
- l'idratazione del substrato può determinare una debole adesione. Dato che l'idrogeno è frequentemente utilizzato nella procedura di pulizia prima della deposizione, alcuni metalli possono assorbire una considerevole quantità di idrogeno. Se il processo di deposizione è svolto alla temperatura in cui l'idrogeno si libera, la superficie si crepa con la conseguente perdita di adesione. Questa problematica può essere risolta utilizzando altre procedure per la pulizia oppure riscaldando il substrato in un gas inerte o nel vuoto dopo la pulizia tramite idrogeno;

¹³ Rapporto tra pressione del vapore del solido reale e quella del solido precipitato.

- i pori presenti nell'interfaccia tra substrato e superficie riducono l'adesione sia perché sono presenti meno legami nell'interfaccia sia perché agiscono come precursori per la creazione di fessure;
- la presenza di eventuali contaminazioni in superficie può ridurre l'adesione. Un'adeguata procedura di pulizia generalmente risolve questa problematica;
- gli attacchi chimici nel substrato dovuti ai prodotti di reazione formatosi durante CVD possono indurre una debole adesione.

Il processo di nucleazione è la fase più importante nella deposizione dei materiali. All'inizio della fase di crescita, la nucleazione in un determinato substrato determina la dimensione dei grani nel layer iniziale, la presenza di difetti nel film e l'adesione. Nella crescita successiva, si verifica una seconda nucleazione determinando la formazione di nuovi grani, difetti e inclusioni di vapori nei pori. I molteplici step che si verificano durante la nucleazione di un elemento generico A in un substrato generico sono schematizzati nella Figura 2.4, nel quale si hanno come reagenti l'idrogeno e un generico composto gassoso AX.

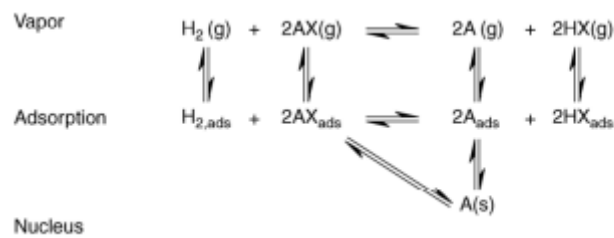


Figura 3.4 Nucleazione di A in un substrato.

Gli atomi A depositati sono adsorbiti sulla superficie del substrato. Successivamente gli atomi possono desorbire dal substrato, diffondendo nel substrato con l'eventuale formazione di fasi intermedie o reagendo con HX e formando AX. Gli aggregati instabili di atomi A sono formati dopo la diffusione in superficie o il contatto diretto degli atomi A con il vapore. Alcuni di questi aggregati cresceranno a danno di altri raggiungendo uno stato stabile di nuclei di A. Un layer continuo viene così a formarsi dopo la crescita laterale e la coalescenza. Il tasso di crescita dei nuclei è determinato dalla concentrazione di adatom¹⁴. Infine, è importante sottolineare che la coalescenza genera difetti specifici ossia i bordi di grano.

¹⁴ Un adatomo è un atomo che giace sulla superficie di un cristallo, e può essere pensato come l'opposto di una lacuna della superficie. Il termine è utilizzato nell'ambito della chimica delle superfici per descrivere singoli atomi sulla superficie o asperità della superficie stessa.

La tecnica CVD può essere utilizzata anche per effettuare deposizioni locali (deposizione selettiva) su una specifica regione del substrato [25].

Nonostante il diffuso utilizzo di CVD per la costruzione di scaffold di Ta in applicazioni di riparazione ossea, nuovi e avanzati metodi di fabbricazione sono emersi nel tempo per far fronte alle criticità presenti nella tecnica CVD. Infatti, essa presenta un alto costo nei processi di fabbricazione e non consente di abbinare facilmente la forma dell'impianto protesico con l'anatomia dello specifico paziente. Inoltre, la CVD non riesce a controllare facilmente la progettazione e le caratteristiche della struttura porosa durante il processo [16].

2.2 Metallurgia delle polveri

La metallurgia delle polveri (PM), conosciuta anche come metodo space-holder, è una tecnica di fabbricazione per scaffold porosi di Ta e prevede bassi costi di fabbricazione. Essa consiste in una sequenza di operazioni che portano alla compattazione e trasformazione di un materiale polverulento metallico in un materiale indivisibile [27]. Questa tecnica consiste in 4 step (Figura 2.5): ottenimento delle polveri, compattazione delle polveri, dissoluzione delle particelle space holder e sinterizzazione.

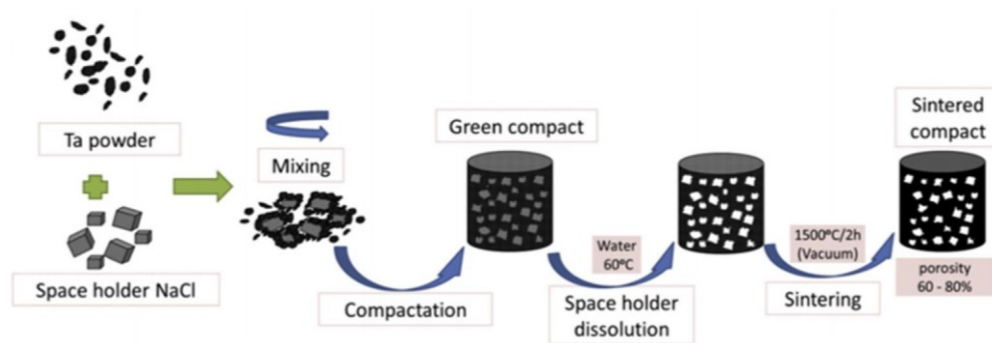


Figura 2.5 Rappresentazione schematica del processo di space-holder.

Per prima cosa le polveri di Ta e le particelle space-holding (particelle che verranno successivamente eliminate per generare porosità) sono mescolate insieme. Questa miscela risulta essere compatta sotto appropriate condizioni di pressione (350-450 Mpa) applicate con una pressa idraulica uniassiale. Successivamente, il composto compatto (green compact) è disciolto in acqua distillata in modo da rimuovere le particelle space-holding, ottenendo una struttura porosa. Per assicurare la completa rimozione di queste particelle e un veloce processo di dissoluzione, l'acqua distillata è mantenuta ad una temperatura di 60 °C. Infine, la struttura

porosa viene asciugata in un forno per 2 ore e, poi, sinterizzata alla temperatura di 1300-2000°C sottovuoto per ottenere lo scaffold poroso di Ta.

Le particolari particelle space-holding devono possedere le seguenti caratteristiche: basso costo, una veloce dissoluzione in acqua, un basso punto di fusione, non essere citotossiche¹⁵ e un basso potere corrosivo verso il metallo durante la dissoluzione. I materiali più utilizzati per queste particelle sono: amido, urea, cloruro di sodio, saccarosio e bicarbonato d'ammonio.

Gli studi [28] [29] evidenziano l'efficacia di scaffold porosi di Ta in applicazioni ortopediche mediante PM, con l'utilizzo di NaCl come specifico materiale per le particelle space-holding. Nel dettaglio, si è analizzato l'effetto del contenuto di NaCl sulle proprietà meccaniche degli scaffold di Ta variando il contenuto (0, 30, 50, 70) e le dimensioni (80-150 µm) delle particelle di NaCl nella fabbricazione. Quando si aggiunge il 30% o il 50% in volume di NaCl, le proprietà meccaniche degli scaffold combaciano con quelle dell'osso spugnoso (carico di snervamento 6.6-36.2 MPa, modulo elastico 0.13-1.08 GPa). Quindi si evince che la porosità e le proprietà meccaniche degli scaffold di Ta sono determinate dalle dimensioni delle particelle space-holding e dal loro contenuto nella miscela di polveri iniziale. Nella Figura 2.6 vengono mostrati degli scaffold porosi di Ta con differenti porosità (0%, 30%, 50%, 70%).

¹⁵ La citotossicità è definita come l'effetto di un agente di tipo chimico, fisico o biologico in grado di indurre danno ad una cellula.

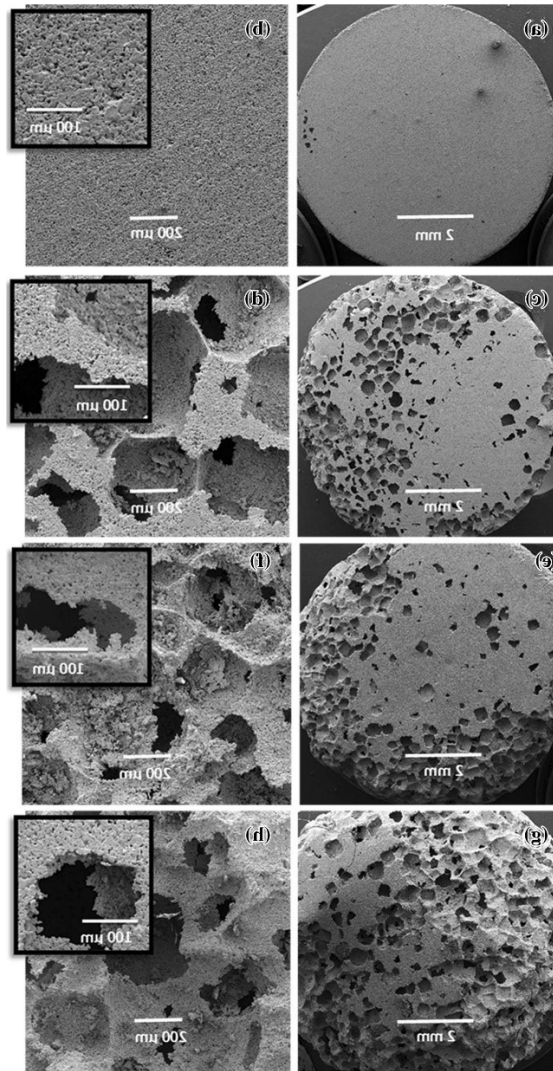


Figura 2.6 Immagini SEM della morfologia degli scaffold di Ta al variare del contenuto delle particelle space-holder.

Gli scaffold di Ta fabbricati mediante PM hanno una bassa interconnessione dei pori rispetto a quelli fabbricati mediante CVD perché la tecnica PM tende a generare una elevata quantità di pori chiusi. La presenza di pori chiusi in una struttura porosa influisce marcatamente sulla osteoconduttività dello scaffold come innesto osseo.

Lo studio [30] ha analizzato l'effetto della porosità, della dimensione delle particelle space-holding di NaCl e della pressione di compattazione sulla morfologia e sulle proprietà meccaniche della struttura porosa di Ta prodotta per mezzo di PM. Le polveri metalliche di Ta e le particelle di NaCl sono ponderate per ottenere una porosità compresa tra il 60-80% del volume totale. Per una data porosità e sapendo la densità del Ta e del NaCl, le masse richieste dei due componenti per la miscela sono calcolate nel modo seguente:

$$\%volume\ poroso = \frac{m_{NaCl} / \rho_{NaCl}}{\frac{m_{NaCl}}{\rho_{NaCl}} + m_{Ta} / \rho_{Ta}}$$

In particolare, si sono valutate la morfologia e le proprietà meccaniche dello scaffold di Ta con porosità del 60%, 70% e dell'80% con una pressione di compattazione di 350 MPa e di 450 MPa. Data la dimensione delle particelle di NaCl viene determinata la dimensione dei pori, il grado di interconnessione dei pori e la proprietà meccaniche della struttura di Ta. A tale riguardo, si sono utilizzati due intervalli per la dimensione delle particelle: l'intervallo S (piccolo) 100-397 μm e l'intervallo L (grande) 397-940 μm . Nella Figura 2.7 viene mostrata la morfologia delle polveri di Ta e la distribuzione granulometrica delle particelle di NaCl. Nella Figura 2.8 si evidenziano il dettaglio della morfologia delle particelle di NaCl e le loro dimensioni.

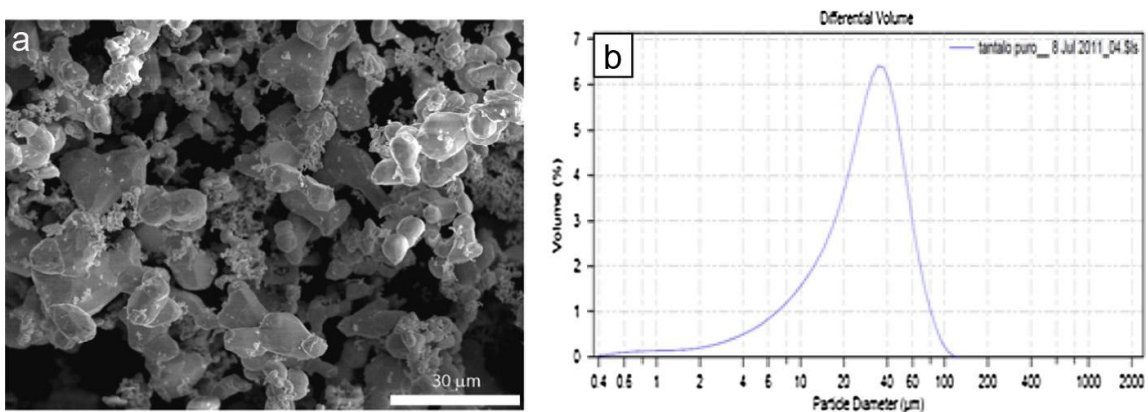


Figura 2.7 a) Morfologia delle particelle di Ta e b) distribuzione della dimensione di tali particelle.

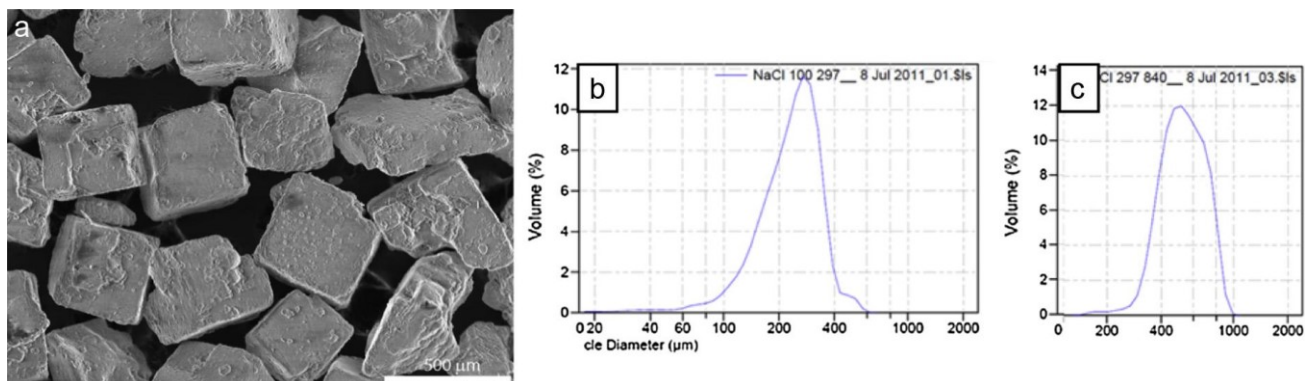


Figura 2.8 a) Morfologia delle particelle di NaCl, b-c) distribuzione della dimensione di tali particelle rispettivamente nell'intervallo 100-397 μm e 397-940 μm

Dalle figure sovrastanti si evince che le polveri di Ta presentano delle irregolarità nella forma mentre le particelle di NaCl hanno la tipica forma cubica. In particolare, nelle polveri di Ta, il 95% delle particelle costituenti hanno una dimensione più piccola di $65.6 \mu\text{m}$ con una dimensione media di $30.85 \pm 18.76 \mu\text{m}$. Le particelle di NaCl hanno una dimensione media di $240.5 \pm 85.6 \mu\text{m}$ nell'intervallo S e $541.7 \pm 146.4 \mu\text{m}$ nell'intervallo L. In relazione all'effetto delle dimensioni delle particelle di NaCl, la dimensione dei pori aumenta quando le particelle space-holding sono più grandi. È possibile ottenere una porosità della struttura leggermente più alta rispetto ai valori teorici: nel calcolo teorico dei pesi di Ta e NaCl necessari al raggiungimento una specifica porosità, non è presa in considerazione la microporosità presente tra le particelle di Ta dopo il processo di sinterizzazione. Inoltre, per la temperatura utilizzata nella sinterizzazione ($1500 \text{ }^\circ\text{C}$) il ritiro volumetrico è piccolo, meno del 3%.

Dagli scaffold ottenuti, risulta interessante evidenziare il comportamento della struttura di Ta trabecolare in campo elastico (Figura 2.9). In tale regione la pendenza della curva tensione-deformazione aumenta. La variazione del modulo di Young con l'incremento dello sforzo applicato è dovuta all'eterogeneità della distribuzione dei pori nella struttura. Inoltre, l'incremento della pendenza può essere una conseguenza della deformazione plastica locale entro le pareti delle celle.

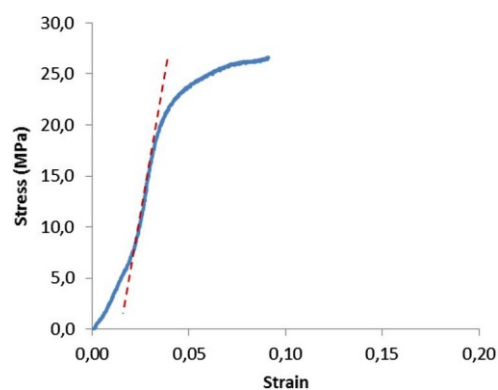


Figura 2.9 Curva sforzo-deformazione di un test di compressione di campioni di Ta porosi, con particelle di NaCl appartenenti all'intervallo L e tensione di applicazione di 450 MPa.

La Figura 2.10 mostra la relazione tra modulo di Young e tensione di snervamento in relazione alla porosità finale dello scaffold di Ta.

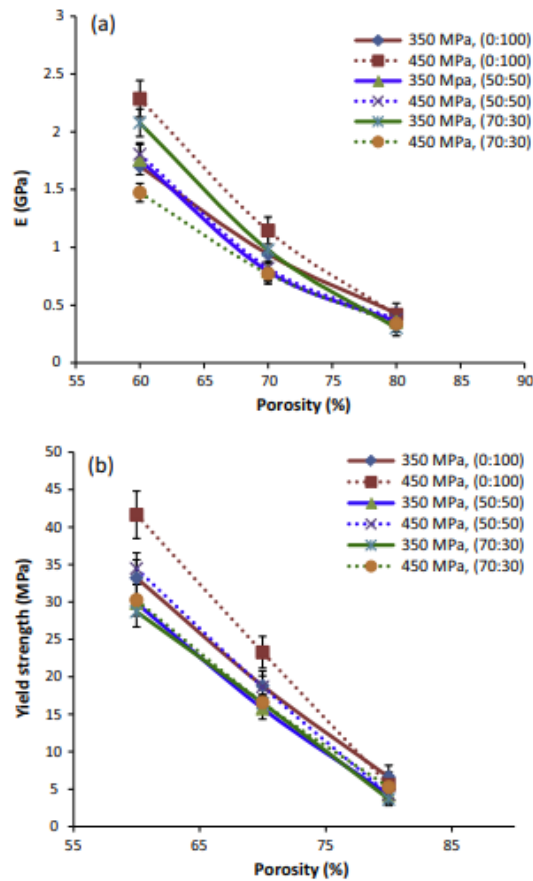


Figura 2.10 Relazione tra a) modulo elastico, b) carico di snervamento e porosità.

La rigidità e la resistenza a compressione diminuiscono con l'incremento della porosità. Il modulo di Young degli scaffold con il 60% di porosità oscilla tra 1.5-2.3 GPa, in quelli con il 70% di porosità 0.8-1.1 GPa e in quelli con l'80% di porosità 0.35 GPa. La tensione di snervamento risulta essere più alta dell'osso trabecolare e idonea per applicazione protesiche. L'effetto della dimensione delle particelle space-holding e la pressione di compattazione sullo spessore degli scaffold risulta essere meno marcata ad alti valori di porosità (80% risulta trascurabile).

L'efficacia della tecnica PM nella fabbricazione di scaffold di Ta è dovuta all'ampio intervallo di porosità e di geometria dei pori che si possono ottenere durante tale lavorazione.

2.3 Produzione additiva

Dato che la medicina attuale si spinge sempre di più verso un approccio autologo piuttosto che eterologo, emerge la necessità di trovare tecniche di fabbricazione che permettano la customizzazione dell'impianto rispetto alle caratteristiche anatomiche del singolo paziente. In tale contesto, la produzione additiva (Additive Manufacturing, AM) si configura come un

processo tecnologico versatile ed efficace per la costruzione di scaffold metallici in applicazioni ortopediche.

La produzione additiva viene definita come il processo di unione/collegamento di materiali per ottenere degli oggetti a partire dai dati del modello 3D [31]. Questa tipologia di processo fa riferimento ad un insieme di tecniche di fabbricazione che permettono di realizzare impianti protesici attraverso stratificazione successiva di materiale a partire da un modello tridimensionale. L'AM permette di ottenere strutture porose altamente personalizzate e anche con complicate geometrie che corrispondono fedelmente alla forma anatomica desiderata. Inoltre, la porosità dello scaffold è facilmente adattabile per soddisfare la resistenza a compressione e il modulo elastico del tessuto osseo, evitando l'insorgere di fenomeni di stress-shielding [16]. L'ASTM ha suddiviso le varie tecniche AM in sette differenti classi:

- Vat photopolymerization;
- Material Jetting;
- Binder Jetting;
- Material Extrusion;
- Sheet Lamination;
- Direct Energy Deposition;
- Powder Bed Fusion.

Queste classi si differenziano principalmente in base ai materiali che si possono utilizzare e al modo in cui si verifica la formazione del singolo strato [32] [33].

Alla base di ogni tecnica AM sono presenti tre step [34]:

1. creazione del modello 3D dell'oggetto da riprodurre;
2. il file creato viene inviato alla macchina per iniziare a produrre l'oggetto finale;
3. la macchina realizza l'oggetto strato per strato.

Negli ultimi anni sono state sviluppate molteplici tecniche AM tra le quali, selective laser melting (SLM), electron beam melting (EBM), direct metal deposition (DMD), direct metal printing (DMP), fused deposition modelling (FDM), direct metal writing (DMW) e binder jetting (BJ). In particolare, SLM ed EBM risultano essere le tecniche AM più utilizzate per la fabbricazione di scaffold porosi metallici grazie alla loro alta precisione, efficacia e buona stabilità [16]. In questi due processi, le polveri metalliche sono sinterizzate o portate a fusione mediante una diversa fonte di energia, ossia un fascio elettronico per EBM e un fascio laser per SLM. Inoltre, entrambe le tecniche appartengono alla categoria *Powder Bed System*. Questi sistemi sono costituiti da due piattaforme: una piattaforma di erogazione del materiale ed una di costruzione, contenute in una camera. La prima piattaforma è costantemente sopraelevata per

garantire sempre nuovo materiale da aggiungere, mentre una lama di livellamento sposta gradualmente nuova polvere da tale piattaforma a quella di costruzione. L'oggetto da riprodurre si formerà su quest'ultima piattaforma in cui viene fusa la polvere strato dopo strato. Ad ogni strato formato, la piattaforma di costruzione scende ed il successivo strato di polvere metallica è applicato dalla piattaforma sopraelevata. Lo step finale consiste nel tagliare l'oggetto formato dal corpo di supporto dopo l'ottenimento dell'intera struttura. Nella Figura 2.11 è schematizzato il *Powder-Bed System* e il suo funzionamento [35].

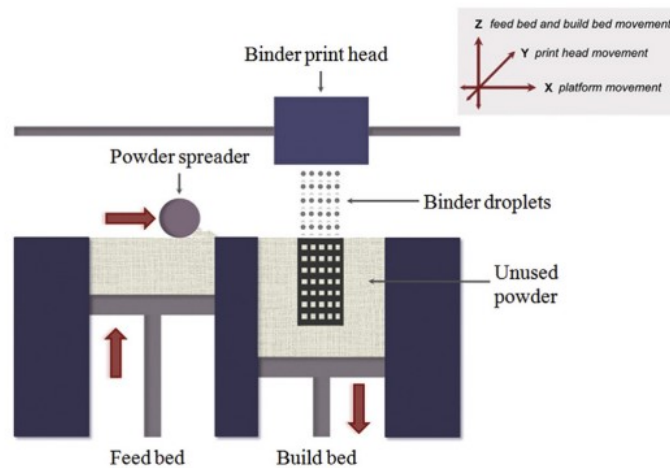


Figura 2.11 Rappresentazione schematica del metodo Powder-Bed.

2.3.1 Selective Laser Melting (SLM)

Selective Laser Melting è una tecnica appartenente alla famiglia dei processi AM e risulta essere precisa e veloce rispetto ad altre tipologie di lavorazione. SLM fonde completamente le polveri per ottenere il pezzo finale e permette di ottenere oggetti con elevata resistenza. Inoltre, non necessita dell'utilizzo di processi di postproduzione, come l'infiltrazione, fondamentali in tecniche simili quali SLS o DMLS. SLM fornisce una grande libertà nella progettazione dell'impianto e permette di produrre oggetti con forme molto complesse, impossibili da fabbricare con le tecniche convenzionali.

Il processo SLM inizia con la generazione del modello 3D, la successiva ripartizione in vari strati del modello e l'invio del modello finale al dispositivo di stampa.

Inizialmente, un sottile strato di polvere metallica viene disteso sulla piattaforma di costruzione e un laser scansiona selettivamente la sezione trasversale del materiale sugli assi x-y in base ai dati del modello 3D forniti in precedenza. Quando il laser scansiona ogni strato, le particelle metalliche vengono fuse e consolidate in uno strato omogeneo e compatto. Il materiale che non fa parte della geometria del modello non viene modificato e funge da supporto. La piattaforma

di costruzione, quindi, si abbassa di uno strato e la lama di livellamento entra in funzione per coprire questa piattaforma di altro materiale in polvere. Il laser scansiona lo strato successivo e tale processo si ripete, strato per strato, fino al conseguimento dell'oggetto precedentemente progettato. Nella Figura 2.12 è illustrato il processo sopra citato [36].

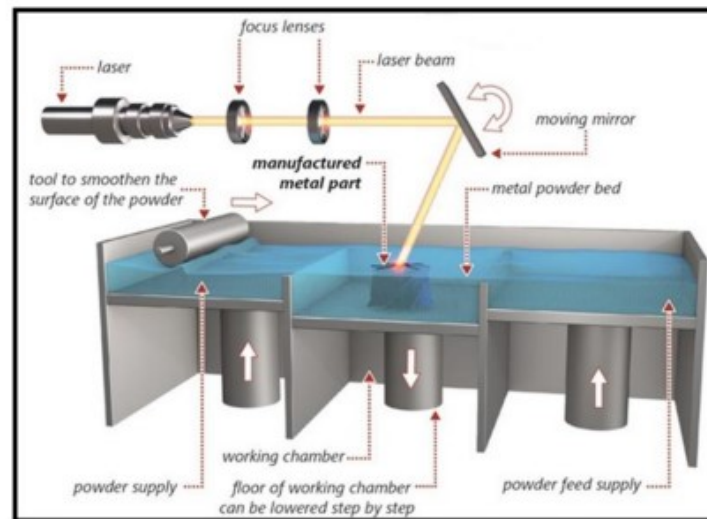


Figura 2.12 Rappresentazione del meccanismo di funzionamento SLM.

2.3.2 Electron Beam Melting (EBM)

Electron Beam Melting è un'altra tecnica appartenente ai processi AM che permette di ottenere oggetti 3D, anch'essa mediante fusione completa delle polveri metalliche, come SLM. Dato che nel processo EBM la fonte riscaldante è un fascio di elettroni invece di un laser, è richiesta una condizione di vuoto nella lavorazione per prevenire la dissipazione del fascio elettronico. Gli elettroni del fascio vengono emessi da un filamento (p. es., Tungsteno), dopo averlo sottoposto ad alte temperature. Il fascio elettronico, controllato da due campi magnetici, viene accelerato fino alla metà della velocità della luce. Un campo magnetico funge da lente permettendo la focalizzazione del fascio sul diametro desiderato mentre il secondo campo magnetico permette di deviare il fascio in un punto specifico sulla piattaforma di costruzione. Il dispositivo EBM, come si vede in Figura 2.13, stende uno strato di materiale in polvere sulla piattaforma di costruzione. Successivamente, il fascio di elettroni fonde tale strato secondo i dati forniti dal modello 3D, poi la piattaforma viene abbassata ed infine viene immesso un nuovo strato di polvere metallica. Il fascio traccia la sezione trasversale dello strato successivo e fonde le polveri. Tale processo si ripete fino al completamento dell'oggetto 3D [36].

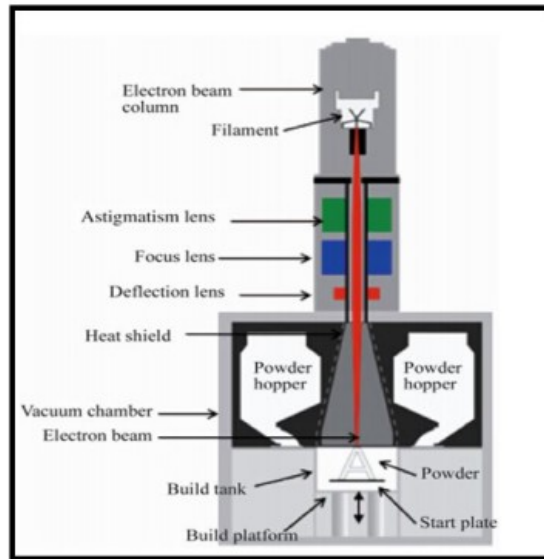


Figura 2.13 Rappresentazione del meccanismo di funzionamento EBM

2.4 Comparazione delle performance di differenti celle unitarie

Una delle strategie più efficaci nella rigenerazione di tessuto osseo è la costruzione di scaffold che si integrano con il paziente e promuovono la crescita di tessuto. A tale riguardo, si vuole mettere in luce che la geometria e le proprietà meccaniche dell'impianto protesico trabecolare influenzano il comportamento e la risposta del tessuto osseo stesso. Alcune proprietà, quali dimensione e forma dei pori, porosità, modulo di Young del materiale della struttura, sono utilizzate come parametri di progettazione per ottimizzare la performance dello scaffold. In base alle tecniche di fabbricazione utilizzate, è possibile avere un maggiore od un minore controllo nella precisione della geometria dell'impianto. Per esempio, il metodo CVD permette di controllare solo la porosità e la dimensione media dei pori ma non garantisce il controllo delle specifiche caratteristiche geometriche come la forma e la dimensioni dei pori e la loro interconnessione. Limitazioni simili sono presenti anche nella tecnica PM, mentre le tecnologie 3D, come AM, permettono il controllo delle caratteristiche geometriche con una precisione ed accuratezza che dipendono dalla risoluzione del dispositivo in dotazione [37].

Un altro aspetto da valutare è la tipologia di scaffold nel quale si effettua l'analisi delle varie proprietà. In particolare, sono presenti due tipologie di scaffold: a cella aperta e a cella chiusa. Negli scaffold a celle chiuse, ogni cella è completamente chiusa da una parete sottile o da una membrana di metallo mentre, nelle strutture a celle aperte, ogni cella è interconnessa permettendo al tessuto di infiltrarsi nello scaffold e l'ancoraggio di quest'ultimo al tessuto stesso. Le prime strutture sono il risultato di un processo di formazione casuale, nel quale dimensione, forma e localizzazione dei pori risultano variabili e dipendenti dal processo di

fabbricazione utilizzato. Il risultato è uno scaffold che presenta limitata porosità e spesso significative variazioni nella dimensione dei pori e nella forma, nonostante la scelta dei parametri di progettazione possa migliorare l'omogeneità.

In relazione agli impianti porosi sono presenti tre tipologie di strutture:

- substrati solidi porosi parzialmente o completamente rivestiti;
- materiali completamente porosi;
- segmento di metallo poroso unito ad una parte solida metallica.

Ci sono molteplici applicazioni che utilizzano sia substrati che strutture completamente porose come dispositivi per la fissazione spinale, placche per fratture, viti, impianti cranio-facciali, impianti maxillofacciali ed innesti ossei per riempire lacune causate dall'asportazione chirurgica di tumori. Impianti costituiti da una parte centrale solida e strutture con un rivestimento poroso sono più appropriate quando il metallo poroso non garantisce una sufficiente resistenza meccanica per sostenere il carico fisiologico, come nel caso di impianti dentali oppure di impianti di artroplastica [38].

Una possibile strategia che può essere utilizzata nella progettazione di scaffold per il tessuto osseo, secondo le specifiche esigenze, consiste nell'adottare l'approccio per tentativi ed errori. In tale approccio, la progettazione di uno scaffold viene modificata più volte, in base ai risultati ottenuti in esperimenti sia in vitro che in vivo, finché non si ottengono i valori dei requisiti precedentemente delineati. Dato che questo approccio richiede molto tempo e protocolli costosi, i ricercatori hanno sviluppato modelli meccanobiologici¹⁶ computazionali che possono essere sfruttati come ausilio nella fase di progettazione della struttura. Il trasferimento del carico dallo scaffold alle cellule regola alcuni processi cellulari come la proliferazione, il differenziamento, la sintesi e il rimodellamento della matrice extracellulare. In letteratura sono presenti diversi modelli computazionali con lo scopo di indagare il ruolo degli stimoli biofisici nella regolazione della differenziazione dei tessuti negli scaffold per ingegneria tessutale ossea. Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi algoritmi di ottimizzazione per determinare la migliore geometria per uno scaffold. Nello studio [37] si vuole determinare la geometria ottimale di scaffold basati su quattro diverse geometrie di celle unitarie (cubottaedro troncato, cubo troncato, dodecaedro rombico e diamante) e confrontare la performance, espressa in percentuale del volume dello scaffold occupato dall'osso, delle quattro celle unitarie per ciascuno dei sette valori di compressioni di carico ipotizzati.

¹⁶ La meccanobiologia è un ramo emergente della scienza che unisce la biologia e l'ingegneria per lo studio delle funzioni cellulari.

Nelle Figure 2.14 e 2.15, si possono apprezzare/osservare i differenti passaggi che sono stati delineati per la costruzione di ciascuna delle quattro celle elementari e che possono essere riassunti in:

- definizione di una traiettoria bidimensionale;
- sweep della sezione trasversale lungo tale traiettoria;
- replicazione dei solidi mediante strumenti CAD (traslazione, rotazione...) presenti in ABAQUS;
- taglio della cella unitaria così ottenuta lungo le facce del cubo in cui è inscritta, in modo da renderla replicabile nelle tre direzioni.
-

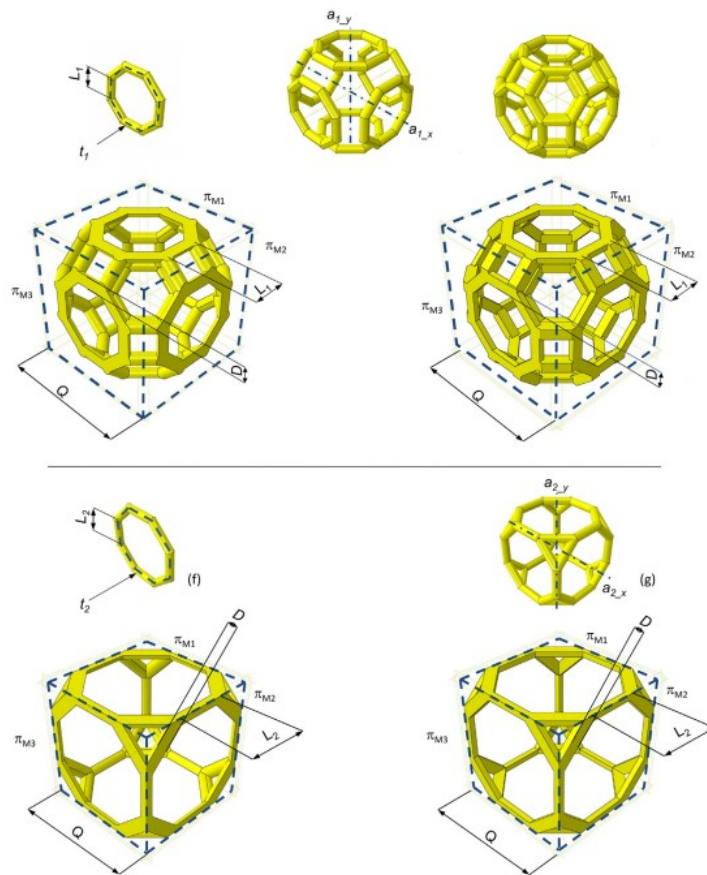


Figura 2.14 Rappresentazione dei vari passaggi che portano alla formazione della cella unitaria cubottaedrica troncata (a-e) e cubica troncata (f-i).

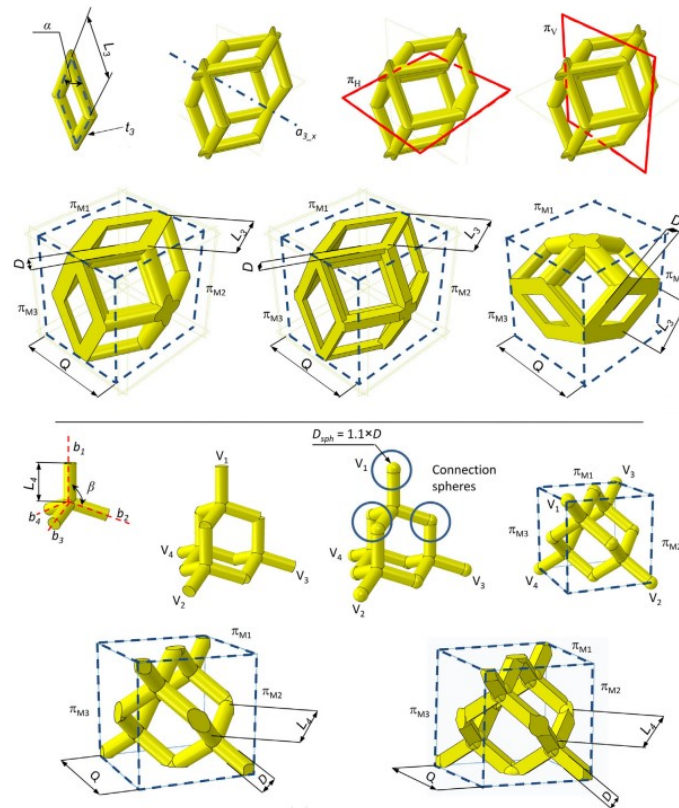


Figura 2.15 Rappresentazione dei vari passaggi che portano alla formazione della cella unitaria dodecaedrica rombica (a-g) e di quella diamante (h-n)

Le quattro tipologie di scaffold sono state definite mediante il modello agli elementi finiti e nella Figura 2.16 sono riportati due importanti parametri per la progettazione: la dimensione Q del lato del cubo che delimita ogni cella e la lunghezza delle travi di ogni cella (L_1, L_2, L_3, L_4).

Unit cell	Beam length L_i ($i = 1, 2, \dots, 4$) [μm]	Unit cell dimension Q [μm]
Truncated Cuboctahedron	$L_1 = 166.39$	$Q = 637$
Truncated Cube	$L_2 = 263.85$	
Rhombic Dodecahedron	$L_3 = 356.09$	
Diamond	$L_4 = 275.83$	

Figura 2.16 Lunghezze delle travi delle quattro celle unitarie trattate

Le celle unitarie, descritte da tali parametri, vengono replicate secondo determinati piani, portando alla formazione di scaffold di forma cubica (vedi Figura 2.14 e Figura 2.15).

Successivamente, sono state confrontate le quantità di osso previste da un determinato algoritmo per tali celle unitarie rispetto ad altre celle unitarie, trattate in studi precedenti, come la rombicubottaedrica e quella esaedrica con pori ellittici e pori rettangolari (Figura 2.17).



Figura 2.17 Celle unitarie utilizzate nella comparazione.

In particolare, il valore predetto, dallo specifico algoritmo Matlab, di $BO_{\%MAX}^{17}$ per tutte le celle unitarie studiate nel caso di sezione trasversale circolare è stato confrontato con quello ottenuto per il rombicubottaedro a sezione circolare e con quello ottenuto per l'esaedro con pori ellittici (Figura 2.18). Il $BO_{\%MAX}$ previsto nel caso di sezione trasversale quadrata viene comparato a quelli calcolati per il rombicubottaedro con sezione trasversale quadrata e per l'esaedro con pori rettangolari (Figura 2.19).

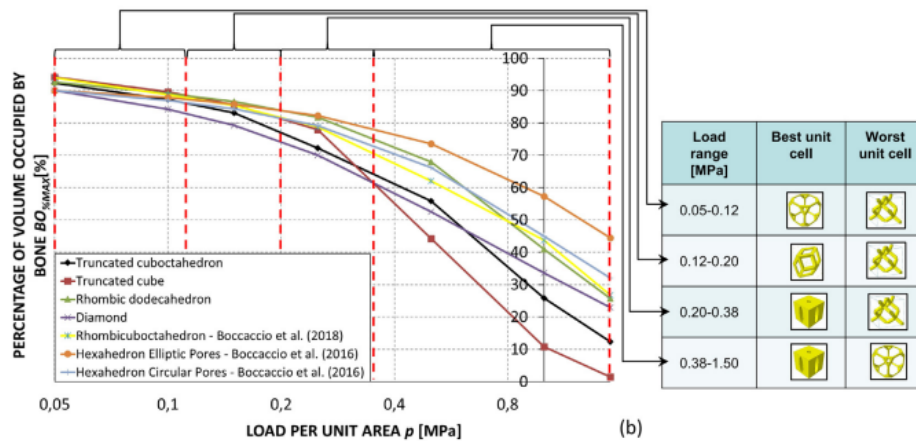


Figura 2.18 Comparazione della quantità di $BO_{\%MAX}$ di celle unitarie a sezione circolare.

Nel caso di sezione circolare e per valori molto bassi di carico, la migliore cella unitaria predetta dall'algoritmo è il cubo troncato. Per carichi medio-bassi, invece, la cella unitaria dodecaedrica ha prodotto maggiori quantitativi di osso mentre l'esaedro con pori ellittici ha fornito maggior efficacia per i più alti livelli di carico.

¹⁷ $BO_{\%}$ è la percentuale di volume dello scaffold occupato da tessuto osseo ed è definito come: $BO_{\%} = \frac{V_{BONE}}{V_{TOT}} *$

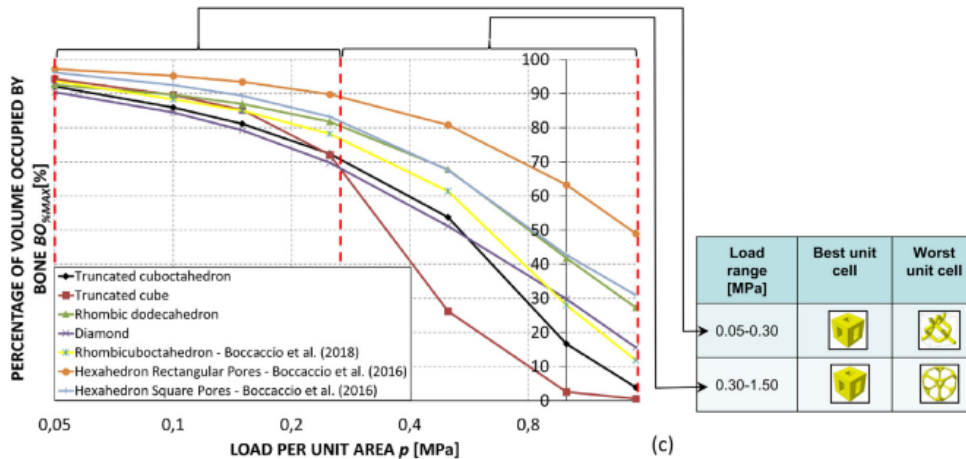


Figura 2.19 Comparazione della quantità di $BO_{\%MAX}$ di celle unitarie a sezione quadrata.

Nel caso di sezione trasversale quadrata, la migliore cella unitaria prevista dall'algoritmo è l'esaedrica con pori rettangolari per tutti i sette livelli di carico considerati.

Per tutti gli scaffold ottimizzati con le quattro celle unitarie di partenza a sezione circolare, è stata raffigurata in un diagramma (Figura 2.20) la percentuale di volume occupata dall'osso maturo, dallo scaffold stesso e da altri tessuti, come cartilagine e tessuto fibroso, predetta dall'algoritmo Matlab.

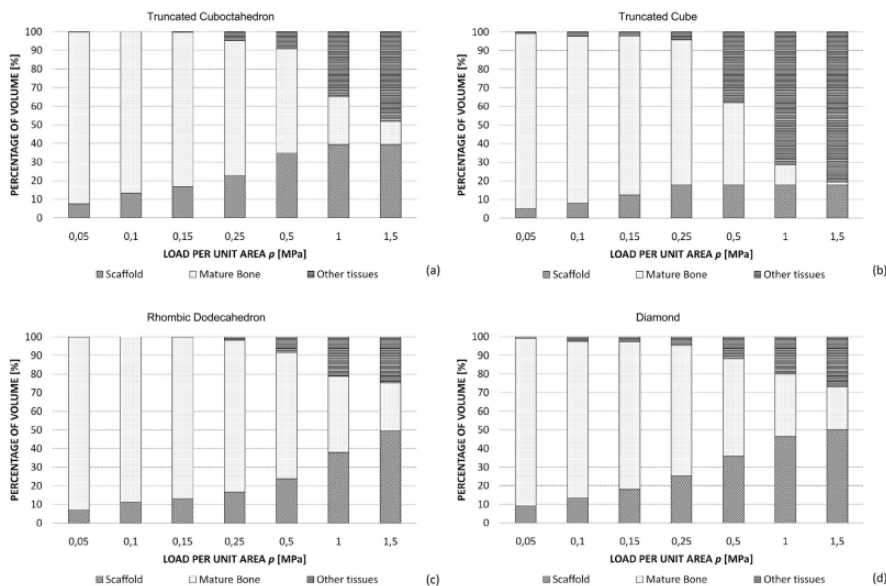


Figura 2.20 Percentuale di volume occupato dall'osso maturo, dallo scaffold e da altri tessuti per le seguenti celle unitarie a sezione trasversale circolare: a) cubottaedro troncato, b) cubo troncato, c) dodecaedro rombico e d) diamante.

Risulta importante sottolineare che per tutti i sette livelli di carico, la cella elementare cubica troncata dimostra una minore percentuale di volume occupato dallo scaffold stesso.

Il suddetto lavoro, però, presenta alcune limitazioni dovute principalmente ad alcune semplificazioni necessarie per lo svolgimento dello studio. In primo luogo, è stato ipotizzato uno scaffold dalla geometria regolare e semplificata con volume cubico mentre, in un contesto clinico, la geometria dello scaffold deve seguire la forma, spesso irregolare, dello spazio in cui il tessuto osseo è carente. Inoltre, l'ottimizzazione della geometria dello scaffold è guidata solamente da stimoli meccanici ma durante il processo di guarigione avvengono complessi processi biochimici che dipendono da fattori come l'angiogenesi, l'apporto di ossigeno e di sostanze nutrienti, e la segnalazione biochimica.

Questo studio può risultare un supporto per gli ortopedici nella scelta del miglior scaffold da impiantare in uno specifico paziente e in una specifica regione anatomica. Inoltre, può fornire informazioni utili alla progettazione di scaffold in relazione ai vincoli geometrici e alla quantità di materiale necessario per costruire l'impianto.

Capitolo 3

Negli ultimi decenni, gli impianti di Ta trabecolare hanno riscosso una grande attenzione specialmente in applicazioni ortopediche ed odontoiatriche. Infatti, le proprietà di tali impianti (modulo elastico simile all'osso spugnoso, idonea resistenza meccanica, ottima resistenza alla corrosione ed osteointegrazione) garantiscono ottime prestazioni in questi due ambiti. In particolare, le applicazioni ortopediche comprendono: protesi d'anca e di ginocchio, dispositivi di fusione spinale, ricostruzione della spalla e chirurgia di piede e caviglia [16] [39].

3.1 Total hip arthroplasty (THA)

Componenti protesiche in tantalio trabecolare vengono utilizzate per sostituire parzialmente o totalmente l'anca di un paziente. Generalmente vengono impiegati tre differenti tipologie di protesi: aste di Ta poroso, coppa acetabolare monoblocco (cotile) non cementata di Ta poroso e dispositivi di Ta poroso detti augments (Figura 3.1).

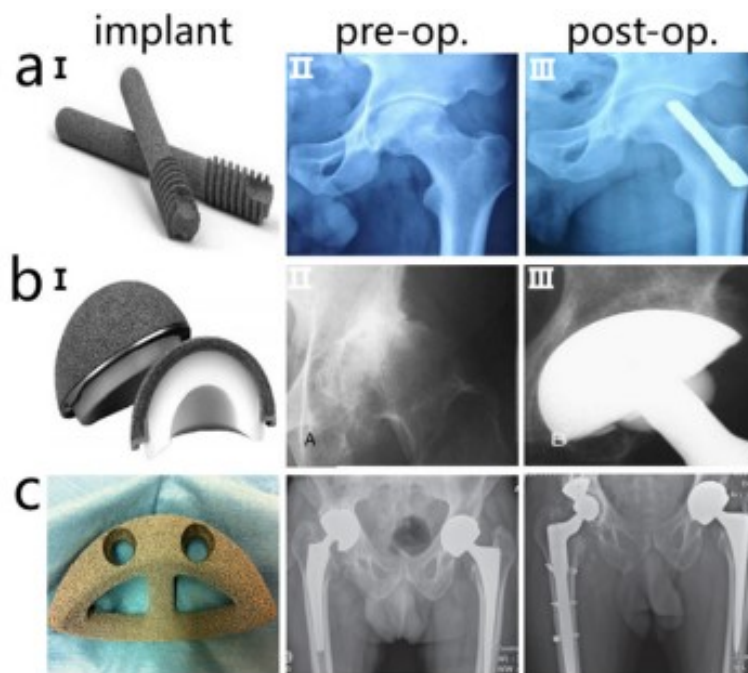


Figura 3.4 Protesi ortopediche per l'anca con radiografia pre e post operazione: a) aste, b) coppa acetabolare non cementata e c) dispositivi di Ta poroso (augments).

L'inserimento di aste di Ta può essere considerato un metodo efficace per trattare l'osteonecrosi¹⁸, nelle prime fasi di sviluppo, della testa femorale. Infatti, esse si integrano completamente con la testa femorale fornendo un supporto strutturale per le regioni necrotiche.

¹⁸ Consiste nella morte di una porzione di tessuto osseo dovuta ad insufficiente o mancato afflusso di sangue in tale regione.

Lo scopo di questa protesi è preservare la testa del femore ed evitare il peggioramento della situazione con conseguente ricorso ad una protesi totale all'anca (Total Hip Arthroplasty, THA) [16]. Lo studio [40] ha analizzato l'utilizzo di questa tipologia di protesi in relazione al fenomeno di osteonecrosi della testa del femorale in 149 pazienti affetti da tale disturbo. Dopo tre anni, il follow up dei pazienti ha rivelato ottimi risultati clinici: circa il 63.1-68.8% ha riscontrato un corretto funzionamento della protesi. In alcuni casi, dopo l'inserimento dell'asta di Ta poroso, la testa femorale continua a collassare e tale situazione porta ad un prossimo fallimento dell'impianto. Tuttavia, in altri casi si è evidenziato un eccellente comportamento della protesi, la quale riesce a supportare la testa femorale sul lungo termine. In particolare, si è osservato che il successo o meno di questi dispositivi dipende marcatamente dalle condizioni preoperatorie: ossia dalla localizzazione e dalla dimensione della lesione ossea, indipendentemente che si sia fatto ricorso ad innesto osseo o meno. Lo studio [41], invece, ha considerato queste protesi attraverso un'analisi agli elementi finiti di una testa femorale, simulando una lesione dal diametro variabile (15 mm, 20 mm, 30 mm). La superficie della testa femorale è stata progettata in modo da avere 3 mm di spessore di osso corticale e all'interno osso spugnoso. Come modulo elastico per l'osso e per la protesi sono stati scelti i seguenti valori: 15.000 MPa per l'osso corticale, 100 Mpa per l'osso spugnoso e 3000 MPa per le aste di Ta. Per avere una visione più generale, sono stati progettati tre modelli di testa femorale rappresentativi rispettivamente di una condizione normale, di una condizione necrotica e di una condizione di riparazione ossea (Figura 3.2).



Figura 3.2 Rappresentazione dei tre modelli progettati (da sx a dx): stato normale, stato necrotico, stato di riparazione ossea.

Per illustrare e, quindi, analizzare la distribuzione dello stress all'interno della testa femorale, viene presa in considerazione la sezione coronale (frontale) e in essa vengono differenziati artificialmente quattro layer (numerati da I-IV) dalla superficie dell'osso all'osso subcondrale (Figura 3.3). In particolare, nel primo layer vengono evidenziati nove punti per monitorare lo stress superficiale.

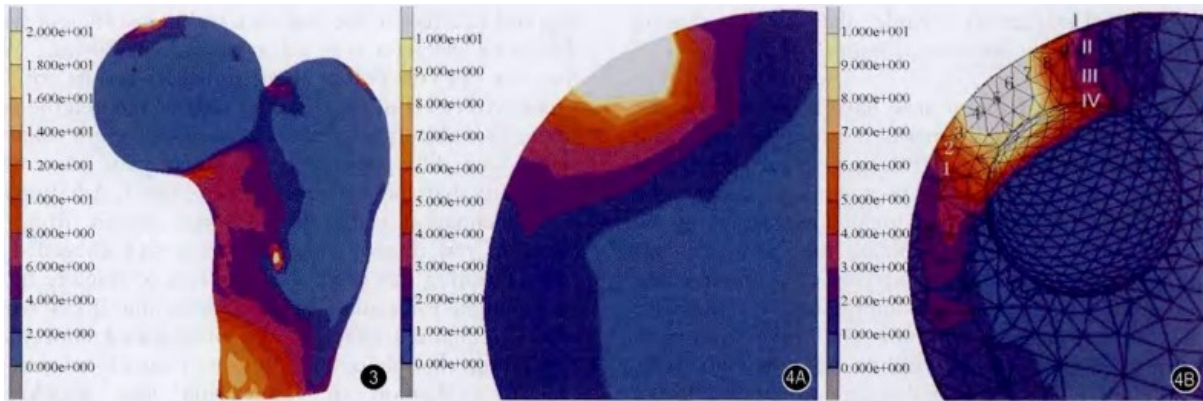


Figura 3.3 Rappresentazione dello stress all'interno della testa femorale: 3) vista generale, 4A) vista ravvicinata e 4B) vista comprensiva dei quattro layer e dei nove punti nel primo strato.

Nella Figura 3.4, invece, è possibile osservare e comparare l'andamento dello stress nei nove punti in relazione alla presenza o meno di lesioni, alla dimensione di quest'ultime e al contributo dell'inserimento della protesi d Ta.

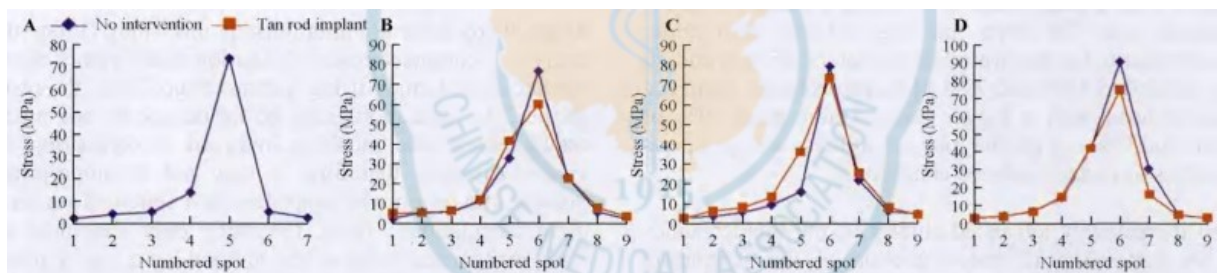


Figura 3.4 Rappresentazione in blu della curva dello stress nei nove punti scelti durante la progettazione dei modelli e in arancione della curva dello stress dopo l'inserimento della protesi: A) distribuzione dello stress nella superficie di una testa femorale non patologica, B) distribuzione dello stress nella superficie di una testa femorale patologica con lesione piccola, C) distribuzione dello stress nella superficie di una testa femorale patologica con lesione media, D) distribuzione dello stress nella superficie di una testa femorale patologica con lesione grande.

Nella distribuzione dello stress si raggiunge il picco di carico (91.3 MPa) nel modello con una lesione grande (30 mm). Inoltre, i tre modelli affetti da osteonecrosi, dopo aver effettuato l'inserimento della protesi, presentano un andamento dello stress simile a quello del modello non patologico, compreso il valore dello stress di picco. In particolare, grazie alla protesi, lo stress medio nei tre modelli patologici si riduce: da 34.4 ± 8.7 MPa a 24.4 ± 9.6 MPa per il modello con la lesione piccola (15 mm), da 33.9 ± 8.5 MPa a 26.8 ± 8.2 MPa per il modello con la lesione media (20 mm) e da 38.4 ± 9.9 MPa a 26.5 ± 8.9 MPa per il modello con la lesione grande (30 mm).

Grazie ad esami clinici, come MRI e CT, è possibile determinare la localizzazione della lesione e la sua grandezza per stabilire quale sia il procedimento più idoneo da intraprendere: l'inserimento dell'asta di Ta oppure di una protesi totale dell'anca (THA).

Le coppe acetabolari monoblocco non cementate di Ta poroso sono considerate un'efficace alternativa alle convenzionali coppe acetabolari cementate di polietilene nell'ambito di THA e della lussazione congenita dell'anca. Dato che strutture di Ta poroso hanno una bassa percentuale di fallimento in patologie che determinano grave perdita ossea, tale impianto viene utilizzato per il trattamento delle lesioni periacetabolari dovute a processi neoplastici [42].

Lo studio [43] ha analizzato l'efficacia del componente acetabolare monoblocco in Ta poroso in 82 pazienti sottoposti a THA mediante un follow up medio di 7.3 anni. Nelle immagini radiografiche post-operatorie, in 54 pazienti è stato osservato un completo contatto tra impianto protesico e osso corticale; invece, nei restanti pazienti è stata osservata la presenza di uno spazio variabile (0.2-5 mm) tra impianto e osso. Dopo 24 settimane, sempre tramite radiografie, si è osservata la completa assenza di spazi vuoti tra impianto e osso in questi ultimi pazienti. In nessun paziente si sono verificate lussazioni, presenza di debris o complicanze correlate all'impianto. Tutti i pazienti hanno potuto riprendere le proprie attività e nell'ultimo follow up non sono state osservate aree di osteolisi in nessun impianto.

Generalmente ai componenti acetabolari è associata la criticità della produzione di debris metallici e polimerici per via del contatto tra superficie interna del polietilene e superficie esterna del guscio metallico. Questi detriti possono migrare verso la zona periprotetica e sono implicati nei fenomeni di osteolisi e di mobilizzazione asettica¹⁹ dell'impianto protesico. Dato che in tale studio è stato utilizzato un componente acetabolare in cui la componente in polietilene e la componente del guscio metallico poroso sono compresse insieme così da unirle saldamente, questa protesi riduce la formazione di detriti dovuti ad usura. Altri studi confermano ottime prestazioni dei suddetti impianti protesici in termini di osteolisi, mobilizzazione asettica e stabilità dell'impianto in follow up di varia lunghezza [44] [45] [46] [47]. Alcuni dispositivi acetabolari di Ta trabecolare (augments, Figura 3.5) sono un'ottima alternativa all'allotrapianto osseo per riempire spazi vuoti in determinate regioni del paziente [48].

¹⁹ Consiste in un mancato ancoraggio del dispositivo all'osso in assenza di fenomeni infettivi.



Figura 3.5 Dispositivi in Ta trabecolare per applicazioni ortopediche.

3.2 Total knee arthroplasty (TKA)

Il tantalio trabecolare risulta idoneo ed efficace anche come materiale per la costruzione di protesi al ginocchio (TKA). Anche per il ginocchio sono presenti tre diverse tipologie di protesi: componenti tibiali monoblocco non cementate di Ta poroso, coni in Ta poroso per la metafisi e componenti in Ta poroso per la rotula (Figura 3.6).

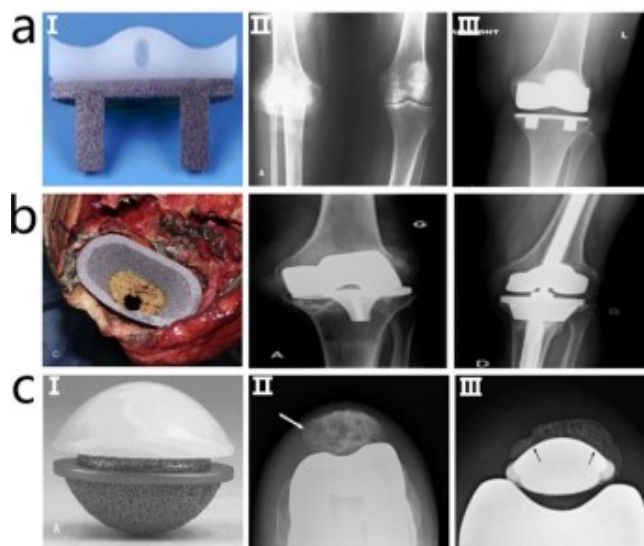


Figura 3.6 Protesi ortopediche per il ginocchio con radiografia pre e post operazione: a) componenti tibiali, b) componenti per la metafisi e c) componenti per la rotula.

Nel trattamento TKA, componenti tibiali monoblocco non cementati vengono generalmente utilizzati anche se dimostrano delle limitazioni: alto costo, operazioni complesse e prestazioni di osteointegrazione insoddisfacenti. L'utilizzo di componenti monoblocco non cementati in Ta poroso ha messo in luce una maggior efficacia rispetto a quelli tradizionali, con esiti clinici e radiografici favorevoli, sia a breve che a lungo termine [16]. Lo studio [49] ha analizzato

l'efficacia di tale protesi in un gruppo di 95 pazienti con un follow up medio di 4.5 anni. In particolare, 91 pazienti soffrivano di osteoartrite al ginocchio, un paziente di emofilia e un altro paziente di artrite reumatoide. In tutti i pazienti sono state inserite sia la componente tibiale che quella femorale. Rispetto alla condizione pre-operatoria, i pazienti hanno riscontrato una maggior possibilità di flessione del ginocchio: si è passati da un valore medio di 127° ad un valore medio di 138°. Inoltre, grazie al monitoraggio radiografico periodico, si è potuto constatare che i componenti tibiali inseriti hanno mantenuto la loro integrità, la giusta posizione ed esprimono un'ottima integrazione con l'osso circostante.



Figura 3.7 A) Radiografia anteroposteriore dopo 6 anni di follow up e B) Radiografia laterale dopo 6 anni di follow up.

Non è stato necessario l'utilizzo di viti per garantire la stabilità dell'impianto protesico e prevenire eventuali micromovimenti dello stesso.

Lo studio [50] ha comparato l'utilizzo di componenti tibiali non cementate in Ta poroso e di componenti tibiali cementate in polimetilmetacrilato (PMMA), rispettivamente in due gruppi differenti di persone, per capire quale dei due dispositivi protesici fosse più efficiente per la funzionalità del ginocchio. In particolare, l'efficienza dell'impianto viene valutata attraverso due indicatori: l'indice KSS²⁰ (Knee Society Scores) e l'indice di osteoartrite WOMAC²¹ (Western Ontario and McMaster University). È emerso che i pazienti dotati di impianto non cementato di Ta poroso riportano valori più favorevoli di KSS (90.4 vs 86.5) e WOMAC sia a

²⁰ Consiste in un questionario e in un esame clinico specifico con lo scopo di valutare la funzione in soggetti con patologie del ginocchio.

²¹ Consiste in un questionario che ha lo scopo di identificare variazioni di sintomi e restrizioni di attività non solo in soggetti con artrosi di anca e ginocchio, ma anche in soggetti sottoposti a chirurgia sostitutiva.

breve che a lungo termine. Nonostante si possa affermare che sono presenti solo piccole differenze nei risultati ottenuti dalle due tipologie di impianti (stesse complicanze e funzionalità), bisogna tenere in considerazione anche la differenza di costo dei due impianti e la differenza di efficacia a lungo termine, in studi futuri [51].

Lo studio [52] ha analizzato i risultati clinici e funzionali in 33 pazienti, 31 affetti da osteoartrite e 2 affetti da artrite post-traumatica, sottoposti a TKA con componenti tibiali non cementate in Ta poroso, in un intervallo di tempo di ben oltre dieci anni (media di 11.5 anni). In tutte le protesi inserite nei vari soggetti, mediante l'ausilio della radiografia, non sono stati rilevati fenomeni di osteolisi, mobilizzazione asettica o collasso della protesi nell'ultimo follow up effettuato (Figura 3.8).

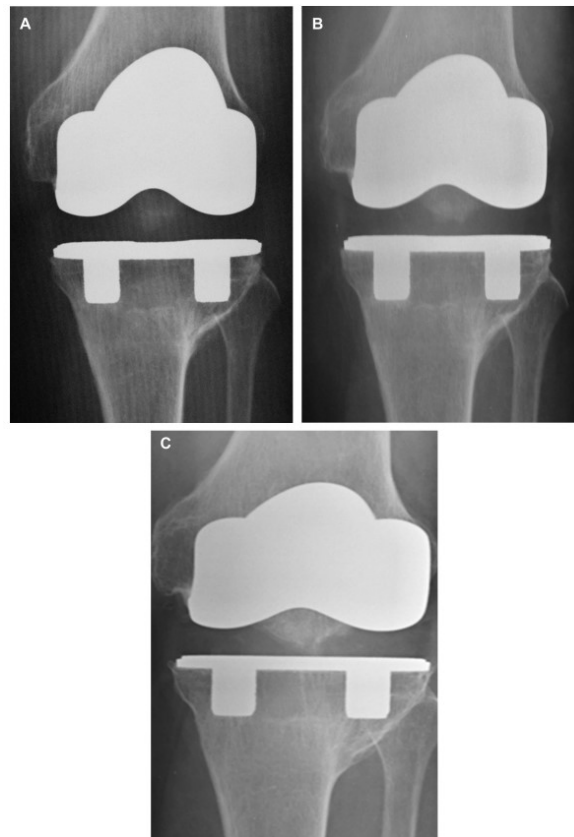


Figura 3.8 Radiografie post-operatorie del ginocchio: A) follow up dopo un anno, B) follow up dopo 5 anni e C) follow up dopo 10 anni.

Inoltre, l'indice KSS medio ha subito un ottimo incremento, da 56 a 93, confermando la grande efficacia, in termini di funzionalità e di morfologia anatomica, di tale componente protesica a lungo termine.

La ragione principale che induce alla revisione dell'impianto TKA è quella di supplire ad eventuali carenze ossee nella zona femorale, tibiale o di rotula. In questo caso, entrano in gioco

i coni metafisari tibiali in Ta poroso, i quali garantiscono un ottimo supporto strutturale alla componente tibiale già presente nel paziente [53].

Infine, componenti in Ta poroso per la rotula vengono utilizzati per rimediare alla presenza di difetti ossei in tale regione. Nello studio [54] viene valutata la prestazione di queste protesi in 23 pazienti con un follow up medio di 7.7 anni. In tutti i casi le protesi hanno dimostrato una buona osteointegrazione, un buon valore KSS (82.7) e assenza di fenomeni di mobilizzazione asettica. Nella Figura 3.9 è possibile osservare la crescita ossea sia attorno alla protesi che nella protesi porosa stessa.

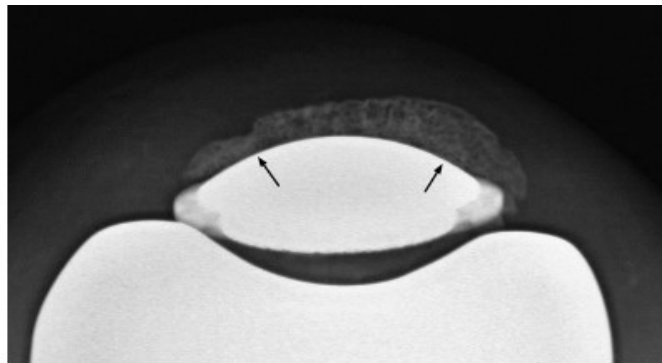


Figura 3.9 Radiografia post-operatoria della componente rotulea: le frecce evidenziano i punti di fissaggio della protesi, indicativi di crescita ossea.

In particolare, il successo o meno di tale impianto dipende fortemente dalla quantità di osso che è in contatto con esso: maggiore è questa quantità, minore sarà il tasso di fallimento della protesi inserita.

3.3 Chirurgia spinale

Scaffold porosi di Ta vengono utilizzati in applicazioni spinali come la fusione intersomatica cervicale e quella lombare. In particolare, nella Figura 3.10 si possono vedere le gabbie intersomatiche che vengono utilizzate in entrambe le applicazioni sopracitate [16].

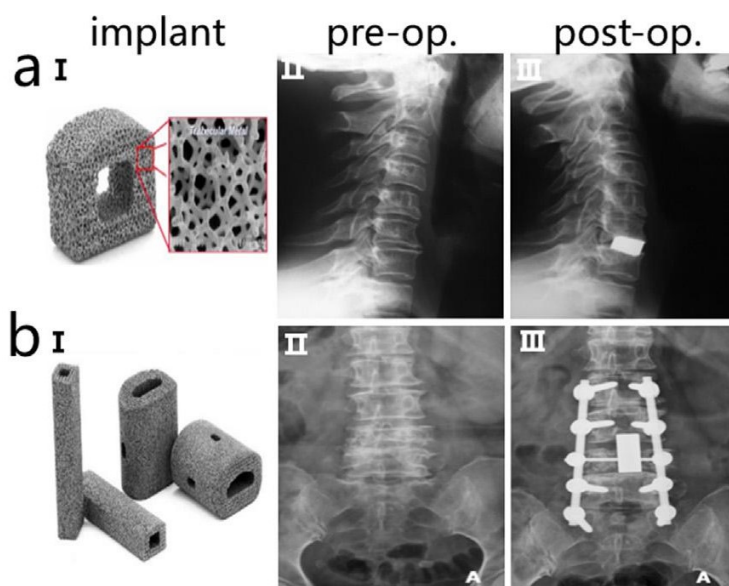


Figura 3.10 Impianti spinali con radiografie pre e post-operatorie: a) distanziatore cervicale in Ta poroso e b) distanziatore lombare in Ta poroso.

Lo studio [55] ha analizzato i risultati clinici di 99 pazienti sottoposti a discectomia ed artrodesi cervicale per via anteriore²² con l'impianto di gabbie in Ta poroso. In ogni paziente, l'impianto è risultato localizzato nella giusta posizione anche a lungo termine e la sua corretta funzionalità ha garantito un maggior benessere al soggetto rispetto alla situazione precedente al suo inserimento. Il successo di tale protesi è confermato dalle immagini MRI pesate T2, nelle quali non sono presenti difetti o spostamenti delle gabbie (Figura 3.11).



Figura 3.11 Immagini MRI pesate T2 pre e post-intervento: A) presenza della compressione del midollo spinale, B) situazione ottimale dopo 2 anni di follow up.

²² È una tecnica chirurgica che ha lo scopo di eliminare la compressione del segmento cervicale della colonna vertebrale.

Anche se questa tipologia di impianto riporta risultati promettenti, è necessaria un'ottimizzazione di tale protesi per poter ottenere esiti clinici più favorevoli in relazione alla fusione cervicale.

Date le caratteristiche degli scaffold di Ta trabecolare, ovvero un'elevata resistenza meccanica, un'elevata porosità e un modulo elastico paragonabile a quello dell'osso spugnoso, essi risultano idonei per applicazioni di supporto come la fusione spinale lombare. Lo scopo dello studio [56] è quello di valutare gli esiti clinici e radiologici della fusione intersomatica lombare posteriore (PLIF). Esso analizza un campione di 52 soggetti nei quali viene inserito un impianto di tantalio poroso senza l'ausilio di innesto osseo. Tutti i pazienti hanno riportato un maggiore beneficio fisico e funzionale a distanza di un anno dall'intervento (Figura 3.12). I vantaggi di tale impianto consistono in un'eccellente osteointegrazione e stabilità già nel breve periodo.

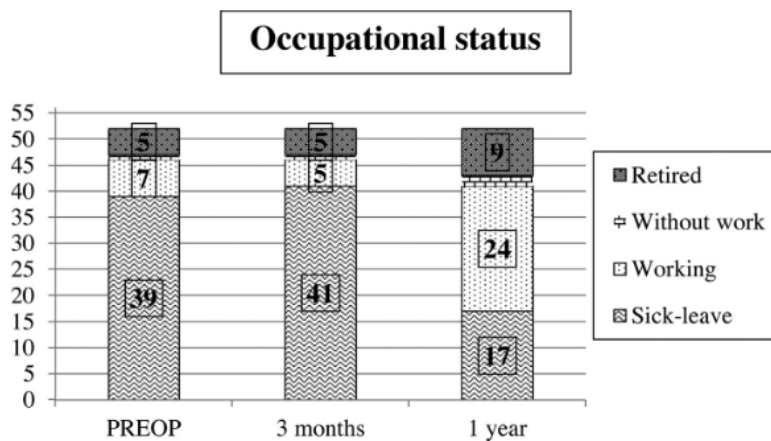


Figura 3.12 Situazione occupazionale pre-intervento, dopo tre mesi e dopo un anno.

3.4. Spalla

Applicazioni di Ta trabecolare in questo ambito includono protesi alla spalla e componenti glenoidee monoblocco (Figura 3.13).

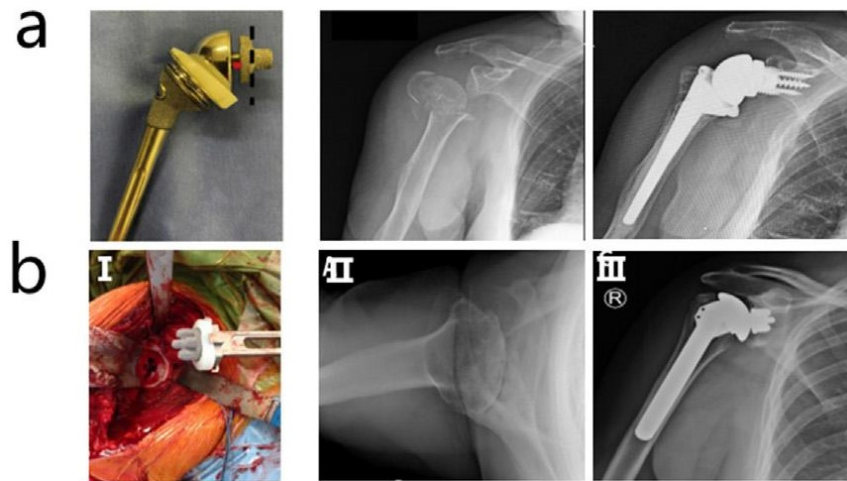


Figura 3.13 Impianti per la spalla con radiografie pre e post-operazione: a) protesi alla spalla in Ta poroso e b) componente glenoide in Ta poroso.

Un gruppo di 51 pazienti affetto da frattura prossimale dell'omero è stato soggetto all'utilizzo della protesi totale della spalla (TSA) [57]. Dopo un follow up medio di tre anni, sono stati riscontrati un tasso di guarigione del 92% e assenza di fenomeni di allentamento protesico e di infezioni. Tale protesi, inoltre, garantisce un buon recupero di mobilità e un prosieguo di vita normale. Lo studio [58], invece, compara i risultati clinici dell'utilizzo di protesi cementate non porose (Figura 3.14A) e protesi porose (Figura 3.14B) nel trattamento di fratture prossimali dell'omero, in 41 soggetti anziani.

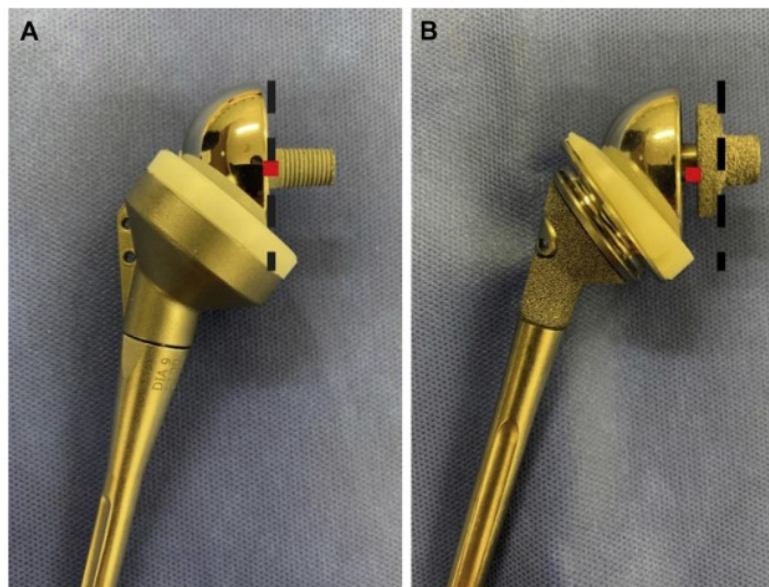


Figura 3.14 Protesi della spalla: A) protesi cementata e B) protesi porosa.

Si è riscontrata una maggiore efficacia nell'utilizzo di protesi porose in base ai valori ottenuti dagli indici di prestazione utilizzati (in particolare, ASES scores, Constant scores-CS ed

External rotation). Inoltre, si ha un maggiore range di movimento dell'articolazione della spalla e una maggiore osteointegrazione nelle protesi porose rispetto a quelle non porose.

Le componenti glenoidee monoblocco hanno lo scopo di compensare la mobilizzazione asettica del componente in polietilene facente parte della protesi totale della spalla. Tale impianto garantisce una maggiore stabilità della spalla e una maggiore funzionalità della protesi a lungo termine. L'utilizzo di questi componenti è stato inizialmente limitato per via della presenza di fenomeni di osteolisi e di detriti metallici una volta inseriti nel paziente. L'alto tasso di fallimento, però, è stato ampiamente ridotto dall'avvento di componenti glenoidee di seconda generazione, con il conseguente maggior utilizzo di tali impianti (Figura 3.15).

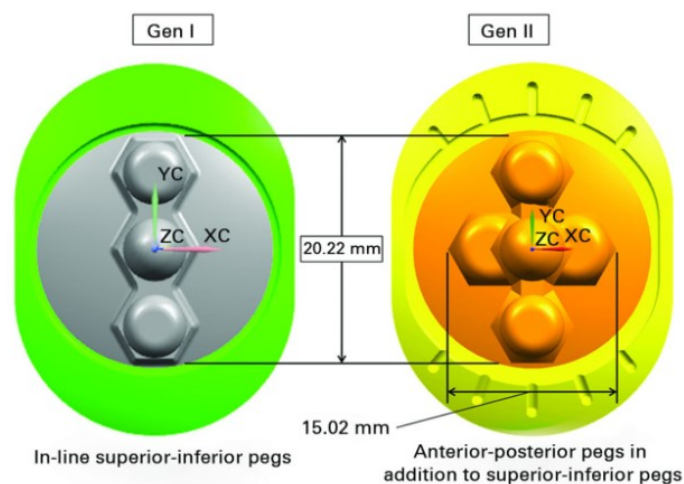


Figura 3.15 Rappresentazione della prima e seconda generazione: nella seconda sono stati aggiunti due pioli laterali.

Lo studio [59] ha comparato le componenti glenoidee di prima generazione con quelle di seconda generazione in TSA dopo un follow up medio di tre anni in un gruppo di pazienti, mediante l'ausilio di vari indici (CS, ASES scores) e l'analisi di immagini radiografiche di routine. Si può osservare una notevole differenza nei componenti di seconda generazione tra prima dell'intervento e dopo l'intervento negli indici clinici: il CS passa da 23.2 a 69.8 e l'ASES da 24.1 a 93.4. La maggior parte dei soggetti (77.5%) è ritornato al proprio stile di vita, lavoro compreso. Nei componenti di seconda generazione non sono stati notati fenomeni di collassamento della protesi, debris od errata collocazione. Inoltre, rispetto alle componenti di prima generazione, la seconda generazione ha ottenuto dei valori ASES venti punti più alti (93 vs 70). Il nuovo design di tali componenti permette una migliore stabilità strutturale dell'intero impianto, però per avere una maggiore certezza del corretto funzionamento del componente a lungo termine (follow up > 3 anni) sono necessari nuovi studi.

3.5 Piede e caviglia

Scaffold di Ta poroso in applicazioni di piede e caviglia hanno riscontrato successo solamente a partire dal 2004. Nella Figura 3.16 viene raffigurato l'impianto per piede e caviglia e le immagini radiografiche correlate pre e post-intervento.



Figura 3.16 Protesi per piede e caviglia: I) impianto, II) radiografia pre-intervento e III) radiografia post-intervento.

In particolare, in un gruppo di 104 persone sottoposte a protesi totale alla caviglia (TAA) è stata valutata l'efficacia dell'impianto poroso in un follow up di 5 anni [60]. Sono stati osservati un tasso molto basso di osteolisi e di allentamento dei componenti e una percentuale di complicanze non proprio trascurabile: 38% di ulteriori interventi e 10% di peggioramento delle condizioni rispetto a prima dell'impianto. Sicuramente, questa tipologia di protesi necessita di ulteriore approfondimento sia dal punto di vista morfologico che da quello funzionale per poter essere una valida alternativa agli innesti ossei tradizionali per piede e caviglia.

3.6 Impianti dentali

Nelle applicazioni dentali il Ta trabecolare viene utilizzato come rivestimento superficiale di impianti fabbricati in materiali diversi (p. es., Ti). Nello studio [61] è stato sviluppato un impianto dentale in lega di titanio con una sezione centrale di Ta poroso per ottenere una migliore osteointegrazione (Figura 3.17).



Figura 3.17 Impianto dentale fabbricato in Ti e Ta poroso.

Su 37 impianti inseriti, solamente uno ha riportato una fallita osteointegrazione (2.7%); tuttavia, la maggior parte degli impianti ha avuto meno di un anno di follow up. Questo studio, seppur limitato sia per il numero di soggetti che per la durata, risulta essere un'ottima base per analizzare l'osteointegrazione, la crescita ossea e la biocompatibilità in studi futuri a lungo termine.

La progettazione del design dei dispositivi dentali è un passaggio fondamentale per ottimizzare i fenomeni di osteointegrazione e angiogenesi [39]. L'osteointegrazione risulta, quindi, essere un requisito importante per il successo dell'impianto dentale. Tale caratteristica può essere migliorata inserendo/incorporando una struttura porosa nell'impianto, come fatto nello studio precedente. Uno studio retrospettivo [62] ha comparato impianti dentali in lega di Ti incorporati di Ta trabecolare (TM) ed impianti dentali solamente in lega di Ti (Ti) (Figura 3.18).

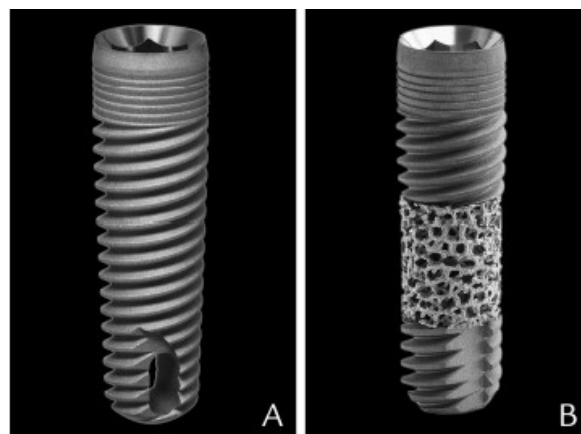


Figura 3.18 Rappresentazione dei due impianti dentali: A) impianto in lega di Ti e B) impianto in lega di Ti con Ta poroso.

In questo studio sono stati presi in considerazione 82 pazienti, per un totale di 205 impianti inseriti: 44 dispositivi TM e 161 dispositivi Ti. Per la prima tipologia di impianti (TM) non si è riscontrato nessun fallimento, mentre per la seconda tipologia (Ti), 3 impianti hanno riportato fallimento nell'inserimento. Inoltre, è emerso che gli impianti TM hanno una probabilità del 64% in meno di perdita ossea rispetto a quelli Ti. In conclusione, i dispositivi TM hanno mostrato una minore perdita ossea perimplantare rispetto ai dispositivi Ti.

Capitolo 4

Nell'ambito dell'ingegneria tessutale ossea vengono utilizzati diversi materiali per la fabbricazione dei dispositivi protesici come i ceramici, i polimeri oppure i metalli. I materiali ceramici e polimerici mostrano promettenti caratteristiche di bioattività; tuttavia, la bassa resistenza meccanica dei polimeri così come la fragilità dei ceramici rappresentano dei limiti importanti negli impianti ossei. Attualmente, gli scaffold metallici sono i materiali più idonei per strutture portanti grazie alle loro proprietà meccaniche. Per questo motivo, sono state sviluppate numerose strutture porose e superfici di rivestimento in titanio puro oppure in lega di titanio come Ti6Al4V e NiTi per migliorare l'efficacia, in termini di osteointegrazione, nell'ambito ortopedico. Nonostante questi materiali mostrino buoni risultati clinici, essi presentano alcune criticità: possibile rilascio di ioni metallici, bassa osteoconduttività, basso coefficiente di frizione, elevato modulo elastico e bassa porosità. Inoltre, un impianto metallico che non riesce a formare, inizialmente, dei legami chimici sufficientemente forti con il tessuto osseo porta al conseguente allentamento della struttura e, a lungo termine, criticità correlate. Per tentare di superare queste limitazioni, il tantalio, in forma porosa, è stato proposto come nuovo materiale per la progettazione di dispositivi metallici per applicazioni ortopediche [15] [30].

4.1 Biocompatibilità e proprietà osteogeniche

Lo studio [63] ha valutato l'interazione tra le cellule staminali mesenchimali umane (hBMSC) e scaffold di Ta poroso oppure di Ti6Al4V. Inoltre, sono state valutate le proprietà di osteointegrazione e di osteogenesi di entrambi gli scaffold. Le due tipologie di strutture sono state fabbricate tramite SLM in modo da ottenere le seguenti proprietà: $73.8 \pm 1.6\%$ di porosità per la lega di titanio mentre $68.3 \pm 1.1\%$ per il tantalio poroso, $316 \pm 71 \mu\text{m}$ di dimensione dei pori per la lega di titanio e $334 \pm 86 \mu\text{m}$ per il tantalio poroso. In particolare, gli scaffold utilizzati negli esperimenti in vitro hanno un diametro di 10 mm e altezza di 2 mm mentre quelli utilizzati in vivo hanno un diametro di 5 mm e una lunghezza di 10 mm. I test meccanici effettuati su entrambi gli scaffold hanno riportato caratteristiche abbastanza simili in ogni parametro studiato (Figura 4.1).

group		Ti6Al4V	Ta
pore size (μm)	designed	300–400	300–400
	manufactured	316 ± 71	334 ± 86
porosity (%)	designed	80	80
	manufactured	73.8 ± 1.6	68.3 ± 1.1
elastic modulus (GPa)		2.27 ± 0.1	2.34 ± 0.2
compressive strength (MPa)		71.04 ± 8.7	78.54 ± 9.1

Figura 4.1 Porosità e dimensioni dei pori previste ed effettive, modulo elastico e resistenza a compressione degli scaffold in lega di titanio e in tantalio.

In Figura 4.2, invece, è possibile apprezzare la struttura superficiale degli scaffold in Ta poroso e in lega di Ti: si osserva un'ottima omogeneità nella porosità e nella dimensione dei pori in entrambe le strutture.

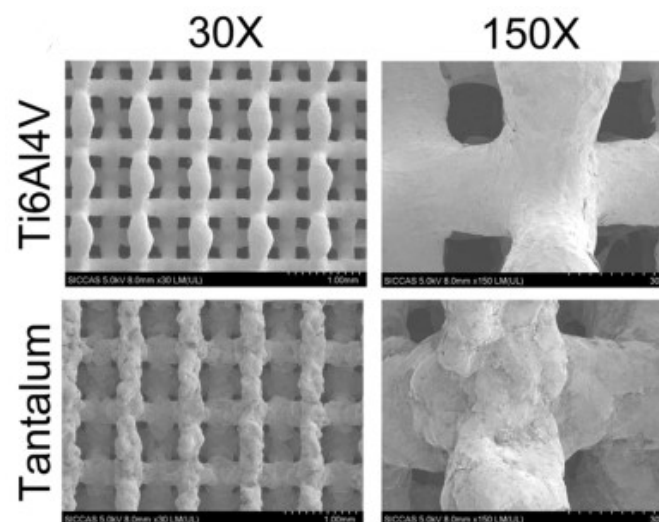


Figura 4.2 Caratterizzazione SEM, a diversi ingrandimenti, delle due tipologie di scaffold: Ti6Al4V e Ta poroso.

In vitro, il numero di cellule hBMSC adese risulta essere maggiore negli scaffold in Ta trabecolare rispetto a quelli in lega di Ti. Inoltre, esse risultano più uniformemente distribuite nelle strutture porose di Ta (Figura 4.3) e il rapporto tra l'area complessiva delle cellule adese e l'area della struttura portante risulta maggiore sempre in tale tipologia di scaffold (Figura 4.4).

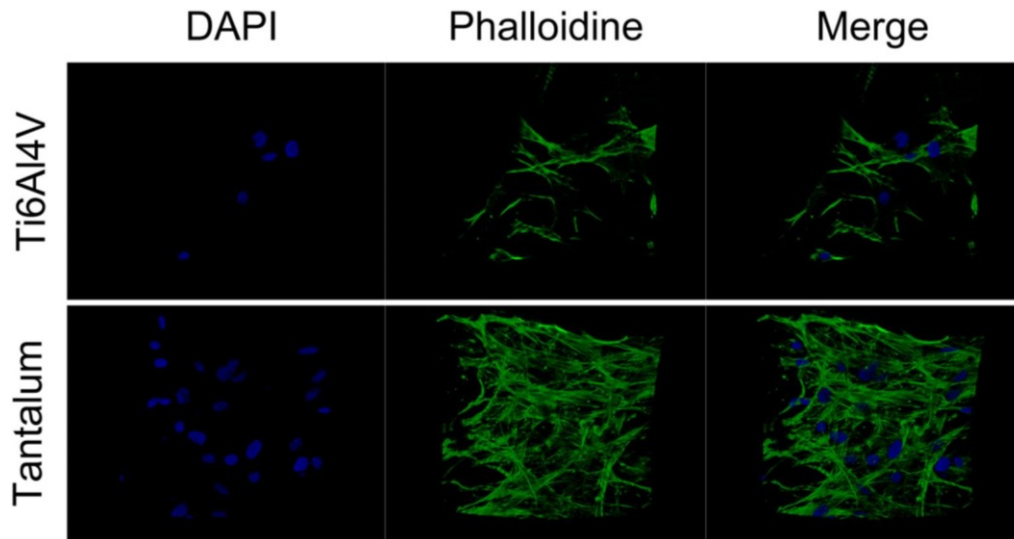


Figura 4.3 Immagini al microscopio confocale laser: le cellule adese vengono evidenziate con due coloranti (DAPI e falloidina) e poi vengono sovrapposte le due immagini.

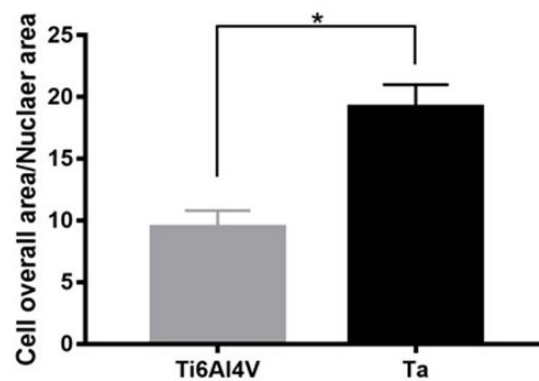


Figura 4.4 Rapporto tra area complessiva delle cellule adese ed area della struttura portante nei due differenti scaffold.

Il tasso di adesione cellulare e il tasso di crescita cellulare, valutato tramite l'assorbanza (OD), aumenta con l'aumentare del tempo di incubazione. Sebbene non ci sia una differenza significativa nei primi tre giorni nelle due tipologie di strutture, dal quinto giorno la struttura di Ta poroso inizia a manifestare una maggiore proliferazione cellulare (Figura 4.5).

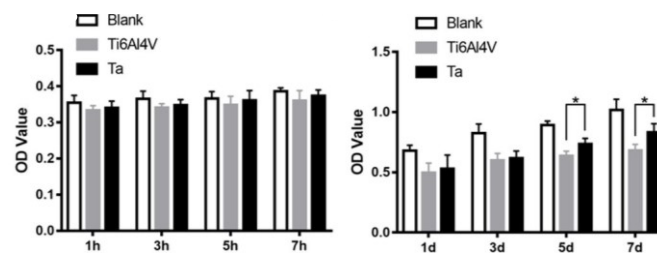


Figura 4.5 Adesione cellulare (sx) e crescita cellulare (dx) degli scaffold testati: un alto valore di OD riflette un alto numero di cellule adese oppure cresciute.

La presenza e l'attività della fosfatasi alcalina²³ (ALP) è stata valutata dopo un periodo di sette giorni di coltura: si osserva una netta differenza tra l'attività dell'ALP nelle due diverse strutture (Figura 4.6).

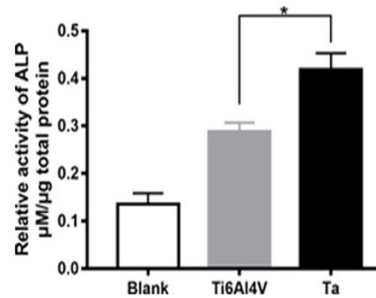


Figura 4.6 Attività dell'ALP nei due scaffold, dopo 7 giorni dalla semina.

In aggiunta, dopo 21 giorni di coltura, lo scaffold in Ta poroso dimostra un maggiore quantitativo di aggregati di calcio rispetto allo scaffold in lega di Ti (Figura 4.7).

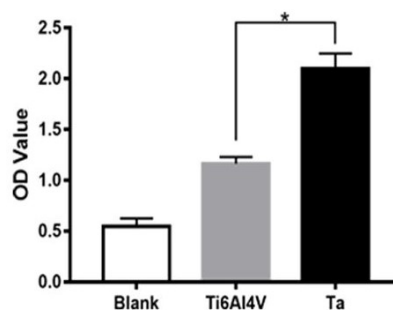


Figura 4.7 Analisi semiquantitativa degli aggregati di calcio nei due scaffold, dopo 21 giorni dalla semina.

Per valutare il differenziamento osteogenico nelle differenti strutture è stata esaminata l'espressione di determinate proteine, tra cui l'osteopontina²⁴ (OPN), l'osteocalcina²⁵ (OCN), l'ALP, il collagene di tipo I (Col-1) ed il fattore di trascrizione-2 (RunX2). Sia dopo 7 che 14 giorni, i livelli di espressione genica di RunX2, ALP e Col-1 risultano più alti nei dispositivi in Ta trabecolare mentre i livelli di espressione di OPN e OCN non differiscono significativamente fino al giorno 7 tra le due strutture (Figura 4.8). Questi risultati mettono in luce come il tantalio poroso promuova la differenziazione osteogenica delle hBMSC.

²³ Enzima che riflette la neoformazione ossea ed è presente nella membrana degli osteoblasti.

²⁴ Glicoproteina deputata all'omeostasi delle ossa.

²⁵ Ormone prodotto dagli osteoblasti durante la formazione ossea.

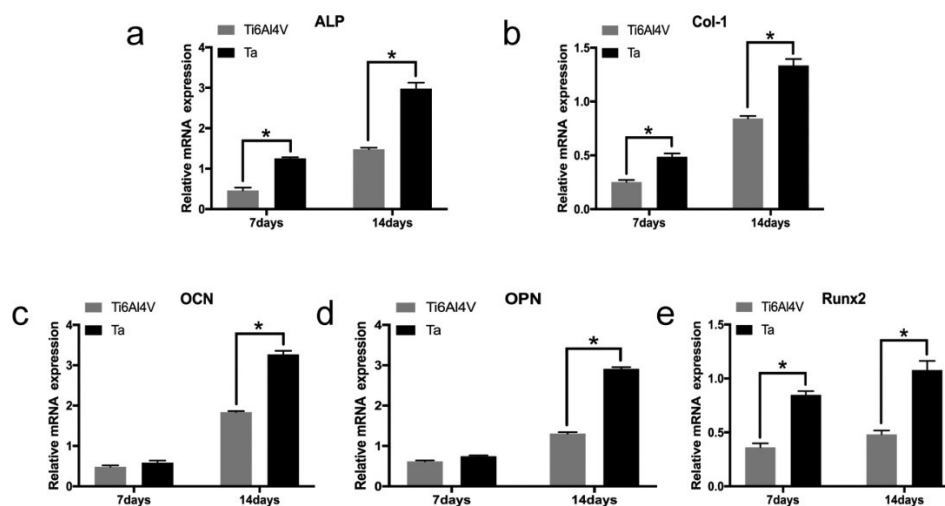


Figura 4.8 Espressione dei geni correlati all'osteogenesi: a) ALP, b) Col-1, c) OCN, d) OPN ed e) RunX2.

Nell'esperimento in vivo, due differenti scaffold, Ti6Al4V e Ta poroso, sono stati impiantati nella gamba posteriore destra, in 30 conigli²⁶. Dopo l'intervento chirurgico ciascun animale si è ripreso egregiamente con nessuna presenza di fenomeni di allentamento, lussazione o rigetto dell'impianto. Entrambi gli impianti hanno dimostrato una buona stabilità ed integrazione con l'osso. In particolare, dopo 4 settimane l'osso era confinato principalmente attorno agli scaffold e dopo 8 settimane si è osservata la presenza di nuovo tessuto osseo anche all'interno dello scaffold. Lo spessore e la nuova quantità ossea prodotta dopo 12 settimane risultano essere maggiori negli impianti in Ta poroso rispetto a quelli in lega di Ti. Specificatamente, il divario presente tra il tessuto osseo e impianto dopo 4 settimane risulta invariato anche dopo 12 settimane nei dispositivi Ti6Al4V. Pertanto, l'osteointegrazione negli scaffold in Ta poroso risulta significativamente migliore rispetto all'altra tipologia di scaffold. Inoltre, dopo 4 settimane sono state osservate molte cellule del tessuto osseo attorno all'impianto in tantalio, segno del fatto che era già attivo il fenomeno di rigenerazione ossea in tale lasso di tempo. Infine, si è osservato che il volume di osso rigenerato aumentava con il passare del tempo dopo l'impianto (Figura 4.9).

²⁶ L'utilizzo di questi animali è una scelta ragionevole in quanto il modulo elastico dell'osso corticale umano e di quello del coniglio sono molto simili, rispettivamente 20 GPa e 18,96 GPa.

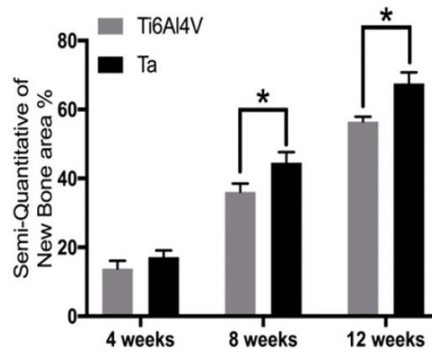


Figura 4.9 Analisi istomorfometrica di scaffold in Ti6Al4V e Ta trabecolare.

Anche il metodo di colorazione con calceina rossa/alizarina conferma tali risultati: il rapporto tra la calceina fluorescente e l'alizarina è indice di rigenerazione ossea; quindi, più è alto tale rapporto più alto sarà il tasso di formazione ossea. Dal valore di questo rapporto, in entrambi i gruppi è presente un'accelerata formazione ossea, però l'effetto stimolante risulta più marcato negli scaffold porosi in tantalio (Figura 4.10).

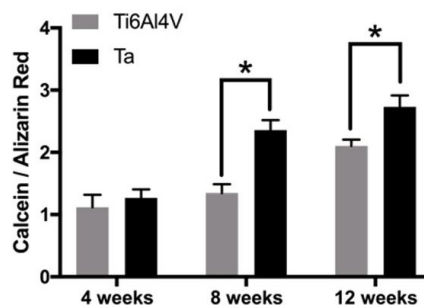


Figura 4.10 Analisi semiquantitativa del rimodellamento osseo tramite la valutazione del rapporto calceina/alizarina.

Dato che il rapporto risulta essere più elevato per il Ta trabecolare anche a distanza di tempo, si può dedurre che gli scaffold in Ta poroso inducano in modo più efficace la formazione di nuovo osso.

In conclusione, i risultati sperimentali hanno dimostrato che gli scaffold in Ta trabecolare, fabbricati mediante SLM, hanno adeguate proprietà meccaniche, un'ottima biocompatibilità e attività biologica. Quindi, il Ta trabecolare si prospetta come un materiale con alto potenziale per le applicazioni ortopediche. Tuttavia, il costoso e complesso processo di fabbricazione e il peso del tantalio ne ostacolano l'ampia applicazione clinica. Anche in altri studi [64] [65] [66], sia in vitro che in vivo, sono stati ottenuti risultati sperimentali analoghi in termini di differenziamento osteogenico e rigenerazione ossea.

Lo studio [67] ha esaminato gli effetti del Ta poroso sul rimodellamento periprotetico attorno allo stelo femorale in un gruppo di 118 pazienti, ai quali, in modo casuale, è stato inserito uno stelo femorale in Ti6Al4V non cementato a fissazione metafisaria con un rivestimento prossimale in Ta poroso e uno stelo femorale convenzionale in rete in fibra di titanio con un rivestimento prossimale di fosfato di calcio (Figura 4.11).



Figura 4.11 A) stelo femorale Trabecular Metal Zimmer-Biomet con rivestimento prossimale di Ta poroso e B) stelo femorale VerSys HA/TCP Fiber Metal Zimmer-Biomet con rete in fibra di Ti e rivestimento prossimale di fosfato di calcio.

Le caratteristiche di entrambi i rivestimenti porosi sono riportate in Figura 4.12 e si può osservare come la morfologia, la porosità, la dimensione dei pori e il coefficiente di frizione siano differenti in base alla struttura considerata.

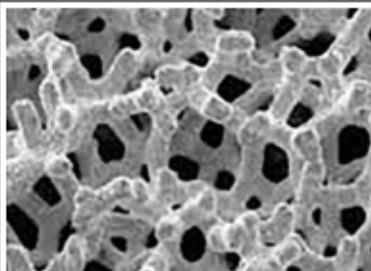

	Porous tantalum	Fiber mesh
Geometry		
Material	Tantalum	Titanium
Pore size (µm)	400–600	100–400
Porosity (%)	75–85	40–50
Friction coefficient	0.98	0.63

Figura 4.12 Caratteristiche dei rivestimenti superficiali dei dispositivi in Figura 4.11.

Dopo l'intervento di inserimento della protesi d'anca, la densità minerale ossea²⁷ (BMD) periprotetica è stata monitorata, tramite densitometria ossea, entro una settimana dall'intervento e dopo 6, 12 e 24 mesi. La variazione relativa della BMD è stata calcolata in ciascuna delle 7 zone di Gruen²⁸ (Figura 4.13).

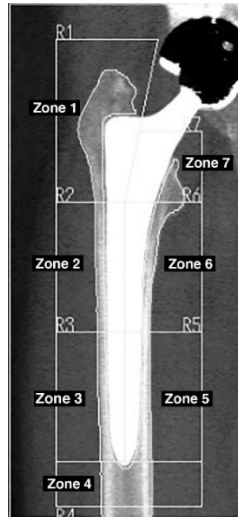


Figura 4.12 Rappresentazione delle 7 zone di Gruen.

La variazione relativa della BMD nelle zone di Gruen di entrambe le strutture può essere apprezzata in Figura 4.13.

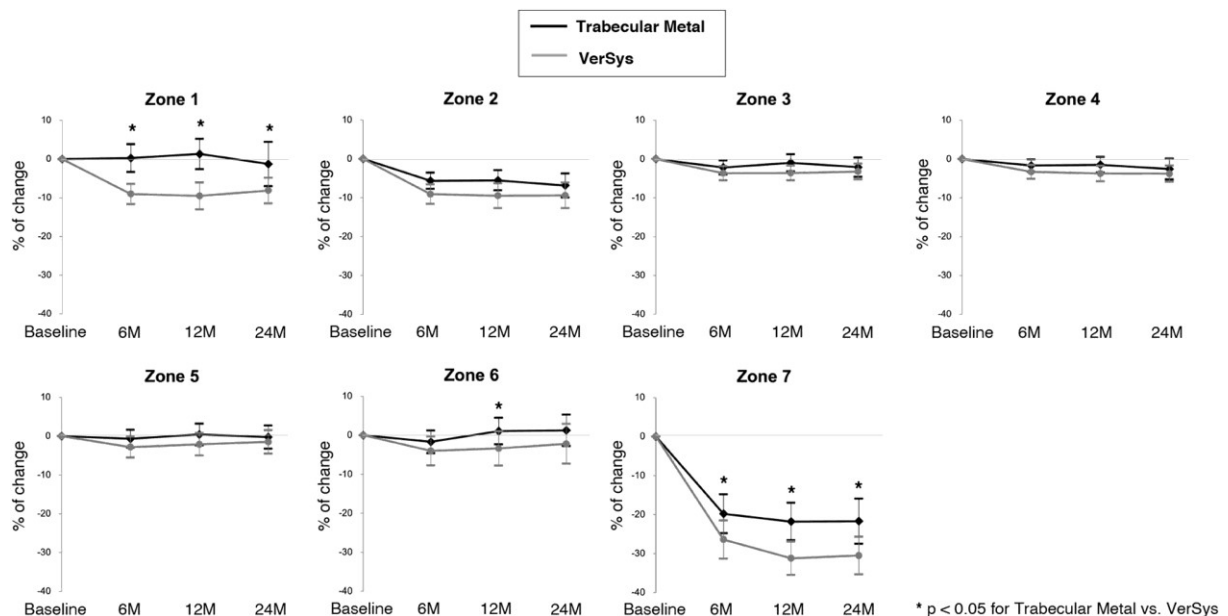


Figura 4.13 Variazione relativa della BMD nelle zone di Gruen nei due impianti.

²⁷ Consiste nella quantità di materia minerale presente per centimetro quadrato di osso.

²⁸ Le zone di Gruen rappresentano un sistema di classificazione delle varie regioni del femore in modo da valutare e comparare con precisione i valori di un determinato parametro o lesione.

Ad ogni follow up previsto (6, 12 e 24 mesi) si osserva una differenza significativa nella variazione relativa della BMD tra le due tipologie di impianto, a vantaggio dell'impianto Trabecular Metal che riporta una minor diminuzione relativa della BMD. In particolare, nella zona 7 di Gruen si verifica la più grande diminuzione media della BMD in entrambi i dispositivi.

A parte un'infezione post-operatoria, non si sono riscontrate altre complicazioni e non è stato necessario ricorrere ad interventi di revisione durante il periodo di studio (2 anni). Inoltre, non si sono verificati fenomeni di osteolisi intorno agli steli o allentamento protesico a distanza di 2 anni. In tale studio è emerso che uno stelo rivestito prossimalmente di Ta trabecolare risulta essere superiore ad uno stelo convenzionale con rete in fibra di titanio in termini di rimodellamento osseo. Anche se la perdita ossea periprotetica risulta diversa, non si sono riscontrati differenze negli esiti clinici a breve termine nei due impianti. Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine [68], è di vitale importanza ridurre la perdita ossea per evitare fratture periprotetiche che conducono al fallimento dell'impianto.

Uno studio retrospettivo [69] ha comparato i risultati clinici di revisione della protesi d'anca di due differenti coppe acetabolari fabbricate rispettivamente in Ti6Al4V rivestita di idrossiapatite (HA) e in Ta poroso. In particolare, su 286 pazienti, 207 (214 protesi) hanno un impianto acetabolare in lega di Ti e 79 (81 protesi) hanno un impianto acetabolare in Ta trabecolare. Il follow up minimo richiesto è stato di 24 mesi con un follow up medio di 51.8 mesi per gli impianti in Ti6Al4V e 35.4 mesi per gli impianti in Ta poroso. I risultati clinici hanno dimostrato che il fallimento dei due impianti è pressoché comparabile (8% per il Ti6Al4V e 6% per il Ta poroso) e si nota una differenza nella crescita ossea: nel dispositivo in lega di Ti la crescita ossea si verifica solamente nella zona periprotetica mentre in quello in Ta trabecolare si verifica anche all'interno della struttura porosa. Tale studio conferma che il Ta poroso è un valido materiale da utilizzare per protesi d'anca (sia per componenti acetabolari che nello stelo) in pazienti che presentano fenomeni di perdita ossea. Inoltre, questa ricerca ribadisce la necessità di un follow up a lungo termine per garantire l'efficacia di tale materiale in protesi ortopediche.

Un altro studio [70] ha comparato le coppe acetabolari monoblocco non cementate in Ta poroso (TM) e in Ti con rivestimento poroso (TI) in 86 pazienti (45 TM e TI 41) e con un follow up medio di 12 anni. In particolare, la coppa acetabolare TM è costituita da una parte interna in polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE) direttamente compressa in un supporto

realizzato in Ta poroso (Figura 4.14). Il livello di porosità superficiale è del 75%-80% e una dimensione media dei pori di 550 μm .

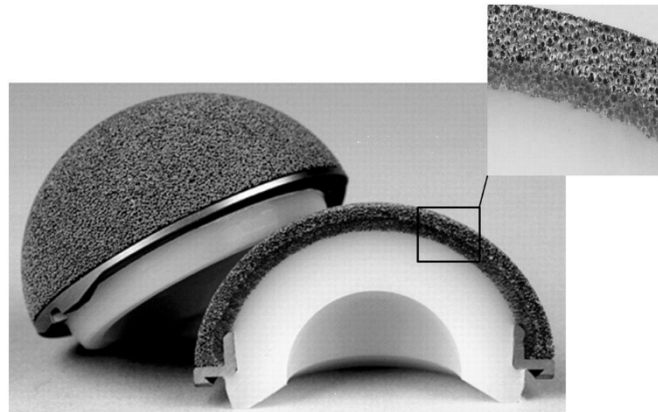


Figura 4.14 Componente acetabolare monoblocco non cementata TM. Sulla destra è presente un ingrandimento della sezione trasversale in cui si può osservare la presenza del UHMWPE fino ad una profondità di 2 mm.

Invece, la coppa acetabolare TI è costituita sempre da una parte interna di UHMWPE compressa in un guscio ellissoidale in lega Ti6Al4V. La superficie di rivestimento è composta da tre strati di particelle di Ti puro con diametro compreso tra 200-300 μm , con un livello di porosità del 30%-50% (Figura 4.15).



Figura 4.15 Componente acetabolare monoblocco non cementata Ti di forma ellissoidale in cui è visibile la struttura interna [71]

L'efficacia degli impianti, valutata tramite l'indice HHS²⁹ (Harris Hip Score), risulta migliorata a distanza di tempo dopo l'impianto e i valori di tale indice risultano pressoché simili. Inoltre, non si è notata una differenza significativa nell'angolo di abduzione³⁰ della coppa acetabolare

²⁹ L'Harris Hip Score è uno strumento di misura multi-disabilità composta da un questionario e da un esame clinico specifico che ha l'obiettivo di valutare l'attività della vita quotidiana (ADL) e la funzione in soggetti con patologia d'anca.

³⁰ Angolo formato tra l'intersezione della linea orizzontale e della linea passante per l'asse maggiore della componente acetabolare.

nei due impianti a distanza di tempo, indicando che non c'è stata nessuna migrazione dello specifico dispositivo protesico (Figura 4.16).

	Preoperative	Two Months Postoperatively	Latest Follow-Up	P
HHS				
TM group	47 ± 9	86 ± 6	95 ± 4	<0.001
Control group	48 ± 9	87 ± 7	92 ± 6	<0.001
Cup abduction angle				
TM group	-	46.7 ± 5.6°	46.8 ± 5.7°	0.729
Control group	-	46.3 ± 6.3°	46.3 ± 6.1°	0.675

Figura 4.16 Punteggio HHS e angolo di abduzione della coppa acetabolare nei due impianti a distanza di tempo.

Nell'ultimo follow up effettuato, l'analisi radiologica ha evidenziato linee radiotrasparenti, ossia zone in cui manca la presenza di osso, in 2 coppe acetabolari TM (4%) e in 13 coppe acetabolari TI (33%). In entrambe le strutture sono stati osservati detriti di UHMWPE a distanza di tempo e tale presenza può risultare un fattore limitante a lungo termine per l'integrità e per la funzionalità anatomica della protesi stessa. Inoltre, il design della coppa acetabolare ha nettamente ridotto l'insorgere di fenomeni di osteolisi vista l'assenza di fori, per eventuali viti di fissaggio, che potrebbero costituire sorgenti di detriti per via dell'usura.

Questo studio rafforza i risultati dei precedenti, confermando l'assenza di fenomeni di mobilizzazione asettica anche dopo 10 anni, l'ottima osteointegrazione e sopravvivenza (100% dopo 12 anni).

Per studiare l'emocompatibilità, sono stati analizzati differenti film sottili per il rivestimento di dispositivi in contatto con il sangue come gli stent [72]. Una volta fabbricati i film di tantalio, ossido di tantalio, acciaio inossidabile 316L, e titanio commercialmente puro (CP-Ti), sono stati esaminati, in vitro, in colture di cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC) per valutare morfologia e accumulo delle cellule endoteliali. Nella Figura 4.17 è possibile osservare la morfologia e la crescita cellulare nei diversi film citati.

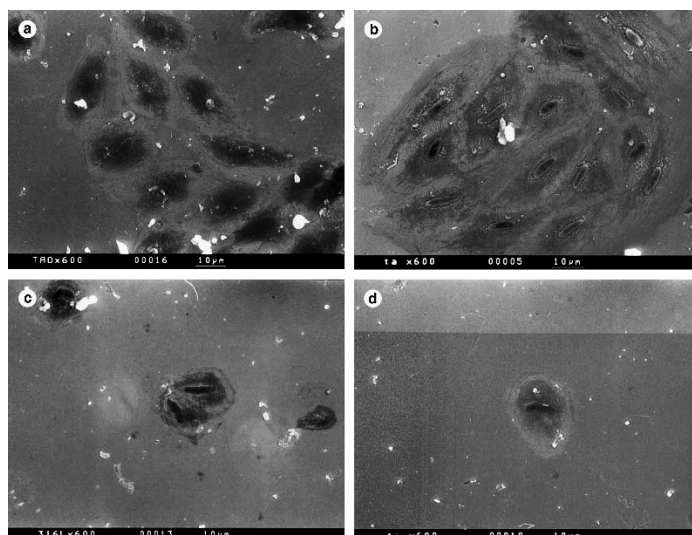


Figura 4.17 Immagini SEM relative alla morfologia dell'adesione delle cellule endoteliali nei diversi layer: a) ossido di Ta, b) Ta, c) 316L, CP-Ti.

Dopo 24 ore, si nota un comportamento biologico differente delle HUVEC sulle varie superfici. In particolare, le HUVEC adese ai film di Ta e ossido di Ta formano un unico strato ben coeso e mantengono la loro tipica forma a “ciottolo” allungata (Figura 4.17a-b). Invece, nelle altre due superfici, le HUVEC raramente coprono l'intera superficie formando un unico strato compatto e la loro forma risulta più tondeggiante (Figura 4.17c-d). Dato che è presente una maggiore densità cellulare nei primi due film, questo indica che le cellule endoteliali sono significativamente più predisposte ad aderire a tali layer. Quindi si può affermare che i rivestimenti superficiali di Ta e ossido di Ta, rispetto agli altri due materiali, in dispositivi protesici hanno una buona proprietà di endotelizzazione, favorendo tale processo.

Con l'obiettivo di migliorare le proprietà osteogenetiche del Ti come materiale di innesto per applicazioni odontoiatriche, lo studio [73] ha considerato un impianto protesico in Ti poroso (Unimplanted EPT), un impianto protesico in Ti poroso con un rivestimento di Ta (Ta-implanted EPT) e con un rivestimento di Ca (Ca-implanted EPT). Nella caratterizzazione del comportamento strutturale dei materiali non sono state osservate differenze in relazione al carico di snervamento e al modulo elastico nei tre differenti materiali considerati (Figura 4.18).

EPTs	Yielding stress (MPa)	Young's modulus (MPa)
Unimplanted EPT	7.27 ± 0.31	114.30 ± 5.86
Ca-implanted EPT	7.20 ± 0.26	119.00 ± 2.65
Ta-implanted EPT	7.37 ± 0.57	117.30 ± 11.37

Figura 4.18 Proprietà meccaniche dei tre materiali presi in considerazione in [13].

Per valutare l'influenza dei diversi materiali sulla possibilità di sopravvivenza, proliferazione e differenziazione cellulare delle MG-63³¹ è stato effettuato un esperimento in vitro con una durata di 16 giorni. I risultati dei test in vitro mettono in luce come i materiali Ta-implanted EPT e Ca-implanted EPT siano più efficaci nel promuovere la sopravvivenza degli osteoblasti dopo 16 giorni (Figura 4.19a).

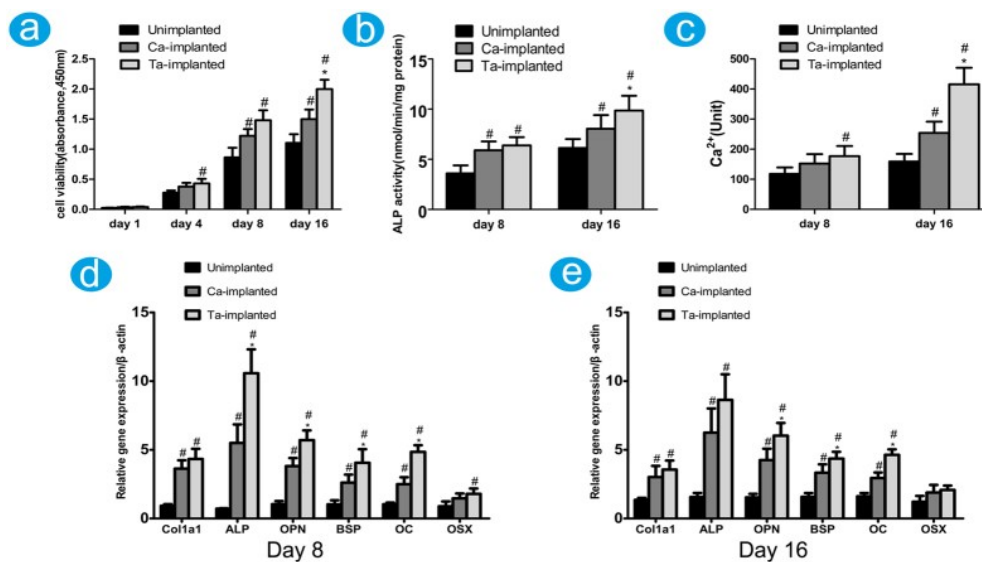


Figura 4.19 Rappresentazione dei parametri osteogenici tramite istogramma: a) sopravvivenza cellulare, b) attività dell'ALP, c) quantità di ioni Ca^{2+} , d-e) espressione dei marcatori osteogenici a distanza di 8 e 16 giorni.

Stessi risultati per l'attività della fosfatasi alcalina (ALP) (Figura 4.19b), per la quantità di ioni Ca^{2+} presente (Figura 4.19c) e per l'espressione dei marcatori osteogenici, collagene di tipo 1 α 1 (Col1- α 1), ALP, OPN, sialoproteina ossea (BSP), osteocalcina (OC) (Figura 4.19d-e). Quindi, sia il Ti con Ta che il Ti con il Ca possono promuovere in modo efficace la differenziazione degli osteoblasti e la mineralizzazione della matrice extracellulare. In particolare, il Ta riesce a garantire una maggiore stabilità a lungo termine.

Nell'analisi in vivo, attraverso l'inserimento di impianti porosi nel femore dei conigli, è stata esaminata la formazione di nuovo osso attorno agli impianti e all'interno dei pori. Dopo 6 e 12 settimane, mediante immagini 3D micro-CT, si è potuto valutare l'osteointegrazione superficiale (Figura 4.20a), confermando il miglior risultato dato dal Ta.

³¹ Consistono in cellule di osteosarcoma e vengono utilizzate per lo studio del differenziamento osteoblastico.

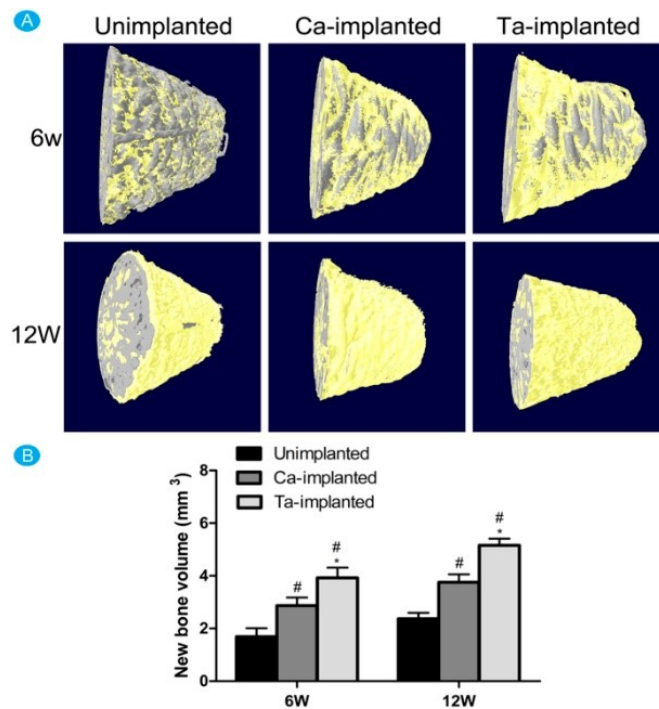


Figura 4.20 A) Rappresentazione 3D della formazione di nuovo osso attorno ai vari impianti e B) volume di nuovo osso formatosi attorno ai vari impianti a distanza di tempo (6 e 12 settimane).

Specificatamente il colore grigio rappresenta l'impianto mentre il colore giallo rappresenta l'osso nuovo formatosi attorno all'impianto. Il nuovo volume osseo cresciuto nei vari impianti (Figura 4.20b) riporta i seguenti risultati: a 6 settimane 2.87 mm^3 e a 12 settimane 3.76 mm^3 per gli impianti con Ca, mentre 3.92 mm^3 e 5.16 mm^3 per gli impianti con Ta. Quindi il Ta, ancora una volta, si conferma un ottimo candidato per indurre e rafforzare la fissazione tra impianto e tessuto osseo sia in applicazioni ortopediche che odontoiatriche.

In conclusione, sebbene il Ti abbia una buona biocompatibilità, la sua abilità osteoinduttiva rimane limitata. Le modifiche superficiali, come nell'ultimo studio, permettono di migliorare le proprietà biologiche degli impianti porosi in Ti. L'utilizzo del Ta come rivestimento superficiale di dispositivi protesici può risultare un'ottima soluzione al costo elevato di fabbricazione di scaffold in Ta trabecolare e alla più difficile reperibilità del Ta rispetto al Ti.

Conclusioni

L'utilizzo di biomateriali metallici in applicazioni ortopediche ed odontoiatriche ha riscosso sempre più attenzione con il progresso tecnologico. Prendendo in considerazione materiali metallici non convenzionali e tecniche di fabbricazione innovative, sono emerse nuove alternative più idonee ed efficaci rispetto ai materiali già in uso per la produzione di impianti protesici.

Dalla fine degli anni '90, il tantalio trabecolare (PTTM) iniziò ad essere utilizzato come alternativa al titanio, grazie agli esiti favorevoli ottenuti da molteplici test in vitro e in vivo. Il PTTM ha il grande vantaggio di essere un materiale molto resistente al fenomeno della corrosione: caratteristica fondamentale per la corretta funzionalità del dispositivo protesico all'interno del corpo umano. Oltre a questa fondamentale proprietà, il PTTM ha proprietà meccaniche idonee all'utilizzo in intimo contatto con il tessuto osseo: modulo elastico molto simile a quello dell'osso trabecolare, elevata porosità e un alto coefficiente di frizione. Tutte queste caratteristiche permettono a tale materiale di garantire adeguate osteointegrazione ed osteoconduttività. Mediante l'utilizzo di differenti tecniche di fabbricazione, si possono variare queste proprietà a seconda dell'esigenza e dello scopo prefissato. In particolare, tramite la tecnica CVD, utilizzata da più di 20 anni, si riescono a fabbricare scaffold per applicazioni ortopediche con ottime prestazioni cliniche: eccellente osteointegrazione e crescita ossea, stabilità a lungo termine e lunga durata del dispositivo. Con il metodo innovativo di lavorazione AM, invece, si riescono ad ottenere scaffold con strutture porose altamente controllate in modo da personalizzare la struttura dell'impianto rispetto alle caratteristiche di ogni paziente (customizzazione). Tale tecnica promettente potrebbe così garantire migliori risultati clinici nella riparazione del tessuto osseo. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza clinica di scaffold prodotti con questa tecnica deve ancora essere analizzata nel lungo termine.

Confrontando il PTTM con il titanio, è emerso come il PTTM dimostri una più grande potenzialità in termini di osteointegrazione e crescita ossea, e quindi riesca a garantire una migliore stabilità e funzionalità già a pochi giorni dall'intervento chirurgico. Nonostante questi risultati, viene tuttora preferito il titanio per la sua maggiore reperibilità, per il suo minor costo e per l'elevata presenza di studi scientifici che ne attestano la buona funzionalità.

Per quanto riguarda il PTTM, risulta necessario trovare delle soluzioni migliori per abbassare i costi di produzione dei dispositivi protesici ed effettuare studi clinici in vivo per esaminare la sua efficacia anche a lungo termine. Attualmente il PTTM viene spesso utilizzato come

materiale di rivestimento superficiale per scaffold ed altri componenti protesici, garantendo un miglioramento delle prestazioni del componente considerato.

In conclusione, il PTTM risulta un biomateriale dalle proprietà molto promettenti in relazione ad osteointegrazione, osteoconduzione e resistenza alla corrosione per applicazioni in ambito ortopedico ed odontoiatrico. Tuttavia, l'utilizzo di questo biomateriale è ancora limitato e poche sono le sue applicazioni per la produzione di componenti protesiche. Studi futuri potranno evidenziare e probabilmente confermare la potenzialità del PTTM anche a lungo termine, definendo un'importante svolta nella progettazione di dispositivi protesici che sono in intimo contatto con tessuto osseo e sangue.

Bibliografia

- [1] X. Wang, B. Ning e X. Pei, «Tantalum and its derivatives in orthopedic and dental implants: Osteogenesis and antibacterial properties,» *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 208, 2021.
- [2] N. George e A. B. Nair, «Porous tantalum: A new biomaterial in orthopedic surgery,» in *Fundamental Biomaterials: Metals*, Woodhead Publishing, 2018, p. 245.
- [3] C. Di Bello e A. Bagno, *Biomateriali: dalla scienza dei materiali alle applicazioni cliniche*, Seconda edizione a cura di, Pàtron Editore, 2016, pp. 207, 221.
- [4] Y. L. Zhou, M. Niinomi, T. Akahori, H. Fukui e H. Toda, «Corrosion resistance and biocompatibility of Ti–Ta alloys for biomedical applications,» *Materials Science and Engineering A*, vol. 398, n. 1-2, pp. 28-36, 2005.
- [5] A. Robin e J. L. Rosa, «Corrosion behavior of niobium, tantalum and their alloys in hot hydrochloric and phosphoric acid solutions,» *International Journal of Refractory Metals & Hard Materials*, vol. 18, n. 1, pp. 13-21, 2000.
- [6] A. Robin, «Corrosion behaviour of tantalum in sodium hydroxide solutions,» *Journal of Applied Electrochemistry*, vol. 33, pp. 37-42, 2003.
- [7] Y. Zhang, Y. Zheng, Y. Li, L. Wang, Y. Bai, Q. Zhao, X. Xiong, Y. Cheng, Z. Tang, Y. Deng e S. Wei, «Tantalum Nitride-Decorated Titanium with Enhanced Resistance to Microbiologically Induced Corrosion and Mechanical Property for Dental Application,» *Plos One*, vol. 10, 2015.
- [8] E. a. m. s. o. t. a. i. o. f. f. b. a. i. e. surgery, «Silva, R. A.,» *Journal of material science: Materials in medicine*, vol. 13, pp. 495-500, 2002.
- [9] G. Mani, D. Porter, K. Grove, S. Collins, A. Ornberg e R. Shulfer, *A comprehensive review of biological and materials properties of Tantalum and its alloys*, 2022.
- [10] F. G. Shellock e V. J. Shellock, *Metallic stents: evaluation of MR Imaging safety*, 1999.
- [11] J. Hug, E. Nagel, A. Bornstedt, B. Schnackenburg, H. Oswald e E. Fleck, «Coronary Arterial Stents: Safety and Artifacts during MR Imaging,» *Radiology*, vol. 216, pp. 781-787, 2000.
- [12] M. M. Gentleman e E. Gentleman, «The role of surface free energy in osteoblast–biomaterial interactions,» *International Materials Reviews*, vol. 59, pp. 417-429, 2014.

- [13] R. Nashed, W. M. I. Hassan, Y. Ismail e N. K. Allam, «Unravelling the interplay of crystal structure and electronic band structure of tantalum oxide (Ta₂O₅),» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 15, p. 1352, 2012.
- [14] J. Chen, Y. Leng, X. Tian, L. Wang, N. Huang, P. Chu e P. Yang, «Antithrombogenic investigation of surface energy and optical bandgap and hemocompatibility mechanism of Ti(Ta+5)O₂ thin films,» *Biomaterials*, vol. 23, pp. 2545-2552, 2002.
- [15] B. R. Levine, S. Sporera, R. A. Poggie, C. J. Della Vallea e J. J. Jacobs, «Experimental and clinical performance of porous tantalum in orthopedic surgery,» *Biomaterials*, vol. 27, p. 4671–4681, 2006.
- [16] H. Gao, J. Yang, X. Jin, X. Qu, F. Zhang, D. Zhang, H. Chen, H. Wei, S. Zhang, W. Jia, B. Yue e X. Li, «Porous tantalum scaffolds: Fabrication, structure, properties, and orthopedic applications,» *Materials and Design*, vol. 210, 2021.
- [17] L. D. Zardiackas, D. E. Parsell, L. D. Dillon, D. W. Mitchell, L. A. Nunnery e R. Poggie, «Structure, Metallurgy, and Mechanical Properties of a Porous Tantalum Foam,» *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 58, pp. 180-187, 2002.
- [18] W. J. Van Der Giessen, P. W. Serruys, H. M. Van Beusekom, L. J. Van Woerkens, H. Van Loon, L. K. Soei, B. H. Strauss, K. J. Beatt e P. D. Verdouw, «Coronary Stenting With a New, Radiopaque, Balloon-Expandable Endoprosthesis in Pigs,» *Circulation*, vol. 83, p. 1788–1798, 1991.
- [19] W. J. Van Der Giessen, P. W. Serruys, L. J. Van Woerkens, K. J. Beatt, W. J. Visser, J. F. Jongkind, R. H. Van Bremen, E. Ridderhof, H. Van Loon, L. K. Soei, H. M. Van Beusekom e P. D. Verdouw, «Arterial stenting with self-expandable and balloon-expandable endoprostheses,» *International Journal of Cardiac Imaging*, vol. 5, pp. 163-171, 1990.
- [20] H. Qian, T. Lei, Z. Ye, Y. Hu e P. Lei, «From the Performance to the Essence: The Biological Mechanisms of How Tantalum Contributes to Osteogenesis,» *BioMed Research International*, vol. 2020, 2020.
- [21] L.-Y. Shi, A. Wang, F.-Z. Zang, J.-X. Wang, X.-W. Pana e H.-J. Chen, «Tantalum-coated pedicle screws enhance implant integration,» *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 160, pp. 22-32, 2017.

- [22] D. M. Findlay, K. Welldon, G. J. Atkins, D. W. Howie, A. C. Zannettino e D. Bobyn, «The proliferation and phenotypic expression of human osteoblasts on tantalum metal,» *Biomaterials*, vol. 25, p. 2215–2227, 2004.
- [23] S. Bencharit, W. Byrd, A. S., B. Hosseini, A. Leong, G. Reside, T. Morelli e S. Offenbacher, «Development and Applications of Porous Tantalum Trabecular Metal-Enhanced Titanium Dental Implants,» *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, vol. 16, pp. 817-826, 2014.
- [24] «Deposizione chimica da vapore,» Wikipedia. [Online].
- [25] P. Martin, *Handbook of Deposition technology for films and coatings*, 2009.
- [26] Z. Ma, H. Xie, B. Wang, X. Wei e D. Zhao, «A novel Tantalum coating on porous SiC used for bone filling material,» *Materials Letters*, vol. 179, pp. 166-169, 2016.
- [27] Wikipedia, «Metallurgia delle polveri,» Wikipedia. [Online].
- [28] Y. Zhou e Y. Zhu, «Three-dimensional Ta foams produced by replication of NaCl space-holders,» *Materials Letters*, vol. 99, pp. 8-10, 2013.
- [29] V. Sukumar, B. R. Golla, M. A. Shaik, A. Yadav, S. C. D. Taraka e S. Khaple, «Modeling and Characterization of Porous Tantalum Scaffolds,» *Metallurgy Materials Engineering*, vol. 72, n. 4, pp. 935-949, 2019.
- [30] E. Rupérez, J. Manero, K. Riccardi, Y. Li, C. Aparicio e F. Gil, «Development of tantalum scaffold for orthopedic applications produced by space-holder method,» *Materials & Design*, vol. 83, pp. 112-119, 2015.
- [31] ASTM, «Standard terminology for additive manufacturing technologies,» ASTM, 2010. [Online].
- [32] J. Scott, N. Gupta, C. Weber, S. Newsome, T. Wohlers e T. Caffrey, «Additive Manufacturing: Status and Opportunities,» *Science and Technology Policy Institute*, 2012.
- [33] H. Bikas, P. Stavropoulos e G. Chryssolouris, «Additive manufacturing methods and modelling approaches: a critical review,» *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, vol. 83, pp. 389-405, 2016.
- [34] S. H. Huang, P. Liu, A. Mokusdar e L. Hou, «Additive manufacturing and its societal impact: a literature review,» *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, vol. 67, pp. 1191-1203, 2013.

- [35] Z. Wang, C. Wang, C. Li, Y. Qin, L. Zhong, B. Chen, Z. Li, H. Liu e F. Chang, «Analysis of factors influencing bone ingrowth into three-dimensional printed porous metal scaffolds: A review,» *Journal of Alloys and Compounds*, vol. 717, pp. 271-285, 2017.
- [36] F. Azam, A. M. A. Rani, K. Altaf, T. Rao e A. Zaharin, «An In-Depth Review on Direct Additive Manufacturing of Metals,» *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 328, 2018.
- [37] Ó. L. Rodríguez-Montañoa, C. J. Cortés-Rodríguez, A. E. Uva, M. Fiorentino, M. Gattullo, G. Monno e A. Boccaccio, «Comparison of the mechanobiological performance of bone tissue scaffolds based on different unit cell geometries,» *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 83, pp. 28-45, 2018.
- [38] G. Ryan, A. Pandit e D. P. Apatsidis, «Fabrication methods of porous metals for use in orthopaedic applications,» *Biomaterials*, vol. 27, n. 13, pp. 2651-2670, 2006.
- [39] G. Huang, S.-T. Pan e J.-X. Qiu, «The Clinical Application of Porous Tantalum and Its New Development for Bone Tissue Engineering,» *Materials*, vol. 14, n. 10, p. 2647, 2021.
- [40] Z. Liu, W. Guo, Z. Li, L. Cheng, Q. Zhang, D. Yue, Z. Shi, B. Wang, W. Sun e N. Zhang, «Porous tantalum rods for treating osteonecrosis of the femoral head,» *Genetics and Molecular Research*, vol. 13, n. 4, pp. 8342-8352, 2014.
- [41] W.-g. Liu, S.-j. Wang, Q.-f. Yin, S.-h. Liu e Y.-j. Guan, «Biom echanical supporting e ct of tantalum rods for the fem oral head with variou sized lesions : a finite--elem ent analysis,» *Chinese Medical Journal*, vol. 125, n. 22, pp. 4061-4065, 2012.
- [42] F. A. Khan, P. S. Rose, M. Yanagisawa, D. G. Lewallen e F. H. Sim, «Porous Tantalum Reconstruction for Destructive Nonprimary Periacetabular Tumors,» *Surgical technique: Clinical and Orthopaedics Related Research*, vol. 470, pp. 594-601, 2012.
- [43] G. A. Macheras, P. Papagelopoulos, K. Kateros, A. Kostakos, D. Baltas e T. Karachalios, «Radiological evaluation of the metal-bone interface of a porous tantalum monoblock acetabular component,» *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 88, n. 3, 2006.
- [44] T. C. Moen, R. Ghate, N. Salaz, J. Ghodasra e D. Stulberg, «A Monoblock Porous Tantalum Acetabular Cup Has No Osteolysis on CT at 10 Years,» *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 469, pp. 382-386, 2011.

- [45] G. A. Macheras, P. Lepetsos, A. O. Leonidou, P. P. Anastasopoulos, S. P. Galanakis e L. A. Poultsides, «Survivorship of a Porous Tantalum Monoblock Acetabular Component in Primary Hip Arthroplasty With a Mean Follow-Up of 18 Years,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 32, n. 12, pp. 3680-3684, 2017.
- [46] B. Komarasamy, R. Vadivelu, A. Bruce, C. Kershaw e J. Davison, «Clinical and radiological outcome following total hip arthroplasty with an uncemented trabecular metal monoblock acetabular cup,» *Acta Orthopaedica Belgica*, vol. 72, n. 3, pp. 320-325, 2006.
- [47] N. O. Noiseux, W. J. Long, T. M. Mabry, A. D. Hanssen e D. G. Lewallen, «Uncemented Porous Tantalum Acetabular Components: Early Follow-Up and Failures in 613 Primary Total Hip Arthroplasties,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 29, n. 3, pp. 617-620, 2014.
- [48] P. S. Issack, «Use of Porous Tantalum for Acetabular Reconstruction in Revision Hip Arthroplasty,» *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 95, n. 21, pp. 1981-1987, 2013.
- [49] A. S. Unger e J. P. Duggan, «Midterm Results of a Porous Tantalum Monoblock Tibia Component,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 26, n. 6, pp. 855-860, 2011.
- [50] M. Fernandez-Fairen, D. Hernandez-Vaquero, A. Murcia e R. Llopis, «Trabecular Metal in Total Knee Arthroplasty Associated with Higher Knee Scores: A Randomized Controlled Trial,» *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 471, pp. 3543-3553, 2013.
- [51] B. Hu, Y. Chen, H. Zhu, H. Wu e S. Yan, «Cementless Porous Tantalum Monoblock Tibia vs Cemented Modular Tibia in Primary Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 32, n. 2, pp. 666-674, 2017.
- [52] I. De Martino, R. D'Apolito, P. K. Sculco, L. A. Poultsides e G. Gasparini, «Total Knee Arthroplasty Using Cementless Porous Tantalum Monoblock Tibial Component: A Minimum 10-Year Follow-Up,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 31, n. 10, pp. 2193-2198, 2016.
- [53] A. F. Kamath, D. G. Lewallen e A. D. Hanssen, «Porous Tantalum Metaphyseal Cones for Severe Tibial Bone Loss in Revision Knee Arthroplasty,» *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 97, n. 3, pp. 216-223, 2015.
- [54] A. O. G. C. L. N. J. P. G. P. A. L. e. G.-C. L. A. F. Kamath, «Porous Tantalum Patellar Components in Revision Total Knee Arthroplasty: Minimum 5 Year Follow-Up,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 27, n. 1, pp. 82-87, 2012.

- [55] F. Papacci, L. Rigante, E. Fernandez, M. Meglio e N. Montano, «Anterior cervical discectomy and interbody fusion with porous tantalum implant. Results in a series with long-term follow-up,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 33, pp. 159-162, 2016.
- [56] J. Lebhar, P. Kriegel, P. Chatellier, Y. Breton, M. Ropars e D. Hutten, «Tantalum implants for posterior lumbar interbody fusion: A safe method at medium-term follow-up?,» *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, vol. 106, n. 2, pp. 269-274, 2020.
- [57] F. Li e C. Jiang, «Trabecular metal™ shoulder prosthesis in the treatment of complex proximal humeral fractures,» *International Orthopaedics*, vol. 37, pp. 2259-2264, 2013.
- [58] H. Sasanuma, Y. Iijima, T. Saito, Y. Kanaya, Y. Yano, T. Fukushima, S. Nakama e K. Takeshita, «Clinical results of reverse shoulder arthroplasty for comminuted proximal humerus fractures in elderly patients: a comparison between nonporous stems versus trabecular metal stems,» *JSES International*, vol. 4, n. 4, pp. 952-958, 2020.
- [59] G. Merolla, P. Chin, T. Sasyniuk, P. Paladini e G. Porcellini, *The Bone & Joint Journal*, vol. 98, n. 1, 2016.
- [60] H. Tiusanen, S. Kormi, I. Kohonen e M. Saltychev, «Results of Trabecular-Metal Total Ankle Arthroplasties With Transfibular Approach,» *Foot & Ankle International*, vol. 41, n. 4, pp. 411-418, 2019.
- [61] M. Schlee, W. P. van der Schoor e A. R. M. van der Schoor, «Immediate Loading of Trabecular Metal-Enhanced Titanium Dental Implants: Interim Results from an International Proof-of-Principle Study,» *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, vol. 17, n. S1, pp. e308-e320, 2015.
- [62] A. R. Edelmann, D. Patel, R. K. Allen, C. J. Gibson, A. M. Best e S. Best, «Retrospective analysis of porous tantalum trabecular metaleenhanced titanium dental implants,» *The Journal of Prosthetic Dentistry*, vol. 121, n. 3, pp. 404-410, 2019.
- [63] Y. Guo, K. Xie, W. Jiang, L. Wang, G. Li, S. Zhao, W. Wu e Y. Hao, «In Vitro and in Vivo Study of 3D-Printed Porous Tantalum Scaffolds for Repairing Bone Defects,» *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 5, n. 2, pp. 1123-1133, 2018.
- [64] G. Huang, S.-T. Pan e J.-X. Qiu, «The osteogenic effects of porous Tantalum and Titanium alloy scaffolds with different unit cell structure,» *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 210, p. 112229, 2022.

- [65] H. Wang, K. Su, L. Su, P. Liang, P. Ji e C. Wang, «Comparison of 3D-printed porous tantalum and titanium scaffolds on osteointegration and osteogenesis,» *Materials Science and Engineering: C*, vol. 104, p. 109908, 2019.
- [66] V. K. Balla, S. Bodhak, S. Bose e A. Bandyopadhyay, «Porous tantalum structures for bone implants: Fabrication, mechanical and in vitro biological properties,» *Acta Biomaterialia*, vol. 6, n. 8, pp. 3349-3359, 2010.
- [67] G. Motomura, N. Mashima, H. Imai, A. Sudo, M. Hasegawa, H. Yamada, M. Morita, N. Mitsugi, R. Nakanishi e Y. Nakashima, «Effects of porous tantalum on periprosthetic bone remodeling around metaphyseal filling femoral stem: a multicenter, prospective, randomized controlled study,» *Scientific Reports*, vol. 12, n. 914, 2022.
- [68] M. M. I. C. M. T. G. B. M. e. M. R. S. D. S. Peitgen, «Cumulative Long-Term Incidence of Postoperative Periprosthetic Femoral Fractures Using an Uncemented Tapered Titanium Hip Stem: 26- to 32-Year Results,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 34, n. 1, pp. 77-81, 2019.
- [69] S. M. Jafari, B. Bender, C. Coyle, J. Parvizi, P. F. Sharkey e W. J. Hozack, «Do Tantalum and Titanium Cups Show Similar Results in Revision Hip Arthroplasty?,» *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 468, pp. 459-465, 2010.
- [70] J. Wegrzyn, K. R. Kaufman, A. D. Hanssen e D. G. Lewallen, «Performance of Porous Tantalum vs. Titanium Cup in Total Hip Arthroplasty: Randomized Trial with Minimum 10-Year Follow-Up,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 30, n. 6, pp. 1008-1013, 2015.
- [71] D. J. Mayman, J. A. Anderson, E. P. Su e T. P. Sculco, «Wear Data and Clinical Results for a Compression Molded Monoblock Elliptical Acetabular Component: 5- to 9-Year Data,» *The Journal of Arthroplasty*, vol. 22, n. 6, pp. 130-133, 2007.
- [72] Y. Leng, J. Chen, P. Yang, H. Sun, J. Wang e N. Huang, «The biocompatibility of the tantalum and tantalum oxide films synthesized by pulse metal vacuum arc source deposition,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 242, n. 1-2, pp. 30-32, 2006.
- [73] Q. Wang, Y. Qiao, M. Cheng, G. Jiang, G. He, Y. Chen, X. Zhang e X. Liu, «Tantalum implanted entangled porous titanium promotes surface osseointegration and bone ingrowth,» *Scientific Reports*, vol. 6, n. 26248, 2016.

