

## IDROSSIAPATITE: DALL'ADESIONE ALLA CLINICA

### Hydroxyapatite: from adhesion to the clinics

#### Riassunto

Nelle protesi d'anca le proprietà dei materiali sono fondamentali.

Questi interagiscono con il corpo principalmente a livello della superficie; inoltre la modulazione delle sue proprietà utilizzando differenti tipi di lavorazione o rivestimento, possono migliorare i risultati dell'impianto in modo significativo.

Tra l'ampia gamma di rivestimenti, quelli in idrossiapatite hanno mostrato risultati particolarmente promettenti.

I rivestimenti sono utilizzati per favorire la crescita ossea peri-protesica, ridurre l'attrito, l'usura e la corrosione, e migliorare la biocompatibilità della protesi.

Nel futuro prossimo sempre più attenzione nello sviluppo verrà dedicata ai biomateriali, nel tentativo di migliorare le performance tribologiche e, di conseguenza, la longevità dell'impianto.

**Parole chiave:** idrossiapatite, rivestimenti, protesi, anca

#### Summary

In hip replacements, the bulk properties of materials are important.

The material interacts with the body mainly at the surfaces; therefore, the control of surface properties using different kinds of treatments or coatings may improve total hip replacements considerably.

Among the large variety of coatings, hydroxyapatite coatings have shown promising results.

This coating mainly are used to enhance bone growth; to minimize friction, wear, and corrosion; and to improve biocompatibility of total joint prostheses.

It can be concluded that in the near future, more attention will be given for the development of coating methods, aimed to improve the tribologic performance and the longevity of implants.

**Key word:** hydroxyapatite, coatings, arthroplasty, hip

Agli inizi degli anni ottanta quando, nella chirurgia protesica si è affermata la filosofia dell'ancoraggio biologico, in alternativa alla cementazione, allo scopo di

prolungare la sopravvivenza dell'impianto, (più nello specifico della componente acetabolare), una particolare attenzione è stata riservata alle ceramiche policristalline soprattutto alla idrossiapatite (HA), come materiale di rivestimento dell'impianto per favorire l'osteointegrazione dello stesso<sup>1,2</sup>.

Naturalmente la nuova filosofia ha dato un rinnovato impulso alla ricerca di materiali "biocompatibili" sia di realizzazione che di rivestimento degli impianti. Questi ultimi divisi in materiali inerti e bioattivi, a loro volta suddivisi in osteoconduttivi e osteoinduttivi e ha stimolato ulteriori approfondimenti alla conoscenza di tutti processi dell'ancoraggio biologico<sup>3</sup>.

In questo ambito sono stati esaminati e sviscerati tutti i particolari meccanismi fisiopatologici di guarigione delle lesioni ossee all'interfaccia tra protesi ed osso con i relativi aspetti istomorfologici e nuovi concetti di biomeccanica. Sono derivati i concetti di stabilizzazione primaria e quello di stabilizzazione secondaria, si sono conosciuti e approfonditi i processi di bone healing, di osteointegrazione, di bone ingrowth, bone ongrowth e bone remodelling e analizzato come il design e i vari materiali di composizione e di rivestimento degli impianti potessero influenzare tutti i vari meccanismi fisiopatologici e istomorfologici della stabilizzazione prima e dell'eventuale mobilizzazione degli impianti poi<sup>4</sup>.

Immagine tipica di osteointegrazione e prevalentemente dell'osteconduzione sono gli "spot-welds" veri e propri ponteggi ossei visibili alle rdx, espressione di una adeguata distribuzione delle sollecitazioni spongiosa-corticale-impianto<sup>4</sup>.

La stabilizzazione primaria è un momento importante perché si possa realizzare una osteointegrazione favorendo l'azione osteoconduttiva del rivestimento bioattivo<sup>4,5</sup>.

Per quanto riguarda l'idrossiapatite nel corso di questi trent'anni di utilizzazione si sono andati chiarendo molti dubbi e si sono date risposte a diversi interrogativi che sono stati evidenziati all'inizio. Naturalmente non tutto è stato chiarito e alcuni quesiti permangono e altri ancora si stanno ponendo in rapporto alle nuove metodiche di produzione, di composizione, di miscela, di adesione dell'HA e quindi in rapporto alle caratteristiche fisico-chimiche del prodotto.

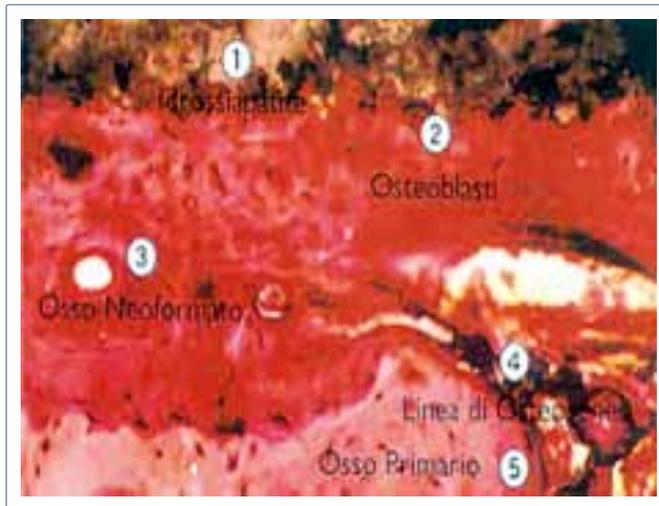
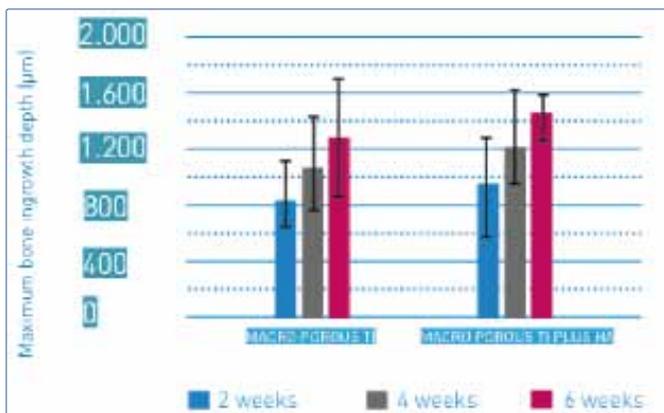
È stato ben definito il meccanismo con cui il rivestimento di HA accelera il processo di osteointegrazione: si viene a determinare un doppio fronte di ossificazione, il primo a partenza dalla parte del rivestimento, il secondo dal lato dell'osso ospite (Fig. 1). Il risultato è quello di una più rapida osteointegrazione, quantitativamente maggiore e qualitativamente migliore rispetto agli impianti privi di HA (Tab. I)<sup>4</sup>.

C. VILLANI, P. PERSIANI, M. BOVE, I. MOLAYEM,  
L.L. MARCOVICI

Dipartimento di Scienze dell'Apparato Locomotore,  
Sapienza Università di Roma

#### Indirizzo per la corrispondenza:

Ciro Villani  
P.le Aldo Moro 5, 00185 Roma  
E-mail: ciro.villani@uniroma1.it

**FIG. 1.** Doppio fronte di neoapposizione ossea.**TAB. I.** Valutazione DEXA a 2-4-6 settimane, dell'osteointegrazione protesica, in impianti con HA e privi di HA.**TAB. II.** Tecniche di lavorazione per l'applicazione dell'HA sulla superficie protesica.

Technique	Thickness	Advantages	Disadvantages
Dip Coating	0,05-0,5 mm	Inexpensive, coatings applied quickly, can coat complex substrate	Requires high sintering temperatures, thermal expansion mismatch
Sputter Coating	0,02-1 µm	Uniform coating thickness on flat substrates	Line of sight technique, expensive, time consuming, cannot coat complex substrates, produces amorphous coatings
Pulsed Laser Deposition	0,05-5 µm	As for sputter coating	As for sputter coating
Hot Pressing and Hot Isostatic Pressing	0,2-2,0 mm	Produces dense coatings	HP cannot coat complex substrates, high temperature required, thermal expansion mismatch, elastic property differences, expensive, removal/interaction of encapsulation material
Electrophoretic Deposition	0,1-2,0 mm	Uniform coating thickness, rapid deposition rates, can coat complex substrates	Difficult to produce crack-free coatings Requires high sintering temperatures
Thermal Spraying	30-200 µm	High deposition rates	Line of sight technique, high temperatures induce decomposition, rapid cooling produces amorphous coatings
Sol-Gel	< 1 µm	Can coat complex shape low processing temperatures, relatively cheap as coatings are very thin	Some processes require controlled atmosphere processing, expensive raw materials

A tal proposito già nel 1994 noi abbiamo condotto uno studio DEXA multicentrico su di uno stelo ricoperto in zona metafisaria di HA (stelo ABG) evidenziando a 2aa: riduzione di BMD in zona 1e 7 di Gruen, ottimo aumento con osteointegrazione in zona 2-3-5-6 di Gruen sede dell'HA <sup>6</sup>.

Nel 2006 un altro studio DEXA, condotto in collaborazione con la prof. Albanese C.V. in cui venivano messi a confronto steli a design e rivestimento diversi, evidenziava che gli impianti a stelo corto e ancoraggio metafisario determinano una densità ossea più fisiologica, garantendo quindi un miglior ancoraggio prossimale ancor più se rivestiti con HA <sup>7</sup>.

Un recente studio DEXA in cui viene valutata l'osteointegrazione di uno stelo anatomico rivestito in HA, con due diverse tecniche di applicazione, rispetto a steli privi di HA, evidenzia una migliore integrazione dei primi rispetto ai non rivestiti con migliori risultati del plasma spray rispetto alle altre tecniche <sup>8</sup>.

Ben definito anche il rapporto tra le varie caratteristiche chimico fisiche dell'idrossiapatite e la funzione osteoconduttiva, la sua persistenza, la sua adesività. Queste le caratteristiche chimico-fisiche che meglio hanno risposto alle aspettative funzionali 3 4:

- la purezza superiore al 90%;
- la cristallinità 100% prima del rivestimento e superiore al 75% dopo;
- le dimensioni dei cristalli tra 20 e 50 micronmetri;
- la porosità inferiore al 10%;
- lo spessore dello strato  $60 \pm 15$  micronmetri;
- il rapporto Ca/P. 10/6.

*Tecnica di rivestimento:* varie sono le tecniche per spalmare lo strato di HA sull'impianto. Nella Tabella II vengono riportate le più utilizzate con i rispettivi vantaggi e svantaggi.

*Meccanismo di degradazione:* ormai è assodato che i meccanismi sono tre, il primo per dissoluzione, sarebbe quello più fisiologico ed auspicabile perché, una volta scomparso lo strato di rivestimento, lascia il posto ad osso neoformato che si interfaccia con la superficie metallica in modo più o meno stretta a seconda che il substrato sia macrostrutturato o microstrutturato in altri termini a seconda che si possa realizzare un bone ongrowth o un bone ingrowth. Il secondo ed il terzo meccanismo di degradazione, per delaminazione e per reazione macrofagica, sono certamente meno auspicabili in quanto o determinano un distacco dello strato di rivestimento senza che si sia realizzato un ancoraggio dell'impianto o si producono dei detriti che, attivando una reazione macrofagica infiammatoria con liberazione di mediatori chimici, innescano un processo di osteolisi. Lo spessore dello strato condiziona molto il meccanismo di degradazione infatti strati più sottili, al disotto di 30 micronmetri, sono degradati per dissoluzione tanto più se a bassa cristallinità. Il tasso di riassorbimento è maggiore e minore risulta il tempo della dissoluzione, la forza di adesione è intorno a 40 Mpa. Per superfici di spessore tra 50 e 100 micron la dissoluzione è sempre il meccanismo di degradazione più importante ma avviene in tempi molto più lunghi che possono arrivare anche a 8 anni soprattutto per cristallinità superiori al 70%, in questi casi può evidenziarsi qualche fenomeno di reazione macrofagica. Con spessori al di sopra di 150 micron aumenta notevolmente la fragilità del rivestimento e quindi il rischio di frattura dello strato e di delaminazione dalla superficie dell'impianto seguito da mancato ancoraggio e susseguente mobilitazione dello stesso <sup>4</sup>.

Lo spessore e le caratteristiche del rivestimento per risultare ottimali devono variare in rapporto alla superficie su cui viene fatto aderire. Più precisamente se ci troviamo di fronte ad una superficie macrostrutturata, meglio uno spessore intorno a 70 micron, a più lento riassorbimento, per superfici microstrutturate risulta più indicato uno strato più sottile intorno a 30 micron in modo tale che lo strato di rivestimento non vada ad ostruire i pori della superficie micro strutturata sottostante inibendo in tal modo il bone-ingrowth e impedendo l'osteointegrazione all'interno dei pori. Le dimensioni dei cristalli più indicate in questi casi sono di 20/30 micron.

La domanda più frequente che si pone in presenza di un rivestimento di HA è la seguente: che succede all'interfaccia osso-protesi quando tutta la HA viene riassorbita? Dall'analisi di 13 espianti da cadavere Tonino e al. (2009) hanno potuto constatare che al riassorbimento completo, in genere dopo 8 anni circa, dello strato di HA corrispondeva un completo bone-ongrowth, senza interposizione di tessuto fibroso, sulla superficie macrostrutturata. Oltre alla dimostrazione che non ci sono effetti negativi all'in-

terfaccia con il riassorbimento del rivestimento gli autori hanno osservato su una protesi a rivestimento metafisario che il riassorbimento è indipendente dall'età del paziente ma aumenta con il tempo, mentre il bone-ongrowth non aumenta con il tempo ma diminuisce con l'età del paziente. Inoltre hanno dimostrato che il riassorbimento è più alto nella parte prossimale del rivestimento mentre non sembra correlato con il livello l'entità del bone-ongrowth e solo nella parte prossimale esiste una correlazione tra livello di HA residua e livello di bone-ongrowth <sup>4</sup>.

L'estensione dello strato di rivestimento a tutta la circonferenza dell'impianto si è dimostrata quella consigliabile, in quanto la realizzazione di una osteointegrazione a 360° crea di fatto una barriera alla migrazione di eventuali detriti, mentre l'estensione longitudinale che ha dato i migliori risultati è quella limitata alla zona meta epifisaria. In questo modo si ottiene un ancoraggio prossimale che riduce fenomeni di stress-shielding e thigh-pain e diminuisce le sollecitazioni che agiscono sulla parte prossimale in modo da concentrare i carichi di lavoro in una zona a diametro maggiore e scaricare la parte più distale (a sezione minore). L'estensione del rivestimento anche alla zona distale ( magari fino all'apice) potrebbe mantenere e accentuare il rischio di insorgenza di fenomeni di fatica al terzo distale dello stelo, a sezione minore, con rottura dello stelo <sup>9</sup>.

## CONCLUSIONI

Siamo ormai allo sviluppo dell'idrossiapatite di terza generazione che è quella nano strutturata che viene depositata a temperatura ambiente con un processo elettroforitico sulla superficie protesica. I vantaggi derivanti da questo processo innovativo sono <sup>10 11</sup>:

- aumento della forza di adesione del rivestimento, superiore a quello spruzzato termicamente (inferiore a 60 Mpa) e soprattutto a quello depositato chimicamente (intorno ai 25 Mpa). La resistenza alla trazione è superiore ai 65 Mpa in vitro. È importante sottolineare che tale forza di adesione rimane costante anche dopo le prove in vitro e quindi in vivo, a differenza dei rivestimenti tradizionali che mostrano una sensibile riduzione della forza di adesione in vivo nei fluidi organici del corpo umano;
- aumento della resistenza alla corrosione, la nano-idrossiapatite è densa e pura al 100%, la sua cristallinità è del 100%, in assenza di sostanza amorfa, instabile. Viene superato il problema della polarizzazione dell'idrossiapatite derivante dalla corrosione che risulta essere inferiore di circa 300 volte rispetto al plasma-spray. Con questo sistema di rivestimento viene introdotto un esclusivo sottile strato intermedio che elimina qualsiasi contatto fisico tra fluidi corporei e substrato in titanio, impedendone la corrosione per

tutta la durata della protesi che così viene ad essere potenzialmente allungata. Naturalmente si aspetta questa nuova HA alla verifica dei fatti nella sperimentazione clinica. Certamente potenzialmente questo nanorivestimento, grazie alla sua aumentata forza di adesione, troverà più ampi campi di applicazione soprattutto in protesica di ginocchio e dentarie dove l'impatto al carico è maggiore rispetto alla protesi d'anca;

- riduzione dei tempi del processo di osteointegrazione e del bone healing dovuto ad una maggiore bioattività derivante dalla disponibilità di granuli di idrossiapatite di dimensioni inferiori alle idrossiapatiti convenzionali e molto più vicine alle dimensioni

dell'idrossiapatite naturale, normalmente presente nell'osso;

- prezzo competitivo, il processo di adesione dell'apatite nanostrutturata per elettroforesi è economicamente molto più conveniente, comporta una bassa manutenzione ed è ad alta efficienza energetica rispetto ai più costosi processi chimici e plasma-spray.

In conclusione, possiamo quindi dire che l'interesse verso le tecniche di apposizione finalizzate a migliorare l'adesione degli impianti all'osso è quanto mai vivo e ricco di nuove e incoraggianti scoperte, anche se solo il tempo potrà confermare se il plasma spray, tecnica con più di 10 anni di follow-up, dovrà lasciare spazio a quest'ultime.

## Bibliografia

- Shepperd JA, Apthorp H. *A contemporary snapshot of the use of hydroxyapatite coating in orthopaedic surgery*. J Bone Joint Surg Br 2005;87:1046-9.
- Gandhi R, Davey JR, Mahomed NN. *Hydroxyapatite coated femoral stems in primary total hip arthroplasty: a meta-analysis*. J Arthroplasty 2009;24:38-42.
- Lappalainen R, Santavirta SS. *Potential of coatings in total hip replacement*. Clin Orthop Relat Res 2005;(430):72-9.
- Epinette J-A, Manley MT. *Fifteen years of clinical experience with hydroxyapatite coating in joint arthroplasty*. Springer 2004.
- Tonino AJ, van der Wal BC, et al. *Bone remodeling and hydroxyapatite resorption in coated primary hip prostheses*. Clin Orthop Relat Res 2009;467:478-84.
- Massari L, Villani C, et al. *Valutazione con Dexa dell'osteointegrazione nelle componenti protesiche rivestite in HA*. GIOT 1994;20:93-6.
- Albanese CV, Rendine M, De Palma F et al. *Bone remodelling in THA: a comparative DXA scan study between conventional implants and a new stemless femoral component. A preliminary report*. Hip Int 2006;16(Suppl 3):9-15.
- Bøe BG, Röhrh SM, Heier T, et al. *A prospective randomized study comparing electrochemically deposited hydroxyapatite and plasma-sprayed hydroxyapatite on titanium stems*. Acta Orthop 2011;82:13-9.
- Coathup MJ, Blackburn J, Goodship AE, et al. *Role of hydroxyapatite coating in resisting wear particle migration and osteolysis around acetabular components*. Biomaterials. 2005;26:4161-9.
- Lee KW, Bae CM, Jung JY, Sim GB, et al. *Surface characteristics and biological studies of hydroxyapatite coating by a new method*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2011 Jun 6. doi: 10.1002/jbm.b.31864 [Epub ahead of print].
- Ten Broeke RH, Alves A, Baumann A, et al. *Bone reaction to a biomimetic third-generation hydroxyapatite coating and new surface treatment for the Symax hip stem*. J Bone Joint Surg Br 2011;93:760-8.