

Alberto Cigada  
Riccardo Pietrabissa  
Maria Cristina Tanzi

## Biomateriali

### Biomaterials

The term biomaterial indicates natural and modified natural materials but also metals, ceramics, glasses, synthetic polymers and composites "intended to interface with biological systems to evaluate, treat, augment or replace any tissue, organ or function of the body".

Biomaterials are designed to be in contact with the body and must therefore satisfy specific requirements: they have to be non-toxic, biocompatible, show both suitable biomechanical properties and physical structure for their final application. In several cases the biomaterials or the derivative medical devices have to stay and function appropriately in the body for the patient lifetime but sometimes the tissues have sufficient healing capacity and need only a temporary support to allow or enhance tissue regeneration process. This is the challenge of tissue engineering, focused on the restoration of complex human tissue functions adopting a construct composed of a suitable bioabsorbable or biodegradable three-dimensional scaffold see-

ded with cells that, once in vivo, will induce the host body to heal itself. The Polytechnic of Milan has actually deeply focused in both biomaterial and tissue engineering field research. In particular, thanks to a recent agreement towards the involved Department, respectively the Department of Chemistry, Materials and Chemical engineering "Giulio Natta", Department of Bioengineering and Department of Structural engineering, a novel coordinated network of laboratories has been defined where all the required facilities and expertises for biomaterials synthesis, characterisation and biological evaluation are available. The prime activity of the Laboratory of Biological Structure Mechanics (Labs) is the ▶

### Introduzione

Nella Consensus Conference di Chester del 1991 i biomateriali sono stati definiti come "*Materiali per i quali si prevede una interfaccia con i sistemi biologici al fine di valutare, trattare, migliorare o sostituire qualsiasi tessuto, organo o funzione del corpo umano*". È evidente che tale definizione identifica i biomateriali non in relazione alle loro proprietà, ma alle finalità d'uso. Il polietilene non è un biomateriale quando viene impiegato nella fabbricazione di un contenitore alimentare, è un biomateriale quando costituisce la coppa acetabolare di una protesi d'anca.

Può essere utile notare che l'unica proprietà che è trasversalmente fondamentale per un biomateriale è la biocompatibilità, definita da Ratner come "... la capacità di un materiale di determinare una reazione favorevole del tessuto ospite in una specifica applicazione".

Il giudizio su quale possa essere definita come reazione favorevole dell'organismo è molto dipendente dall'applicazione: in alcuni casi è considerato favorevole l'essere inerte, in altri promuovere reazioni. Si consideri a questo riguardo che i tessuti biologici sono tutti caratterizzati dalla capacità di reagire sia al contatto con il "non sé" (specie chimiche o biologiche di altra natura rispetto all'organismo proprio), sia alle condizioni meccaniche al contorno. Il tipo di reazione può andare dalla produzione di nuovo tessuto che incapsula e isola il non sé, al tentativo di degradare il non sé per eliminarlo, alla modifica delle proprietà del tessuto ad esempio mediante variazione di rapporto tra i costituenti o variazione delle dimensioni e della forma. Questa capacità di reazione è il principale ostacolo all'applicazione dei biomateriali perché è generalmente poco prevedibile con la necessaria precisione.

Per quanto riguarda le altre proprietà dei biomateriali vi è una sostanziale dipendenza dalla funzione del dispositivo impiantabile. Si usano metalli principalmente nel settore ortopedico e odontoiatrico perché generalmente sono richieste elevate proprietà meccaniche, si usano polimeri quando è richiesta una spiccata lavorabilità associata ad una ampia variabilità di proprietà meccaniche, si usano materiali ceramici per applicazioni particolari. Non si trascuri inoltre l'uso di materiali compositi e di materiali di origine biologica, questi ultimi opportunamente trattati per eliminare la componente cellulare.

L'applicazione clinica dei biomateriali deriva dalla

capacità industriale di produrre dispositivi medici. In tal senso i paesi a maggior sviluppo tecnologico, con specifico riferimento ai settori basati sulla tecnologia dei materiali, sono quelli che hanno maggiormente contribuito allo sviluppo scientifico e industriale del settore dei biomateriali. Fra questi accanto agli USA, ai paesi dell'Unione Europea e al Giappone, alcune economie emergenti, come quelle di Taiwan e della Corea del Sud, stanno rapidamente prendendo posizione in questo mercato. Più nello specifico, nel 1998 il mercato dei biomateriali per le applicazioni ortopediche era stimato intorno agli 8 miliardi di euro, con un tasso di crescita del 5-7 % (le protesi dell'anca rappresentano circa il 30%); il mercato dei presidi per la cura delle ferite era valutato oltre i 10 miliardi di euro all'anno, di cui il 40% riguardava i trattamenti in fase acuta; le applicazioni cardiovascolari equivalevano a circa 3 miliardi di euro; infine, il mercato della riparazione tessutale, escluse le applicazioni ortopediche e cardiovascolari, era stimato intorno ai 4 miliardi di euro.

Tutto ciò porta a valutare il mercato mondiale dei biomateriali a circa 25 miliardi di euro, con un tasso di crescita previsto del 12% annuo. Quasi un terzo di questo mercato mondiale, circa 7 miliardi di euro, è situato in Europa, contro circa 10 miliardi di euro del mercato statunitense. Tale mercato può essere confrontato con quello complessivo dei dispositivi medici (sia diagnostici sia terapeutici) valutato in circa 150 miliardi di euro.

Accanto a situazioni più consolidate si stanno negli ultimi anni sviluppando nuovi settori. Un settore di ricerca innovativo nel campo dei biomateriali è quello rivolto alla ingegneria dei tessuti biologici. Si tratta di una disciplina che ha come obiettivo quello di ricostruire i tessuti biologici coltivando le cellule del paziente su supporti artificiali chiamati *scaffold*. Gli scaffold sono costituiti da biomateriali che devono consentire la proliferazione cellulare sia *in vitro*, sia *in vivo*. Una volta impiantati gli scaffold possono essere riassorbiti mediante processi metabolici, oppure rimanere in loco e continuare a fornire un supporto meccanico. Queste possibilità aprono nuovi scenari per la sostituzione di tessuti biologici e costituiscono le fondamenta della medicina rigenerativa.

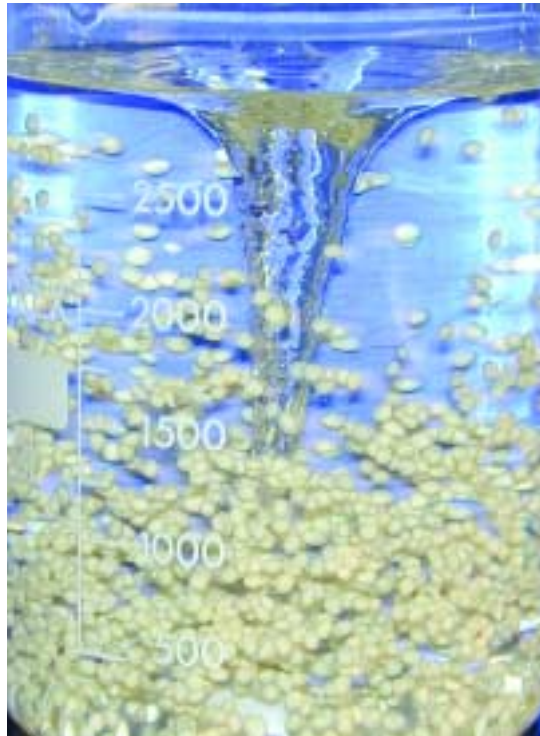
La scienza dei biomateriali è comunque una scienza "giovane" che si è strutturata solo recentemente e non può ancora essere definita come matura.

Su questa strada si è messo anche il Politecnico di

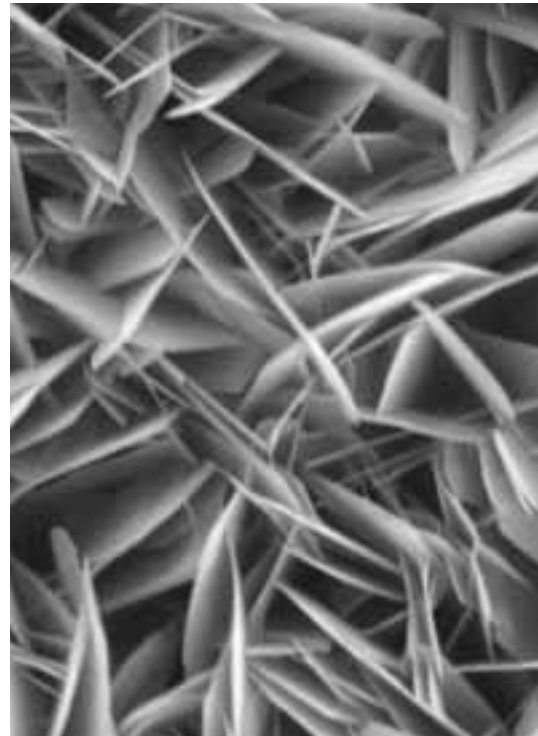
1. Misura della proprietà meccaniche di un modello di femore umano in composito polimerico



2. Una fase della sintesi di un nuovo materiale polimerico



3. Superficie biomimetica di titanio completamente rivestita di fosfati di calcio 4 µm



► mechanical characterisation of both artificial and natural tissues or organs in order to develop predictive models for both materials and derivative medical device optimisation. The Laboratory of Biomaterials (BioMatLab) is involved in the development of biointegrable or bioabsorbable scaffolds with optimised morpho-

logical, structural and surface properties for (but not only) tissue engineering applications. The focus of the Laboratory of Biomaterials and biomimetic engineering (BioTech) is the modifications of biomaterial surface compositional and morphological properties to positively effect cell colonisation and consequently the ►

Milano, dove attività di ricerca nel campo dei biomateriali sono iniziate negli ultimi 25 anni, in particolare presso il Dipartimento di Bioingegneria, il Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta" e il Dipartimento di Ingegneria Strutturale. Nel seguito vengono descritte, senza essere esaustive, le principali strutture esistenti e verranno brevemente descritte, a titolo di esempio alcune attività di ricerca in atto.

#### Strutture di ricerca al Politecnico di Milano

Recentemente i gruppi di ricerca che operano in questo campo al Politecnico hanno deciso di coordinarsi tra loro, offrendo una immagine integrata. Conseguentemente sono stati formalizzati quattro laboratori:

- LaBS: Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche
- BioMatLab: Laboratorio di Biomateriali
- BioTech: Laboratorio di Biomateriali e Tecnologie Biomimetiche
- BioCell: Laboratorio di Biocompatibilità e Colture Cellulari

#### LaBS

Il Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche, opera nello sviluppo di modelli predittivi integrando attività sperimentali, numeriche ed analitiche.

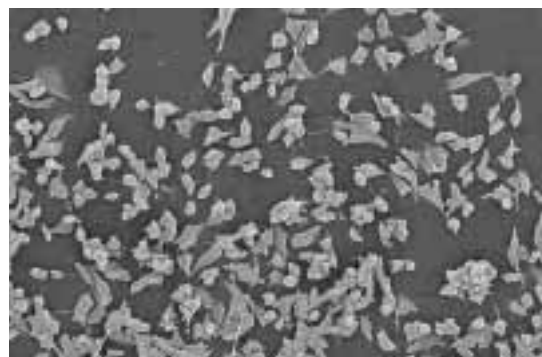
Le attività sperimentali mirano principalmente alla identificazione delle proprietà dei materiali (artificiali o biologici) e dei loro costituenti e alla caratterizzazione di dispositivi biomedicali (e/o loro componenti) in condizioni che siano il più possibile rappresentative delle applicazioni cliniche previste. Per quanto riguarda le attività sperimentali, l'attrezzatura attualmente disponibile presso il LaBS comprende macchine per l'esecuzione di prove e misure

relative al comportamento strutturale di materiali artificiali e biologici (sia duri sia molli) e di componenti protesici, come pure banchi prova per la valutazione delle prestazioni fluidodinamiche di dispositivi biomedicali per il sistema cardiovascolare. Le attrezzature a disposizione consentono anche la riproduzione di *pattern* di carico particolari, per esempio, in grado di simulare il carico ciclico dovuto al cammino su una protesi d'anca.

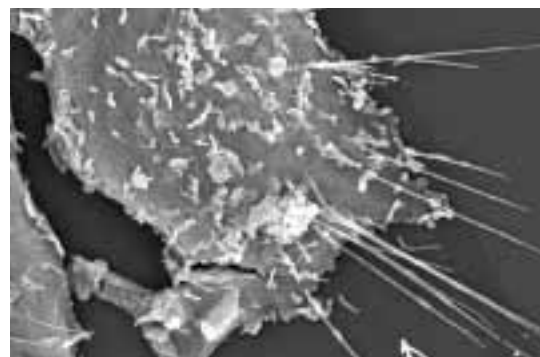
I modelli numerici di interesse comprendono modelli micromeccanici e modelli macroscopici. I primi consentono lo studio delle proprietà dei materiali e dei tessuti biologici ed artificiali e sono caratterizzati da scale dimensionali che possono giungere (in applicazioni a tessuti biologici) alla dimensione della cellula, mentre i secondi descrivono il comportamento di componenti e sistemi protesici e di dispositivi biomedicali, dal punto di vista strutturale o da quello termofluidodinamico o da entrambi. Le due classi di modelli sono fortemente interconnesse, poiché i modelli micromeccanici possono essere visti come unità elementari con le quali costruire sofisticati modelli macroscopici dei componenti artificiali inseriti nell'ambiente biologico cui sono destinati. Lo sviluppo di tali modelli richiede un'adeguata padronanza dei principi fondamentali della meccanica dei solidi, della meccanica dei fluidi e della termodinamica. Per i tessuti biologici, inoltre, è necessaria una forte attenzione alla compatibilità fondata sulla corretta formulazione di leggi di rimodellamento dei tessuti viventi e d'interfaccia tra i tessuti viventi ed i materiali protesici. Ciò richiede di indagare, ancora mediante esperimenti e modelli numerici, i meccanismi di scambio di massa, di forze e di energia tra il materiale/componente artificiale e i tessuti viventi adiacenti.

Lo studio di materiali innovativi (tra i quali sono da

4. Immagini al microscopio elettronico a scansione di osteoblasti primari coltivati per 24 ore sulla superficie di un materiale altamente compatibile  
100 m m



10 m m



annoverare i tessuti, i ceramici, polimeri speciali e compositi) richiede, infine, conoscenze approfondite dei legami costitutivi dei singoli componenti, dei fenomeni di delaminazione e delle tecniche di fabbricazione e di impiego. Sono pertanto indispensabili confronti costanti con la realtà produttiva ed i relativi centri di ricerca, sia industriale sia clinica.

#### BioMatLab

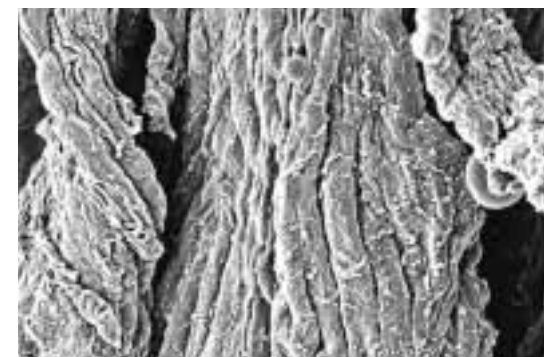
Presso il Laboratorio Biomateriali viene svolta attività di progettazione, sintesi, caratterizzazione e modifica di materiali polimerici per una vasta gamma di applicazioni biomediche, con particolare attenzione agli aspetti applicativi e sperimentali. A questo riguardo, l'attività di ricerca è prevalentemente orientata a proporre soluzioni innovative a specifiche problematiche cliniche e tecnologiche in diversi settori, in particolare quelli dell'implantologia protesica cardiovascolare, ortopedica e dentale, il rilascio controllato di farmaci e, di più recente sviluppo, l'ingegneria dei tessuti, dove la progettazione di supporti (*scaffold*) per la crescita cellulare e la scelta dei biomateriali opportuni sono di fondamentale importanza per il successo della rigenerazione di tessuti biologici *in vitro*.

Le principali linee di ricerca riguardano la sintesi di nuovi materiali polimerici, in particolare elastomeri, espansi e idrogeli, la modifica di superfici e la realizzazione di scaffold biodegradabili o biostabili-biointegrabili per la rigenerazione di osso, cartilagine, nervi, pelle. Obiettivo di queste ricerche non è solo la sintesi di materiali con caratteristiche adeguate alla specifica applicazione, ma anche la messa a punto delle tecnologie di trasformazione e fabbricazione.

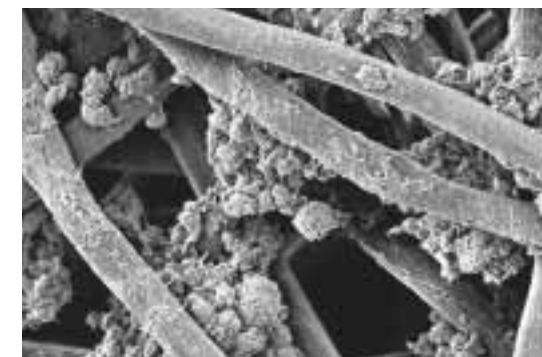
Le strumentazioni di analisi chimico-fisica e meccanica di cui dispone BioMatLab consentono la caratterizzazione dei biomateriali, sia di nuova sintesi che commerciali, in condizioni simulanti quelle fisiologiche, ad esempio per valutarne la stabilità strutturale, e lo studio dei fenomeni degradativi a seguito di lavorazione, sterilizzazione o impianto *in vivo*, nonché la definizione dei criteri e protocolli per la selezione di biomateriali per la costruzione di dispositivi, protesi o componenti impiantabili nel corpo umano.

Una parte consistente dell'attività di ricerca è rivolta anche agli aspetti di funzionalità biologica dei biomateriali, attraverso studi *in vitro* di bio-, emo- e citocompatibilità, anche tramite collaborazioni con

5. Immagini al microscopio elettronico a scansione di cartilagine a) naturale e b) ingegnerizzata con cellule umane su scaffold a fibre di acido ialuronico  
20 m m



50 m m



laboratori biologici e biochimici esterni, e la preparazione di superfici intelligenti in grado di promuovere specifiche risposte cellulari.

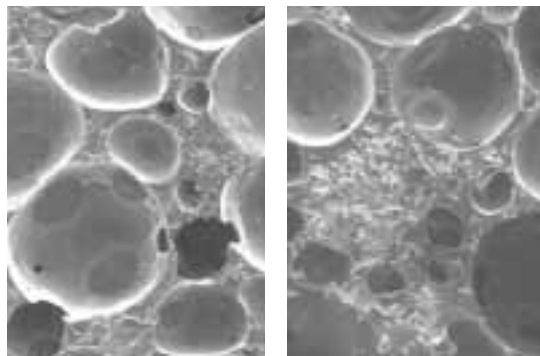
#### BioTech

Il laboratorio di Biomateriali e Tecnologie Biomimetiche opera nell'ambito della progettazione, sperimentazione e sviluppo pre-clinico di dispositivi e di trattamenti dei materiali per applicazioni biomedicali, e in particolare nel campo dell'ortopedia e dell'implantologia orale. Una delle attività principali di BioTech riguarda la modificazione e la funzionalizzazione della superficie del titanio e delle sue leghe finalizzata all'ottenimento dell'osteointegrazione diretta di impianti dentali e ortopedici, e più in generale della ottimizzazione dell'interfaccia tra impianto e tessuti biologici. In questo campo della ricerca BioTech ha realizzato e sta sviluppando una famiglia di trattamenti per l'osteointegrazione, sia di tipo chimico che elettrochimico, dal notevole potenziale applicativo e industriale. Altre importanti linee di ricerca del laboratorio riguardano la caratterizzazione meccanica dei cementi ossei, e lo sviluppo e la sperimentazione di trattamenti di reticolazione del polietilene a ultra

▶ biocompatibilità proprietà della derivativa device. The main aim of the Laboratory of Biocompatibility and Cell culture (BioCell) is to evaluate the biocompatibility of the developed potential biomaterials using suitable *in vitro* models and following the related guidelines proposed in the current European normative. The present article consists in an overview on the Biomaterial and Tissue engineering research activities at the Polytechnic of Milan, focused in particular on the above mentioned structures, their aims, their main activities, their research lines. Also, some of the most significant results reached in the last years will be briefly described, in particular:

the development of novel tissue engineering constructs for soft tissue repair applications; an innovative biomimetic treatment (BioSpark™), to enhance the osteointegration properties of titanium and titanium alloys for orthopaedic and dental implants; the synthesis of a novel emocompatible and anticoagulant polymeric devices; the results reached in development of novel reticulation treatments of ultra high molecular weight polyethylene (UHMWPE) for joint replacement.

6. Immagini al SEM di un composito poliuretano espanso/Tricalciofosfato  
200 m m



alto peso molecolare (Ultra High Molecular Weight Polyethylene, UHMWPE) per articolazioni ortopediche artificiali, in grado di limitare radicalmente, se non di eliminare completamente, la patologia indotta dai detriti di usura, responsabile nel lungo termine del fallimento delle protesi d'anca e di ginocchio. Oggi si ritiene che l'applicazione clinica di questi nuovi trattamenti, realizzata modificando un materiale d'uso già consolidato in ortopedia quali il UHMWPE, potrà avere un grandissimo impatto nel successo dell'implantologia ortopedica, e di riflesso sulla nostra società. BioTech, è da diversi anni attivo nello sviluppo e caratterizzazione di questa tipologia di trattamenti.

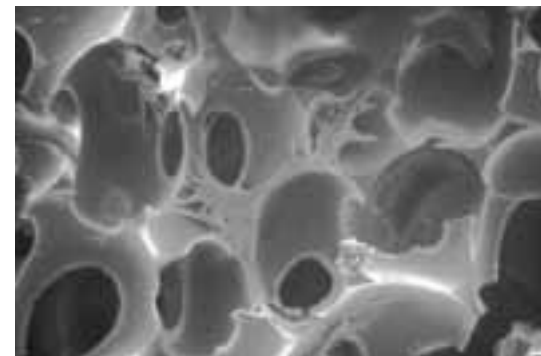
Oltre alle attrezzature chimiche ed elettrochimiche, nel laboratorio BioTech sono presenti attrezzature di diverso tipo per effettuare test meccanici e tribologici su materiali e dispositivi biomedicali. Inoltre, per la stessa connotazione delle linee di ricerca del laboratorio, è stata realizzata una notevole integrazione con gli altri laboratori operanti nel campo dei biomateriali.

#### BioCell

Lo studio delle interazioni che si verificano in vivo all'interfaccia fra i dispositivi biomedicali e la componente cellulare dei tessuti biologici in contatto è un campo di altissimo interesse scientifico e tecnologico. I saggi condotti in vitro che utilizzano colture cellulari e tessutali permettono di ottenere preziose informazioni relative alla compatibilità biologica dei materiali in studio, indispensabili sia alla comprensione dei meccanismi di interazione cellula-materiale sia, ove necessario, al conseguente miglioramento della risposta biologica ottenuta prima dell'indispensabile passaggio ai saggi in vivo. Altamente sensibili e specifiche, le tecniche in vitro permettono di valutare in modo diretto l'effetto quali/quantitativo di parametri quali, ad esempio, la morfologia superficiale, la porosità, la composizione chimica dei materiali in esame sugli aspetti chiave della specifica attività cellulare: adesione, morfologia, proliferazione, attività metabolica, espressione del corretto fenotipo.

A tale scopo risponde il Laboratorio di Biocompatibilità e Colture Cellulari (BioCell), allestito con apparecchiature diagnostiche di rilievo presso i locali del Polo Mancinelli, adottando in particolare modelli in vitro che utilizzano cellule umane di diversa natura e metodi di analisi in linea con quanto raccomandato dalla vigente normativa

7. Immagini al microscopio elettronico a scansione di cellule stromali di midollo osseo coltivate per 24 ore su espanso poliuretano  
500 m m



europea EN30993 in materia.

Oltre ad un fine scientifico, il laboratorio BioCell risponde anche ad un obiettivo di tipo didattico: al fine di consentire agli studenti l'acquisizione delle nozioni base e di introdurli in modo efficace alle più comuni metodologie adottate nei laboratori di colture cellulari, un sistema di videocamere permetterà il collegamento con le aule in tempo reale dando la possibilità quindi di realizzare lezioni interattive di approfondimento teorico e pratico degli argomenti trattati.

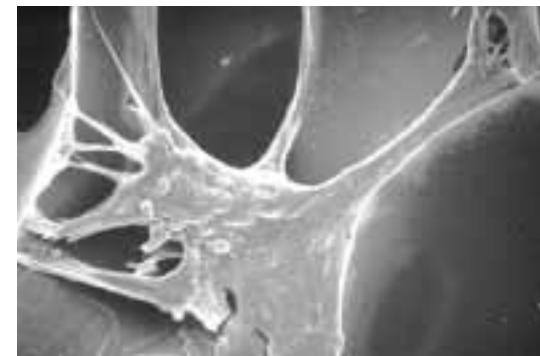
#### Esempi significativi di filoni di ricerca

I filoni di ricerca attinenti in modo diretto o indiretto ai biomateriali sono ovviamente molti e sarebbe arido ed inutile elencarli tutti. Si è scelto di parlare solo di pochi temi di ricerca, scegliendo in particolare quelli che hanno avuto significative ricadute industriali.

#### Ingegneria dei tessuti biologici

L'ingegneria dei tessuti biologici consiste nella fabbricazione in laboratorio di tessuti viventi, prodotti utilizzando materiali artificiali e cellule umane, e finalizzati all'impiego come parti di ricambio nel-

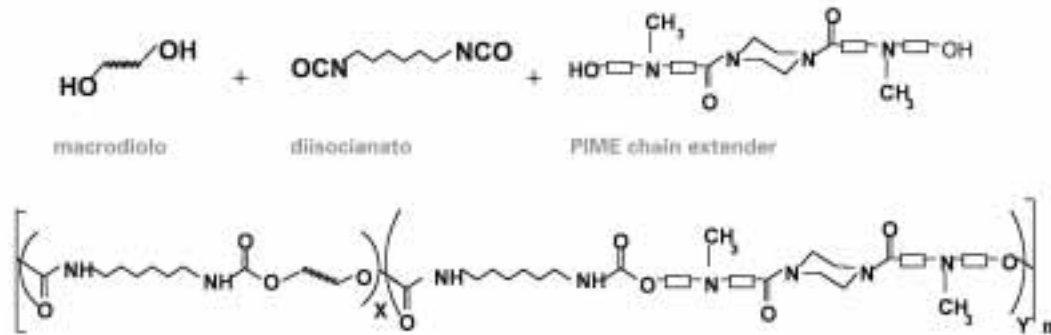
100 m m



l'ambito della chirurgia ricostruttiva. Le cellule vengono isolate da biopsie di tessuto del paziente, fatte proliferare e seminate su *scaffold* artificiali, i sostituti tessutali vengono poi fatti maturare in laboratorio e trapiantati nel paziente. Esempi di biomateriali impiegati sono polimeri biodegradabili, sia naturali (fibrina, collagene, acido ialuronico) che sintetici (derivati dall'acido polilattico, poliglicolico, oppure poliuretani).

Esempi di tessuti ingegnerizzati sono i lembi di epidermide utilizzati in chirurgia plastica, i costrutti di cartilagine utilizzati per il trattamento delle lesioni cartilaginee, i sostituti ossei contenenti cellule dell'osso, le cellule derivate dal pancreas ed inserite in capsule trapiantabili. Il progresso prodotto da queste nuove tecnologie non riveste solo il campo medico. In questo settore le competenze ingegneristiche trovano un'applicazione diretta ed indispensabile, rivolta allo studio di biomateriali e di micro/nano-strutture che favoriscano l'adesione e la proliferazione cellulare, di bioreattori che stimolino la maturazione degli impianti in laboratorio, ed infine alla messa a punto di processi produttivi industriali.

9. Sintesi di un poliuretano lineare a segmenti contenente il nuovo composto PIME



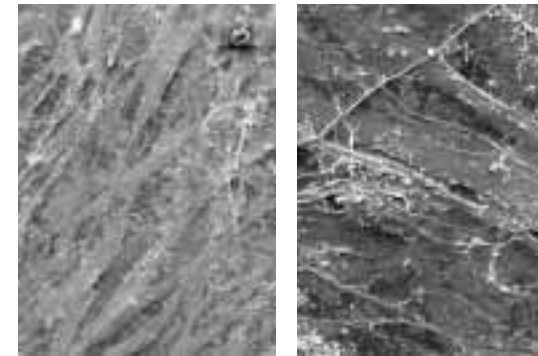
Presso il Politecnico di Milano sono attive una serie di attività di ricerca volte all'ottimizzazione di tessuti biologici ingegnerizzati a partire da cellule umane. Tali attività vengono condotte da un team multidisciplinare di ingegneri, clinici e biologi, grazie a collaborazioni attive tra il Politecnico di Milano ed altri enti ospedalieri e di ricerca.

#### Compositi porosi 3D per la rigenerazione guidata dell'osso

Sono stati progettati e preparati compositi biointegrabili a matrice in poliuretano espanso caricata con idrossiapatite o tricalciofosfati, in alternativa a scaffold inorganici o di origine biologica per la rigenerazione guidata dell'osso. Tali *scaffold* possono essere ottenuti con caratteristiche meccaniche soddisfacenti e densità, porosità interconnessa e dimensione dei pori variabili, in modo da offrire le proprietà ottimali per la colonizzazione da parte delle cellule ossee (osteoblasti).

Le prove di biocompatibilità in vitro hanno dato finora buoni risultati e hanno mostrato che questo tipo di compositi porosi 3D presenta ottima compatibilità con diversi tipi e linee cellulari, tra cui fibroblasti murini e umani, condrociti e cellule stro-

10. Immagini al microscopio elettronico a scansione di fibroblasti di pelle umana coltivati per 7 giorni su un poliuretano contenente l'estensore PIME



mali del midollo osseo.

#### Nuovi materiali polimerici con proprietà emocompatibili ed anticoagulanti

È stato sviluppato un nuovo composto (un diammino-diammide-diolo denominato PIME) che, inserito nella struttura di copolimeri, in particolare poliuretani, impartisce al materiale capacità di trattene in modo stabile l'anticoagulante eparina, con conseguente aumento delle proprietà di biocompatibilità e emocompatibilità.

Sono stati depositati vari brevetti tra cui due americani (US Patent 6,143,893-2000, US Patent 5,955,560-1999) e uno europeo (EP0870766-1999) realizzati nell'ambito di collaborazioni con Tecnobiomedica SpA (Pomezia, Roma) e dati in licenza nel 2001 alla Polymer Technology Group di Berkeley (CA, USA).

#### Polietilene reticolato per protesi ortopediche

Negli ultimi anni sono stati sviluppati trattamenti di reticolazione e stabilizzazione del polietilene a ultra alto peso molecolare (UHMWPE) utilizzato quale materiale di articolazione nelle protesi articolari ortopediche. Questi trattamenti hanno il fine di

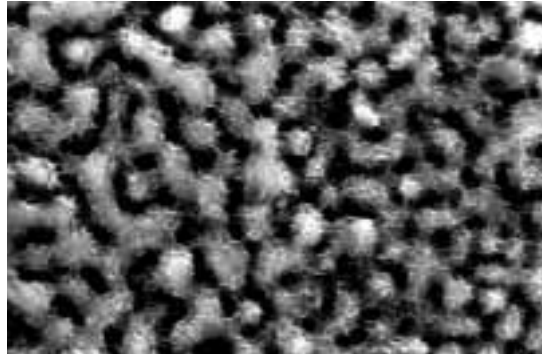
11. Coppa acetabolare in UHMWPE per protesi d'anca



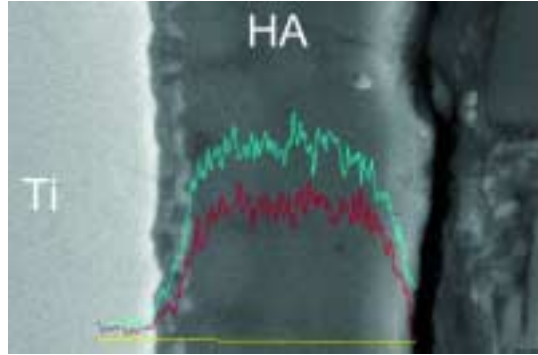
migliorare la resistenza all'usura del materiale e quindi di eliminare o limitare drasticamente l'osteolisi periprotetica imputata all'azione di questi detriti di usura. Oggi si ritiene che i detriti di usura costituiscono la prima causa di fallimento delle protesi d'anca nel medio-lungo termine. Il UHMWPE può essere reticolato attraverso una opportuna dose di radiazioni ionizzanti ad alta energia (raggi gamma o elettroni accelerati), seguita da particolari trattamenti termici, necessari ad eliminare i radicali liberi formati durante l'irraggiamento e a stabilizzare il materiale. La comprensione delle relazioni che legano la dose di irraggiamento, il tipo di trattamento di stabilizzazione alle caratteristiche e al comportamento del materiale sono di primaria importanza per l'utilizzo clinico del UHMWPE reticolato. Le metodologie sperimentali per caratterizzare approfonditamente i UHMWPE reticolati comprendono sia tecniche tradizionali (ad esempio prove standardizzate ISO o ASTM), che tecniche innovative e appositamente sviluppate (simulatori, analisi dei detriti di usura, ecc.).

Due trattamenti di reticolazione sviluppati presso il Politecnico sono oggi utilizzati commercialmente da parte di due aziende ortopediche, una italiana ed

**1.B**  
Superficie  
del titanio BioSpark  
5 m m



**1.B**  
Formazione di idrossiapatite  
sul titanio BioSpark dopo  
14 giorni di immersione  
in fluidi simulanti quelli  
biologici  
5 m m



una straniera, rispettivamente con il nome  
XXLPE™ e HighCross™.

#### Titanio biomimetico per favorire l'osteointegrazione di protesi ortopediche e impianti dentali

I trattamenti "biomimetici" del titanio hanno l'obiettivo di modificare la superficie del titanio (e sue leghe) allo scopo di realizzare superfici dotate di caratteristiche composizionali e morfologiche in grado di essere riconosciute dagli osteoblasti come superfici da colonizzare e pertanto di favorire i processi di osteointegrazione, cioè la ricrescita e il rimodellamento dell'osso normale attorno a un impianto (protesi ortopediche o impianti dentali) senza interposizione di tessuto connettivo.

Il trattamento sviluppato e oggetto di studio si basa sull'utilizzo di una tecnica di anodizzazione chiamata ASD: *Anodic Spark Deposition*.

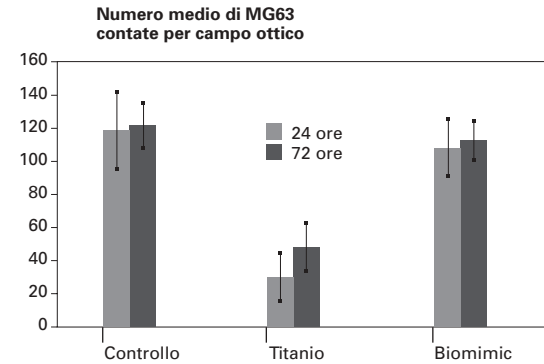
La tecnica determina un accrescimento del film di ossido di titanio sfruttando un processo di deposizione che avviene ad elevato voltaggio, fino a un momento in cui, a seguito della rottura del film elettricamente isolante, si innescano delle microscariche elettriche, che determinano fusione locale del film superficiale, di parte del substrato di ossido di

titanio e degli elementi disciolti in soluzione. Durante l'immediata risolidificazione si forma in questo modo un film di spessore elevato (alcuni micrometri), ricco di elementi presenti nei bagni nei quali viene eseguita la ASD (nel caso specifico Ca e P), microporoso e che, grazie a successivi trattamenti, viene ulteriormente funzionalizzato creando all'interno del film di ossido la presenza di legami -OH.

Si è verificato che film biomimetici così ottenuti sono in grado di fungere, dopo immersione in fluidi simulanti quelli biologici, da sito preferenziale per la nucleazione di calcio-fosfati (OCP, TCP, HA), con formazione di idrossiapatite, componente principale della fase mineralizzata della matrice extracellulare dell'osso.

È stato anche verificato che sul titanio così trattato le cellule osteoblastiche hanno ottima capacità di adesione e proliferazione, significativamente superiore rispetto a quella che si ha su normale titanio. Il trattamento biomimetico sviluppato sembra pertanto in grado sia di favorire l'adesione e la proliferazione osteoblastica, sia la mineralizzazione della matrice extracellulare, condizioni entrambe necessarie per garantire una ottimale osteointegrazione.

**1.B**  
Proliferazione cellulare  
(cellule MG63) sul titanio  
tal quale e sul titanio  
BioSpark



Il trattamento, cui è stato dato il nome commerciale BioSpark™, è stato oggetto di un Brevetto del Politecnico di Milano. Su questo brevetto (domanda di brevetto MI2002A001377 del giugno 2002) è in fase di definizione finale uno spin-off industriale, che porterà alla creazione della società Nanosurfaces, cui il Politecnico di Milano parteciperà con una quota azionaria. Grazie ad un particolare contratto di cessione d'uso del brevetto, Nanosurfaces attribuirà al Politecnico il compito di svolgere tutta l'attività di ricerca e sviluppo di questo ed altri possibili trattamenti.