



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA
ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE
"GUGLIELMO MARCONI"

Scuola di Ingegneria e Architettura
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Materiali impiantabili e tecniche di stampa 3D nell'ambito della chirurgia cranio maxillofacciale

Tesi di laurea in
ARTIFICIAL ORGANS

Relatore
Prof.ssa Emanuela Marcelli

Candidato
Niccolò Moretto

IV Sessione Marzo 2024
Anno Accademico 2022-2023

Indice

1	Introduzione	1
2	CARATTERISTICHE DEGLI IMPIANTI	3
3	LA PRATICA DELL'INNESTO OSSEO	5
3.1	Soluzioni artificiali	6
3.2	PLA e PMMA	6
4	LA STAMPA 3D	9
4.1	Patient Specific Implants vs Standard	10
4.2	Processo produttivo per la stampa 3D	10
5	LE TECNOLOGIE DI STAMPA 3D	13
5.1	Selective Laser Melting (SLM)	14
5.2	Selective Laser Sintering (SLS)	15
5.3	Directed Energy Deposition (DED)	15
5.4	Fused Deposition Modeling (FDM)	16
5.5	Stereolitografia (SLA)	16
5.6	Fresatura 3D (3D Milling)	16
6	MATERIALI PIÙ IN USO	19
6.1	Titanio	19
6.2	PEEK	20
6.3	UHMWPE	21
7	STERILIZZAZIONE	23
7.1	Ossido di etilene	24
7.2	Calore secco	25
7.3	Vapore	26

8	ESEMPI DI IMPIANTI E RISULTATI	27
8.1	Sintac S.r.l.	27
8.2	Materialise	29
8.3	DePuy Synthes	30
8.4	Stryker	31
8.5	KLS Martin	32
8.6	MAXONIQ	32
9	CAMERA BIANCA	35
9.1	La stampante EXT 220 MED	36
	IPOTESI DI PROSPETTIVE FUTURE	39

Capitolo 1

Introduzione

Questa ricerca si propone di fornire una ricognizione, nell'ambito della chirurgia cranio maxillo-facciale, sulla produzione, sull'uso e sui risultati dell'impiego di biomateriali. Le loro caratteristiche e le loro proprietà possono renderli infatti valide alternative all'innesto osseo, sia autologo che proveniente da donatore.

La chirurgia cranio maxillo-facciale è una pratica medica che si occupa di patologie e difetti che interessano l'area del collo, del viso e del cranio. L'importanza di una simile pratica è notevole e la sua influenza sulla qualità della vita del paziente non è limitata alla sola riabilitazione delle funzioni dello scheletro e al trattamento di un particolare malessere, ma anche al ripristino dell'estetica del paziente che si sottopone agli interventi.

Negli ultimi anni si è potuto osservare un rapido evolversi del palcoscenico biomedicale. In particolare nell'ambito della chirurgia cranio maxillo-facciale, è noto lo sviluppo di tecnologie di stampa 3D, anche chiamata produzione additiva (AM), o sottrattiva, nel caso della produzione tramite fresatura. Combinato con l'imaging ottenuto dalla tomografia computerizzata (TC) e dalla risonanza magnetica (RM), ha permesso l'ingegnerizzazione di impianti e protesi che potessero essere validi sostituti al tradizionale innesto osseo, il cui impiego comporta un rischio per il paziente, per le modalità di raccolta del materiale (se autologo) e per problemi di rigetto (se da donatore).

Sono stati quindi qui studiati vari materiali che potessero sostituire al meglio il tessuto osseo perso e il loro effetto sull'ambiente organico in cui siano stati impiegati.

Nell'ambito della ricerca ho illustrato i materiali più diffusi tra quelli prodotti dalle aziende nel settore, relativamente alla realizzazione tramite stampa 3D. Sono

stati quindi esclusi materiali come l'idrossiapatite che, per quanto sia una valida alternativa all'innesto osseo, viene lavorata diversamente.

I materiali esaminati quindi sono stati principalmente il polietere-etero-chetone (PEEK), il titanio, sia commercialmente puro che la sua lega con vanadio e alluminio (rispettivamente CP Ti e Ti-6Al-4V) e il polietilene nella sua forma ad altissimo peso molecolare (Ultra High Molecular Weight Polyethylene – UHMW-PE). Si è cercato di spiegare le motivazioni del loro impiego nella ricostruzione del tessuto osseo e come, quindi, abbiano anche preso il posto di materiali quali l'acido polilattico (PLA), il polimetacrilato (PMMA) e dello stesso osso, in questo ambito.

Per lo scopo sono state cercate in primo luogo alcune tra le più grandi aziende del settore, quali Materialise, KLS Martin e DePuy Synthes, e poi sono stati analizzati alcuni casi clinici relativi all'impiego dei loro prodotti. Si tratta in particolare di impianti personalizzati per il paziente (patient specific implants - PSI) utilizzati per la ricostruzione di varie aree dello scheletro cranio maxillo-facciale, quali il giunto temporo-mandibolare, il pavimento orbitale e dell'osso temporale.

I buoni risultati di queste operazioni, insieme all'aumentare della disponibilità di macchine per la stampa 3D utilizzabili nell'ambiente controllato della camera bianca, come la stampante a estrusione di filamento EXT 220 MED della 3D Systems, hanno portato alla diffusione del processo lavorativo per la produzione di impianti - dalle scan TC fino alla sterilizzazione del dispositivo medico - e al suo conseguente utilizzo negli ospedali che si occupano di questa pratica chirurgica.

Sono state infine ipotizzate anche le prospettive future di queste innovazioni e le conseguenze di una produzione *in house* su costi, tempistiche e benefici rispetto a quelli attuali, dipendenti da aziende esterne.

Capitolo 2

CARATTERISTICHE DEGLI IMPIANTI

Nella produzione di dispositivi medici che devono entrare a contatto con il sangue la scelta del materiale di cui sono composti è fondamentale per evitare reazioni avverse da parte dell'organismo. Questo è particolarmente importante quando si parla di dispositivi che debbano rimanere nell'organismo per lunghi periodi di tempo, come nel caso degli impianti qui in esame.

Infatti, bisogna scegliere un materiale che presenti proprietà simili al tessuto che va a sostituire e che permetta una integrazione con l'ambiente circostante. In particolare, un impianto che deve sostituire una porzione di tessuto osseo dovrebbe avere le seguenti caratteristiche per assicurare una compatibilità ottimale tra organismo e materiale:

- La sua interazione con l'ambiente circostante non deve sollecitare risposte avverse a livello locale o sistemico. Infatti, il rigetto biologico di un impianto provoca una risposta infiammatoria mediata dal sistema immunitario e può necessitare la rimozione dell'impianto stesso;
- la sua superficie deve essere compatibile con il tessuto ospite dal punto di vista chimico, biologico e morfologico;
- la struttura dell'impianto deve riprendere quella del tessuto originale e quindi avere simili proprietà fisiche e meccaniche, nonché permettere la normale attività cellulare in quell'area.

Materiale	Resistenza alla trazione (MPa)	Modulo Elastico (GPa)
Osso Trabecolare	1-5	3-30
Osso Corticale	50-151	0.02-0.5
UHMWPE	33-66	0.02-0.05
PMMA	68	3-30
PEEK	118	0.9-2-7
CP Ti (grado 1-4)	240-550	102-104
Lega Ti-6Al-4V	1018	116

Tabella 2.1: Proprietà[49][41] meccaniche dei materiali più in uso per la realizzazione di impianti cranio maxillo-facciali

- Inoltre, proprietà come l'osteointegrazione, l'osteoaduzione e l'osteocoedu-
zione sono fondamentali per un buon impianto che sostituisca il tessuto
osseo.[4][21][22]

Capitolo 3

LA PRATICA DELL'INNESTO OSSEO

Per queste ragioni il *gold standard* per la sostituzione ossea è un innesto osseo autologo. Infatti, la soluzione più comune, in quanto economica e che permette buoni risultati estetici, è quella di ricavare un impianto dal tessuto osseo del paziente (innesto autologo), andando a prendere dei lembi ossei da zone come la fibula, la tibia, il bacino e le costole.

Malgrado sia, ovviamente, un impianto che soddisfa la maggior parte delle richieste per la compatibilità (promuove infatti la formazione e lo sviluppo di altro tessuto osseo nel suo intorno e ha proprietà fisiche simili al tessuto da sostituire), gli innesti presentano delle problematiche che non li rendono sempre utilizzabili: il suo utilizzo è più indicato per difetti di piccole - medie dimensioni, dato che per difetti più grandi vi è una maggiore probabilità di fallimento dell'impianto; la presenza di un secondo sito chirurgico aumenta il rischio di infezione; non sono vascularizzati; tendono al riassorbimento, perdendo volume nel lungo termine, portando a ulteriori interventi per la sostituzione dell'impianto; l'ottenimento di materiale per l'innesto prolunga le tempistiche operatorie.[4][21]

Oltre all'innesto autologo, altre opzioni di innesto osseo sono gli impianti ottenuti da cadaveri (*allografts*) o da altri animali (*xenografts*). L'alta possibilità di infezione e rigetto, in questi casi, è tale da non considerarli una soluzione efficace, anche perché l'uso di innesto autologo o di altri materiali ha reso obsolete queste opzioni.[4][21][22]

3.1 Soluzioni artificiali

Per queste ragioni, nel tempo, si sono cercate altre soluzioni, andando a studiare, quindi, materiali diversi che potessero svolgere il compito dell'osso che sarebbero andati a sostituire o comunque, a ricostruire.

Quelli lavorabili tramite stampa 3D possono essere di natura metallica, come il titanio e le sue leghe, o polimerica, come il polietilene, spesso nella sua forma Ultra High Molecular Weight Poly-Ethylene (UHMWPE) e il polietere-etero-chetone (PEEK).

In questa trattazione però mi concentrerò su quei materiali che vengono utilizzati nella fabbricazione di impianti tramite produzione additiva (o sottrattiva nel caso della fresatura).

3.2 PLA e PMMA

Prima di illustrare i materiali più in uso per impianti cranio maxillofacciali, che quindi sono impiegati dalle più grandi aziende nel settore, vorrei menzionare brevemente l'acido polilattico (PLA) e il poli-metil-metacrilato (PMMA).

Volendo esaminare il PLA, va notato che, benchè sia un prodotto approvato dalla "Food and Drugs Administration" (FDA) per l'utilizzo sicuro come impianto nella cranioplastica, presenta comunque rischi di infezione locale e, conseguentemente, di rigetto dell'impianto.[22][52]

Malgrado ciò è un materiale biodegradabile e termoplastico che negli ultimi anni è stato studiato per la produzione di impianti 3D; i risultati[5] sembrano indicarlo come una soluzione low-cost (\$50-\$150 per il modello cranico e lo stampo, \$60-\$150 per il PLA) per la ricostruzione cranio maxillofacciale.

È da notare però che non si tratta di una produzione diretta, in quanto, dopo il processo di *imaging* e *modeling* (se ne parlerà in seguito) il prodotto stampato tramite *fused deposition modelling* (FDM) sarà il "negativo" della parte da ricostruire. Solo in seguito, in sala chirurgica, dopo aver sterilizzato lo stampo in PLA, si applica a mano libera una miscela di acido polilattico e soluzione salina per ottenere l'impianto vero e proprio da utilizzare sul paziente.

I risultati, come detto, sono stati promettenti, sia per quanto riguarda la parte funzionale, sia per quella estetica. Non sono evidenziate complicazioni post-operatorie, quindi potrebbe effettivamente diventare una soluzione low-cost; resta il problema che i tempi in sala operatoria vengono prolungati in quanto per ora è comunque un materiale la cui stampa 3D è effettuata dall'operatore durante l'operazione.

Il PMMA è un materiale non biodegradabile e non conduttivo, quindi non promuove la crescita ossea, però ha proprietà meccaniche simili a quelle del tessuto osseo.[4]

Di solito viene depositato a mano libera sul difetto da ricostruire, andandolo a riempire completamente, nella sua forma liquida, durante l'operazione.

Un problema molto conosciuto nell'utilizzo del poli-metil-metacrilato è la reazione esotermica, durante il processo di indurimento del polimero, che può portare alla necrosi dei tessuti circostanti; inoltre presenta un alto rischio di infezione, degradazione e frammentazione.[48][31]

Di recente però ci sono stati sviluppi nella produzione di impianti in PMMA, tramite l'utilizzo di uno stampo ricavato sul modello del paziente e del difetto da ricostruire che permetterebbe di avere risultati migliori del metodo tradizionale a mano libera a costi contenuti (circa \$250 per l'impianto).[48]

Capitolo 4

LA TECNOLOGIA E LE APPLICAZIONI DELLA STAMPA 3D

Le applicazioni della stampa 3D in ambito biomedicale sono numerose, come si vede in Tabella 4.1[50].

In particolare essa risulta particolarmente preziosa nel caso di protesi e impianti, anche nella chirurgia cranio maxillo-facciale.

Vedremo qui particolarmente l'utilizzo dei PSI (Patient Specific Implants) realizzati con Stampa 3D, e come questi riescano a ridurre i tempi dell'operazione chirurgica, diminuiscano la possibilità di infezioni e migliorino le prestazioni nel processo di recupero.

Applicazione	Tipologia di stampa	Materiali	Personalizzazione	Costi*
Dispositivi impiantabili	Powder bed fusion, directed energy deposition	Leghe di titanio o di cromo cobalto, polimeri	Sì	Medio-alti
Impianti bio-assorbibili	Material extrusion	PLA, PCL,PCL/-TCP	Sì	Medio-alti
Protesi e ortesi	Vat photopolymerization, powder bed fusion	Polimeri	Sì/no	Medio-bassi
Guide chirurgiche	Vat photopolymerization, powder bed fusion	Polimeri	Sì	Bassi
Simulazioni e pianificazioni chirurgiche	Vat photopolymerization	Polimeri	Sì	Bassi
Scopo educativo	Vat photopolymerization, sheet lamination, material jetting	Polimeri	Sì/no	Bassi

Tabella 4.1: *Alto: oltre 10,000 USD; Medio: circa 5,000 USD; Basso: meno di 1,000 USD.

4.1 Patient Specific Implants vs Standard

Quando l'utilizzo di un innesto osseo autologo è reso impossibile, che sia per la geometria dell'area da ricostruire o per la qualità dell'osso, l'alternativa è l'utilizzo di un impianto artificiale.

In generale questi dispositivi medici si dividono in standard e Patient Specific Implants (PSI).

I primi sono standardizzati. Si va a selezionare la dimensione più adatta alla regione da ricostruire e sono progettati sulla media anatomica della parte da ripristinare. Spesso dunque hanno bisogno di aggiustamenti intraoperatori per meglio ottenere la forma desiderata.

I secondi, malgrado siano più costosi, sono progettati a partire da scan TC del paziente - ne parleremo più avanti - il che permette di avere una riproduzione ottimale dell'anatomia e di conseguenza un migliore risultato estetico e funzionale. Inoltre si è visto che l'utilizzo dei PSI permettono risultati prevedibili e riducono le complicazioni derivanti dagli impianti standard come la possibilità di estrusione dell'impianto.

Tra gli ulteriori vantaggi, gli impianti personalizzati riducono il rischio di infezioni post-operatorie, i tempi operatori e, ancora, hanno bisogno di minime, se non nulle, modifiche intra-operatorie.[47][7]

Oggi sono numerose le aziende che offrono la possibilità di produrre un PSI a partire dalle scan del paziente; tra queste ci sono Sintac S.r.l., Materialise, DePuy Synthes, Stryker, KLS Martin e MAXONIQ di cui parleremo più avanti.

4.2 Processo produttivo di modellazione e stampa 3D in ambito clinico

Come detto, i PSI si basano sulla morfologia del paziente che quindi va visualizzata e analizzata; ciò avviene tramite scan TC e RM che permettono di ricostruire un modello 3D dell'area in esame.

Le scan sono il primo di vari step che portano alla realizzazione, e in seguito all'utilizzo, dei PSI. Infatti, il processo lavorativo è strutturato nella seguente

maniera:[50][43][17]

- **Medical Imaging** Il primo passo, come già accennato, è appunto ottenere un modello 3D della morfologia dello scheletro craniofacciale del paziente; è possibile farlo tramite TC, RM o ultrasuoni. I dati ottenuti sono salvati in formato DICOM (Digital Imaging and COmmunication in Medicine). In base a questi si elabora un modello 3D che va quindi segmentato.
- **Segmentazione** Questo processo riguarda la definizione delle regioni morfologiche del modello 3D: si analizza così la geometria della regione da ricostruire o sostituire. Il risultato di questo passaggio è un set di segmenti che vanno a coprire l'intero modello, o anche un set di contorni. Tutti i pixel di una determinata regione sono simili rispetto a certe caratteristiche, come colore, intensità e texture.
- **3D modeling** Una volta definita l'area da ricostruire, viene sviluppato un modello 3D dell'impianto. La protesi si basa, quindi, sulla morfologia originale: si usa, per esempio, una versione 'specchiata' della zona non affetta dalle problematiche da risolvere. Si ottiene quindi un modello 3D in formato .stl, che è quello utilizzato dalle moderne macchine di stampa 3D;
- **Produzione additiva (Additive Manufacturing - AM)** È questo il momento della realizzazione dell'impianto personalizzato. Il file .stl del passaggio precedente viene prima diviso in varie sezioni 2D tramite un processo chiamato *slicing* e quindi caricato nella macchina di stampa 3D. Lo *slicing* è necessario in quanto la maggior parte delle tipologie di stampanti 3D lavorano per strati quindi, appunto, per sezioni 2D del modello 3D da produrre, come vedremo meglio in seguito;
- **Postprocessing e sterilizzazione** Questo è il passaggio che precede l'operazione chirurgica. Nel postprocessing ci si accerta che la parte sia riuscita senza malformazioni o difetti, elementi che ovviamente comprometterebbero la prestazione dell'impianto e di conseguenza la riuscita dell'operazione, nonché la salute del paziente. Dopo di che vi è la sterilizzazione, fase obbligatoria per tutti i dispositivi medici che entrano in contatto con l'organismo, nello specifico con il sangue, in quanto la presenza di patogeni o organismi potrebbe portare a complicazioni come infezioni.

Per gli impianti ci sono diversi metodi di sterilizzazione approvati dagli enti internazionali che però dipendono dalla scelta del materiale e dalle sue caratteristiche.

Capitolo 5

LE TECNOLOGIE DI STAMPA 3D PIÙ DIFFUSE PER LA PRODUZIONE DI IMPIANTI CRANIO MAXILLO-FACCIALI

La produzione additiva (AM), o sottrattiva (nel caso della fresatura), ha trovato largo utilizzo anche nel campo biomedicale. Viene infatti utilizzata nella fabbricazione di dispositivi medici, che siano impiantabili o meno, come nel caso delle guide chirurgiche, ma anche per la riproduzione del luogo di un'operazione per fare simulazioni e pianificazioni pre-operatorie, quindi anche nell'ambito della formazione e dell'addestramento.

Secondo la “Additive Manufacturing Standards Development Structure”, ovvero la struttura per lo sviluppo delle norme sulla manifattura additiva, elaborate in modo congiunto da ISO (International Organization for Standardization) e ASTM International (American Society for Testing and Materials), si possono organizzare le varie tecnologie di fabbricazione 3D in 7 categorie:

- **Binder jetting** (BJT) - processo in cui un agente legante liquido è depositato selettivamente per unire polveri di materiale;
- **Directed energy deposition** (DED) - processo in cui l'energia termica focalizzata è usata per legare materiali fondendoli contemporaneamente alla loro deposizione;

- **Material extrusion** (MEX) - processo in cui il materiale viene dispensato selettivamente tramite un ugello;
- **Material jetting** (MJT) - processo in cui gocce di materia prima vengono depositate selettivamente;
- **Powder bed fusion** (PBF) - processo in cui energia termica fonde selettivamente regioni di uno strato di polveri;
- **Sheet lamination** (SHL) - processo in cui lamine di materiale vengono unite per formare una parte;
- **Vat photopolymerization** (VPP) - processo in cui un fotopolimero liquido in una tanica viene trattato selettivamente tramite una polimerizzazione attivata da luce.

Tra queste tipologie di lavorazione additiva, si sono qui approfondite le tecnologie più utilizzate per la stampa di impianti cranio maxillofacciali, ovvero quelle utilizzate da alcune delle più grandi aziende nel settore. Infatti, si vedranno più nel dettaglio la fusione laser selettiva dei metalli (SLM) e la sinterizzazione selettiva con laser (SLS), che rientrano nella tipologia *powder bed fusion*; la *fused deposition modeling* (FDM) che rientra nella material extrusion; la stereolitografia (SLA) che invece fa parte della *vat photopolymerization*; infine si esaminerà in modo generale la DED in quanto le tecnologie che rientrano in tale categoria possono differire sia per tipologia di energia termica usata (può infatti essere plasma, laser o un fascio di elettroni), che per il tipo di rifornimento del materiale (il materiale può essere in forma di polvere o di filo) da fondere nel punto di lavoro.

5.1 Selective Laser Melting (SLM)

La SLM, o Direct Metal Laser Sintering (DMLS), è una tecnologia di stampa 3D che permette di produrre oggetti, anche di geometria complessa, a partire da polveri metalliche.

Prima di tutto si procede a dividere il file 3D in sezioni 2D; il file generato viene poi caricato in un software che assegna parametri, valori e supporti fisici così

che possa venire letto e interpretato dalla macchina di stampa.

Dopo di che, sottili strati di polvere di metallo sono distribuiti in modo omogeneo tramite un meccanismo di rivestimento, su di una piattaforma che è libera di muoversi sull'asse verticale (Z). Questo processo avviene all'interno di una camera ad atmosfera controllata. Una volta che lo strato è stato depositato, viene fuso seguendo la geometria della sezione 2D preparata in precedenza e ciò avviene grazie a una fusione selettiva del pulviscolo metallico. Questo passaggio riesce tramite l'utilizzo di un fascio laser ad alta potenza che si può muovere lungo le direzioni X e Y. L'energia del laser è abbastanza concentrata e intensa da permettere una fusione totale del particolato e quindi la produzione di una struttura solida. Il processo è ripetuto strato per strato fino a completamento.

Infine, la parte prodotta viene lasciata raffreddare e, dopo essere rimossa dal piano di lavoro, eventuali strutture di supporto vengono rimosse manualmente.[2]

5.2 Selective Laser Sintering (SLS)

Allo stesso modo della SLM, questa tecnologia ha bisogno di un file composto di sezioni 2D della struttura 3D che deve essere prodotta. I passaggi successivi sono poi gli stessi, ma varia il materiale, che in questo caso può essere particolato ceramico o polimerico.[11]

5.3 Directed Energy Deposition (DED)

Questa tipologia di produzione additiva utilizza il principio di lavoro dei processi di saldatura e placcatura. Laser, fasci di elettroni e altre forme di energia termica vengono concentrati sullo strato in lavorazione. Al contempo, il materiale, in forma di cavo o polvere a seconda della tecnologia DED, viene indirizzato nella regione di concentrazione dell'energia termica tramite un ugello coassiale o laterale che, insieme alla fonte di energia, si muove su più assi per dare forma alla struttura strato per strato.[3]

5.4 Fused Deposition Modeling (FDM)

Nella FDM, una bobina fornisce un filamento continuo di materiale termoplastico a un estrusore, questo lo riscalda, fonde ed estrude attraverso un ugello di piccole dimensioni. La combinazione di ugello ed estrusore ci dà la testina di stampa; questa si muove nelle direzioni dei tre assi X-Y-Z al di sopra della piattaforma di supporto. Su questa, infatti, viene depositato il materiale riscaldato secondo quanto dettato dal file in cui vi è la divisione 2D dell'oggetto da produrre; quindi, una volta conclusa una "fetta" del progetto, la testina si solleva (anche se in alcuni casi è il piano di lavoro ad abbassarsi) e il processo di stampa prosegue. Questo avviene per ogni strato da depositare fino all'ottenimento della struttura desiderata.[13]

5.5 Stereolitografia (SLA)

Come gli altri processi di produzione additiva visti sopra, anche la stereolitografia procede strato per strato. Infatti, viene usata per dare una forma solida a un polimero fotosensibile in stato liquido. I fotopolimeri sono appunto sensibili alla luce ultravioletta, così la resina, contenuta in una tanica, viene solidificata fotochimicamente e forma un singolo strato dell'oggetto 3D desiderato. In seguito, la piattaforma di produzione viene fatta muovere lungo l'asse Z, in alcuni casi verso il basso e, in altri verso l'alto, a seconda del tipo di macchina usata. Nel primo caso vi è un meccanismo di rivestimento che trasporta nuova resina nella tanica alla fine di ogni strato; nel secondo invece la piattaforma viene prima posizionata in modo da essere a contatto con il fondo del contenitore, che, per far passare il fascio di luce, è trasparente, e a ogni strato viene sollevata così da fare spazio a quello seguente. Questo secondo meccanismo permette di produrre oggetti con un volume maggiore della stessa tanica di resina. A lavorazione terminata il prodotto viene pulito con un solvente per pulirlo dalla resina liquida rimasta sulla superficie ed eventuali supporti vengono rimossi.[39]

5.6 Fresatura 3D (3D Milling)

Questo processo, al contrario di quelli precedentemente illustrati, è di tipo sottrattivo, ciò significa che si va a lavorare un materiale grezzo, rimuovendo da esso materia fino all'ottenimento del risultato programmato. Si usano, infatti, macchine che, guidate da un computer, vanno a intagliare in 3D il blocco di materiale iniziale.

Le macchine per fresatura 3D utilizzano una potente testina rotante su cui è possibile montare una grande varietà di strumenti di taglio a seconda dello scopo. Questa testina quindi, roteando ad alta velocità, va a fresare il materiale muovendosi attraverso di esso e simultaneamente sugli assi X, Y e Z. Così è possibile ottenere un prodotto con una notevole finitura superficiale.[44]

Capitolo 6

MATERIALI PIÙ IN USO

Tenendo in considerazione quanto visto sopra, è facile capire come, per ora, nel panorama della produzione di Patient Specific Implants tramite stampa 3D, i materiali più utilizzati siano il titanio, il polietere-eter-chetone (PEEK) e il polietilene nella sua forma ad altissima massa molecolare (Ultra High Molecular Weight PolyEthylene – UHMWPE). Vediamone alcune caratteristiche.

6.1 Titanio

Le tipologie più comuni del titanio, che vengono usate come biomateriale per gli impianti, sono il titanio commercialmente puro (Ti CP) e l'extra low interstitial Ti-6Al-4V (ELI) che presenta elementi interstiziali, quali il carbonio e l'ossigeno, in concentrazioni ridotte, che lo rendono più puro. Questi sono biomateriali considerati biologicamente inerti, quindi, rimangono essenzialmente invariati quando vengono impiantati nei corpi umani. Benché queste tipologie di titanio vengano riconosciute come degli agenti estranei da parte dell'organismo e questo provi ad isolarli avvolgendoli in tessuti fibrosi, questi non causano alcuna reazione avversa dai tessuti umani.

Il Ti CP è al 98.9 - 99.6% titanio e un fattore che influenza in modo significativo la sua resistenza allo snervamento, alla trazione e alla fatica è la concentrazione di ossigeno (O) e altri elementi interstiziali quali il carbonio (C) e l'azoto (N). Il metallo è rinforzato dagli elementi interstiziali mediante un processo di rafforzamento della soluzione solida interstiziale, con l'azoto che manifesta un effetto indurente (per atomo) approssimativamente doppio rispetto al carbonio o all'ossigeno.

La sua ottima biocompatibilità è data dalla formazione di una pellicola di ossido (TiO₂) sulla sua superficie. Questo ossido è uno strato forte e stabile che

cresce spontaneamente in contatto con l'aria e previene la diffusione dell'ossigeno da parte dell'ambiente garantendo buona resistenza alla corrosione.

Dopo essere stato impiantato, il CP Ti causa una reazione favorevole nell'organismo e ciò porta a una deposizione di minerali diretta sull'interfaccia osso-titanio e alla osteointegrazione del materiale.

Per quanto riguarda il Ti-6Al-4V, l'aggiunta dell'alluminio e del vanadio al titanio, permette al metallo di ottenere una varietà di proprietà come un'eccellente robustezza e resistenza all'ossidazione. Inoltre, questa microstruttura limita la formazione di crepe a livello delle particelle.

La differenza in moduli elastici tra titanio e osso può portare al fallimento dell'impianto a causa di *stress shielding*, un fenomeno in cui la densità dell'osso diminuisce perché le tipiche tensioni a cui è sottoposto si scaricano sull'impianto. È possibile però ridurre questa problematica tramite un opportuno design dell'impianto, lavorando sulla porosità e la morfologia.[42][41]

6.2 PEEK

Il polietere-eter-chetone è un materiale sintetico che, grazie alle sue varie proprietà, si presta bene a varie applicazioni nell'ambito medicale, incluso il suo utilizzo negli impianti cranio maxillofacciali come le placche craniche.

Grazie alle sue proprietà viene considerato come un'opzione alternativa al titanio, quando si vanno a trattare ricostruzioni craniali e ortopediche. Infatti, presenta un basso coefficiente di frizione e un'alta resistenza all'abrasione. A livello meccanico reagisce bene a *creep*, fatica e anche alle forze esterne. Ha infatti proprietà relative all'assorbimento di stress e alla resistenza di fratture che lo rendono una scelta ottimale per impianti cranici.[33]

Malgrado ciò, l'osteointegrazione relativa agli impianti basati su questo biomateriale non è delle migliori, perché è bioinerte, ma sono state sviluppate delle strategie per compensare questa limitazione e tramite il trattamento della superficie dell'impianto, tra cui:

- rendere la superficie dell'impianto porosa, questo perché una superficie di questo tipo provoca una notevole reazione osteogenica a livello cellulare;

- rivestire la superficie con materiali osteoconduttivi come idrossiapatite (HA) e diossido di titanio (TiO₂), così da aumentare la bioattività e l'osseointegrazione.

6.3 UHMWPE

Il polietilene ad altissimo peso molecolare, o UHMWPE, è una particolare tipologia del polietilene con un peso molecolare compreso tra 2×10^6 e 6×10^6 g/mol. È un materiale molto impiegato in ambito biomedicale; infatti, viene utilizzato sia per protesi e impianti, sia per fili di sutura e altri strumenti chirurgici.[46]

Il suo utilizzo è giustificato dalle sue diverse proprietà, ha ottime proprietà antiattrito, eccezionale resistenza alle forze impulsive, buona resistenza alla fatica meccanica e buona biocompatibilità. Ha però una elevata deformazione al creep e un comportamento negativo rispetto all'usura.

Prima degli anni '90, gli impianti in polietilene venivano sterilizzati tramite radiazioni gamma in aria. Tuttavia si è visto che, tramite questo processo, le proprietà del materiale vengono alterate. Le radiazioni infatti possono spezzare i legami C-C, creando radicali liberi che a loro volta possono andare a scinderne altri; ciò porta ad un processo di degradazione ossidativa in cui la cristallinità aumenta e la massa molecolare si riduce. Una riduzione significativa delle proprietà meccaniche inoltre può portare alla frattura degli impianti, soprattutto quelli usati per i giunti.[8]

Per evitare la degradazione ossidativa si è iniziato a eseguire il processo di sterilizzazione in un ambiente a basso contenuto di ossigeno, ma si può anche optare per la sterilizzazione tramite ossido di etilene, in quanto effettuato a temperature ben al di sotto di quella di transizione vetrosa.

Capitolo 7

STERILIZZAZIONE

Quando si tratta di procedure invasive, uno dei rischi più grandi è quello di fare entrare in contatto l'organismo con patogeni che possano portare a infezione.

Ottenere la completa sterilizzazione è fondamentale per assicurare che i dispositivi medici non trasmettano organismi nocivi ai pazienti. Il livello di pulizia, disinfezione e sterilizzazione varia a seconda dello scopo dell'oggetto da utilizzare.

I dispositivi medici come gli impianti sono considerati “critici” dal CDC (Center for Disease Control and Prevention), che classifica gli strumenti per la cura dei pazienti in funzione del grado di rischio di infezione relativo al loro utilizzo.

Gli impianti, perciò, richiedono il massimo livello di sterilizzazione prima di entrare a contatto con i pazienti.

Gli oggetti critici sono associati con un alto rischio di infezione se sono contaminati da qualsiasi microorganismo, incluse le spore batteriche. Quindi, la sterilizzazione di oggetti che entrano in un tessuto sterile o nel sistema vascolare è fondamentale. Come detto poco sopra, rientrano in questa categoria anche gli impianti, oltre che cateteri, sonde e strumenti chirurgici.

Il livello di sterilizzazione di un oggetto è espresso in SAL (Sterility Assurance Level)[57] e indica la probabilità di presenza di un microorganismo su un oggetto dopo che è stato sterilizzato. Nel caso di dispositivi critici, il minimo SAL richiesto dalla FDA è di 10^{-6} , il che indica una probabilità di 1 su 1.000.000 di trovare un'unità non sterile.

I processi di sterilizzazione da utilizzare dipendono dal materiale di cui è composto il dispositivo. Infatti, per esempio, il metodo tramite “calore secco” non è

indicato per materiali sensibili alle temperature; in questi casi sono più indicati processi come quello tramite “ossido di etilene”.

Di seguito sono riportati i processi di sterilizzazione più utilizzati per impianti cranio maxillo facciali.

7.1 Ossido di etilene

L’uso di questo gas incolore come sterilizzante ha vari vantaggi.[9] Le condizioni di lavoro, rispetto a umidità e temperatura (37°- 63°C), permettono la sicura sterilizzazione di molti materiali utilizzati nei dispositivi medici che verrebbero invece danneggiati dalla sterilizzazione tramite vapore, che utilizza temperature più elevate; anche alcuni materiali che verrebbero danneggiati dalla sterilizzazione a radiazione possono essere sterilizzati con l’ossido di etilene; l’ossido di etilene è uno sporicida efficace che riesce a ottenere un livello di sterilizzazione adeguato in tempi ragionevoli.

Nella sua forma pura, l’ossido di etilene è infiammabile ed esplosivo quando miscelato con l’aria. Per questo il ciclo di sterilizzazione prevede il susseguirsi di fasi che non permettano al processo di diventare pericoloso.

Prima che il prodotto venga sterilizzato viene condizionato in modo da raggiungere un livello di calore e umidità tali da rendere il processo di sterilizzazione realizzabile a prescindere da fattori esterni. Il prodotto viene poi posto in una camera riscaldata, dove verrà quindi sterilizzato.

Il processo di sterilizzazione è composto da 4 fasi:

1. **Evacuazione iniziale** Come menzionato prima, una miscela di aria e ossido di etilene può risultare pericolosa; quindi, si rimuove aria dalla camera fino al raggiungimento di un livello privo di rischi, che assicuri una iniezione di ossido di etilene sicura al 100%. Questo è ottenuto tramite la creazione di un vuoto.
2. **Umidificazione** A causa della prima fase, il prodotto può perdere una quantità significativa di umidità; questa va quindi reintrodotta così da tornare a un livello adeguato. L’umidità, insieme al calore, alla concentrazione del gas e al tempo, è uno dei fattori chiave per ottenere l’eliminazione totale dei

microrganismi tramite ossido di etilene ed è quindi necessario riportarla ai livelli ottimali.

3. **Iniezione del gas** Dopo la seconda fase, l'ossido di etilene viene iniettato nella camera. Per ottenere la sterilità, nella stanza deve essere presente la concentrazione di gas richiesta, che però deve essere bilanciata con la massima concentrazione di gas prima che ci siano residui di ossido di etilene post-sterilizzazione pericolosi. In questa fase, inoltre, si lascia che l'oggetto rimanga esposto al gas, al calore e all'umidità per il tempo necessario (di solito specificato dal produttore del dispositivo medico).
4. **Rimozione del gas e lavaggi post-esposizione** Dopo l'esposizione al gas, questo deve essere rimosso finché la percentuale di ossido di etilene nella camera non è sotto al limite di infiammabilità. Ciò si ottiene tramite cicli di *post-vacuum* seguiti da iniezioni di azoto, utilizzato per diluire eventuali residui di ossido di etilene per ridurre il rischio di contaminazione dei dispositivi sterilizzati.

7.2 Calore secco

La sterilizzazione tramite calore secco[10] si basa su un procedimento molto semplice: gli oggetti vengono inseriti in una cabina che viene riscaldata e vengono esposti ad alte temperature per un periodo esteso di tempo.

Per quanto semplice però il risultato è garantito e il fatto che gli oggetti alla fine del ciclo di sterilizzazione siano asciutti significa che non c'è il rischio che i metalli si corrodano. Inoltre, non sono necessari tempi per la rimozione di gas residui dalla superficie dei prodotti, dato che non vengono utilizzati.

La conduzione di calore tramite aria secca però è più lenta che tramite vapore, inoltre va aggiunto il tempo necessario per eliminare i microrganismi e per il calore di penetrare all'interno dei prodotti via conduzione.

Per mantenere una distribuzione di aria calda omogenea vengono utilizzate delle ventole il cui funzionamento, oltre alla temperatura e al tempo di esposizione, sono monitorati durante tutta la sterilizzazione.

Tipicamente si usano temperature che vanno dai 150 a 180°C per cicli di durata di 2-4 ore: un tempo che, rispetto ad altri metodi di sterilizzazione, risulta molto lento.

7.3 Vapore

La sterilizzazione tramite calore umido sotto forma di vapore[16] è tra i metodi più utilizzati e affidabili. Non lascia residui tossici come l'ossido di etilene, è economico ed è rapido nell'eliminare i microrganismi nocivi e le spore.

Il principio di funzionamento della sterilizzazione a vapore si basa sull'esporre gli oggetti a contatto diretto con il vapore alla temperatura e alla pressione richieste per il tempo necessario (dati specificati dal produttore dell'elemento).

Il vapore deve essere saturo secco, la pressione serve per ottenere le temperature necessarie ad eliminare rapidamente i microrganismi. Le due temperature più comuni per questa tipologia di sterilizzazione sono 121°C e 132°C e devono essere mantenute per il tempo necessario. I periodi di esposizione minimi sono 30 minuti a 121°C in uno sterilizzatore a spinta di gravità (gravity displacement) o 4 minuti per 132°C in uno a pre-vuoto (pre-vacuum). I tempi possono variare a seconda del materiale, se l'oggetto è avvolto o meno e dal tipo di sterilizzatore.

Come menzionato sopra, ci sono due tipi di sterilizzatori (o autoclavi):

- **A spinta di gravità** Il vapore è fatto entrare dalla parte superiore, o dai lati, dell'autoclave ed essendo più leggero dell'aria, la spinge fuori dalla parte inferiore tramite uno sfiato di scarico. Questo processo è più lungo della tipologia a pre-vuoto, inoltre non è indicato per carichi porosi in quanto non vi è una completa eliminazione dell'aria;
- **A pre-vuoto** Le autoclavi di questo tipo sono simili a quelle a spinta di gravità, ma sono attrezzate con una pompa a vuoto che rimuove rapidamente, e completamente, l'aria dalla camera di sterilizzazione e dal carico prima dell'iniezione del vapore. Il vantaggio è che vi è una penetrazione istantanea del vapore anche in carichi porosi.

Capitolo 8

ESEMPI DI IMPIANTI E RISULTATI

La produzione degli impianti è spesso lasciata a produttori esterni, ovvero ad aziende specializzate. Queste si occupano di progettare e fabbricare le protesi a partire dalle prima scan TC. Il più delle volte danno esse stesse indicazioni precise per come effettuare le scan.

Nel presente studio, abbiamo ricercato aziende che si specializzano nella produzione additiva di impianti cranio maxillo facciali, anche se alcune si occupano anche della ricostruzione in altri ambiti chirurgici.

La maggior parte di queste hanno solo la certificazione CE per la commercializzazione dei loro prodotti; su alcune non è stato possibile trovare questa informazione; nel caso di ArthroJaw, esso può essere usato in ambito biomedicale solo in Australia ed è in attesa di ottenere la marcatura CE e FDA.

Sono tutti però in regola secondo le norme ISO/ASTM. Di seguito, una rapida panoramica delle aziende analizzate e dell'utilizzo di alcuni dei loro prodotti, relativi a quanto fin qui illustrato.

8.1 Sintac S.r.l.

La Sintac S.r.l.[51], azienda italiana con sede a Trento e specializzata nella produzione di impianti cranio maxillofaciali e guide chirurgiche, ha prestato i suoi servizi allo studio “Safety of boneless reconstruction of the mandible with a CAD/CAM designed titanium device: The replica cohort study”[6]. Lo studio è stato

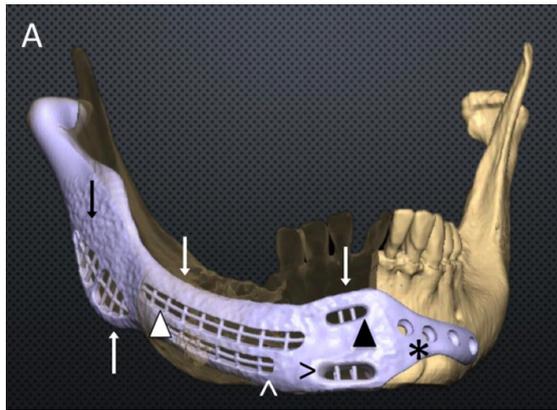


Figura 8.1: Computer-Aided Design di REPLICA

svolto insieme agli ingegneri della Sintac S.r.l., formati nel design CAD/CAM di PSI, con l'obiettivo di valutare la sicurezza di un impianto per la ricostruzione mandibolare personalizzato. È stato utilizzato software Mimics Innovation Suite, sviluppato dalla Materialise, per elaborare un modello 3D dello scheletro facciale del paziente sulla base dei dati DICOM ottenuti dalle scan TC.

In seguito è stato progettato il design di REPLICA, la protesi mandibolare, così da riprodurre in modo simmetrico il lato sano per poter ricostruire il difetto, mantenendo l'estetica della mandibola dei pazienti.

Le componenti di REPLICA sono state fabbricate a partire da una polvere di Ti-6Al-4V tramite fusione laser selettiva. Sono state poi sterilizzate tramite vapore in autoclave a 132° - 135°C per 60 minuti.

La media per le tempistiche operatorie è stata di 308 minuti, e l'operazione più breve è stata di 141 minuti.

La personalizzazione dell'impianto ha permesso di adattarlo ai rimanenti pezzi d'osso, ottenendo inoltre una fissazione stabile grazie a un contatto ottimale osso-impianto. REPLICA, studiato per restaurare ogni tipo e dimensione di difetto mandibolare, è stato anche pianificato per provvedere al supporto di tessuti morbidi circostanti, così da evitare l'incompetenza labiale, problema comune con le tradizionali placche ricostruttive.

Non sono state osservate fratture o dislocazioni di REPLICA durante il follow-up di un anno, al contrario delle placche standard che spesso subiscono questi problemi. La personalizzazione di REPLICA ha inoltre tenuto conto di possibili

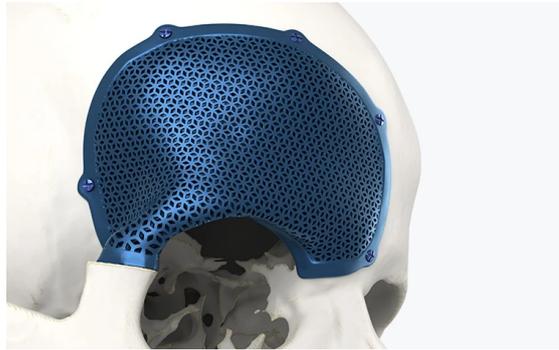


Figura 8.2: Esempio di impianto in PorousTi

rischi di infezione che sono stati ridotti al minimo facendo appropriate considerazioni sulla geometria dell'impianto, progettato con margini smussati per ridurre i traumi alla mucosa orale e sul tentativo di evitare tensioni dei tessuti morbidi circostanti. Infine, REPLICA ha dimostrato di poter fornire una valida alternativa alle placche tradizionali, capace di ripristinare la funzionalità della mandibola e di ridurre i dolori cronici post-operatori nel tempo.

8.2 Materialise

La Materialise[35] (Lovanio, Belgio) è un'azienda specializzata nella progettazione e produzione di dispositivi medici, inclusi gli impianti personalizzati per la ricostruzione cranio maxillofacciale. Una volta che i pazienti caricano le proprie scan TC sulla loro piattaforma SurgiCase Online, i professionisti della Materialise si occupano di tutti gli step di progettazione e produzione del PSI.

I loro prodotti sono marchiati CE e tra essi spicca il PorousTi, un impianto poroso in titanio commercialmente puro, fabbricato tramite fusione laser selettiva. La sua struttura a maglia permette una buona osteointegrazione ed è stato provato che la probabilità che l'impianto fallisca a causa di impatti, causati per esempio dalla caduta del paziente sbattendo la testa, è bassa. La sua capacità di assorbire energia è notevole e ha proprietà termiche simili a quelle dell'osso, fattore che riduce la probabilità di disturbi nei 9 pazienti a grandi variazioni di temperatura.[34]

Il prodotto viene consegnato non sterile ma l'azienda indica come metodo di sterilizzazione quella tramite vapore a pre-vuoto a 132°C per 4 minuti.[36]

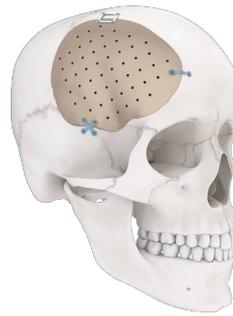


Figura 8.3: Esempio di impianto TRUMATCH

Dopo le scan TC, tra produzione e consegna, passano dalle 2 alle 3 settimane prima dell'operazione. È stato però osservato che l'utilizzo di impianti simili fa risparmiare tempo operatorio e permette una quasi totale assenza di infezioni. Malgrado le operazioni cranio maxillofacciali siano considerate ad alto rischio, infatti, è possibile che il design poroso dell'impianto permetta una migliore integrazione cellulare.

Può essere considerato come un'ottima alternativa alla ricostruzione tramite innesto osseo autologo.[24][30]

8.3 DePuy Synthes

La DePuy Synthes[19] è una compagnia della Johnson Johnson (New Brunswick, New Jersey, Stati Uniti) che si occupa della produzione di dispositivi medici nell'ambito dell'ortopedia e della cranio maxillofacciale.

Tra gli impianti personalizzati offre la soluzione TRUMATCH,[20] sia in titanio, che però è fabbricato dalla MATERIALISE, sia in PEEK, ottenuto tramite fresatura e pronto in 3 settimane. La sterilizzazione di questi impianti può essere fatta tramite vapore a pre-vuoto a 132°C per 4 minuti ma anche tramite calore secco a causa dell'alta tolleranza al calore del PEEK.[18]

È usato per ricostruire notevoli difetti del cranio e del viso come la ricostruzione nella regione fronto-orbitale a seguito di un tumore cranico.[26]

Come tutti i PSI presenta un risultato anatomico più accurato rispettando l'estetica del paziente, inoltre il tempo in sala operatoria è ridotto rispetto ai metodi tradizionali che richiedono ulteriori modifiche per essere meglio adattati al difetto.

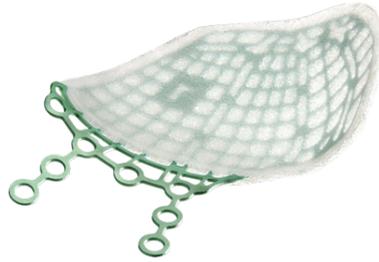


Figura 8.4: Esempio di impianto Medpor Titan

Oltre alle buone proprietà chimiche e meccaniche, il PEEK presenta il vantaggio di non produrre artefatti locali nell'imaging di TC e RM.

8.4 Stryker

Il dispositivo medico Medpor Titan[54] della Stryker[55] (Kalamazoo, Michigan, Stati Uniti), approvato dalla FDA, è un impianto composto da una maglia in titanio incorporato tra due lamine di polietilene poroso ad altissimo peso molecolare, ottenute tramite sinterizzazione laser.

La combinazione dei due materiali permette di ottenere un prodotto dal ridotto rischio di infezione, che permette una rapida ricrescita ossea e vascolare (proprietà derivanti dal polietilene) e allo stesso tempo con buona stabilità strutturale, malleabilità e lavorazione (tratti della maglia di titanio). Grazie a queste sue caratteristiche risulta essere un materiale facilmente lavorabile in sala operatoria ritagliando la forma desiderata con le forbici senza la presenza delle superfici affilate del titanio, grazie alla copertura provvista dal polietilene.

Prima del suo utilizzo è indicata la sterilizzazione tramite ossido di etilene, così da non danneggiare il polietilene, rischio possibile utilizzando metodi di sterilizzazione a temperature più alte.

I risultati ottenuti dall'utilizzo di questo impianto, la semplicità con cui è possibile ottenere la forma desiderata, le ottime proprietà ottenute dalla combinazione dei due materiali e il costo ridotto (700–900) rispetto ad altre soluzioni come il cemento osseo di idrossiapatite (\$1300-\$2600) o di una maglia di titanio senza polietilene (\$1100-\$1800), rendono il Medpor Titan una valida alternativa ai metodi



Figura 8.5: Esempio di impianto marPOR

tradizionali per la ricostruzione cranio maxillo facciale, sia per difetti frontotemporali che orbitali.[32][40][14]

8.5 KLS Martin

Un altro prodotto per la ricostruzione in polietilene è il marPOR[28] della Kls Martin[29] (Mühlheim an der Donau, Germania). L'azienda riconferma quanto detto su questo polimero: promuove la crescita del tessuto osseo e la vascolarizzazione, è flessibile e poroso mantenendo una buona resistenza meccanica malgrado sia più indicato per difetti in regioni non sottoposte a carichi.

Come prodotto (con marcatura CE) è fabbricato tramite sinterizzazione, viene consegnato sterile dopo un processo di sterilizzazione tramite ossido di etilene, le lamine possono essere facilmente modificate in sala operatoria, permettendo la piena adattabilità al difetto da trattare. Uno studio ha confermato la sua efficacia nella ricostruzione del pavimento orbitale ma è da notare che è stato condotto su un gruppo di 9 cadaveri.[23]

8.6 MAXONIQ

La startup australiana (Melbourne) MAXONIQ[38] ha sviluppato Arthrojaw,[37] un impianto per il rimpiazzo totale del giunto temporomandibolare (TMJ).

Attualmente il suo utilizzo in ambito clinico è permesso solo in Australia ma la Maxoniq è in attesa di approvazione da parte di FDA e MDR (Medical Devices Regulation, il regolamento europeo sui dispositivi medici). La sua consegna è ef-



Figura 8.6: Esempio di impianto Arthrojaw

fettuata entro due settimane dall'approvazione del paziente.

Arthrojaw è composto da una parte in titanio, il condilo mandibolare, e una in UHMWPE, la fossa glenoidea; entrambe le componenti sono fissate all'osso del paziente. Per evitare danni al prodotto la sterilizzazione è effettuata tramite ossido di etilene.

È indicato per pazienti con dolori cronici e/o una disfunzione del giunto mandibolare. Il suo utilizzo ripristina le funzioni del giunto e quindi anche la qualità della vita del paziente ne risente in modo positivo poichè azioni semplici come parlare e mangiare non sono più causa di dolori eccessivi.

Gli studi sull'impianto sono ancora pochi e più che altro relativi al ripristino delle funzioni meccaniche della mandibola dopo la sostituzione del giunto temporomandibolare. I risultati indicano che non ci sono differenze sostanziali tra i pazienti operati e il gruppo di controllo, a parte una leggera asimmetria nella distribuzione della forza trasmessa con il morso, che potrebbe avere conseguenze sui muscoli della mandibola. Lo studio in questione è però ancora in attesa di *peer review*.

Essendo un impianto sottoposto a sforzi ciclici, la sua progettazione e la sua fissazione sono di fondamentale importanza per assicurare il suo funzionamento nel tempo. In corrispondenza delle viti di fissaggio infatti vi è una concentrazione di tensioni il che può portare al fallimento dell'impianto. Questo è uno tra gli aspetti più critici, ancora in fase di studio e analisi.[58]

Capitolo 9

CAMERA BIANCA

Come già esplicitato, la presenza di particolato, polvere, microrganismi e spore possono tradursi in complicazioni post-operatorie, dovute al contatto di questi agenti con tessuti sterili e con il flusso sanguigno del paziente.

Sono stati fin qui esaminati vari metodi per l'eliminazione di microrganismi e altre sostanze patogene tramite un processo di sterilizzazione selezionato tenendo conto del materiale e di come potrebbe reagire al processo stesso. Questi metodi però non si occupano della eliminazione di particolato, polvere e altri agenti contaminanti, fattore essenziale per i dispositivi medici critici; per questo la produzione di questi strumenti è effettuata in ambienti controllati chiamati “camere bianche” (*clean rooms*).

Una camera bianca[15] è, infatti, un ambiente progettato con l'obiettivo di mantenere la presenza di agenti inquinanti al minimo. È quindi fondamentale per assicurare che un dispositivo medico rispetti gli standard sanitari e di sicurezza. Un ambiente del genere deve prendere in considerazione diversi fattori per assicurare un elevato standard di pulizia; innanzitutto il luogo di realizzazione della *clean room* deve trovarsi lontano da possibili fonti di contaminazione, come finestre e porte; deve poi avere spazio sufficiente e accesso all'energia necessaria per contenere lo staff e alimentare l'attrezzatura. È ovviamente fondamentale l'utilizzo di un sistema di filtraggio dell'aria, così da poter fornire alla stanza aria filtrata e controllata per tenere al minimo i patogeni e tenere monitorati altri fattori ambientali come umidità e temperatura. Infine, la stanza va tenuta pulita seguendo rigide procedure di pulizia delle superfici.

L'ISO ha stabilito 9 classi di *clean rooms* dove ISO 1 ha il grado più alto di pulizia. La norma che regola le caratteristiche di ogni classe è la ISO 14644-1:2015(en) e basa la classificazione in funzione delle concentrazioni massime di

Numero classe ISO (N)	Massime concentrazioni (particelle/mq) per particelle della stessa dimensione di quelle considerate o piu grandi					
	0.1m	0.2m	0.3m	0.5m	1m	5m
1	10					
2	100	24	10			
3	1000	237	102	35		
4	10000	2370	1020	352	83	
5	100000	23700	10200	3520	832	
6	10000000	237000	102000	35200	8320	293
7				352000	83200	2930

Tabella 9.1: Tabella sulle classi ISO delle camere bianche

particelle sospese per m^3 d'aria; vengono prese in considerazione particelle di dimensioni comprese tra gli 0.1 e i 5 micron. Tali parametri sono riassunti nella Tabella 9.1.

La classe più diffusa è la ISO 7, utilizzata per la produzione di dispositivi medici, quindi è considerata che sufficiente per assicurare un prodotto quasi totalmente libero da contaminazioni. Infatti, è in ambienti del genere che gli impianti vengono preparati per la sterilizzazione, passaggio comunque fondamentale per assicurare l'assenza di microrganismi patogeni.

Negli ultimi anni lo sviluppo tecnologico ha permesso l'unione della tecnologia per la stampa 3D con l'ambiente controllato delle camere bianche, operazione che prima si considerava a rischio, per la possibilità di produzione di particolato eccessivo dei dispositivi prodotti tramite stampa 3D. Recenti studi però hanno provato il contrario, nell'ambito della produzione di semiconduttori. Infatti oggetti ottenuti con la produzione additiva non contenevano impurità metalliche e inoltre gli strumenti ottenuti tramite FDM sono compatibili con gli agenti chimici utilizzati nelle *clean rooms*[45][25].

9.1 La stampante EXT 220 MED

Ormai sono numerose le aziende che provvedono a fornire *clean rooms* attrezzate con tecnologie di stampa 3D, sia al loro interno, sia collegate direttamente ad esse tramite rullo trasportatore.

Tra tutte però spicca la stampante EXT 220 MED[1], prima KUMOVIS R1, che ha la peculiarità di essere sia ottimizzata per l'uso in camere bianche, ma, soprattutto, la camera di costruzione può essa stessa essere trasformata in una



Figura 9.1: Immagine della stampante 3D KUMOVIS R1, ora EXT 220 MED

camera bianca ISO di classe 7.

Nata dall'omonima startup tedesca, il suo potenziale è stato notato dalla 3D Systems, azienda specializzata nella ricerca, sviluppo e produzione di nuove tecnologie di produzione additiva, che nel 2022 la ha acquisita.

La EXT 220 MED utilizza una tecnologia di stampa per estrusione di materiale ed è stata progettata specificamente per la realizzazione di stampe precise in PEEK di grado medico.

Lo scorso anno (10/02/2023), all'ospedale universitario di Salisburgo[56] un uomo di 55 anni che soffriva di craniostenosi, una condizione in cui vi è una saldatura prematura di una delle suture craniche durante l'infanzia, ha subito una cranioplastica; l'impianto utilizzato è stato prodotto usando VESTAKEEP® i4 3DF PEEK della Evonik, dalla stampante 3D EXT 220 MED. L'ospedale universitario soddisfa tutti i requisiti per poter stampare protesi in sede, inoltre, ha la possibilità di essere anche il luogo dove verranno poi impiantati. Tecnici ospedalieri hanno generato il modello dell'impianto utilizzando le scan TC del paziente. Il processo di stampa è durato circa 10 ore.

Grazie allo sviluppo di un laboratorio dedicato alla stampa 3D all'interno dell'ospedale, è stata possibile la localizzazione dell'intero processo produttivo dell'impianto all'interno dell'ospedale stesso. Questo ha portato ad avere la protesi

pronta in 2-3 giorni; di solito sarebbero state necessarie dalle 2 alle 3 settimane e il triplo del costo se fosse stato ordinato esternamente.

IPOTESI DI PROSPETTIVE FUTURE

L'esempio dell'ospedale universitario di Salisburgo è solo uno di numerosi casi in cui il compito della produzione dell'impianto è svolto in sede ospedaliera.

Lo sviluppo di un processo di produzione di impianti tramite produzione additiva sarebbe un guadagno sia per l'ospedale che per i pazienti. È stato visto infatti che porterebbe a un sostanziale taglio del tempo operatorio, fino a 2 ore, che avrebbe un impatto notevole sui costi delle procedure per l'ospedale stesso, per esempio è stato stimato che il costo al minuto di una sala operatoria è di $\$46.04 \pm \32.31 [53], in Italia invece è di 1200 euro l'ora.

Inoltre le tempistiche di produzione e consegna di un impianto, 2-3 settimane, non sono adatte in casi critici che richiedono soluzioni rapide, come nella gestione di tumori maligni[27] che alterano lo scheletro cranico o anche in altri casi di emergenza, come riportato dal fondatore di Bone3D:

One patient had a car accident at 10 pm, the hospital sent the CT scan to us by 10: 30 pm. We directly printed the skull of the patient and the print was complete by 6 am which was then used by the surgeons to plan the surgery. This was possible because we have our printers inside the hospital.

È evidente che un progetto del genere richiederebbe un investimento anche di tempo e denaro per la formazione del personale addetto ad esso, ma il ritorno che ne verrebbe sembra giustificare le spese.

I pazienti inoltre beneficerebbero dei vantaggi che i PSI comportano: migliore qualità di vita, riduzioni di tempi di ricovero, da settimane a giorni, e riduzione di

complicazioni post-operatorie.

Per questo motivo, per quanto qui approfondito, si ritiene auspicabile la realizzazione di sistemi di *clean rooms* all'interno di complessi ospedalieri, per permettere la realizzazione di PSI direttamente negli ospedali.[12]

I costi, i tempi, la qualità della vita dei pazienti ne avrebbero, sembra da quanto visto fin qui, sicuro giovamento.

Bibliografia e Sitografia

- [1] 3D SYSTEMS. Ext 220 med (kumovis r1). <https://it.3dsystems.com/3d-printers/ext-220-med> Ultima visione 02/03/2024.
- [2] Nesma T Aboulkhair, Marco Simonelli, Luke Parry, Ian Ashcroft, Christopher Tuck, and Richard Hague. 3d printing of aluminium alloys: Additive manufacturing of aluminium alloys using selective laser melting. *Progress in materials science*, 106:100578, 2019.
- [3] Dong-Gyu Ahn. Directed energy deposition (ded) process: State of the art. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*, 8:703–742, 2021.
- [4] Ali Alkhaibary, Ahoud Alharbi, Nada Alnefaie, Abdulaziz Oqalaa Almubarak, Ahmed Aloraidi, and Sami Khairy. Cranioplasty: a comprehensive review of the history, materials, surgical aspects, and complications. *World neurosurgery*, 139:445–452, 2020.
- [5] Tedy Apriawan, Khrisna Rangga Permana, Ditto Darlan, Muhammad Reza Arifianto, Fitra Fitra, Asra Alfauzi, and Abdul Hafid Bajamal. Polylactic acid implant for cranioplasty with 3-dimensional printing customization: A case report. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(C):151–155, 2020.
- [6] Alberto Bedogni, Giordana Bettini, Giorgio Bedogni, Giorgia Menapace, Andrea Sandi, Fabio Michelon, Roberto Di Carlo, Piero Franco, and Giorgia Saia. Safety of boneless reconstruction of the mandible with a cad/cam designed titanium device: The replica cohort study. *Oral Oncology*, 112:105073, 2021.
- [7] Netanel Ben-Shalom, Anthony O Asemota, Micah Beizberg, Sagi Harnof, Judy Huang, Michael Lim, Henry Brem, and Chad Gordon. Cranioplasty with customized craniofacial implants and intraoperative resizing for single-stage reconstruction following oncologic resection of skull neoplasms. *Journal of Craniofacial Surgery*, 33(6):1641–1647, 2022.

- [8] Alessandro Bistolfi, Fortunato Giustra, Francesco Bosco, Luigi Sabatini, Alessandro Aprato, Pierangiola Bracco, and Anuj Bellare. Ultra-high molecular weight polyethylene (uhmwpe) for hip and knee arthroplasty: The present and the future. *Journal of Orthopaedics*, 25:98–106, 2021.
- [9] CDC. Ethylene oxide sterilizers in health care facilities: Engineering controls and work practices. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/89-115/> Ultima visione 02/03/2024.
- [10] CDC. Other sterilization methods. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/sterilization/other-methods.html> Ultima visione 02/03/2024.
- [11] Naseem A Charoo, Sogra F Barakh Ali, Eman M Mohamed, Mathew A Kutolamadom, Tanil Ozkan, Mansoor A Khan, and Ziyaur Rahman. Selective laser sintering 3d printing—an overview of the technology and pharmaceutical applications. *Drug development and industrial pharmacy*, 46(6):869–877, 2020.
- [12] Atanu Chaudhuri, Hussein Naseraldin, and Gopalakrishnan Narayanamurthy. Healthcare 3d printing service innovation: Resources and capabilities for value co-creation. *Technovation*, 121:102596, 2023.
- [13] P Chennakesava and Y Shivraj Narayan. Fused deposition modeling-insights. In *Proceedings of the international conference on advances in design and manufacturing ICAD&M*, volume 14, page 1345, 2014.
- [14] Osamah J Choudhry, Lana D Christiano, Omar Arnaout, Joseph G Adel, and James K Liu. Reconstruction of pterional defects after frontotemporal and orbitozygomatic craniotomy using medpor titan implant: cosmetic results in 98 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(9):1716–1720, 2013.
- [15] Clean Air Technology Inc. What is a cleanroom? <https://www.cleanairtechnology.com/cleanroom-classifications-class.php> Ultima visione 02/03/2024.
- [16] CNC. Steam sterilization. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/sterilization/steam.html> Ultima visione 02/03/2024.
- [17] Georges E Daoud, Dante L Pezzutti, Calvin J Dolatowski, Ricardo L Carrau, Mary Pancake, Edward Herderick, and Kyle K VanKoevinger. Establishing a point-of-care additive manufacturing workflow for clinical use. *Journal of Materials Research*, pages 1–20, 2021.

- [18] DePuy Synthes. Cleaning sterilization guidelines. <https://www.jnjmedtech.com/en-US/service-details/cleaning-sterilization-guidelines/depuy-synthes> Ultima visione 02/03/2024.
- [19] DePuy Synthes. Depuy synthes. <https://www.jnjmedtech.com/en-US/companies/depuy-synthes> Ultima visione 02/03/2024.
- [20] DePuy Synthes. Trumatch® cmf personalized solutions. <https://www.jnjmedtech.com/en-EMEA/product-family/trumatch-cmf-personalized-solutions> Ultima visione 02/03/2024.
- [21] Omar Faour, Rozalia Dimitriou, Charlotte A Cousins, and Peter V Giannoudis. The use of bone graft substitutes in large cancellous voids: any specific needs? *Injury*, 42:S87–S90, 2011.
- [22] Gabriel Fernandez de Grado, Laetitia Keller, Ysia Idoux-Gillet, Quentin Wagner, Anne-Marie Musset, Nadia Benkirane-Jessel, Fabien Bornert, and Damien Offner. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *Journal of tissue engineering*, 9:2041731418776819, 2018.
- [23] Yannick Foerster, Marco Kesting, Frank Reinauer, Adem Aksu, and Raimund Preidl. Ultra-high molecular weight polyethylene (marpor) is a suitable material for the reconstruction of orbital floor fracture defects in human cadavers. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, pages 1–7, 2022.
- [24] Fabienne Haroun, Nadia Benmoussa, François Bidault, Nathalie Lassau, Antoine Moya-Plana, Nicolas Leymarie, Jean-François Honart, Frédéric Kolb, Quentin Qassemyar, and Philippe Gorphe. Outcomes of mandibular reconstruction using three-dimensional custom-made porous titanium prostheses. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 124(1):101281, 2023.
- [25] Ismo TS Heikkinen, Christoffer Kauppinen, Zhengjun Liu, Sanja M Asikainen, Steven Spoljaric, Jukka V Seppälä, Hele Savin, and Joshua M Pearce. Chemical compatibility of fused filament fabrication-based 3-d printed components with solutions commonly used in semiconductor wet processing. *Additive Manufacturing*, 23:99–107, 2018.
- [26] F Jalbert, S Boetto, F Nadon, F Lauwers, E Schmidt, and R Lopez. One-step primary reconstruction for complex craniofacial resection with peek custom-made implants. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(2):141–148, 2014.

- [27] F Jalbert, S Boetto, F Nadon, F Lauwers, E Schmidt, and R Lopez. One-step primary reconstruction for complex craniofacial resection with peek custom-made implants. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(2):141–148, 2014.
- [28] KLS Martin. Biomaterials marpor®. https://www.klsmartin.com/mediathek/91-350-47-02_Biomaterials_marPOR.pdf Ultima visione 02/03/2024.
- [29] KLS Martin. Kls martin. <https://www.klsmartin.com/en/> Ultima visione 02/03/2024.
- [30] N Le Clerc, R Baudouin, M Carlevan, N Khoueir, B Verillaud, and P Herman. 3d titanium implant for orbital reconstruction after maxillectomy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 73(4):732–739, 2020.
- [31] Sai-Cheung Lee, Chieh-Tsai Wu, Shih-Tseng Lee, and Po-Jen Chen. Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses. *Journal of clinical neuroscience*, 16(1):56–63, 2009.
- [32] Phoebe Y Ling, Zachary S Mendelson, Rohit K Reddy, Robert W Jyung, and James K Liu. Reconstruction after retrosigmoid approaches using autologous fat graft-assisted medpor titan cranioplasty: assessment of postoperative cerebrospinal fluid leaks and headaches in 60 cases. *Acta neurochirurgica*, 156:1879–1888, 2014.
- [33] Oscar J Manrique, Frank Lalezarzadeh, Erez Dayan, Joseph Shin, Daniel Buchbinder, and Mark Smith. Craniofacial reconstruction using patient-specific implants polyether ether ketone with computer-assisted planning. *Journal of Craniofacial Surgery*, 26(3):663–666, 2015.
- [34] Materialise. Biomechanical properties of materialise porousiti implants. <https://www.materialise.com/en/inspiration/whitepapers/biomechanical-properties-porousiti-implants> Ultima visione 02/03/2024.
- [35] Materialise. Materialise. <https://www.materialise.com/en> Ultima visione 02/03/2024.
- [36] Materialise. Titanium guides, plates implants (cmf). <https://www.materialise.com/en/documentation/instructions-for-use/titanium-guides-plates-implants-cmf> Ultima visione 02/03/2024.
- [37] MAXONIQ. Arthrojaw total joint replacement system. <https://maxoniq.com/products/arthrojaw/> Ultima visione 02/03/2024.

- [38] MAXONIQ. MaxonIQ. <https://maxonIQ.com/> Ultima visione 02/03/2024.
- [39] Ferry PW Melchels, Jan Feijen, and Dirk W Grijpma. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials*, 31(24):6121–6130, 2010.
- [40] SL Merbs, NT Iliff, MP Grant, and DC Garibaldi. Use of medpor titan implants in orbital reconstruction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(13):4210–4210, 2005.
- [41] Mitsuo Niinomi. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Materials Science and Engineering: A*, 243(1-2):231–236, 1998.
- [42] Carlos Oldani and Alejandro Dominguez. Titanium as a biomaterial for implants. *Recent advances in arthroplasty*, 218:149–162, 2012.
- [43] Jayanthi Parthasarathy. 3d modeling, custom implants and its future perspectives in craniofacial surgery. *Annals of maxillofacial surgery*, 4(1):9, 2014.
- [44] PartsBadger. What is 3d cnc milling? <https://parts-badger.com/3d-milling-a-complete-guide/> Ultima visione 02/03/2024.
- [45] Toni P Pasanen, Guillaume von Gastrow, Ismo TS Heikkinen, Ville Vähänissi, Hele Savin, and Joshua M Pearce. Compatibility of 3-d printed devices in cleanroom environments for semiconductor processing. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 89:59–67, 2019.
- [46] Riccardo Pietrabissa. *BIOMATERIALI PER PROTESI E ORGANI ARTIFICIALI*. Pàtron Editore, 2022.
- [47] Fabian Schlittler, N Vig, JP Burkhard, Olivier Lieger, Ch Michel, and S Holmes. What are the limitations of the non-patient-specific implant in titanium reconstruction of the orbit? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(9):e80–e85, 2020.
- [48] Stephan N Schön, Nicolas Skalicky, Neha Sharma, Daniel W Zumofen, and Florian M Thieringer. 3d-printer-assisted patient-specific polymethyl methacrylate cranioplasty: a case series of 16 consecutive patients. *World Neurosurgery*, 148:e356–e362, 2021.
- [49] Mônica Rufino Senra and Maria de Fátima Vieira Marques. Synthetic polymeric materials for bone replacement. *Journal of Composites Science*, 4(4):191, 2020.

- [50] Kyu Won Shim. Medical applications of 3d printing and standardization issues. *Brain Tumor Research and Treatment*, 11(3):159, 2023.
- [51] Sintac S.r.l. Sintac. <https://www.sintac.it/> Ultima visione 02/03/2024.
- [52] Blaire V Slavin, Quinn T Ehlen, Joseph P Costello, Vasudev Vivekanand Nayak, Estavam A Bonfante, Ernesto B Benalcazar Jalkh, Christopher M Runyan, Lukasz Witek, and Paulo G Coelho. 3d printing applications for craniomaxillofacial reconstruction: A sweeping review. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 9(12):6586–6609, 2023.
- [53] Tyler Smith, Justin Evans, Karla Moriel, Mikel Tihista, Christopher Bacak, John Dunn, Rajiv Rajani, and Benjamin Childs. The cost of or time is \$46.04 per minute. *Journal of Orthopaedic Business*, 2(4):10–13, 2022.
- [54] Stryker. Medpor titan 3d orbital floor. <https://www.stryker.com/us/en/craniomaxillofacial/products/medpor-titan-3d-orbital-floor.html> Ultima visione 02/03/2024.
- [55] Stryker. Stryker. <https://www.stryker.com/us/en/index.html> Ultima visione 02/03/2024.
- [56] UNIKLINIKUM SALZBURG. 55-jähriger erhielt hinterhaupt-prothese aus dem 3d-drucker. https://presse.salk.at/News_Detail.aspx?id=175574&menueid=21479&l=deutsch Ultima visione 02/03/2024.
- [57] Ebru Öner Usta and Furkan Ayaz. Sterilization packaging with appropriate materials and sterility assurance level. *Advanced Engineering Days (AED)*, 4:1–3, 2022.
- [58] Sarah C Woodford, Dale L Robinson, Jaafar Abduo, Peter VS Lee, and David C Ackland. Muscle and joint mechanics during maximum-force biting following total temporomandibular joint replacement surgery. 2023.