

BIOMATERIALE CU APLICATII ÎN MEDICINĂ**BIOMATERIALS WITH APPLICATIONS IN MEDICINE**

Conf.univ.dr.fiz. **Laura Floroian**¹, conf.univ.dr. **Mihaela Badea**²,
prof. univ. dr. **Iosif Șamotă**²

¹Facultatea de Inginerie Electrică și Știința Calculatoarelor,
Universitatea „Transilvania” din Brașov

²Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Brașov
Autor corespondent: *Laura Floroian, email lauraf@unitbv.ro*

Abstract:

Although recently accepted by the scientific community, the research into nanotechnologies and biotechnologies are currently the priority directions for several prestigious international research laboratories of physics, chemistry, medicine, molecular and cellular biology, study of materials and cybernetics. Field became interdisciplinary and is booming, and the goal is to develop new technologies and high-performance materials.

An important category of materials for nanotechnology and biotechnology is the biomaterials. They are used to direct material, restore the functions of living systems supplement and have a major impact on biomedical applications, particularly in the medical and pharmaceutical industry.

Key-words: *biomaterials, features of biomaterials, classification and performance of biomaterials*

Introducere

Biomaterialele au o istorie îndelungată, de câteva mii de ani. Scheletele sau mumiile din culturile antice (Egipt, Babilonia, Grecia, Italia, China, America Centrală și de Sud) au arătat că diferite materiale, precum: aurul, argintul, cuprul și plumbul, lemnul, sideful, fildeșul, oasele sau dinții de câine, au fost utilizate pentru înlocuirea unor părți ale sistemului osos uman. Ele au fost folosite însă fără nici o cunoștință de biocompatibilitate, termen ce a fost introdus cu numai acum 50 de ani.

În prezent, printr-o definiție general acceptată de comunitatea științifică internațională, biomaterialele sunt materialele destinate să fie în contact cu țesuturile vii și/sau fluidele biologice, cu scopul de a evalua, trata, modifica forma sau înlocui orice țesut, organ sau funcție a organismului.

Interacțiunea dintre materiale și sistemele biologice este dinamică și complexă. Ea implică atât răspunsul sistemului viu la aceste materiale (biocompatibilitate și bioactivitate), cât și răspunsul materialului la sistemul viu (biodegradabilitate). Un biomaterial trebuie să aibă calități esențiale. Odată ce este implantat în organism, acesta trebuie să aibă (exceptând cazurile când biodegradabilitatea este cerută pentru aplicații specifice) rezistență mecanică

(la abraziune și fracturi) și rezistență la coroziune (la disoluție chimică și coroziune electrochimică). Mai mult, biomaterialul și eventualii săi produși de degradare trebuie: să nu fie responsabili de reacții inflamatorii, să nu fie susceptibili de generare de reacții alergice, să nu fie toxici, să nu fie mutagenici, să nu fie carcinogenici.

Biomaterialele trebuie să fie recunoscute și acceptate de celulele vii, să ajute în procesul natural de recuperare. Ținând cont de aceste condiții, numărul imens de posibile metale, compozite ceramice și polimeri este limitat drastic și pentru a mări acest număr, știința biomaterialelor se canalizează pe trei direcții de cercetare [4]. Acestea sunt: producerea de înlocuitori sintetici pentru țesuturile biologice utilizând matricele extracelulare artificiale capabile să modeleze comportarea celulară, sintetizarea de materiale folosind matrice extracelulare artificiale pentru aplicații biologice și medicale specifice, de exemplu materiale ce își memorează forma în funcție de temperatură, dezvoltarea de concepte noi de design pentru aplicații in vitro (ex.: realizarea unui format în care există un număr mare de acizi nucleici și proteine și care permite extragerea rapidă a informației legate de comportarea genelor și funcția proteinei).

Aplicațiile biomaterialelor

Principalele arii în care biomaterialele au aplicații directe, sunt: implanturile, medicina regenerativă, ingineria țesuturilor, eliberarea controlată de medicamente.

Creșterea duratei de viață a oamenilor este însoțită de efecte de deteriorare progresivă a sistemului osos, în special în zonele unde solicitarea este maximă, la șold și genunchi. După o anumită vârstă scheletul osos suferă un proces de demineralizare care conduce la o scădere a rezistenței la stresul extern ce are ca efect producerea unor boli ca osteoporoza (v. fig. 1). De aceasta suferă un număr mare de oameni și în special femeile după o anumită vârstă. Osteoartrita și artrita reumatică afectează structura încheieturilor mobile precum șoldul, umărul, genunchiul, cotul sau glezna. Durerile la astfel de articulații pot fi considerabile, în special în cazul celor care sunt supuse tensiunilor datorate unor solicitări ridicate (în particular șoldul și genunchiul). Aceste probleme pot fi rezolvate uneori numai prin înlocuirea cu o proteză a osului, respectiv articulației deteriorate. Au fost necesare așadar dezvoltarea cunoștințelor medicale și creșterea cheltuielilor în domeniul sănătății, care au condus la o semnificativă răspândire a aplicațiilor în domeniul implanturilor, una dintre cele mai întâlnite aplicații din aria biomaterialelor fiind implantul ortopedic.

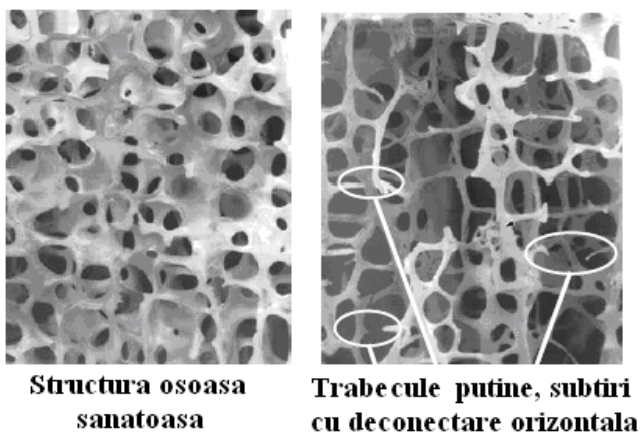


Fig. 1 Structura osoasă afectată de osteoporoză

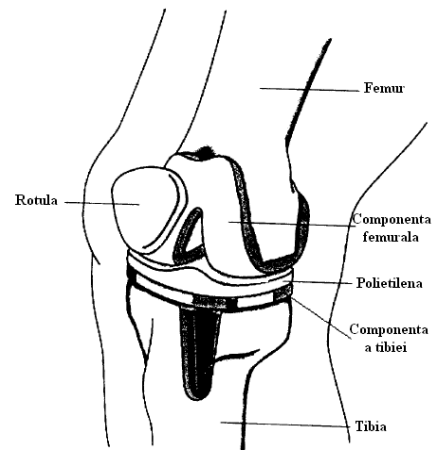


Fig. 2 Proteza genunchiului (stânga) și componenta șoldului (dreapta)

În cavitatea bucală, datorită bolilor generate de bacterii, dinții și gingiile pot fi distruse în timp. Cariile dentare, demineralizarea și dizolvarea dinților, asociate cu activitatea metabolică din cavitatea bucală pot duce la pierderea lor. Se impune de aceea înlocuirea parțială sau totală a acestora cu implanturi dentare.

Biomaterialele se utilizează și în aplicații cardiovasculare. În sistemele cardiovasculare și circulatorii (inima și vasele de sânge) principalele probleme ce apar sunt cele legate de valvele inimii și artere. Valvele inimii pot suferi modificări structurale care împiedică închiderea sau deschiderea totală. Ele pot fi înlocuite cu o varietate de substituenți biocompatibili, precum aliaje de tipul Co-Cr-Co, Cr-Ni-Cr-Mo, sau diamond like carbon. Arterele și în particular arterele coronariene și vasele membrelor inferioare se pot bloca datorită depunerilor de grăsime provocând arteroscleroza. În acest caz, este posibilă înlocuirea anumitor segmente cu artere artificiale. Din această categorie de

materiale biocompatibile fac parte materialele polimerice de tipul poliester, PET.

De asemenea, protezele oftalmologice se realizează din biomateriale. Țesuturile ochilor pot suferi de boli care pot duce la reducerea vederii sau chiar la orbire. De exemplu, cataracta produce mătuirea cristalinului, care se poate înlocui cu un material polimeric (PMMA) care să-i simuleze funcțiile.

Una dintre cele mai rapide arii de creștere a aplicațiilor implanturilor este legată de sistemele pentru controlul și aplicarea dirijată a medicamentelor la locațiile unde vor fi eliberate. S-au efectuat numeroase încercări pentru incorporarea de rezervoare de medicamente în dispozitive implantate pentru a susține și în special pentru a controla eliberarea acestora.

Caracteristici fiziologice ale biomaterialelor

În primul rând un biomaterial trebuie să fie biocompatibil cu țesutul viu, adică să fie stabil în timp din punct de vedere fizic, chimic și fiziologic, să nu se deterioreze și să nu aibă efecte dăunătoare asupra țesutului viu. Biocompatibilitatea unui material se referă la trei aspecte principale și anume biotolerabilitatea, bioadaptabilitatea și biofuncționalitatea sa.

Conceptul de biotolerabilitate înglobează un număr de interacțiuni biologice specifice între materialul implantat și țesutul viu, cum ar fi: răspunsul țesutului gazdă în contact cu materialul implantat, cu substanțele eliberate de acesta sau cu produșii de degradare solubili/insolubili, bioadeziunea celulară și/sau tisulară, răspunsul sistemului, inducția țesutului osos (osteoinducția).

Bioadaptabilitatea reprezintă gradul de substituție al unui material ce înlocuiește un țesut. Adaptarea este un proces complex de modificare a formei, structurii și funcției unui organ în alte condiții de mediu. Factorul principal implicat este adeziunea, adică legătura stabilită între material și țesutul dezvoltat în jurul unui implant. Unele aspecte de adaptabilitate se referă la posibilele fricțiuni ciclice ale materialelor (mai ales în articulația de șold intens sollicitată), caz în care aceste zone sollicitate trebuie să suporte teste tribologice și de rezistență mecanică.

Biofuncționalitatea constituie capacitatea implantului de a-și îndeplini funcția cu o reacție adversă minimă din partea organismului viu.

Totodată acesta este un concept care are în vedere criteriile de proiectare, mai ales în cazul dispozitivelor de protezare. Aceste criterii au în vedere următoarele aspecte: comportarea țesutului gazdă, forma inițială și finală a implantului, funcția și durata de utilizare a implantului, elaborarea procesului tehnologic de fabricare a implantului. Studiul biofuncționalității implică cerințe minime de biomecanică, patologie, anatomie și fiziologie pentru implantul folosit. În literatura de specialitate nu există teste standard de apreciere a biofuncționalității datorită mării varietăți de biomateriale, respectiv multiplelor lor aplicații practice.

Conceptul modern de biocompatibilitate ia în considerare o serie de factori: chimici (toxicitate), electrici (aparitia unor curenți electrice care pot favoriza coroziunea), de suprafață (eventuale reacții chimice, natura hidrofilă sau hidrofobă, capacitatea de umectare), interacțiuni mecanice (natura și mărimea eforturilor de compresiune, tracțiune, forfecare, care solicită interfața țesut-implant și condiționează răspunsul tisular), geometrice (modul de prezentare al implantului - masiv, pelicular, fibros, pulverulent - și locul său de implantare).

În plus, biomaterialele trebuie să fie netoxice, nealergice, necancerigene, neantigenice, nemutagenetice să fie acceptate de sistemul imunologic al organismului viu și conform standardului ISO 10993, tipurile de teste care se efectuează pentru aprecierea biocompatibilității sunt: mutagenicitatea, toxicitatea sistemică acută, toxicitatea orală, citotoxicitatea, pirogenitatea, senzitivitatea, toxicitatea intravenoasă, hemoliza, iritația, implantarea.

Un aspect foarte important este degradarea biomaterialelor în mediul biologic, care combină deteriorarea biomaterialelor și comportarea țesutului gazdă. Principalele mecanisme de interacțiune dintre biomateriale și mediul biologic sunt cauzate de influența biomaterialului asupra mediului biologic, prin alterări ale mediului biologic, ca rezultat al procesului de deteriorare a materialului sau de influența mediului biologic asupra implantului, deci a biomaterialului, prin scăderea pH-ului cauzată de inflamația locală. Mediul biologic este surprinzător de agresiv și poate duce la fisurarea rapidă sau treptată a multor materiale. Inițial se poate crede că pH-ul neutru, cu conținut scăzut de sare și temperatura corpului omenesc

constituie un mediu blând, dar multe mecanisme biologice cauzează deteriorarea implanturilor. Crăpăturile, asociate cu uzura, au ca rezultat apariția de noi suprafețe atacate. Degradarea biomaterialului poate modifica pH-ul, activând alte noi reacții. Biodegradarea este un termen care poate fi folosit pentru reacții care se produc în câteva minute sau pentru cele care au loc în ani.

Biodegradarea este determinată în principal de trei factori: disoluția fizico-chimică, care la rândul ei depinde de gradul de solubilitate al materialului și de pH-ul local al mediului. Se pot forma faze noi cum ar fi: fosfați de calciu amorf, fosfat de calciu dihidrat, fosfat octocalcic și hidroxiapatita substituită anionic; atacul preferențial al legăturii dintre granule și dezintegrarea fizică în particule mici; factorii biologici, cum ar fi: fagocitoza, care determină o scădere a concentrației de pH local, activitatea celulară și poziția de implantare.

Viteza de degradare a unui biomaterial crește odată cu suprafața specifică (pulberile sunt mult mai rapid biodegradate comparativ cu solidele poroase, respectiv solidele dense), creșterea porozității materialului, scăderea gradului de cristalinitate al materialului, scăderea dimensiunii granulelor și cristalitelor.

Caracteristici mecanice ale biomaterialelor

Biomaterialele trebuie să fie stabile din punct de vedere mecanic, adică să nu se rupă sau să se deformeze excesiv în timp. În funcție de aplicația pentru care sunt folosite, ele trebuie să reziste la unele solicitări, cum ar fi: compresiune, tracțiune, încovoiere, forfecare, rupere, reziliență, oboseală, duritate, abraziune, eroziune, uzură, frecare și să aibă modulul de elasticitate corespunzător. Densitatea, respectiv greutatea implantului, trebuie să fie cât mai redusă. În funcție de zona osoasă substituită, densitatea implantului trebuie să varieze în limitele $0,18 - 2,30 \text{ g/cm}^3$, valori corespunzătoare osului poros, respectiv compact.

Din punct de vedere tehnologic trebuie asigurat un control de calitate corespunzător (puritate, omogenitate, microstructură controlată cu ultrasunete, suprafață prelucrată corespunzător ș.a.). Materialul de implantat poate fi flexibil sau rigid, dar trebuie luate în considerare ambele module: de elasticitate (E), respectiv de torsiune (G), deoarece implantul se

poate deforma fie în timpul operației, fie ulterior în timpul creșterii osului. De asemenea, o zonă tensionată sau săracă în tensiuni poate fi responsabilă de o deformare permanentă a implantului.

Rezistența la oboseală este un criteriu important deoarece majoritatea implanturilor suportă sarcini (încărcări) ciclice datorită funcționării continue a corpului. În cazul unui implant intraosos solicitările mecanice sunt de încovoiere-tracțiune. La interfață ele vor induce eforturi de forfecare a căror intensitate va fi cu atât mai importantă, cu cât va fi mai mare diferența de modul de elasticitate între țesutul osos și materialul implantat. Aceste solicitări sunt responsabile de producerea unui țesut fibros, cu atât mai consistent cu cât interfața este mai instabilă din punct de vedere mecanic. În plus, amplitudinea solicitării mecanice (întindere în lungime și în lățime) condiționează natura reacției tisulare. Astfel, în funcție de intensitatea lor, solicitările la compresiune pot orienta reacția tisulară spre fibrogenză (formarea unui țesut fibros), condrogenză (inflamarea cartilajului osos), sau osteogenză (formarea unui nou țesut osos).

La termene scurte sau medii, răspunsul celular și tisular este diferit în funcție de modul de prezentare al implantului (masiv sau particule). Pentru implantul fibros există un anumit raport lungime/diametru la care se manifestă pericolul de apariție a cancerului. Materialele masive sunt potențial mai cancerigene decât cele sub formă de particule fine.

Caracteristicile practice (de eficiență) ale biomaterialelor

Eficiența biomaterialelor se referă la fiabilitatea în utilizare, accesibilitatea în fabricație, un preț de cost cât mai redus datorat materiilor prime accesibile, capacitatea ușoară de prelucrare și de sterilizare, aspectul estetic. La obținerea biomaterialelor se selectează materii prime de puritate medicală. Se aleg procedee de fabricație accesibile pentru a se putea asigura obținerea unei producții de masă, cu precizii dimensionale corespunzătoare. În același timp, tehnologia nu trebuie să utilizeze substanțe chimice toxice, care ar conduce la deteriorarea implantului. Prin sterilizare au loc modificări ale proprietăților fizice și tribologice ale biomaterialelor. În cazul celor metalice,

ceramice și compozite se folosește sterilizarea condusă prin diverse variante: termică, prin iradiere cu radiații gama sau cu flux de electroni, cu soluții apoase pe bază de aldehide și oxid de propilenă, prin autoclavare.

Clasificarea și performanțele biomaterialelor

De fiecare dată când un material sintetic este introdus în corpul omenesc, țesuturile vii vor reacționa în raport cu implantul în diferite feluri, în funcție de natura acestuia [1].

În general, în funcție de răspunsul țesutului gazdă în contact cu materialul implantat, biomaterialele pot fi: bioinerte, biodegradabile (sau bioresorbabile) sau bioactive.

Materiale bioinerte

Termenul de bioinert descrie un material care odată plasat în corpul omenesc are o interacțiune foarte redusă cu țesuturile înconjurătoare. Aceste materiale prezintă dezavantajul că în timp sunt acoperite de organism cu un țesut fibros care se atașează fizic la suprafața lor, dar pe arii neregulate. Acest tip de morfologie de fixare nu este ideal pentru stabilitatea pe termen lung cerută de implanturile permanente. El induce adesea dificultăți majore în cazul implanturilor ortopedice și dentare. Din această categorie fac parte: oțelul inoxidabil, metale: titanul, metalele nobile, DLC (diamond-like-carbon), NiTi, TiN, aliaje: Co-Cr-Co, Cr-Ni-Cr-Mo, Ti-Al-Nb, Ti-13Nb-13Zr, Ti-Mo-Zr-Fe, Ni-Ti, Pt-Ir, Ti-6Al-4V, ceramici: alumina, zirconia stabilizată parțial, polimeri cu masa moleculară mare.

Materiale bioresorbabile

Materialele bioresorbabile sunt acelea care odată introduse în corpul omenesc se dizolvă (sunt resorbite) și apoi înlocuite încet prin avansarea țesutului (precum osul) [8]. Ele sunt folosite în aplicațiile de eliberare controlată a medicamentelor sau în structuri implantabile și biodegradabile (precum ancore de suturi). Exemple de materiale bioresorbabile sunt: tricalciu fosfat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, oxidul de calciu CaO, carbonatul de calciu CaCO_3 , polimerii biodegradabili (copolimerii acidului polilactic și poliglicolic).

Materiale bioactive

Materialele bioactive sunt cele care odată

plasate în corp interacționează cu osul și în unele cazuri chiar cu țesuturile moi. Acest lucru se întâmplă în timp, în funcție de cinetica modificărilor la suprafață, declanșate de implantarea lor în contact cu osul viu. În urma interacției între implantul bioactiv și fluidul înconjurător din organism, pe implant se formează un strat de apatită carbonată activă biologic, care este chimic și cristalografic echivalentă cu faza minerală din os. Astfel de materiale sunt biosticlele [5, 7, 10, 11], sticlele ceramice [9] și fosfații de calciu [6]. Pentru biomaterialele din această categorie răspunsul organismului față de implant este cel mai favorabil și impactul pe care îl au asupra organismului este pe termen lung.

În mod curent, hidroxiapatita este folosită ca material bioactiv de acoperire în implantologia ortopedică și stomatologică, pulverizarea combustivă în plasmă fiind metoda de depunere unanim acceptată. Hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, e un fosfat de calciu hidratat, cristalin, cu o compoziție chimică și o structură cristalografică similară cu partea minerală a oaselor și dinților și are raportul atomic Ca/P=1,67. Aceste acoperiri tip implant de hidroxiapatită prezintă totuși câteva inconveniente, foarte greu de evitat (fragilitate, neomogenitate, viteza lentă de osteointegrare, procesul de dizolvare greu predictibil), viitorul nepromițând îmbunătățiri importante în cercetarea legată de acest material [2, 3]. De aceea, găsirea unor noi materiale, noi modele arhitecturale implantologice și tehnici de depunere ale acestora reprezintă o obligativitate pentru cercetătorii din domeniul biomaterialelor.

Concluzii

Biomateriale utilizate în medicină trebuie să aibă calități esențiale, mult peste calitățile materialelor utilizate în industrie: rezistență mecanică (la abraziune și fracturi) și rezistență la coroziune (la disoluție chimică și coroziune electrochimică), să nu genereze reacții inflamatorii sau alergice, să nu fie toxice, mutagenice sau carcinogenice.

Materialele bioinerte au o interacțiune foarte redusă cu țesuturile înconjurătoare dar prezintă dezavantajul că în timp sunt acoperite de organism cu un țesut fibros care se atașează fizic la suprafața lor pe arii neregulate fapt care nu este ideal pentru stabilitatea pe termen lung

cerută de implanturile permanente.

Materialele bioresorbabile pot fi folosite în aplicațiile de eliberare controlată a medicamentelor sau în structuri implantabile și biodegradabile cu mare succes.

Materialele bioactive prezintă un răspuns bun al organismului față de implant și impactul pe care îl au asupra organismului este pe termen lung favorabil.

Descoperirea unor noi materiale, a unor noi modele arhitecturale implantologice și tehnici de depunere ale acestora reprezintă o obligativitate pentru cercetătorii din domeniul biomaterialelor, dovedind posibilitățile de cercetare în domeniu.

Bibliografie:

- [1] Burg T., Standard O. - Biomedical Materials, Teacher Reference, Materials Science and Engineering – UNSW, (2001).
- [2] Carvalho F.L.S., Borges C.S., Branco J.R.T., Pereira M.M. - Structural analysis of hydroxyapatite/bioactive glass composite coatings obtained by plasma spray processing, Journal of Non-Crystalline Solids, 1999; 247:64-8.
- [3] Goller G. - The effect of bond coat on mechanical properties of plasma sprayed bioglass-titanium coatings, Ceramics International, 2004; 30:351-5.
- [4] Langer R., Tirrel D.A. - Designing Materials for Biology and Medicine, Nature, 2004; 428:487-92.
- [5] Oku T., Sukanuma K., Wallenberg L. R., Tomsia A. P., Gomez-Vega J. M., Saiz E. - Structural characterization of the metal/glass interface in bioactive glass coatings on Ti-6Al-4V, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2001; 12:413-7.
- [6] Saiz E., Gomez-Vega J.M., Tomsia A.P., Marshall G.W., Marshall S.J. - Bioactive glass coatings with hydroxyapatite and Bioglass® particles on Ti-based implants, Biomaterials, 2000; 21:105-11.
- [7] Saiz E., Goldman M., Gomez-Vega J.M., Tomsia A.P., Marshall G.W., Marshall S.J. - In vitro behavior of silicate glass coatings on Ti6Al4V, Biomaterials, 2002; 23:3749–56.
- [8] Schiller C., Rasche C, Wehmoller M., Beckmann F., Eufinger H., Eppler M. - Geometrically structured implants for cranial reconstruction made of biodegradable polyesters and calcium phosphate/calcium carbonate, Biomaterials 2004; 25:1239–47.
- [9] Thamaraiselvi T. V., Rajeswari S. - Biological Evaluation of Bioceramic Materials, Trends Biomater. Artif. Organs, 2004; 18(1):9-17.
- [10] Verne E., Fernandez Valle C., Vitale Brovarone C., Spriano S., Moisescu C. - Double-layer glass-ceramic coatings on Ti6Al4V for dental implants, Journal of the European Ceramic Society, 2004; 24:2699–705.
- [11] Zhang Y., Santos, J.D. - Microstructural characterization and in vitro apatite formation in CaO-P2O5-TiO2-MgO-Na2O glass-ceramics, Journal of the European Ceramic Society, 2001; 21:169-75.

Mulțumiri:

Această lucrare este susținută prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și de Guvernul României sub proiectul POSDRU / 159 / 1.5 / S / 134378.