

## TITANIO

***Dulcis in fundo:*** Nell'edilizia moderna, oltre che in numerosi usi tecnologici, si sta guadagnando spazi applicativi una molecola dotata di nocività relativamente bassa, da un lato, e di azioni proficue, dall'altro. Si tratta del biossido di titanio ( $\text{TiO}_2$ ), derivato dal titanio, il quale è il nono elemento più diffuso nella crosta terrestre, col suo 0,63%. Tra l'altro, il  $\text{TiO}_2$ , col nome di *rutilo*, trova sede anche nel campo della gemmologia (Macri, 2006), e, nella sua forma sintetica, detta *titania*, ha anche applicazioni tecnologiche (Parga et al. 2003).

TITANIO			
Numero atomico	22	47,88	Peso atomico
Punto di fusione (°C)	1677°	Ti	Valenze 2, 3, 4
Punto di ebollizione (°C)	3277°	4,506	Densità (g/ml)
	0,63%		Abbondanza nella crosta terrestre (ppm)

### USI PROFICUI DEL TITANIO NELLE BONIFICHE AMBIENTALI

L'azione fotocatalitica del titanio conferisce a questo elemento un'importante utilità nell'inattivazione, in talune circostanze anche nella distruzione, di composti chimici inquinanti dell'ambiente. La letteratura scientifica riporta i casi del diclorofenolo (Polcaro et al., 2001), di inquinanti *recalcitranti* nell'acqua di fogna (Sarria et al., 2001), di un pesticida non biodegradabile (Parra et al., 2001), di due pesticidi, il terbacil e il 2,4,5-tribromoimidazolo (Muneer e Bahnema, 2001), dell'*imidacloprid* (Malato et al., 2001), di due inquinanti organici di primaria importanza, la benzidina e la 1,2-difenilidrazina (Muneer et al., 2002), di gas  $\text{NO}_x$  (Dalton et al., 2002), del *methomyl* (Fernandez-Alba et al., 2002), del cianuro, mediante soluzione di titania (Parga et al., 2003), del *diuron* (Malato

et al., 2003), di inquinanti nelle acque di scarto di conceria (Schrank et al., 2004a; 2004b), di complessi di tiocianato dotati di proprietà citotossiche ed antimicrobiche (Hossain et al., 2004), del tricloroetilene in acqua (Cho et al., 2005), dell'arsenico (Jing et al., 2005), di scarti dei frantoi dell'industria olearia (Gotsi et al., 2005) di due biocidi usati nell'industria tessile (Arslan-Alaton, et al., 2005), del *parathion* (Zoh et al., 2006), delle acque di lavaggio delle autocisterne per trasporto vino (Pichat et al., 2005).

#### **USI PROFICUI DEL TITANIO NELLE LEGHE PER ORTOGNATODONZIA**

Il titanio è entrato nelle leghe metalliche per la costruzione di corone dentarie e in ponti odontoiatrici (Chai et al., 2001). Le proprietà anticorrosive di composti del titanio hanno conferito un'apprezzabile biocompatibilità a supporti metallici per ortodonzia (Kao et al., 2002). Eliaides et al. (2004) hanno rilevato sperimentalmente che alcuni ioni rilasciati da leghe di acciaio inossidabile e di Ni/Ti esprimono una certa citotossicità. Yu et al. (2004,a) hanno studiato la biocompatibilità di leghe odontoiatriche composte da Ti-Fe-Mo-Mn-Nb-Zr. Gli stessi autori hanno verificato gli effetti del Ce sulla biocompatibilità a breve termine delle leghe suddette nei materiali dentari (Yu et al. (2004,b). Una certa citotossicità *in vitro* di materiale ortodontico costituito da leghe di Ni/Ti è stata osservata da David e Lobner (2004).

#### **USI PROFICUI DEL TITANIO NELLE LEGHE PER ORTOPEDIA**

Trindade et al. (2001) hanno segnalato le reazioni dei tessuti peri-protesici post-impianto totale di materiali composti da Co, Cr e Ti, seguito da revisione chirurgica. Hallab et al. (2001) hanno studiato la citotossicità di metalli rilasciati dalle leghe Co/Ti impiegate in impianti ortopedici. La stimolazione della produzione di citochine da parte di cellule del midollo osseo in coltura esposte a particelle di titanio-alluminio-vanadio è stata determinata da Wilke et al. (2002) al fine di capire i meccanismi dell'allentamento della protesi che richieda una revisione chirurgica. Niinomi (2003) ha valutato la prestazione all'affaticamento di una lega al titanio con bassa rigidità composta da Ti-Nb-Ta-Zr. Paschoal et al. (2003) hanno eseguito un'analisi della corrosione e della biocompatibilità di biomateriali rivestiti da un composto di titanio. Ferreira et al. (2003) hanno studiato gli eventuali effetti del materiale metallico rilasciato dalle protesi ortopediche sul sistema immunitario. La citotossicità *in vitro* dei detriti provenienti dall'usura delle protesi costituite da Co-Cr-Mo oppure Ti-Al è stata oggetto delle ricerche di Kaitzer et al. (2003). Recentemente Guillermot et al. (2004), alla ricerca di migliori prestazioni di biocompatibilità in rapporto coi tessuti, hanno eseguito studi di nanotecnologia per la messa a punto di nuove leghe di titanio per applicazioni ortopediche (Ti-Mo-Fe-Ta, e Ti-Mo-Fe-Zr-Hf). Gil et al. (2004) hanno eseguito una valutazione microstrutturale, meccanica e citotossica di particolari leghe di titanio con memoria di forma. Il problema della se-

creazione di citochine *in vivo* da parte di cellule di ratto vicine ad impianti di titanio-rame è stato osservato da Suska *et al.* (2006). Le ricerche di Heidenau *et al.* (2005) hanno focalizzato l'attenzione su una grave complicanza postoperatoria collegata ad un impianto ortopedico, e hanno messo a punto superfici antibatteriche e biocompatibili a base di titanio. Fisher *et al.* (2002) si sono interessati della possibile tossicità dei detriti metallici di protesi d'anca di tipo metallo-su-metallo, che potrebbero ammontare a circa  $1 \text{ mm}^3$  per  $10^6$  di cicli operativi, pur minore di un'articolazione di tipo polietilene-su-metallo. L'acquisizione di una miglior biocompatibilità delle protesi di titanio mediante idrossiapatite è stata controllata *in vivo* ed *in vitro* da Lu *et al.* (2004). Anche Lin e Yen (2005) hanno eseguito un tentativo di permettere all'osso giustapposto ad un impianto ortopedico/dentario di osteo-integrarsi con esso, trattando il materiale protesico, fatto di titanio, con idrossiapatite, ed ottenendo un insieme biocompatibile di tipo innovativo.

### **TITANIO: RISCHI E RICERCHE**

Alcune ricerche hanno tentato di ridurre la citossicità e di incrementare la biodisponibilità di leghe di titanio-zirconio (Zhang *et al.*, 2001), di titanio-alluminio (Assad *et al.*, 2002). Navarro *et al.* (2003) hanno incorporato  $\text{TiO}_2$  nella compagine di vetro al fosfato di calcio, conferendo a questo materiale un'eccellente biocompatibilità. Russi *et al.* (2003) hanno eseguito uno studio comparativo sugli effetti di vari composti del titanio sul sistema immunitario, tra l'altro, trovando che il  $\text{TiO}_2$  non è immunotossico. Quando un'anca artificiale o un'articolazione del ginocchio è impiantata nel corpo umano, nei tessuti circostanti sono rilasciati detriti di metalli che possono avere tossicità chimica o meccanica; Yamamoto *et al.* (2004) hanno studiato l'influenza della forma delle particelle sulla nocività meccanica per le cellule, trovando che essa possiede un effetto maggiore delle dimensioni. Introducendo titanio oppure vanadio nella molecola di alcuni poliossotungstati, Shigeta *et al.* (2003) sono riusciti a conferire a questi composti sostituiti un'attività antivirale contro un gruppo di virus responsabili di patologie umane. I rischi legati all'applicazione di nano-tecnologie alla produzione di nano- $\text{TiO}_2$  sono presi in considerazione da Robichaud *et al.* (2005) che li classificano in tre grandi categorie: il rischio di incidente, il rischio delle operazioni normali, il rischio di contaminazione latente.

### **PRESENZA del TITANIO NELLE PM e RISCHI**

Hamilton *et al.* (2001) hanno esposto animali sperimentali a particelle *controllo* contenenti  $\text{TiO}_2$  o wollastonite, comparando gli effetti proinfiammatori rispetto ai risultati ottenuti con particelle con silice o con PM1648 (un tipo di particelle aeree tipiche di origine urbana): questi autori hanno trovato che le particelle *controllo* non stimolano i linfociti a produrre le citochine flogogene. Gurgueira *et al.* (2002) hanno esposto

ratti a particelle aeree contenenti diversi metalli pesanti, compreso il titanio. Rispetto alle PM *controllo*, di nero carbone, il particolato comune provocava stress ossidativo sia nel polmone che nel cuore, evidenziato dall'incremento del contenuto di specie reattive dell'ossigeno (ROS), ed accompagnato da un aumento del contenuto dei metalli pesanti nei tessuti, oltre che di acqua (edema). Un esame comparativo tra tre specie di roditori (criceto, ratto, topo) riguardo agli effetti flogogeni per il polmone dopo un'esposizione cronica di PM contenenti  $TiO_2$  pigmentario è stato eseguito da Bermudez *et al.* (2002). Questi autori hanno trovato che il ratto, più delle altre specie animali, sviluppa una grave flogosi e fibroproliferazione polmonare, accompagnate da metaplasia delle cellule epiteliali alveolari dopo 90 giorni di trattamento con dosi elevate di particelle di titanio. Donaldson e Stone (2003) hanno analizzato l'ipotesi patogenetica corrente sui meccanismi di tossicità delle particelle ultrafini (uPM), e hanno attribuito alla grande area della superficie delle particelle ultrafini il maggior contributo allo stress ossidativo che stimola la produzione delle citochine da parte dei macrofagi, responsabile sia della patologia polmonare e del cuore, sia della mortalità. La pneumotossicità delle particelle ultrafini contenenti  $TiO_2$  è stata studiata dopo esposizioni subcroniche nelle tre specie dei roditori già sperimentate dallo stesso gruppo di ricercatori (criceto, ratto, topo) (Bermudez *et al.*, 2004). A parità di dose e di tempo, il ratto si è rivelato più sensibile delle altre specie con una grave risposta infiammatoria, fibroproliferativa e di metaplasia epiteliale. Una delle principali caratteristiche delle alterazioni è consistita nell'aumento del tempo necessario alla depurazione del carico polmonare delle particelle ultrafini, per ratto e topo, mentre il criceto è sembrato refrattario a questo comportamento, indipendentemente dalla dose somministrata. I risultati sperimentali di Borm *et al.* (2004) sono in accordo con i precedenti e conferiscono all'area dell'interfaccia delle particelle ultrafini ed alla sua composizione chimica l'importanza maggiore nella patogenesi della tossicità di questo materiale, compresa la cancerogenesi. Renwick *et al.* (2004) confermano che, a parità di dose, il trattamento con particelle *ultrafini* contenenti nero carbone oppure  $TiO_2$  provoca una maggiore mobilitazione di leucociti polimorfonucleati, maggiore danno epiteliale polmonare, e citotossicità, rispetto alle loro controparti *fini*, mentre la nocività del biossido di titanio risulta meno grave di quella del nero carbone. La tossicità per il polmone e la cancerogenicità sono state osservate nel ratto dopo inalazione cronica di fibre di octatitanato di potassio da parte di Ikegami *et al.* (2004). Questi autori concludono escludendo che i loro risultati sperimentali, insieme con i dati epidemiologici sull'uomo, possano essere indicativi di un pericolo per la salute dei lavoratori esposti a livelli *NOAEL* in situazione occupazionale. Chauhan *et al.* (2004) hanno valutato l'eventuale citotossicità di diversi tipi di particelle su tre tipi di cellule coltivate *in vitro* (macrofagi di topo). In questo modello sperimentale, il biossido di tita-

nio è risultato inattivo rispetto agli altri materiali saggati, come le particelle di origine urbana. Ogami et al. (2004) hanno messo a punto un metodo morfologico di conteggio dei punti di flogosi (PCM) per comparare l'azione nociva di tre diversi tipi di materiali particellari per il polmone: silice cristallina, crocidolite, biossido di titanio. Gli autori attribuiscono a questa tecnica la capacità di collaudare l'azione flogogena di nuovi materiali particellari nei confronti di particelle poco tossiche come punto di riferimento, quali il TiO<sub>2</sub>. Warheit et al. (2005) sottolineano che la maggior parte dei campioni di TiO<sub>2</sub> pigmentario saggati per lo studio della tossicità polmonare nell'animale sperimentale sono stati di varietà generica riguardo alle caratteristiche chimico-fisiche della loro superficie. Pertanto questi autori suggeriscono sia di unificare i trattamenti di superficie delle particelle, sia di eseguire prove preliminari di istillazione tracheale prima di eseguire saggi di inalazione, con lo stesso materiale impiegato nell'istillazione.

Il significato biologico e le possibili conseguenze patologiche per la salute umana della presenza del TiO<sub>2</sub> nelle particelle aeree fini (100-2.500 nm) e soprattutto in quelle ultrafini (< 100 nm) sono state prese in considerazione e studiate profondamente dal gruppo di ricercatori di Günter Oberdörster operanti a Rochester (N.Y.-USA). La tabella seguente, composta coi dati riportati da Vince Castranova (2006), riassume le conoscenze aggiornate su questo tema.

Tabella

VAPORE		GENERAZIONE MECCANICA			
CONDENSAZIONE					
NUCLEAZIONE					
COAGULAZIONE					
CANCEROGENICITÀ del TiO <sub>2</sub> x 2 anni					
10 µg/m <sup>3</sup>	250 µg/m <sup>3</sup>				
INTERSTIZIALIZZAZIONE		"POLVERI SOTTILI"			
Poche sono rimosse per fagocitosi dai macrofagi alveolari	Particelle rimosse con fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari				
ULTRAFINI	FINI	GROSSOLANE			
< 0,1 µm	0,1 ÷ 2,5 µm				
0,002	0,01	0,1	1	10	100
Diametri geometrici delle particelle (in µm)					

Ferin e Oberdorster (1985) osservarono la tossicità per il polmone di due tipi di  $\text{TiO}_2$ : il rutilo e l'anatasio, differenti per le caratteristiche cristallografiche. Le particelle di  $\text{TiO}_2$  erano ritenute polvere fastidiosa, ma, mentre il rutilo era allora ritenuto inerte, l'anatasio era considerato nocivo per la sua attività emolitica *in vitro* ed in considerazione del suo lento processo di rimozione dal polmone. Questi autori trovarono sperimentalmente risultati simili tra le due forme di  $\text{TiO}_2$  sia per il  $T_{1/2}$  (di 51 o 53 giorni), sia per gli effetti sui macrofagi alveolari, sui leucociti polimorfonucleati, dimostrando che le caratteristiche cristallografiche non influivano sugli effetti biologici. Più recentemente, Ferin *et al.* (1992) hanno osservato il tempo di rimozione dal polmone delle particelle ultrafini di  $\text{TiO}_2$  (12, 21, 230, 280 nm di diametro) e l'hanno trovato molto più lungo di quello delle particelle di maggiori dimensioni (501 giorni contro 174 giorni). Contemporaneamente, ricercatori dello stesso gruppo (Oberdorster *et al.* 1992) dopo aver studiato il problema biologico sulla base del coinvolgimento dei macrofagi alveolari e del trasferimento delle particelle nell'organismo del ratto esposto, hanno concluso proponendo che la tossicità polmonare delle particelle ultrafini (circa 20 nm) fosse maggiore di quella delle particelle più grandi (meno di 200 nm) a causa della loro maggiore area di superficie, tra la cosiddetta "polvere fastidiosa". Ferin e Oberdorster (1992) si sono interessati di un problema di salute per gli astronauti connesso con l'inalazione di polveri ultrafini di teflon oppure di biossido di titanio, segnalando l'importanza delle contromisure a livello preventivo. Oberdorster *et al.* (1992) sono partiti osservando che l'inalazione di prodotti della decomposizione termica e della combustione di materiali plastici può provocare danni polmonari ed attribuendo la responsabilità di questa patologia al materiale particellare ultrafine dei fumi (12 e 20 nm), piuttosto che ai gas od alle particelle di maggiori dimensioni. Con queste premesse, gli autori hanno eseguito prove sperimentali trattando ratti con particelle di  $\text{TiO}_2$ , trovando che la frazione ultrafine causa danni al polmone più gravi e più duraturi, rispetto alla frazione di dimensioni più grandi. Questi dati sugli effetti delle particelle ultrafini, rispetto a quelli delle fini, sono stati successivamente confermati da Oberdorster *et al.* (1994), secondo i quali il primo tipo causa più grave flogosi polmonare e, sebbene con una ritenzione negli alveoli polmonari non dissimile, è caratterizzato da un maggiore tempo di ritenzione totale nel polmone e da un incremento del trasferimento nell'interstizio polmonare. Oberdorster (1996) ha sottolineato che l'inalazione cronica di numerosi tipi di particelle può provocare seri danni polmonari, compresi: alterazione della rimozione polmonare, infezione polmonare cronica, fibrosi polmonare, e tumori del polmone, sebbene le particelle inalate fossero altamente insolubili e dotate di bassa citotossicità. Riguardo alla dose di somministrazione, le concentrazioni delle particelle nell'aria variavano entro un ampio spett-

tro, da pochi mg a 250 mg per m<sup>3</sup>, a dimostrazione del fatto che i componenti del materiale particellare hanno tossicità individuali altamente diverse tra loro. Del resto, la silice cristallina (SiO<sub>2</sub>) è molto nociva anche a basse concentrazioni. L'autore conclude segnalando che i rapporti esposizione-risposta e dose-risposta per diversi parametri di valutazione indicano che esistono livelli soglia sotto ai quali non ci possano essere effetti nocivi. Oberdorster *et al.* (1997) hanno paragonato sperimentalmente due tipi di trattamento intra-tracheale con particelle: inalazione ed instillazione di TiO<sub>2</sub> di tipo pigmentario, oltre che di SiO<sub>2</sub>, al fine di valutare questa importante funzione, ritenendo che l'eliminazione delle particelle depositate nell'apparato respiratorio costituisca uno strumento protettivo dell'organismo contro gli effetti patogeni delle particelle inalate. Gli autori concludono sostenendo che l'inalazione intra-tracheale di particelle traccianti sia utile per misurare la velocità della loro eliminazione sia a breve termine (mucociliare) sia a lungo termine (alveolare) nella porzione distale dell'apparato respiratorio. Baggs *et al.* (1997), in un trattamento inalatorio protratto per tre mesi, hanno trovato che le particelle ultrafini di TiO<sub>2</sub> (20 nm) provocano una risposta flogistica polmonare più severa di quella data dalle particelle più grandi, del tipo del TiO<sub>2</sub> pigmentario (250 nm) e che le lesioni regrediscono dopo un anno dalla fine del trattamento. Anche Osier e Oberdorster (1997) hanno eseguito un esperimento trattando ratti con inalazione o con instillazione intra-tracheale di particelle fini (250 nm) od ultrafini (21 nm) di TiO<sub>2</sub> ed hanno osservato differenze tra le risposte polmonari ai due tipi di esposizione, che loro attribuiscono a diversità effettive della dose tra i due metodi, forse dovute alla velocità di somministrazione, alla distribuzione delle particelle, od a variazioni dell'eliminazione. Barret *et al.* (1999) hanno messo in evidenza la preoccupazione per i ricercatori che discende dalla possibilità che la spiccata molteplicità delle condizioni sperimentali di coltura cellulare, delle linee cellulari, e delle dosi delle particelle fibrose o non-fibrose, impiegate *in vitro*, sia veramente rappresentativa del complesso ambiente della situazione di esposizione *in vivo* alle particelle aeree. Gli autori hanno focalizzato la loro attenzione sulla presenza dell'apolipoproteina A1 nel siero contenuto spesso nel mezzo di coltura. La ragione sta nel fatto che tale proteina può legarsi selettivamente alla SiO<sub>2</sub>, riducendo la risposta alla citochina: ne deriva il quesito se lo stesso fenomeno potrebbe interessare particelle fibrose o non-fibrose del tipo del biossido di titanio o dell'asbesto. Oberdorster *et al.* (2000) hanno ricordato che le particelle fini presenti nell'ambiente consistono in particelle *ultrafini* (100 nm) ed in particelle *fini* (del modo di accumulo - circa 100-1000 nm) ed hanno formulato l'ipotesi che l'azione nociva per la salute umana di questi due tipi di particelle dipenda dal fatto che le particelle fini urbane possono raggiungere la concentrazione di massa di 40÷50 µg per m<sup>3</sup> equivalente alla concentrazione numerica di 3÷4 x 10<sup>6</sup> particelle per m<sup>3</sup>. Gli autori concludono afferman-

do che la tossicità delle particelle ultrafini di  $\text{TiO}_2$ , per il polmone di topo e di ratto, correla molto bene con la loro maggiore area di superficie specifica per la massa. Oltre ai risultati sulla cancerogenesi, tanto differenti tra la particelle *ultrafini* contenenti  $\text{TiO}_2$  e quelle analoghe *fini*, di maggiori dimensioni (concentrazioni soglia di 10 e di 250 mg per  $\text{m}^3$ , rispettivamente), inalate per due anni, riportate nella tabella, il primo tipo di particelle al titanio possiede anche una più severa attività flogogena per il polmone con una corrispondente attività inibitoria sulla liberazione di altre particelle traccianti a livello polmonare (Oberdörster et al, 1997). In complesso, le particelle aeree ultrafini hanno tre diversi organi bersaglio: il polmone e l'apparato respiratorio, l'apparato cardiocircolatorio, l'apparato gastroenterico. Mentre le conoscenze sui danni a carico dell'apparato respiratorio sono consolidate da tempo, quelle sugli effetti per il cardiocircolatorio sono in progresso. È noto che le particelle stimolano la produzione di specie reattive dell'ossigeno, responsabili del danno delle cellule epiteliali, e dell'attivazione dell'endotelio vascolare e dei linfociti polimorfonucleati circolanti. L'intero processo rende il paziente più suscettibile a patologie cardio-vascolari. Recenti studi suggeriscono anche che le particelle ultrafini possano essere collegate con il morbo di Crohn, un'affezione infiammatoria recidivante dell'intestino crasso (Oberdörster, 2006). Infine, Oberdörster et al. (2004) hanno dimostrato un trasferimento di particelle ultrafini, marcate con  $^{13}\text{C}$ , somministrate al ratto sperimentale mediante inalazione, verso il fegato ed anche verso il cervello, attraverso il bulbo e il nervo olfattivo. Questo fenomeno avveniva in breve tempo, 4÷24 ore dopo l'esposizione.

#### **TETRAFLUORURO di TITANIO**

Kapias T., Griffiths R.F. (2005) riferiscono che il tetracloruro di titanio è un composto molto tossico e corrosivo che è usato ampiamente nell'industria di trasformazione. Quando viene disperso accidentalmente, esso crea pozzanghere liquide che possono bollire od evaporare. Il principale aspetto delle pozzanghere liquide è la reazione del tetracloruro di titanio con l'acqua. Sono tre le sorgenti di acqua per la reazione: l'acqua di falda che è disponibile, l'umidità atmosferica, e l'acqua di substrato. Sfortunatamente, non esistono ricerche specifiche che esaminino la reazione di idrolisi della fase liquida da parte del tetracloruro di titanio. Sulla base di calcoli termodinamici, e delle informazioni disponibili sull'argomento, si conclude che il tetracloruro di titanio liquido reagisce esotermicamente con tutte le tre sorgenti d'acqua producendo cloruro di idrogeno gassoso ed un complesso solido di titanio ossicloruro.