



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria Industriale

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

**Biomateriali nei dispositivi contraccettivi
reversibili a lunga durata**

Relatore: Prof. Andrea Bagno

Laureanda: Mia Clescovich

Data:
A.A. 2021/2022

Firma laureando

Firma relatore

Indice

Abstract	pagina 3
Introduzione	pagina 4
Capitolo 1: Organi riproduttivi	pagina 6
1.1 Apparato riproduttore maschile	pagina 8
1.2 Apparato riproduttore femminile	pagina 13
Capitolo 2: Principali Metodi contraccettivi	pagina 22
2.1 Metodi di barriera	pagina 23
2.1.1 Poliisoprene	pagina 24
2.1.2 Poliuretano	pagina 25
2.2 Metodi ormonali	pagina 26
2.3 LARC's	pagina 27
Capitolo 3: Dispositivi a rilascio controllato di farmaci	pagina 30
3.1 Nanocarriers polimerici biodegradabili	pagina 32
3.2 Anello anticoncezionale	pagina 33
3.2.1 Policaprolattone (PCL)	pagina 37
3.2.2 Acido polilattico (PLA)	pagina 38
3.2.3 Polietilenglicole (PEG)	pagina 39
3.2.4 Etilenvinilacetato (EVA)	pagina 40
3.2.5 Poliuretano (PU)	pagina 40
3.2.6 Elastomeri siliconici	pagina 41
3.3 Impianto sottocutaneo	pagina 43
Capitolo 4: Dispositivi Intrauterini	pagina 46
4.1 Cu-IUDs (copper intra uterine device)	pagina 47
4.1.1 Rame	pagina 49
4.2 Cu-IUBs (intra uterine balls)	pagina 51
4.2.1 Nitinol	pagina 51
4.3 IUSs (intra uterine systems)	pagina 52
4.3.1 Materiali e proprietà	pagina 54
Conclusioni	pagina 58
Bibliografia	pagina 60

Abstract

Il problema delle gravidanze indesiderate è una questione di rilevanza medica, sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, in quanto aumenta di molto il rischio di mortalità infantile e materna, specialmente nelle giovani donne. Per questo motivo il progresso tecnologico applicato ai dispositivi contraccettivi ha un ruolo chiave nella salute pubblica. In particolare i dispositivi contraccettivi reversibili a lunga durata (in inglese LARCs, *Long-Acting Reversible Contraceptive*) possono essere di grande aiuto dato che forniscono un livello di efficacia molto alto con un solo intervento. Perché ciò sia possibile questi dispositivi devono essere realizzati con biomateriali in grado di resistere per anni a contatto con l'ambiente biologico, mantenendo costanti le proprietà contraccettive e senza che vi siano interazioni sfavorevoli con i tessuti circostanti.

Nella presente tesina, dopo una illustrazione dell'apparato riproduttore maschile e femminile, precisando dove la contraccezione può operare nel ciclo riproduttivo, verranno esposti i principali metodi contraccettivi attualmente in commercio, distinguendoli a seconda del principio di funzionamento: barriera, ormonali, intrauterini. Ci si soffermerà poi maggiormente sui dispositivi contraccettivi a rilascio controllato di farmaco e sui dispositivi intrauterini, analizzandone l'efficacia ed i materiali più comunemente utilizzati per la loro realizzazione. In particolare verranno descritte alcuni polimeri biocompatibili (poliisoprene, poliuretani, policaprolattone, acido polilattico, polietilenglicole, etilvinilacetato, ed elastomeri siliconici) utilizzati come biomateriali nella produzione dei dispositivi contraccettivi reversibili a lunga durata (LARCs, *Long Acting Reversible Contraceptives*).

Introduzione

Di pari passo col progredire delle scienze mediche e con l'invecchiamento della popolazione a livello globale, vi è l'esigenza di migliorare la durata e la qualità della vita. Per fare ciò si ricercano materiali sempre più sofisticati per cercare sia di soddisfare esigenze quotidiane, come può essere quella della contraccezione, sia di risolvere problemi di natura medica più rilevanti, come le malattie degenerative.

Uno dei problemi di salute pubblica a livello mondiale in cui l'utilizzo di biomateriali¹ è fondamentale è quello delle gravidanze indesiderate, in quanto associate all'incremento del tasso di mortalità e morbilità² infantile e materna. Prevenirle è dunque, in particolar modo tra gli adolescenti (fascia d'età nella quale il rischio di gravidanze non pianificate è maggiore) un importante obiettivo medico e bioingegneristico.

La contraccezione può operare in differenti punti del naturale ciclo riproduttivo attraverso vari metodi e dispositivi: nella trattazione ci si soffermerà maggiormente sui dispositivi contraccettivi reversibili a lunga durata, ossia pensati per un utilizzo interno al corpo per periodi di tempo medio-lunghi (da un mese a diversi anni).

La caratteristica preponderante nei LARCs (*Long-Acting Reversible Contraceptive*) è che forniscono un alto tasso di efficacia, che può durare a lungo nel tempo, con un unico intervento. La scelta di quale sia il più adatto tra i differenti tipi di contraccettivi (LARCs, contraccettivi ormonali con assunzione quotidiana, dispositivi di barriera) è in ogni caso soggettiva e dettata dalle esigenze personali dell'individuo, in particolare i parametri più influenti sono i costi e la riservatezza delle operazioni cliniche, la consapevolezza del fruitore e la competenza del personale sanitario che andrà a presentare le varie opzioni.

Il livello di efficacia dei contraccettivi nei test clinici è espresso attraverso l'indice di Pearl (PI). Quest'ultimo è definito come il numero di gravidanze che si verificano durante le prove su cento donne in un anno rapportato al numero di mesi o cicli durante il quale il prodotto è stato testato. I valori di efficacia vengono frequentemente distinti con "utilizzo perfetto", che si ha durante i trials clinici, e "utilizzo tipico", che rispecchia la vita reale e considera utilizzi errati o incoerenti dei dispositivi.

¹Si definisce materiale una sostanza fisica, generalmente solida, manipolata e/o usata dall'uomo per la realizzazione di specifici manufatti, non soggetti a significative trasformazioni durante l'uso.

² Dire che una patologia è una delle più comuni cause di morbilità significa sottolinearne l'ampia diffusione nella popolazione

Il metodo di prevenzione delle gravidanze attualmente più diffuso è quello di assumere un contraccettivo orale di tipo combinato, nonostante aumenti il rischio di sviluppare trombosi e la sua efficacia sia compromessa dalla necessità di un'assunzione quotidiana, motivo per cui vi è una notevole differenza tra efficacia in caso di utilizzo tipico e di utilizzo perfetto.

L'efficacia dei LARCs risiede nei materiali, ossia nella sostanza fisica, di cui sono costituiti.

I biomateriali sono speciali materiali che operano in intimo contatto coi tessuti viventi, minimizzando le eventuali reazioni avverse o di rigetto da parte dell'organismo. La biocompatibilità di un materiale consiste nella caratteristica di stabilire interazioni non sfavorevoli con i sistemi viventi con i quali viene in contatto ed è un requisito fondamentale per migliorare una determinata funzione biologica [2] [4].

La prima parte dell'elaborato analizza il sistema riproduttivo maschile e femminile e quali siano i punti chiave della riproduzione umana, permettendo dunque di capire come la contraccezione può essere messa in atto. Successivamente si analizzano principi e tipologie di diversi dispositivi contraccettivi attualmente commercializzati. Vengono poi presentate più nel dettaglio le due tipologie di dispositivi contraccettivi reversibili a lunga durata maggiormente utilizzate, ossia i dispositivi a rilascio controllato di farmaco ed i dispositivi intrauterini, discutendone i principali svantaggi come: la difficoltà di produzione e di personalizzazione, i diversi materiali utilizzati, e i vantaggi offerti da ciascuna tipologia.

Capitolo 1. Organi riproduttivi

Il contenuto del presente capitolo è principalmente tratto dal testo *Anatomia Umana*, edizione 2017, Kenneth S. Saladin.

L'essenza della riproduzione sessuale è che è biparentale: la prole riceve geni dai due genitori e non è quindi geneticamente identica a nessuno dei due. Per fare ciò i genitori devono produrre gameti (cellule sessuali) che si incontrano ed uniscono i loro geni in uno zigote (cellula uovo). Affinché questo accada, i gameti devono avere sia la mobilità necessaria a far avvenire il contatto, sia le sostanze nutrienti per lo sviluppo dell'embrione.

Non essendo una singola cellula in grado di svolgere entrambe le funzioni in modo ottimale, perché contenere le sostanze nutrienti comporterebbe un appesantimento della cellula con una conseguente riduzione della mobilità, sono necessari due diversi gameti per svolgere i differenti ruoli. Il gamete piccolo, mobile (costituito da poco più che DNA, con un flagello) è lo spermatozoo, e il gamete grande e carico di nutrienti è l'ovulo.

In ogni specie a riproduzione sessuale, per definizione, l'individuo che produce gli ovuli è femmina e l'individuo che produce spermatozoi è maschio. Tali criteri non sono sempre facilmente applicabili, come è possibile che avvenga in alcune anomalie dello sviluppo sessuale. Geneticamente, tuttavia, qualsiasi essere umano con un cromosoma sessuale Y è classificato come maschio e tutti gli individui privi del cromosoma Y sono classificati come femmine. Normalmente, un maschio eredita un cromosoma X dalla madre e un Y dal padre; i suoi cromosomi sessuali sono nominati XY. Una femmina eredita un cromosoma X da ogni genitore e quindi ha una coppia XX di cromosomi.

Nei mammiferi, la femmina è anche il genitore che fornisce uno spazio interno per lo sviluppo e la protezione prenatale dell'embrione. Affinché la fecondazione e lo sviluppo avvengano nella femmina, il maschio deve avere un organo di copula, il pene, per introdurre i suoi gameti nel tratto riproduttivo femminile, e la femmina deve avere un organo di copula, la vagina, per ricevere lo sperma (liquido seminale).

In entrambi i sessi, l'apparato riproduttivo è costituito da organi sessuali primari e secondari.

Gli organi sessuali primari, o gonadi, sono gli organi che producono i gameti: testicoli nel maschio e ovaie nella femmina. Gli organi sessuali secondari sono organi diversi dalle gonadi, necessari per la riproduzione. Nel maschio, essi sono costituiti da un sistema di dotti e di ghiandole e dal pene, che determinano la conservazione, la sopravvivenza e il trasporto degli

spermatozoi. Nella femmina, includono: tube uterine, utero e vagina, che permettono l'unione dell'ovulo e dello spermatozoo e l'annidamento e lo sviluppo del feto.

Secondo la posizione, gli organi riproduttivi sono classificati come genitali esterni ed interni.

I genitali esterni si trovano nel perineo: la regione a forma di diamante delimitata dalla sinfisi³ pubica anteriormente, dal coccige posteriormente e dalle tuberosità ischiatiche lateralmente (Figura 1.1).

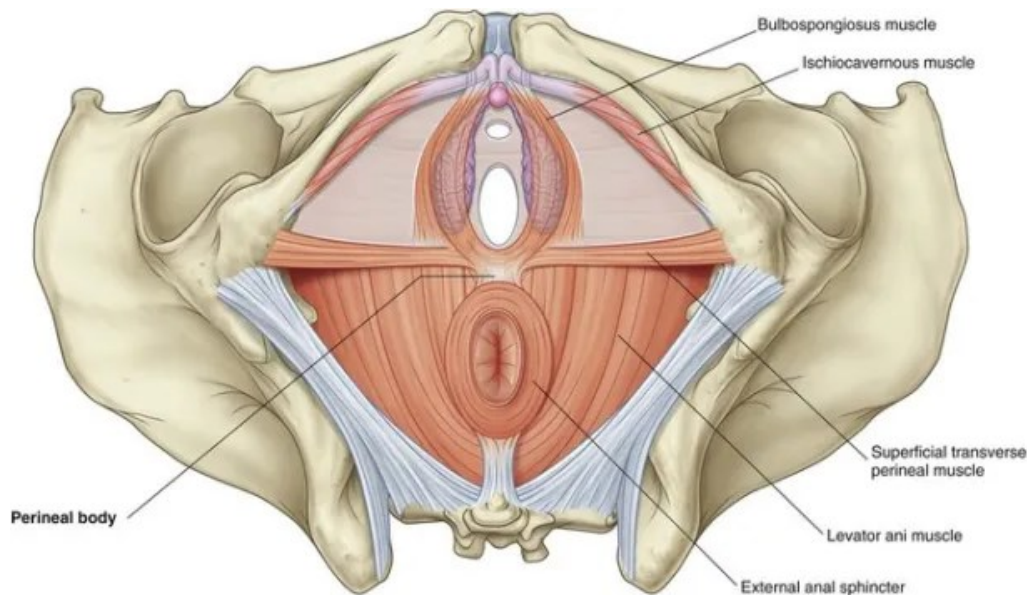


Figura 1.1: Spazio perineale profondo, veduta inferiore, femmina. Ad esclusione del canale vaginale, i due sessi sono pressappoco identici a questo livello, compresi i triangoli urogenitale e anale.

La maggior parte di essi sono visibili esternamente, ad eccezione delle ghiandole accessorie del perineo femminile. I genitali interni si trovano principalmente nella cavità pelvica, fatta eccezione per i testicoli maschili e alcuni dotti associati contenuti nello scroto.

I caratteri sessuali secondari si sviluppano nell'adolescenza; essi distinguono ulteriormente i sessi e giocano un ruolo nell'attrazione del compagno. Negli esseri umani l'identificazione dei caratteri sessuali secondari è basata su giudizi piuttosto soggettivi secondo le diverse culture in base a quello che è ritenuto sessualmente attraente. Sono comunemente considerati caratteri sessuali secondari i peli pubici, ascellari e facciali del maschio, l'odore delle ghiandole apocrine associate a questi peli, le differenze di struttura e visibilità dei peli del tronco e degli arti, le mammelle della femmina, le differenze della muscolatura e della quantità e distribuzione del grasso del corpo, nonché le differenze di tono della voce.

³ Articolazione cartilaginea che separa il pube destro da quello sinistro.

1.1 Apparato riproduttore maschile

Gli organi esterni che costituiscono l'apparato genitale maschile sono scroto e pene, mentre gli organi interni sono testicoli, epididimi, dotti deferenti, vescichette seminali, prostata e ghiandole bulbouretrali (Figura 1.2).

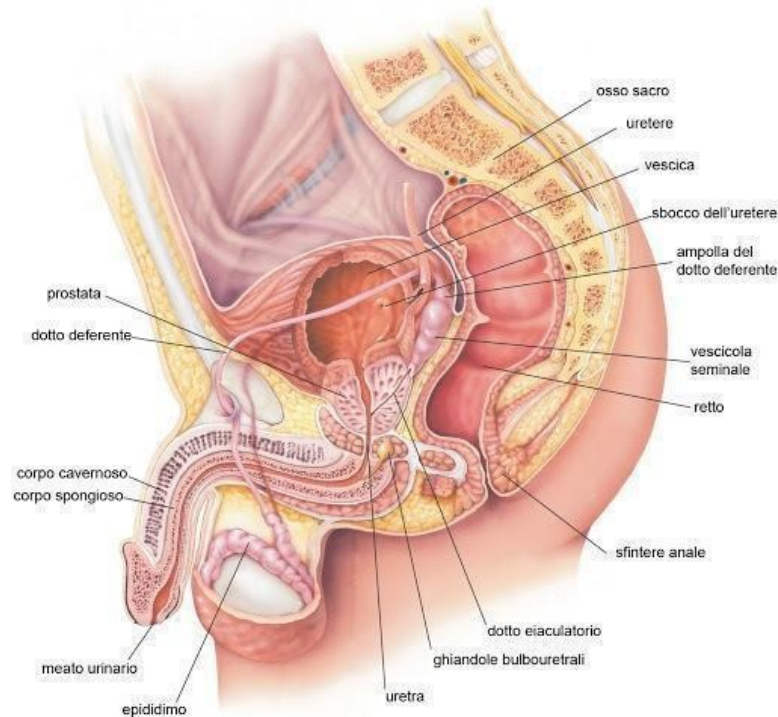


Figura 1.2: Vista laterale dell'apparato genitale maschile.

I testicoli sono le gonadi maschili: ghiandole endocrine ed esocrine che producono ormoni sessuali e sperma. I testicoli sono contenuti nello scroto, una sacca formata da cute, muscolo e connettivo fibroso. La cute dello scroto ha ghiandole sebacee, peli sparsi, una ricca innervazione ed una pigmentazione un poco più scura della cute del resto del corpo. Lo scroto è diviso in un compartimento destro ed uno sinistro da un setto mediano che protegge ciascun testicolo dalle infezioni dell'altro. Posteriormente lo scroto contiene il funicolo spermatico, un fascio di tessuto connettivo fibroso che contiene il dotto deferente (un condotto per lo sperma), vasi sanguigni e linfatici e nervi per il testicolo. In alcuni mammiferi i testicoli si trovano all'interno della cavità addomino-pelvica e non nello scroto. Nonostante non sia chiara la ragione per cui nell'uomo i testicoli risiedono nello scroto, essi si sono adattati all'ambiente più fresco (35 °C) e non possono produrre sperma alla temperatura corporea (37 °C). Ogni testicolo è ovale e leggermente schiacciato, lungo circa 4 cm, con un diametro antero-posteriore di 3 cm e largo

2,5 cm (Figura 1.3). Le sue facce anteriore e laterale sono coperte dalla tonaca vaginale, un'estensione sacciforme del peritoneo. Il testicolo stesso presenta una capsula fibrosa bianca chiamata tonaca albuginea. Setti di tessuto connettivo si estendono dalla capsula nel parenchima, dividendo il testicolo in 250-300 lobuli a forma di cuneo. Ogni lobulo contiene 1-3 tubuli seminiferi, sottili dotti lunghi fino a 70 cm dove si producono gli spermatozoi. Tra i tubuli seminiferi si raggruppano cellule interstiziali (di Leydig) che sono la fonte del testosterone. Un tubulo seminifero ha un lume stretto rivestito da uno spesso epitelio germinativo.

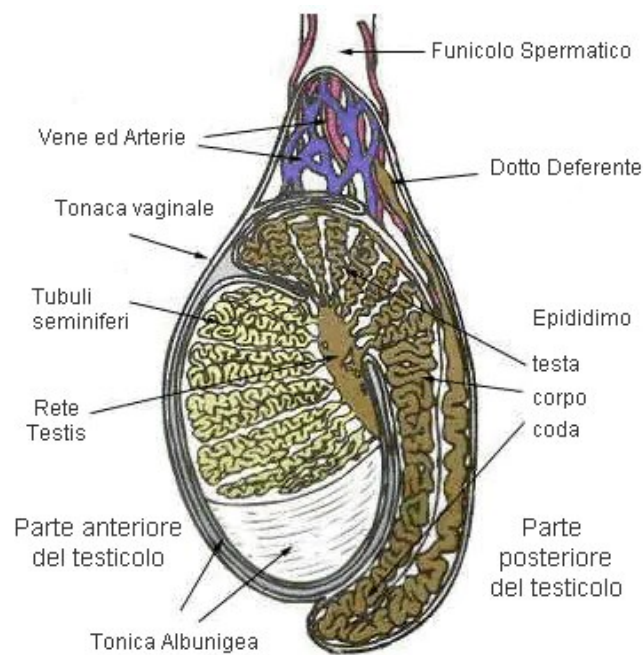


Figura 1.3: Anatomia del testicolo e delle strutture associate.

L'epitelio è costituito da diversi strati di cellule germinative in via di maturazione a spermatozoi, e un numero più piccolo di cellule di sostegno (cellule di Sertoli), che proteggono le cellule germinative e ne promuovono lo sviluppo. Le cellule germinative dipendono dalle cellule di sostegno per quanto riguarda i nutrienti, la rimozione dei rifiuti, i fattori di crescita e le altre necessità. Inoltre le cellule di sostegno secernono un ormone, l'inibina, che regola il tasso di produzione degli spermatozoi, e la proteina legante l'androgeno, che rende il testicolo sensibile al testosterone. Una cellula di sostegno ha una forma che ricorda il tronco di un albero le cui radici si distribuiscono sulla membrana basale, che forma il contorno periferico del tubulo, e il cui tronco spesso raggiunge il lume del tubulo. Le giunzioni occludenti tra le cellule di sostegno adiacenti formano una barriera emato-testicolare (BET), che impedisce agli

anticorpi e alle altre grandi molecole del sangue di raggiungere le cellule germinali. Questo è fondamentale in quanto le cellule germinali, essendo geneticamente diverse dalle altre cellule del corpo, sarebbero attaccate dal sistema immunitario. Ogni testicolo è rifornito da un'arteria testicolare, che nasce dall'aorta addominale. La sua pressione sanguigna è molto bassa, di conseguenza l'apporto di ossigeno ai testicoli è ridotto e, in risposta a ciò, gli spermatozoi sviluppano mitocondri insolitamente grandi, che probabilmente li predispongono alla sopravvivenza nell'ambiente ipossico del tratto riproduttivo femminile.

La spermatogenesi è il processo di produzione degli spermatozoi e comprende tre eventi principali: (1) la divisione della cellula germinale grande in quattro piccole cellule mobili dotate di flagelli; (2) la riduzione del numero di cromosomi a metà; (3) un rimescolamento dei geni in modo che ogni spermatozoo porti nuove combinazioni di geni che non esistevano nei cromosomi dei genitori. La ricombinazione genetica e la riduzione del numero di cromosomi vengono ottenute tramite meiosi, ossia una forma di divisione cellulare.

Nelle fasi precoci dello sviluppo prenatale, le cellule germinali primordiali si formano nel sacco vitellino, migrano con movimento ameboide nell'embrione e colonizzano le creste genitali, dove diventano cellule staminali chiamate spermatogeni. Esse rimangono dormienti durante l'infanzia, localizzate lungo la periferia del tubulo seminifero nei pressi della membrana basale. Queste cellule sono diploidi: hanno 46 cromosomi (23 paia) e sono geneticamente identiche alla maggior parte delle cellule del corpo, non hanno quindi bisogno di essere protette dal sistema immunitario. Durante la pubertà aumenta la secrezione di testosterone, che riattiva gli spermatogeni e inizia la spermatogenesi.

Lo spermatozoo maturo presenta due parti: una testa a forma di pera e una lunga coda (Figura 1.4). La testa, lunga circa 4-5 μm e larga 3 μm nella sua parte più ampia, comprende tre strutture: il nucleo, l'acrosoma e il corpo basale flagellare. La più importante tra queste è il nucleo, che riempie la maggior parte della testa e contiene un set aploide di cromosomi condensati geneticamente inattivi. L'acrosoma è un lisosoma nella forma di un sottile cappuccio che copre la metà apicale del nucleo. Esso contiene enzimi che sono in seguito usati per penetrare l'ovulo se lo spermatozoo ha successo. Il corpo basale del flagello è immerso in una rientranza all'estremità basale del nucleo. La coda è divisa in tre regioni chiamate: porzione intermedia (o centrale), porzione principale e porzione terminale. La porzione centrale, un cilindro lungo circa 5-9 μm e largo quanto metà della testa, è la parte più grossa. Essa contiene numerosi mitocondri grandi che si avvolgono strettamente attorno all'assonema del flagello. Essi producono l'ATP necessario per il movimento della coda quando lo spermatozoo si muove lungo il tratto riproduttivo femminile.

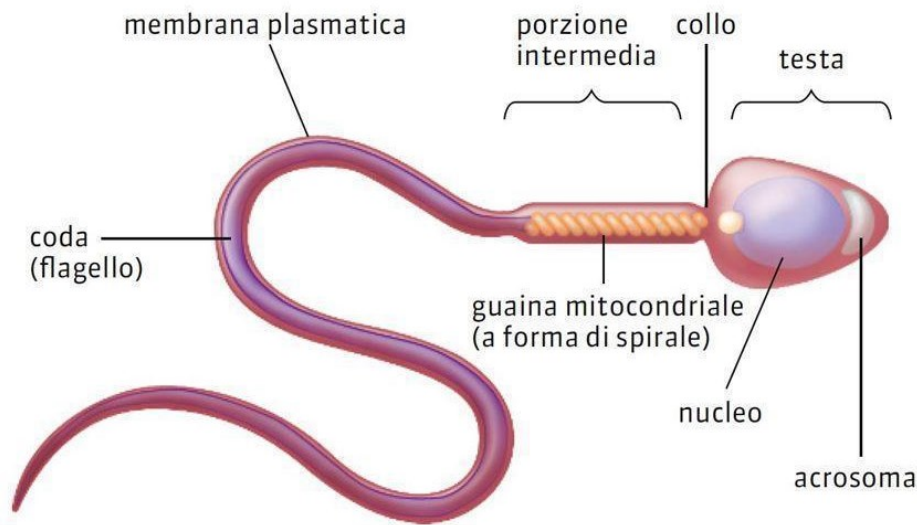


Figura 1.4: Struttura dello spermatozoo maturo.

La porzione principale, 40-45 μm di lunghezza, costituisce la maggior parte della coda e consiste nell'assonema circondato da una guaina di fibre di supporto. La porzione terminale, lunga 4-5 μm , consiste nel solo assonema ed è la parte più sottile dello spermatozoo.

Dopo aver lasciato il testicolo, gli spermatozoi passano attraverso una serie di dotti spermatici per raggiungere l'uretra. Questi sono i seguenti: (1) duttuli efferenti, piccoli dotti ciliati che conducono gli spermatozoi all'epididimo; (2) dotto dell'epididimo, sito di maturazione dove vengono immagazzinati gli spermatozoi che rimangono fertili per circa 40-60 giorni; (3) dotto deferente, che entra nel canale inguinale e dopo essere passato tra vescica e uretere si allarga nell'ampolla terminale; (4) dotto eiaculatore, lungo circa 2 cm, che passa attraverso la prostata e termina nell'uretra. L'uretra maschile svolge sia funzioni urinarie che riproduttive, ma urina e sperma non possono passare simultaneamente, durante l'eiaculazione quindi lo sfintere interno dell'uretra si contrae per impedire l'uscita di urina e tenere fuori lo sperma dalla vescica urinaria.

Un'eiaculazione tipica emette da 2 a 5 mL di sperma, una miscela complessa di spermatozoi e secrezioni ghiandolari. Normalmente lo sperma contiene circa 50-120 milioni di spermatozoi per millilitro, un numero inferiore a 20-25 milioni/mL di solito è associato a sterilità, ossia incapacità di fecondare l'ovulo.

Lo sperma fresco è molto appiccicoso a causa di un enzima coagulante, il vantaggio funzionale sembra essere quello di assicurare che lo sperma aderisca alla cervice e alla vagina anziché colare all'esterno. La mobilità degli spermatozoi necessita di energia, che si procurano dal fruttosio e da altri zuccheri forniti dalle vescicole seminali. Le vescicole seminali forniscono

anche lipidi chiamati prostaglandine che possono contribuire al passaggio dello sperma nella vagina, rendendo più fluido il muco del canale cervicale e forse inducendo contrazioni peristaltiche uterine, che succhiano lo sperma nell'utero.

Il pene infine serve per depositare lo sperma nella vagina (Figura 1.5). Metà di esso è costituita da una radice interna e l'altra metà è costituita dall'asta visibile esternamente e dal glande. Il glande è la testa espansa all'estremità distale del pene con l'apertura uretrale esterna alla sua punta. La parte esterna è lunga circa 8-10 cm con un diametro di 3 cm allo stato flaccido e 13-18 cm di lunghezza e circa 4 cm di diametro durante l'erezione.

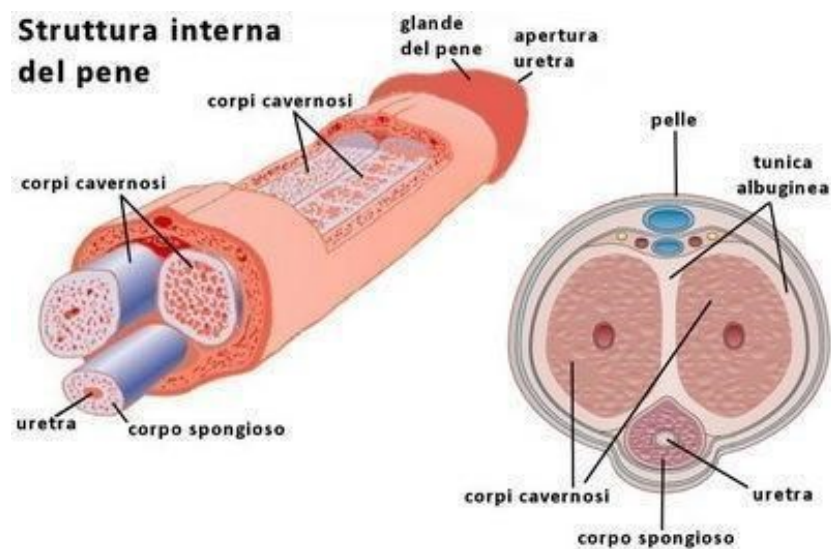


Figura 1.5: Anatomia del pene. Dissezione superficiale dell'asta (a sinistra) e sezione trasversale nella porzione centrale del pene (a destra).

La cute è lassamente attaccata all'asta del pene, permettendone l'espansione durante l'erezione. Si continua sul glande con il prepuzio, spesso rimosso attraverso l'intervento di circoncisione. Una piega ventrale di tessuto di tessuto chiamata frenulo tiene attaccata la cute del prepuzio al margine prossimale del glande. Nella maggior parte dei mammiferi, il pene è orizzontale, tenuto contro l'addome dalla pelle, e punta anteriormente.

Il pene è composto principalmente da tre corpi cilindrici chiamati tessuti erettili, che si riempiono di sangue durante l'eccitazione sessuale e ne determinano l'ingrossamento e l'erezione (vedi Figura 1.5, immagine a destra). Un unico corpo erettile, il corpo spongioso, passa lungo il lato ventrale del pene e racchiude l'uretra peniena. Prossimamente al glande, la parte dorsale del pene presenta un corpo cavernoso su ogni lato, ciascuno rivestito da una tonaca albuginea fibrosa, e sono separati tra loro dal setto mediano. Tutti e tre i cilindri di tessuto erettile sono spugnosi in apparenza e contengono numerosi piccoli seni di sangue chiamati

lacune. Le lacune sono come delle trabecole, costituite da tessuto connettivo e da muscolatura liscia trabecolare.

Il pene riceve sangue da una coppia di arterie pudende, che provengono dalle arterie iliache interne. Quando ogni arteria entra nella radice si divide in due. Un ramo, l'arteria dorsale, si porta dorsalmente lungo il pene, fornendo sangue alla cute, alla fascia e al corpo spongioso. L'altro ramo, l'arteria profonda, passa attraverso la parte centrale del corpo cavernoso e dà origine alle arterie elicine, che penetrano nelle trabecole e si svuotano nelle lacune.

Quando il pene è flaccido la maggior parte del suo sangue proviene dall'arteria dorsale e viene drenato dalla vena dorsale profonda mediana, che decorre tra le due arterie dorsali. Il pene è riccamente innervato da fibre sensitive e motorie. Il glande ha molti recettori tattili, della pressione e della temperatura, specialmente sul margine prossimale e sul frenulo. Le fibre sensitive dell'asta, dello scroto, del perineo e di altre sedi sono importanti per la stimolazione sessuale. Le fibre del parasimpatico provengono dai segmenti da S2 a S4 del midollo spinale, attraverso i nervi pudendi e le arterie del pene. Esse sono coinvolte nell'arco riflesso che causa l'erezione come risposta alla stimolazione diretta del pene e di altri organi perineali.

1.2 Apparato riproduttore femminile

Gli organi principali che costituiscono l'apparato riproduttivo della femmina sono le ovaie, le tube uterine, l'utero e la vagina, che verranno approfonditi in quest'ordine (Figura 1.6).

Le ovaie sono le gonadi femminili, che producono ovociti (ovuli) e ormoni sessuali. L'ovaio è un organo a mandorla annidato nella fossa ovarica, una depressione nella parete posteriore del bacino. Esso misura circa 3 cm di lunghezza, 1,5 cm di larghezza e 1 cm di spessore. La sua capsula, come quella del testicolo, viene chiamata tonaca albuginea. L'interno delle ovaie è indistintamente suddiviso in una corticale esterna e una midollare centrale. La midollare è la parte interna di tessuto connettivo fibroso occupata dalle arterie e dalle vene principali dell'ovaio. La corteccia è la sede dei follicoli ovarici, ognuno dei quali è formato da un uovo in via di sviluppo, circondato da numerose piccole cellule follicolari.

L'ovaio non ha un sistema di tubuli come il testicolo, le uova sono rilasciate una alla volta per lo scoppio dei follicoli (ovulazione). Nell'infanzia le ovaie hanno superficie liscia, durante gli anni della riproduzione diventano più rugose perché i follicoli, che sono in fasi diverse, producono sporgenze sulla superficie. Dopo la menopausa, le ovaie diventano raggrinzite e sono formate prevalentemente da tessuto cicatriziale.

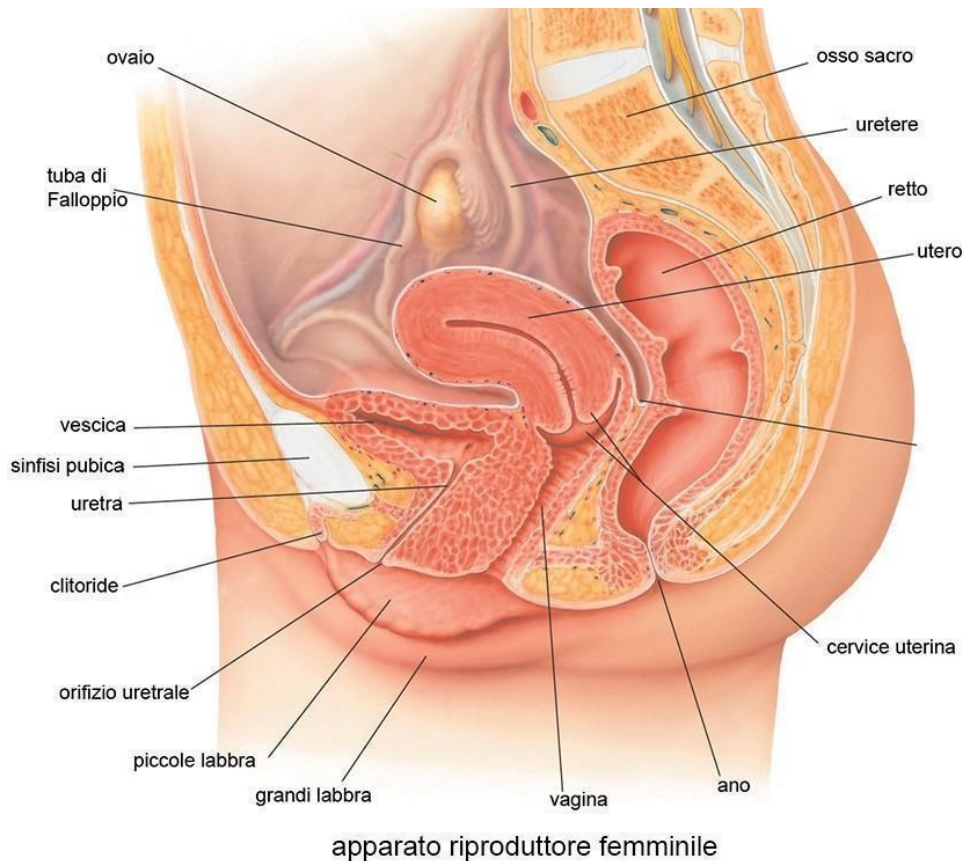


Figura 1.6: Vista laterale dell'apparato genitale femminile.

Le ovaie e gli altri genitali interni sono tenuti in sede da legamenti formati da tessuto connettivo. L'ovaio riceve sangue da due arterie: il ramo ovarico dell'arteria uterina, che passa attraverso il mesovario e si avvicina al polo mediale dell'ovario, e l'arteria ovarica, che passa attraverso il legamento sospensorio e si avvicina al polo laterale. L'arteria ovarica è l'equivalente femminile dell'arteria testicolare maschile, che origina in alto dall'aorta e si dirige verso la gonade lungo la parete posteriore dell'addome. Anche le vene ovariche, i vasi linfatici e i nervi viaggiano attraverso il legamento sospensorio seguendo decorsi simili a quelli precedentemente descritti per i testicoli.

La principale caratteristica dell'ovaio, all'esame microscopico, è data dalla varietà di follicoli in vari stadi di sviluppo: ciò si spiega in base al processo di sviluppo di ovulo e follicolo.

La produzione degli ovuli è chiamata ovogenesi e, come per la spermatogenesi, produce gameti aploidi per mezzo della meiosi. Differisce dalla spermatogenesi sotto altri aspetti: non è un processo continuo e avviene secondo un ritmo chiamato ciclo ovarico, e per ogni cellula germinativa originale (oogonio) essa produce solo un gamete funzionale, le altre cellule figlie sono piccoli corpi polari che muoiono velocemente.

Le cellule germinative primordiali femminili hanno origine, come quelle del maschio, dal sacco vitellino dell'embrione. Esse colonizzano le creste gonadiche nelle prime 5-6 settimane e poi si differenziano in ovogoni. Tutte queste diventano oociti primari dal tempo della nascita e la maggior parte di essi muore nell'infanzia (un processo di sfoltimento chiamato atresia); i sopravvissuti restano dormienti fino alla pubertà. In qualsiasi stadio di sviluppo la cellula germinale può essere chiamata uovo. Una ragazza ha circa 200.000 uova all'inizio della pubertà, che sono considerate la sua dote di cellule germinative per tutta la vita. Una donna nei suoi anni fertili normalmente ovula, ossia rilascia un uovo dall'ovaio, circa 14 giorni dopo l'inizio del suo periodo mestruale. Eccetto che durante gravidanza e allattamento, una coorte di 20-25 follicoli è risvegliata ciascun mese dal sonno infantile, le loro cellule uovo iniziano un processo di rinnovato sviluppo fino a che uno ovula circa 290 giorni più tardi. La ragione per cui una donna ovula una volta al mese non è dovuta al fatto che ci vuole solo un mese per lo sviluppo dell'uovo, ma perché i 290 giorni dei cicli ovarici si susseguono a ondate che si sovrappongono.

Un oocita primario riattivato completa la prima fase della meiosi, dividendosi in un grande oocita secondario e in una piccola cellula chiamata primo globulo polare. La meiosi I riduce il numero dei cromosomi alla metà, cosicché l'ovocita secondario sia aploide. Esso trattiene la maggior parte possibile del citoplasma, così se è fecondato può dividersi ripetutamente e produrre numerose cellule figlie. La divisione di ogni ovocita in quattro parti uguali ma più piccole andrebbe contro questo scopo: il primo corpo polare infatti è semplicemente un modo per scartare l'altro gruppo di cromosomi aploidi, che periscono precocemente.

Le fasi dell'ovogenesi sono accompagnate dalla follicologenesi, una serie di cambiamenti del follicolo (Figura 1.7). L'ovocita primario inizialmente è racchiuso in un follicolo primordiale, composto di uno strato singolo di cellule follicolari squamose attaccate strettamente all'ovocita.

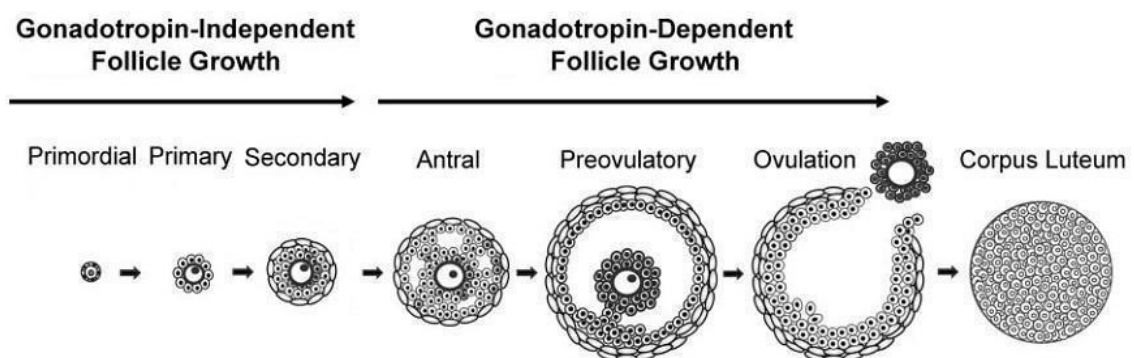


Figura 1.7: Evoluzione del follicolo.

Quando l'uovo si sviluppa e ingrandisce, le cellule follicolari che gli stanno intorno si allargano assumendo la forma di un cuboide; un follicolo con un solo strato di cellule cuboidi attorno all'uovo è chiamato follicolo primario. Una volta che si formano due o più strati il follicolo prende il nome di follicolo secondario.

La maggior parte dei follicoli primari e secondari degenera senza alcuno sviluppo ulteriore, ma alcuni iniziano a secernere il liquido follicolare ricco di estrogeni, che forma raccolte tra le cellule cuboidi (chiamate in questo stadio cellule della granulosa). Quando compaiono queste sacche di liquido il follicolo è chiamato follicolo terziario. Le sacche di liquido crescono e si fondono formando una cavità singola piena di liquido, chiamata antro, dando così a questo stadio del follicolo il nome di follicolo antrale. Durante la settimana che precede l'ovulazione, il follicolo dominante si allarga fino a 2,5 cm di diametro e sporge come una vescica dalla superficie dell'ovaio. Ora è chiamato follicolo maturo (di Graaf). L'ovulazione di solito avviene attorno al 14° giorno del ciclo mestruale, e dura solo 2-3 minuti. Il follicolo si rompe, rilasciando l'oocita attraverso uno stigma comparso sulla superficie dell'ovaio. Il resto del follicolo collassa e sanguina dentro l'antro.

Il follicolo dopo l'ovulazione diventa una struttura chiamata corpo luteo, che prende il nome da un lipide giallo che si accumula nelle cellule della teca interna (cellule luteiniche). Se non si verifica una gravidanza, il corpo luteo atrofizza dal giorno 24 al giorno 26, in un processo chiamato involuzione. Se sopravviene la gravidanza, il corpo luteo resta attivo per circa tre mesi, producendo il progesterone per dare sostegno alla prima parte della gravidanza, poi è la placenta a svolgere questo compito.

Un ovocita ovulato è ricevuto nella tuba uterina, chiamata anche ovidotto o tuba di Falloppio, un condotto ciliato lungo circa 10 cm che si porta dall'ovaio all'utero. All'estremità distale (ovarica), si allarga a formare l'infundibulo a forma di tromba con proiezioni a forma di piume chiamate fimbrie; il tratto centrale e più lungo della tuba è l'ampolla; in prossimità dell'utero la tuba forma un istmo stretto. La parete della tuba uterina è ben dotata di muscolatura liscia. La sua mucosa è fortemente ripiegata in creste longitudinali e presenta un epitelio con un minor numero di cellule secretorie e con cellule cigliate, per spingere l'ovulo verso l'utero con l'aiuto delle contrazioni muscolari della tuba.

L'utero è una spessa camera muscolare che si apre dalla vagina e di solito si inclina in avanti sopra la vescica urinaria (Figura 1.8). La sua funzione è di ospitare il feto, fornirgli una fonte di nutrimento (la placenta, che è parzialmente composta di tessuto uterino) ed espellere il feto alla fine della gravidanza. Esso presenta la forma di una pera con un'ampia curvatura superiore chiamata fondo, una porzione centrale chiamata corpo, e un'estremità inferiore cilindrica

chiamata cervice. L'utero misura circa 7 cm dalla cervice al fondo, è largo 4 cm nel suo punto più ampio in prossimità del fondo ed è spesso 2,5 cm, ma è più largo nelle donne che hanno avuto gravidanze.

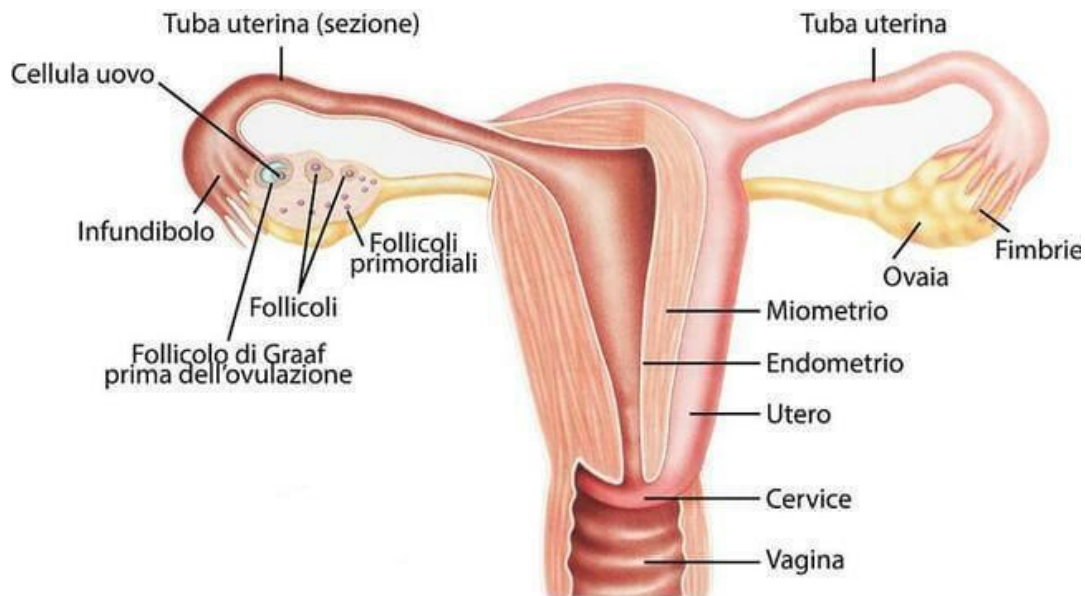


Figura 1.8: Anatomia dell'utero ed annessi uterini.

Il lume dell'utero è grossomodo triangolare, con i suoi due angoli superiori aperti nelle tube uterine. In donne non incinte, il lume non è una cavità vuota, ma piuttosto uno spazio potenziale; le membrane mucose delle pareti opposte sono compresse l'una contro l'altra con un piccolo spazio tra loro. Il lume comunica con la vagina mediante uno stretto passaggio che attraversa la cervice, chiamato canale cervicale. L'apertura superiore di questo canale nel corpo dell'utero è l'orifizio interno, la sua apertura nella vagina è l'orifizio esterno. Il canale contiene ghiandole cervicali che secernono muco, che previene la diffusione di microrganismi dalla vagina all'utero. Durante l'ovulazione il muco diviene più fluido del solito per permettere più facilmente il passaggio degli spermatozoi.

La parete uterina è costituita da una sierosa esterna chiamata perimetrio, uno strato muscolare intermedio chiamato miometrio, e una mucosa interna chiamata endometrio. Il perimetrio è un composto di epitelio squamoso semplice sovrapposto a un sottile strato di connettivo areolare. Il miometrio, di circa 1,25 cm di spessore in utero non gravido, è composto principalmente da fasci di muscolo liscio che si estendono verso il basso dal fondo e a spirale intorno al corpo dell'utero. Il miometrio è meno muscolare e più fibroso in prossimità della cervice, che è quasi interamente composta da collagene. La funzione del miometrio è quella di generare le contrazioni del travaglio, che aiutano a espellere il feto.

Il rivestimento interno dell'utero, o mucosa, è chiamato endometrio. Esso presenta un epitelio cilindrico semplice, ghiandole tubolari composte, ed uno stroma popolato da leucociti, macrofagi e altre cellule (Figura 1.9). La sua porzione superficiale, corrispondente a circa metà del suo spessore, detta strato funzionale, viene persa in ciascun periodo mestruale. Lo strato più profondo, chiamato strato basale, rimane in sede e rigenera un nuovo strato funzionale nel ciclo successivo. Quando si verifica una gravidanza l'endometrio è il sito di impianto dell'embrione e costituisce la parte materna della placenta.

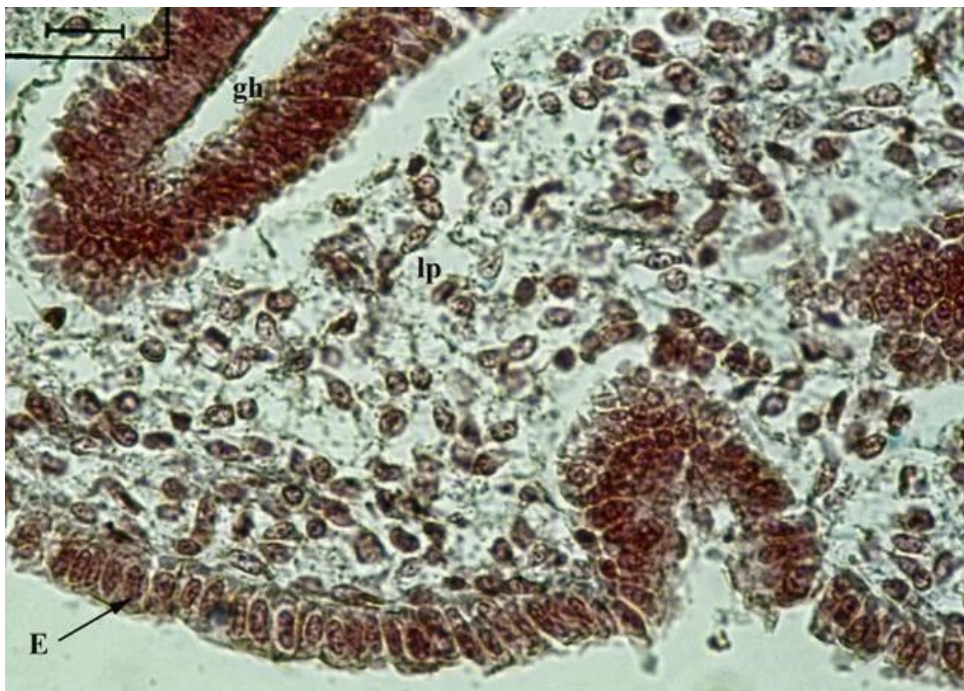


Figura 1.9: Istologia dell'endometrio; (E) epitelio semplice con ghiandole cigliate e secernenti, (lp) lamina propria, dove si trovano le ghiandole uterine tubolari (gh).

L'istologia dell'utero non è costante. Nelle donne fertili cambia nel corso del ciclo mestruale, ovvero il ritmo mensile di aumento, disfacimento ed eliminazione dell'endometrio (Figura 1.10). Questo ciclo ha una durata media di 28 giorni, con il primo giorno di perdite vaginali visibili di fluido mestruale che è considerato il giorno 1. Il motivo di queste perdite è meglio compreso considerando per prima cosa le modificazioni istologiche che vi danno luogo. La fase proliferativa è il periodo di ricostruzione del tessuto endometriale perduto durante l'ultima mestruazione. Dopo la mestruazione, dal giorno 6 al giorno 14, lo strato funzionale è ricostruito da mitosi sotto l'influenza degli estrogeni provenienti dal follicolo ovarico. La fase secretoria è un periodo di ulteriore ispessimento dell'endometrio, determinato dall'accumulo di liquido piuttosto che da mitosi, che va dal giorno 15 al 26 ed è stimolato dal progesterone proveniente dal corpo luteo. La fase premestruale è un periodo di degenerazione endometriale che avviene

all'incirca negli ultimi 2 giorni del ciclo mestruale. Quando il corpo luteo subisce l'involutione, le arterie spirali hanno delle contrazioni spasmodiche che determinano l'ischemia dell'endometrio, che a sua volta determina la necrosi dei tessuti (e crampi mestruali). L'endometrio necrotico si stacca dalla parete uterina, si mescola con sangue e liquido sieroso nel lume, e costituisce il fluido mestruale. La fase mestruale (mestruazione) inizia quando nell'utero si è raccolta una quantità sufficiente di fluido mestruale perché cominci ad essere eliminato attraverso la vagina.

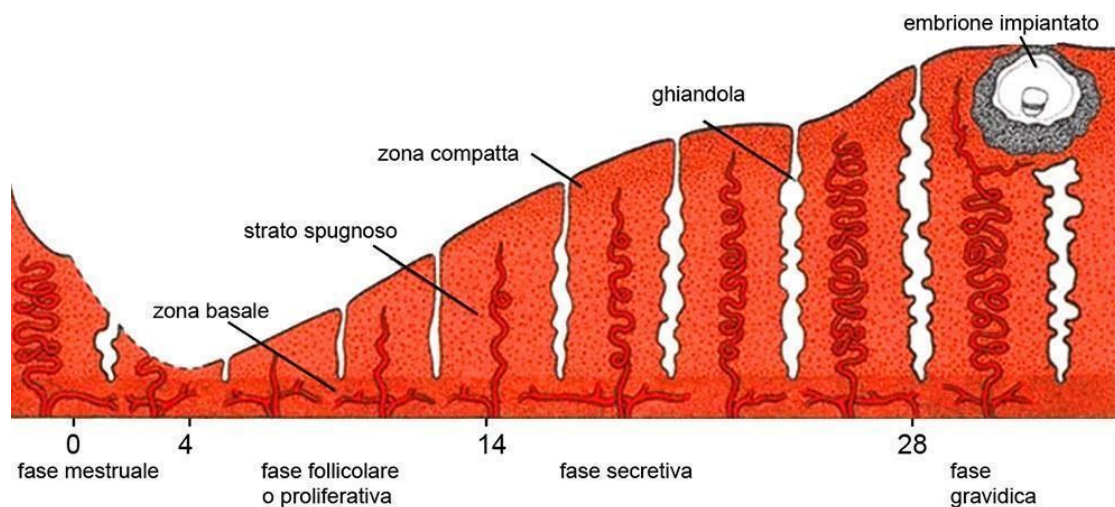


Figura 1.10: Cambiamenti endometriali durante il ciclo mestruale.

La vagina è un canale di circa 8-10 cm, che ha funzione di rilasciare il fluido mestruale, di ricevere il pene e lo sperma, e di espletare la gravidanza. La parete vaginale è molto sottile e dilatabile, è costituita da un'avventizia esterna, una muscolare centrale e una mucosa interna. La vagina non ha ghiandole ma è lubrificata dalla trasudazione di liquido sieroso attraverso le sue pareti e dal muco delle ghiandole della cervice sopra di essa. La vagina si estende leggermente oltre la cervice e forma spazi a fondo cieco, chiamati fornici, che la circondano. A livello dell'orifizio vaginale, la mucosa piega verso l'interno e forma una membrana, l'imene, che presenta una o più aperture per permettere al fluido mestruale di passarvi attraverso, ma di solito deve essere rotto per consentire il rapporto sessuale. L'epitelio vaginale è cubico semplice nell'infanzia, ma gli estrogeni della pubertà lo trasformano in un epitelio squamoso stratificato. I genitali esterni della femmina occupano la maggior parte del perineo e sono chiamati collettivamente vulva (Figura 1.11). Il perineo ha gli stessi punti scheletrici di reperi nella femmina e nel maschio.

Il monte del pube è costituito principalmente da un accumulo di tessuto adiposo sovrastante la sinfisi pubica, coperto da cute e da un cuscinetto di peli pubici. Le grandi labbra sono un paio di pieghe spesse di pelle e di tessuto adiposo posto inferiormente al monte del pube; la fessura tra di loro costituisce la fessura pudenda. Medialmente alle grandi labbra vi sono le più sottili, prive di peli, piccole labbra. L'area compresa tra loro, chiamata vestibolo, contiene gli orifizi uretrale e vaginale. A livello del margine anteriore del vestibolo, le piccole labbra si incontrano e formano il prepuzio, simile ad un cappuccio, sul clitoride. Il clitoride è strutturato come il pene sotto molti aspetti, ma non ha nessun ruolo urinario ed è quasi del tutto interno. La sua funzione è del tutto sensoriale: serve come centro primario della stimolazione erotica [1].

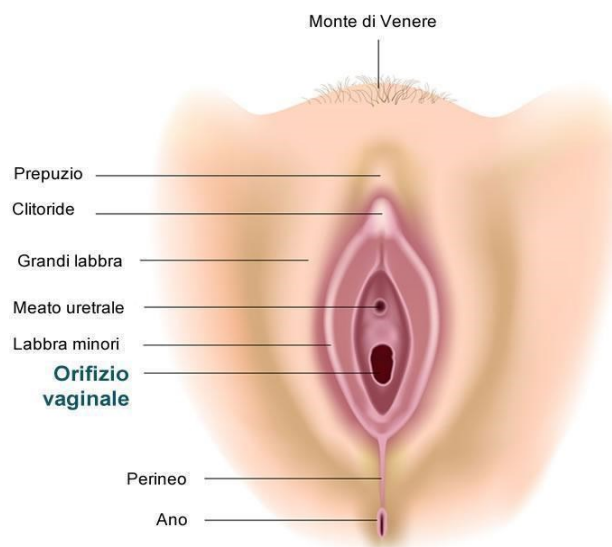


Figura 1.11: Genitali esterni femminili.

Capitolo 2: Principali metodi contraccettivi

La contraccezione è definita come un intervento che riduce le probabilità di avere una gravidanza in seguito ad un rapporto sessuale.

Nella quasi totalità dei metodi contraccettivi il materiale utilizzato per la costruzione del dispositivo è di tipo polimerico. I materiali polimerici sono costituiti da molecole ad elevato peso molecolare, generalmente organiche, dette macromolecole. Le macromolecole si originano dal concatenamento di un gran numero di piccole unità, dette monomeri, fino a formare lunghe catene che possono essere lineari, ramificate o reticolate.

Le disposizioni delle unità monomeriche, le diverse tipologie di catena che possono essere sintetizzate e le forme in cui le catene possono ripiegarsi, danno luogo ad una classe di materiali caratterizzata da un'enorme gamma di proprietà. Questa classe di materiali, sia per le sue proprietà intrinseche che per la somiglianza con i polimeri naturali, trova un vasto campo di applicazioni nei biomateriali [2].

L'efficacia dei metodi contraccettivi è determinata da una combinazione di fecondabilità individuale, tasso di successo del farmaco o del dispositivo, frequenza del coito, e costanza dell'utilizzatore.

Tutti i metodi contraccettivi non di barriera necessitano di una prescrizione medica per poter essere utilizzati, facendo sì che la prevenzione delle gravidanze sia uno dei motivi più comuni per cui le donne, nella fascia tra i 15 e i 50 anni, cercano assistenza sanitaria.

L'utilizzo della pillola anticoncezionale per uso orale negli Stati Uniti è il metodo contraccettivo più comunemente usato; data la sua economicità ed il suo essere poco invasiva, la pillola rappresenta il metodo usato dal 22% degli individui che adottano un metodo di prevenzione delle gravidanze. Il tasso di efficacia di tale metodo anticoncezionale mostra una discreta discrepanza tra uso perfetto ed uso comune, con una percentuale di gravidanze indesiderate che va dal 4% al 7% all'anno.

L'utilizzo dei metodi contraccettivi a lungo termine, come dispositivi intrauterini ed impianto sottocutaneo, ha mostrato un incremento significativo dal 6% nel 2008 al 17.8% nel 2016. Questo incremento è probabilmente dovuto all'altissima efficacia di questa tipologia di anticoncezionali, superiore al 99%.

La scelta del metodo contraccettivo più adatto dipende dalle esigenze e dalle problematiche fisiche di ciascun individuo; infatti, come si può vedere in Tabella 2.1, i differenti metodi anticoncezionali hanno caratteristiche di efficacia e durata molto disomogenee.

I contraccettivi reversibili per uso orale contenenti estrogeni sono, come precedentemente detto, i più utilizzati, nonostante aumentino il rischio di trombosi venosa. I dispositivi intrauterini e sottocutanei sono quelli col maggior tasso di efficacia, e i metodi non ormonali o basati sul solo utilizzo di progestinici sono quelli con i minori rischi per la salute [3].

efficacia	metodo	contiene ormoni?	utilizzo	contiene lattice?
>99%	IUDs in rame	No	10 anni	No
	IUDs ormonali	Sì	3-5 anni	No
	impianto sottocutaneo	Sì	3 anni	No
91-94%	iniezioni	Sì	3 mesi	No
	anello intravaginale	Sì	inserito mensilmente	No
91-94%	cerotto	Sì	cambiato settimanalmente	No
93-96%	compresa orale	Sì	assunzione giornaliera	No
78-88%	diaframma/ coppetta cervicale/ spugna	No	inserito prima del rapporto e lasciato in sede 6 ore dopo di esso	No
	preservativo maschile	No	indossato prima di ogni rapporto	Sì, ma sono presenti alternative
	preservativo femminile	No	inserito prima di ogni rapporto	Sì
	spermicida	No	applicato prima di ogni rapporto	No

Tabella 2.1: aspetti generali dei diversi metodi di controllo delle gravidanze.

2.1 Metodi di barriera

I contraccettivi di barriera prevengono la gravidanza impedendo con un ostacolo fisico la fecondazione dell'ovulo da parte degli spermatozoi. Comprendono preservativi, diaframmi, cappucci cervicali e spugnette contraccettive; ogni metodo ha il relativo tasso di efficacia, come si può vedere in Tabella 2.2 [5].

Il preservativo maschile è tra i metodi contraccettivi più diffusi ed economici. I profilattici fatti di lattice, se usati correttamente, sono i più efficaci nella prevenzione di gravidanze e malattie sessualmente trasmissibili, come HIV/AIDS ed herpes. Ad oggi esistono anche preservativi con diversa base polimerica, fatti di poliisoprene o poliuretano, che costituiscono un'alternativa

valida nel caso di allergia al lattice. I profilattici in poliisoprene sono più economici, meno inclini a rompersi e sfilarsi rispetto a quelli prodotti con altri materiali, sono infatti stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) come metodo efficace di riduzione della diffusione delle malattie sessualmente trasmissibili e di prevenzione delle gravidanze. Lo svantaggio di questa tipologia di profilattici è costituito dall'elevato spessore di questi ultimi, che riduce il trasferimento di calore tra i partner. I profilattici in poliuretano, rispetto a quelli in lattice o poliisoprene, sono più sottili, pressoché inodori, e consentono una buona trasmissione del calore tra partner. Lo svantaggio principale è che questo tipo di materiale non si allunga come gli altri, e viene danneggiato dai prodotti a base oleosa, facendo sì che le percentuali di rottura o sfilamento del profilattico siano più alte con conseguente aumento del rischio di gravidanze indesiderate [6] [7].

metodo	componenti	efficacia (uso tipico)	contiene ormoni?
preservativo maschile	lattice/poliuretano	82%	No
preservativo femminile	lattice	79%	No
diaframma	lattice/ silicone	86%	No
coppetta cervicale	lattice/silicone	77-87%	No

Tabella 2.2: riepilogo dei tassi di efficacia dei metodi contraccettivi di barriera.

2.1.1 Poliisoprene

Il poliisoprene (Figura 2.1) è un tipo di gomma naturale elastomerica che si presta a mantenere la forma, a differenza del poliuretano. È una versione sintetica della gomma naturale ricavata dalla linfa dell'albero di *hevea brasiliensis* e, a differenza di quest'ultima, non contiene lattice rimanendo altrettanto resistente e sicura, grazie anche all'isomeria strutturale che la caratterizza. Attraverso il processo di polimerizzazione radicalica non si è in grado di controllare l'isomeria strutturale della catena e, dato che quest'ultima contiene doppi legami, è estremamente rigida e non è possibile ottenere una conversione da trans-1,4-poliisoprene a cis-1,4-poliisoprene (e viceversa) mediante una semplice rotazione del legame della catena. Per questo motivo, industrialmente, la polimerizzazione del poliisoprene avviene per coordinazione, impiegando un particolare tipo di catalizzatori: i catalizzatori di Natta-Ziegler. Essi sono costituiti da un sale di un metallo di transizione, in genere tricloruro di titanio e da un metallo alchile, come l'alluminotrietilico. Il catalizzatore effettivo è un complesso del titanio a cui è legato un gruppo etilico.

La polimerizzazione per coordinazione con catalizzatori Natta-Ziegler porta alla sintesi di catene lineari e permette il controllo stereochimico del processo in presenza di alcheni asimmetrici (come il poliisoprene), portando ad avere polimeri con elevata cristallinità, alto punto di fusione, maggior densità e resistenza meccanica rispetto ai corrispondenti polimeri ramificati.

Il processo di produzione della gomma sintetica è meno economico di quello di purificazione ed estrazione della gomma naturale, che è quindi usata preferenzialmente [2].

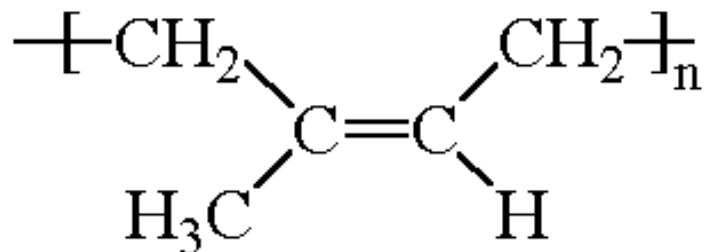


Figura 2.1: Unità monomerica del diene cis-1,4-poliisoprene.

2.1.2 Poliuretano

I poliuretani (PU) sono una famiglia di polimeri multifunzionali preparato a partire da due differenti monomeri di partenza. Si possono ottenere attraverso diversi meccanismi di polimerizzazione (Figura 2.2). Se i monomeri usati sono un diolo e un diisocianato otterrò poliuretano, con un meccanismo di polimerizzazione per addizione (a stadi). Se si utilizzano invece una diammina e un biscloroformato, con liberazione di acido cloridrico come sottoprodotto, si ha un meccanismo di polimerizzazione per condensazione.

Le possibili scelte di monomeri, con caratteristiche singolari, fanno sì che sia facile usare i poliuretani per applicazioni specifiche. Le proprietà come resistenza meccanica, stabilità termica, permeabilità, e capacità di legarsi ad adesivi sono modificabili usando diversi monomeri di partenza [8].

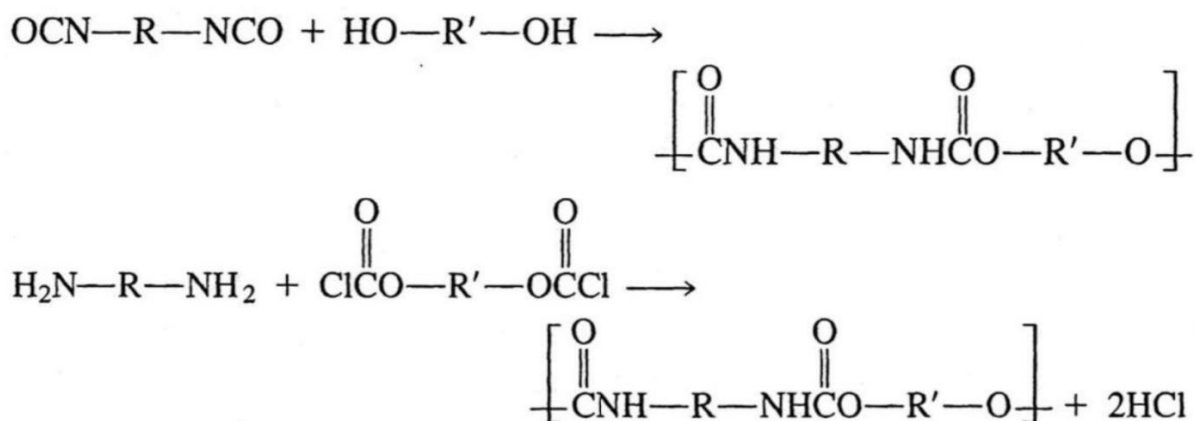


Figura 2.2: Sintesi di un poliuretano per addizione, a partire da un diisocianato e un diolo (sopra), e per condensazione, a partire da una diammina e un biscloformato (sotto).

2.2 Metodi ormonali

I contraccettivi ormonali contengono progestinici, con o senza estrogeni; entrambi sono ormoni steroidei. Il progesterone è l'unico progestinico naturale e la maggior parte di questi ormoni usati nei contraccettivi, come il levonorgestrel o il norethindrone, sono sintetizzati a partire da testosterone.

L'effetto anticoncezionale è dovuto alla soppressione dell'ormone responsabile del rilascio delle gonadotropine da parte dell'ipotalamo, che causa l'abbassamento dell'ormone luteinizzante⁴ prodotto dall'ipofisi, che a sua volta previene l'ovulazione. In aggiunta, i progestinici hanno un diretto effetto di abbassamento di permeabilità della mucosa della cervice, di riduzione della ricettività dell'endometrio e di abbassamento del tasso di sopravvivenza degli spermatozoi nelle tube di Falloppio.

Gli estrogeni inoltre abbassano il livello delle gonadotropine e dell'ormone stimolatore dei follicoli, impedendo lo sviluppo del follicolo dominante. Il più comunemente usato negli anticoncezionali è l'etinilestradiolo.

L'efficacia dei metodi anticoncezionali con principio ormonale, come si può vedere in Tabella 2.3, dipende da dose, potenza, tempo di dimezzamento dell'ormone e da fattori dipendenti dall'utente, come la costanza nel rispettare le tempistiche di assunzione del farmaco [3] [9].

⁴ L'ormone luteinizzante (LH) è una gonadotropina prodotta a livello ipofisario ed è fondamentale per il corretto funzionamento delle gonadi (ovaie nella donna e testicoli nell'uomo).

metodo	componenti	efficacia (uso tipico)	inizio prevenzione delle gravidanze	peculiarità
Pillola orale	estrogeni + progestinici	96-93%	immediato se iniziato nei primi 5 giorni del mese, altrimenti dopo 7 giorni se iniziato in qualsiasi altro periodo del ciclo	Richiede uso giornaliero, settimanale o mensile
Anello vaginale	estrogeni + progestinici	96-93%		Richiede uso giornaliero, settimanale o mensile
Cerotto transdermico	estrogeni + progestinici	96-93%		Richiede uso giornaliero, settimanale o mensile
IUDs (dispositivi intrauterini)	progestinici	>99%		Durata variabile in base al modello di IUD utilizzato (anni)
Impianto sottocutaneo	progestinici	>99%		Durata di 3-5 anni
Pillola orale	progestinici	94-90%		Richiede uso giornaliero, settimanale o mensile
LAI (iniezioni ad azione lunga)	progestinici	94-90%		Richiede di ripetere l'iniezione ogni 13-15 settimane

Tabella 2.3: riepilogo dei metodi contraccettivi ormonali (a breve termine).

2.3 LARCs

I metodi contraccettivi reversibili a lungo termine, definiti comunemente LARCs (*Long-Acting Reversible Contraception*), costituiscono una strategia eccellente di prevenzione dalle gravidanze indesiderate; la loro efficacia è maggiore rispetto agli altri metodi, comparabile con quella offerta da un metodo di contraccezione permanente, come si può vedere in Tabella 2.4. Tale vantaggio è dovuto, in parte, al fatto che molte variabili legate al comportamento individuale del fruitore vengono rimosse: la differenza tra utilizzo tipico ed utilizzo perfetto è minima in questo tipo di dispositivi.

Esistono LARCs sia ormonali che a rilascio controllato di farmaco. Un importante vantaggio è costituito dalle minori dosi di ormoni che devono essere rilasciate in sede intrauterina, rispetto a quelle che si avrebbero per somministrazione sistemica, per avere la stessa percentuale di riuscita [4].

Questa categoria di dispositivi, proprio per la lunga durata del periodo di attività in sede corporea, necessita di materiali adeguati per la sua fabbricazione. I biomateriali utilizzati devono infatti mantenere le proprietà che li caratterizzano, minimizzando le eventuali reazioni avverse o di rigetto da parte dell'organismo e, per questo motivo, sono tendenzialmente di tipo polimerico[2].

metodo	componenti	efficacia (uso tipico)	inizio prevenzione delle gravidanze	peculiarità
IUDs in rame (dispositivi intra uterini) IUB (sfera intra uterina)	matrice polimerica e rame	>99%	immediato	può anche venire usato come contraccettivo di emergenza, non adatto a chi ha sofferto di malattia infiammatoria pelvica
IUDs (dispositivi intra uterini)	matrice polimerica e progestinici	>99%	immediato, se inserito nei primi 5 giorni del mese, altrimenti dopo 7 giorni	utilizzabili anche in presenza di altre patologie mediche, sanguinamento più breve e meno intenso
Impianto sottocutaneo	polivinilacetato PVA	>99%		

Tabella 2.4: riepilogo dei metodi contraccettivi reversibili a lungo termine.

Capitolo 3: Dispositivi a rilascio controllato di farmaci

Un sistema per il rilascio di farmaco (DDS, *Drug Delivery System*) può essere definito come un dispositivo o una formulazione che è capace di introdurre una sostanza terapeutica nel corpo, in maniera tale da migliorare la sicurezza e l'efficacia dei due metodi canonici di somministrazione di farmaci: compresse orali e iniezioni intravenose. L'innalzamento dell'efficacia è dovuto alla maggior localizzazione del principio attivo, che migliora la biodisponibilità del farmaco o la durata dell'azione prolungata. Per questo, i sistemi a rilascio controllato di farmaco sono stati ampiamente studiati e hanno raggiunto risultati considerevoli in ambito farmaceutico.

Un sistema che è in grado di mantenere un prolungato effetto benefico, grazie al lento rilascio di sostanze terapeutiche per un esteso periodo di tempo (giorni o mesi) in seguito ad una singola somministrazione, è definito come sistema a rilascio sostenuto di farmaco. I vantaggi di usare un sistema di questo tipo includono la minor frequenza di somministrazione, la riduzione degli effetti collaterali, l'assorbimento stabile del farmaco da parte di sangue e plasma, e la migliore osservanza del paziente. Di conseguenza, fattori psico-chimici (dimensioni, solubilità, dosaggio) e fattori biologici (emivita, assorbimento, distribuzione, metabolismo) devono essere considerati per ottimizzare il modello dei dispositivi a rilascio sostenuto di farmaco. Inoltre, è necessario identificare metodi di rilascio in vitro adeguati per valutare il rilascio da varie forme di dosaggio, comprese le nanoparticelle.

Una sfida importante nella valutazione delle nanoparticelle è la mancanza di un metodo universale per quantificarne il rilascio di farmaco in vitro. Ciò ha ostacolato l'interpretazione dei dati di rilascio e quindi il confronto tra diverse classi di nanocarrier come liposomi, micelle e nanoparticelle polimeriche. Alcuni di questi metodi riportati in letteratura includono la microdialisi, la dialisi frazionata, la dialisi inversa i metodi a campione e separati.

In generale, quando i nanocarrier che incorporano il farmaco sono incubati in un fluido tampone ricevitore, è difficile separare il dosaggio farmaco rilasciato da quello incapsulato, ad esclusione delle sospensioni microparticolate che possono essere centrifugate o addirittura filtrate. Pertanto, la dialisi è di gran lunga il metodo preferito per i sistemi carrier di dimensioni nanometriche. In questo metodo, le nanoparticelle incorporate nel farmaco sono sospese in un tampone all'interno di un tubo di dialisi con un certo peso molecolare (MWCO, *Molecular Weight Cut-Off*). La provetta di dialisi viene separata dal mezzo di rilascio e viene saggiata per il rilascio del farmaco a vari intervalli di tempo. La scelta del peso molecolare della membrana

è fondamentale in questo caso, in quanto determinerà se il passo limitante è il rilascio del farmaco dai nanocarrier o la diffusione della membrana. Per quanto riguarda la membrana, varie proposte di miglioramento sono state fatte, come l'utilizzo di un'area superficiale più standardizzata, o la dispersione delle nanoparticelle in una cella coperta da una membrana di dialisi e la rotazione di tale cella a una certa velocità. Con questi metodi, si è riusciti a distinguere alcuni profili di rilascio che altrimenti sarebbero stati indistinguibili attraverso la normale membrana di dialisi.

In aggiunta alla dialisi, un altro metodo comunemente considerato è la separazione del campione mediante centrifugazione. Si tratta di una procedura utilizzata per valutare il rilascio di farmaci dalle microparticelle. Oltre ai problemi condivisi con la dialisi, c'è un'ulteriore preoccupazione che riguarda la capacità delle particelle di essere ridisperse correttamente nel tampone. Ciò è più pertinente a causa delle dimensioni ridotte delle nanoparticelle che rendono più difficile sia la centrifugazione non distruttiva sia la ridispersione del pellet. L'uso della centrifugazione, quindi, non è raccomandato per le nanoparticelle che non sono in grado di sopportare un'elevata forza centrifuga.

Sotto l'ampio ombrello della nanomedicina è compreso l'uso delle nanotecnologie per: la somministrazione di farmaci e geni; migliorare l'imaging in vivo; migliorare la sensibilità di rilevamento dei biomarcatori nella diagnostica in vitro; per funzionalizzare le superfici dei biomateriali per migliorare le prestazioni degli impianti. In questo ambito, la somministrazione di farmaci/proteine/geni tramite nanoparticelle rimane la componente principale in termini di articoli di ricerca pubblicati, brevetti concessi e prodotti approvati. Tuttavia, è sorprendente che nessuno dei prodotti approvati che utilizzano vettori nanoparticellati possa vantare il rilascio prolungato come uno degli attributi principali. È infatti più difficile ottenere un rilascio prolungato di farmaci di piccola o alta massa molare da nanocarrier rispetto alle loro controparti di dimensioni micron, per le quali sono stati approvati diversi prodotti.

L'obiettivo principale della ricerca e dello sviluppo dei nanocarrier è quello di sfruttare la loro maggiore penetrazione cellulare. La seconda ragione per l'utilizzo delle nanoparticelle è l'aumento della durata della circolazione sanguigna, che facilita il targeting passivo dei tessuti. Sebbene le nanoparticelle siano state ampiamente esplorate per il targeting attivo dei tessuti, questo approccio non ha avuto finora successo clinico. L'altro uso dei nanoparticellati è quello di migliorare la solubilità di farmaci altamente idrofobici, mantenendo l'iniettabilità della formulazione [14] [15].

3.1 Nanocarriers polimerici biodegradabili

Le nanoparticelle biodegradabili comprendono quella classe di nanoparticelle che sono solide a 37°C e sono composte principalmente da polimeri (Figura 3.1). Questi polimeri hanno generalmente temperatura di transizione vetrosa (T_g) o temperatura di fusione (T_m) intorno ai 37°C.

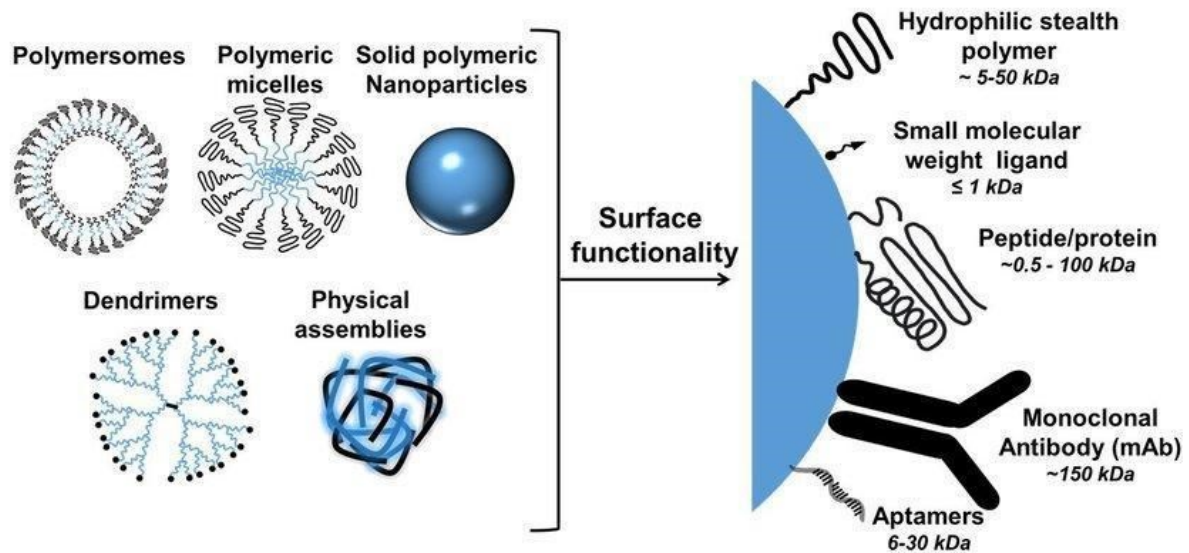


Figura 3.1: Differenti tipologie di nanoparticelle polimeriche ed alcuni esempi di funzionalizzazione della loro superficie con varie particelle.

L'acido poli lattico-co-glicolico (PLGA) è il polimero più versatile, che è stato valutato ampiamente fino ad oggi con relativo successo (Figura 3.2). Ciò è in parte dovuto alla possibilità di modificare e regolare con precisione le proprietà fisico-chimiche del polimero, come il rapporto tra lattide e glicolide nel copolimero ed i pesi molecolari. Ad esempio, cambiando il rapporto dal 50% di L-lattide all'85% di L-lattide si può modificare la temperatura di transizione vetrosa tra 45 °C e 70 °C.

I polimeri ed i copolimeri sono completamente biodegradabili e i prodotti della degradazione sono generalmente sicuri per l'uso umano. I tassi di degradazione possono essere manipolati anche variando il rapporto tra lattide e glicolide.

In genere le nanoparticelle di PLGA sono state preparate mediante una delle seguenti tecniche: emulsione-evaporazione con solvente; emulsione-diffusione; nanoprecipitazione; metodi di deposizione interfacciale.

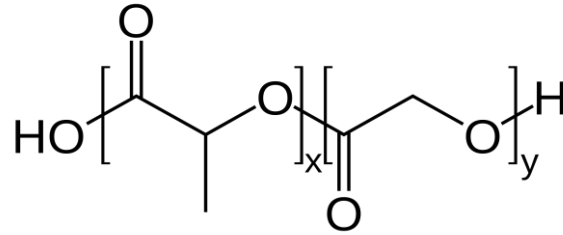


Figura 3.2: Formula chimica dell'acido poli lattico-co-glicolico (x = numero di unità di acido lattico; y = numero di unità di acido glicolico).

Nelle nanoparticelle solide, il farmaco è disciolto o disperso in una matrice polimerica e trasformato in una forma nano particolata. Ciò è diverso dalle nanocapsule o dalle nanoparticelle core-shell, che consistono in due diversi tipi di polimeri o in lipidi come nucleo e polimeri come guscio. Il farmaco potrebbe essere disciolto sia nel nucleo che nell'involucro, a seconda dei tipi di polimeri (idrofobici/idrofilici) o di lipidi utilizzati. Tra i due, sembra che le nanocapsule siano difficili da fabbricare e in genere le particelle nucleo-involucro abbiano dimensioni nell'ordine dei micron.

Rispetto alle micelle e ai liposomi, le nanoparticelle polimeriche sono più facili da produrre, con una maggiore stabilità e un migliore controllo sul rilascio del farmaco; il rovescio della medaglia è rappresentato dalla relativa difficoltà di legare covalentemente alla superficie della particella molecole idrofiliche come il PEG o i ligandi. Inoltre, le microparticelle polimeriche sono state utilizzate per un periodo di tempo relativamente lungo, mentre quelle nanoparticellari sono rare [15].

3.2 Anello anticoncezionale

L'anello intravaginale è un dispositivo contraccettivo a rilascio controllato di farmaco che, solitamente, mostra i suoi effetti farmacologici a livello locale e sistemico. Questi dispositivi hanno il vantaggio di garantire efficacia, applicazione locale, pochi effetti collaterali, rilascio controllato di farmaco, e buona soddisfazione da parte dei pazienti.

A differenza di altri dispositivi contraccettivi a lunga durata, l'anello anticoncezionale, può essere inserito e rimosso autonomamente dalla paziente, in seguito ad un'adeguata spiegazione delle modalità di utilizzo da parte del ginecologo (Figura 3.3).

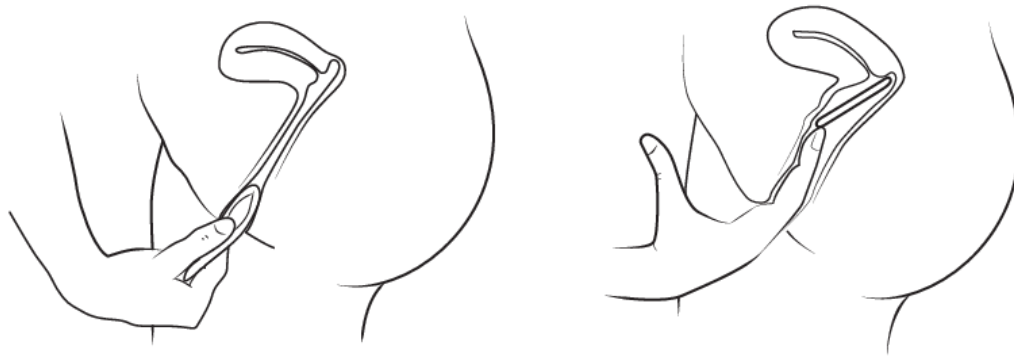


Figura 3.3: Vista laterale della procedura di inserimento dell'anello polimerico all'interno del canale vaginale.

Lo sviluppo dell'anello anticoncezionale intravaginale è basato sulla combinazione di due principi: la capacità degli ormoni steroidei di diffondere lentamente, a regime costante, attraverso elastomeri siliconici biocompatibili, e la capacità dell'epitelio vaginale di assorbire rapidamente gli steroidi rilasciati in vagina verso la circolazione sistemica.

Un altro fattore che è necessario considerare nella progettazione di questi dispositivi è la presenza, all'interno del canale vaginale, di numerosi microrganismi endogeni. Questi ultimi, nonostante la discreta idrofobicità dei materiali polimerici utilizzati per la produzione dei dispositivi, tendono ad attaccarsi e, a seconda delle condizioni ambientali, a creare un accumulo di biomassa e la formazione di un biofilm sulla superficie dell'anello (Figura 3.4).

Attualmente sono in corso studi su come la presenza di un eventuale biofilm influenzi le caratteristiche del prodotto (rilascio di farmaco, proprietà meccaniche, ecc), abbia eventuali impatti sull'ecosistema batterico vaginale. Ciò è utile anche al fine di fare possibili previsioni sulla resa di altre tipologie di dispositivi impiantabili, come cateteri urinari, valvole cardiache, pacemaker, articolazioni protesiche o lenti a contatto.

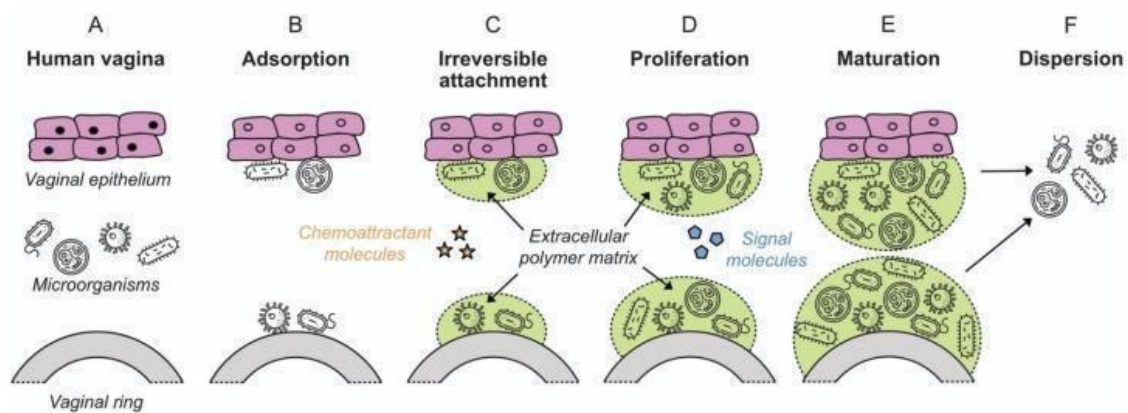


Figura 3.4: Colonizzazione dell'epitelio vaginale e di un anello vaginale da parte di microrganismi, che mostra le varie fasi della formazione del biofilm.

Due differenti tipologie di anelli polimerici sono attualmente sul mercato: anelli vaginali contraccettivi a rilascio di farmaco (VRs, *vaginal rings*), e anelli per la gestione del prolasso degli organi pelvici e dell'incontinenza urinaria, che verranno considerati in maniera minore all'interno di questa trattazione (Figura 3.5).

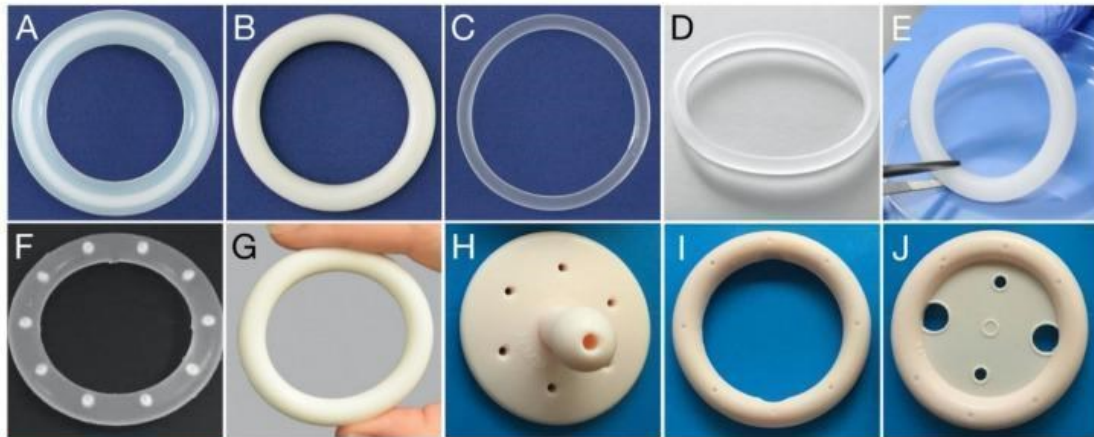


Figura 3.5: Galleria fotografica che mostra vari anelli vaginali a rilascio di farmaci e altri dispositivi polimerici per la somministrazione vaginale/cervicale/uterina.

Gli anelli anticoncezionali provvedono al rilascio prolungato (farmaco rilasciato, per un esteso periodo di tempo, a velocità non necessariamente costante) oppure al rilascio controllato (farmaco rilasciato, per un prolungato periodo di tempo, a velocità costante o pressoché costante) di uno o più ormoni steroidei (progestinici o progestinici ed estrogeni combinati).

Negli ultimi anni ci sono state significative innovazioni degli anelli vaginali, principalmente mirate allo sviluppo di un anello in grado di rilasciare farmaco antivirale per minimizzare la trasmissione del retrovirus responsabile dell'immunodeficienza umana (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*), al prolungamento del periodo di vita del dispositivo, e al miglioramento del comfort del paziente che utilizza tali dispositivi. A questo proposito sono in corso studi riguardanti la possibilità di personalizzare le dimensioni e la forma dell'anello, stampando quest'ultimo in 3D, minimizzando così i problemi del dispositivo (sfilamento, percezione della presenza dell'anello da parte della paziente o del partner), e personalizzando anche il dosaggio del principio attivo (Figura 3.6).

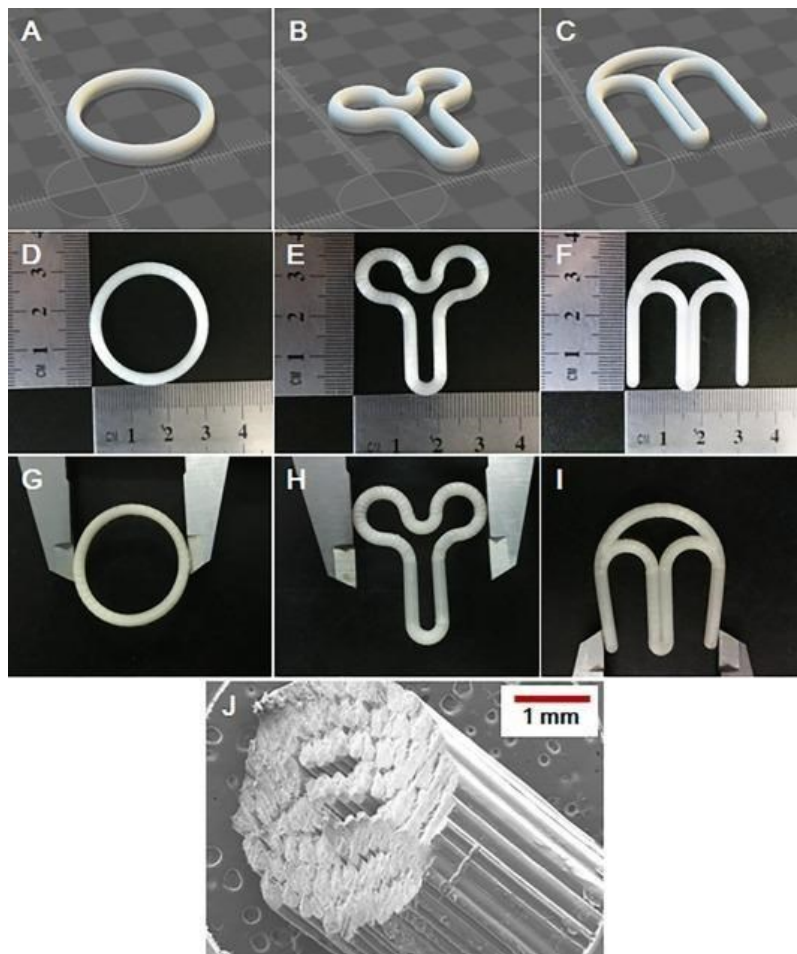


Figura 3.6: Immagini (A-C) di progetti degli anelli vaginali disegnati su CAD e immagini di anelli vaginali stampati in 3D (D-F) rispettivamente con le forme di “O”, “Y” ed “M”. Le immagini G, H e I mostrano gli anelli compressi con un calibro. Il grafico J è l'immagine SEM di una sezione trasversale di un anello.

Durante questi studi, oltre ai materiali polimerici tradizionalmente usati per il rilascio di farmaci, sono stati testati anche polimeri biodegradabili, come l'acido polilattico (PLA), il policaprolattone (PCL), e il polietilenglicole (PEG). I polimeri biodegradabili sono materiali che forniscono prestazioni per un periodo di tempo programmabile e, una volta esaurita la loro funzione, scompaiono nell'organismo senza richiedere interventi chirurgici. Nei casi più favorevoli, la loro degradazione comporta la formazione di molecole naturali che non risultano quindi tossiche. Il processo può essere artificialmente indotto ad un tempo specifico dopo l'inserimento dell'impianto, oppure può scatenarsi inaspettatamente. Nei casi in esame, la degradazione di membrane polimeriche viene controllata da sistemi computerizzati esterni all'organismo, permettendo il rilascio di molecole bioattive nella successione e nella quantità richiesta. Pertanto, il problema della biodegradazione richiede la massima attenzione da parte degli addetti ai lavori, in quanto le condizioni fisiologiche innescano nel polimero cambiamenti di natura chimica e fisica.

Gli studi hanno evidenziato come il progesterone influenzi le proprietà fisiche del filamento di polimero estruso. I filamenti di PLA puro o di copolimero PLA e PCL (rapporto 9:1), caricati con progesterone, tendono infatti a presentare frattura fragile se sottoposti a tensione. Questo perché le abrasioni ed i vuoti superficiali, causati probabilmente dall'incompatibilità tra PEG e PLA/PCL, costituiscono ideali punti di attacco per ulteriori reazioni chimiche e/o biochimiche, accelerando i processi di degradazione. [2] Inoltre il rapporto tra PLA e PCL è fondamentale: se è circa 8:2, il filamento presenta buona elasticità e può essere facilmente piegato; se il rapporto è inferiore a 8:2 (ad esempio 7:3 nel caso in esame), il filamento ottenuto diviene estremamente morbido, non adatto alla stampa 3D.

Sia PLA che PCL sono sostanze idrofobiche, ne deriva che anche gli anelli in PLA/PCL siano tali, con una conseguente riduzione del rilascio di progesterone da parte del dispositivo; per questo motivo il copolimero deve essere addizionato con un 2% di polisorbato 80⁵.

I test hanno evidenziato infine che, la formulazione ideale del filamento polimerico caricato con progesterone per la stampa 3D di anelli vaginali, sia: progesterone, 5%; PEG 4000, 10%; Tween 80 (polisorbato 80), 2%; PLA, 66%; e PCL, 17% [12][13].

3.2.1 Policaprolattone (PCL)

Il policaprolattone (PCL) è un poliesteri alifatico composto dalla ripetizione di molecole di esanoato⁶ (Figura 3.7). Si tratta di un polimero semicristallino con cella fondamentale ortorombica e grado di cristallinità che può raggiungere il 69%. Le proprietà fisiche, termiche e meccaniche del PCL dipendono dal suo peso molecolare e dal suo grado di cristallinità. A temperatura ambiente, è altamente solubile in cloroformio, diclorometano, tetracloruro di carbonio, benzene, toluene, cicloesano e 2-nitropropano; leggermente solubile in acetone, 2-butanone, acetato di etile, dimetilformammide e acetonitrile; insolubile in alcoli, etere di petrolio, dietil-eteri e acqua.

Il PCL si biodegrada in un arco di tempo che va da alcuni mesi a diversi anni a seconda del peso molecolare, del grado di cristallinità del polimero e delle condizioni di conservazione. Molti microbi in natura sono in grado di degradare completamente il PCL.

La fase amorfa viene degradata per prima, con conseguente aumento del grado di cristallinità, mentre il peso molecolare rimane costante. Poi, la scissione dei legami esterei provoca una

⁵ Tensioattivo ed emulsionante non ionico spesso utilizzato in prodotti farmaceutici, alimentari e cosmetici, con caratteristiche idrofiliche.

⁶ Etil esanoato è l'estere dell'acido esanoico con l'etanolo e ha formula strutturale $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_2\text{CH}_3$; viene utilizzato nell'industria alimentare e in profumeria.

perdita di massa. Il polimero si degrada per scissione della catena terminale alle alte temperature, mentre si degrada per scissione casuale delle catene a temperature più basse. La degradazione è autocatalizzata dagli acidi carbossilici liberati durante l'idrolisi, ma può anche essere catalizzata da enzimi nell'ambiente; il polimero non può essere invece degradato enzimaticamente nell'organismo. La sua ampia applicabilità e le sue proprietà interessanti (degradabilità controllata, miscibilità con altri polimeri, biocompatibilità e potenzialità di essere prodotto da monomeri derivati da fonti rinnovabili) fanno del PCL un polimero molto utile, soprattutto dato il suo basso costo [16].

Industrialmente le microparticelle di policaprolattone (PCL) sono preparate mediante una tecnica di emulsificazione-vaporizzazione di solventi, utilizzando diversi stabilizzatori come la gelatina, il derivato poliacrilammidico modificato idrofobicamente (PAM) e l'alcol polivinilico alcol (PVA) [17].

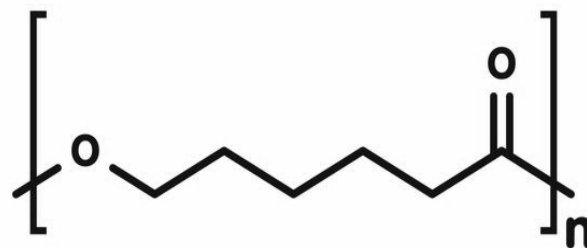


Figura 3.7: Formula chimica del policaprolattone comunemente usato negli anelli vaginali a rilascio di principio attivo.

3.2.2 Acido Polilattico (PLA)

L'acido polilattico (PLA) è un polimero che si ottiene fondamentalmente attraverso due processi: condensazione diretta dell'acido libero o polimerizzazione per apertura dell'anello di esteri dell'acido (Figura 3.8).

La polimerizzazione per condensazione diretta comprende la polimerizzazione in soluzione⁷ e la condensazione in massa⁸. Il prodotto risultante ha un peso molecolare (MW) di circa 300.000. La polimerizzazione ad apertura di anello richiede l'uso di catalizzatori a base di metalli pesanti, come ossidi di zinco e stagno, cloruri di zinco e stagno, che comunemente contaminano il polimero ottenuto, rendendolo meno adatto ad applicazioni in campo biomedicale e nel settore dell'imballaggio alimentare.

⁷ Avviene in un solvente in cui sia monomero che polimero sono solubili.

⁸ Avviene in assenza di solvente e si ha quando il polimero è solubile nel suo monomero.

Inoltre, i monomeri devono avere elevata purezza per la polimerizzazione ad apertura di anello del PLA, e devono essere utilizzate condizioni severe di temperatura e di vuoto.

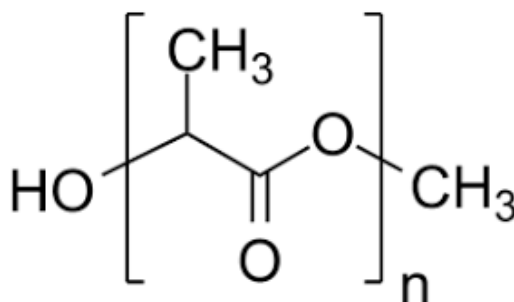


Figura 3.8: Struttura chimica dell'acido polilattico comunemente usato negli anelli vaginali a rilascio di principio attivo.

3.2.3 Polietilenglicole (PEG)

Il polietilenglicole (PEG, Figura 3.9) è un polimero sintetico che si ottiene per polimerizzazione dell'ossido di etilene (CH₂=O=CH₂). Si adatta molto bene ad applicazioni biomedicali grazie alla sua alta solubilità in ambiente acquoso, biocompatibilità, e buona tollerabilità da parte dell'organismo. Negli Stati Uniti è approvato dalla FDA (*Food and Drug Administration*) per l'uso sicuro sugli esseri umani. Conseguentemente i dispositivi realizzati in PEG sono adatti a svariate applicazioni: bioconiugati⁹, rilascio di farmaci, biosensori, e ingegneria tissutale.

In bioconiugati e dispositivi per somministrazione di farmaci, il PEG è direttamente unito al farmaco oppure legato a superfici cariche di nanomateriali in cui è incapsulato il farmaco (tecnica nota come *PEGylation*) per aumentare la stabilità e la solubilità in vivo e per ridurre la velocità di liberazione dalla circolazione, ottimizzando così l'efficacia del farmaco.

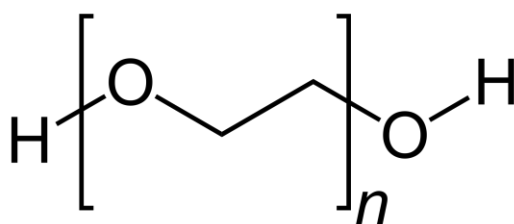


Figura 3.9: Formula chimica del glicole polietilenico comunemente usato negli anelli vaginali a rilascio di principio attivo

⁹ I bioconiugati vengono utilizzati per scopi di rivelazione, determinazione analitica, targeting e tracciamento di biomolecole di interesse nel campo delle biotecnologie, della medicina o delle nanotecnologie.

3.2.4 Etilenvinilacetato (EVA)

L'etilene vinil acetato (EVA, Figura 3.10), è un copolimero dell'etilene ottenuto per addizione di monomeri contenenti doppi legami, ossia etilene ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) ed acetato di vinile ($\text{CH}_2=\text{C}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$).

Per gli anelli a serbatoio NuvaRing e Ornibel, le membrane esterne a contatto con il tessuto della mucosa vaginale sono copolimeri EVA con il 9% e il 28% di acetato di vinile, rispettivamente.

L'utilizzo di questo copolimero in dispositivi a rilascio di farmaci è stato considerato poiché, grazie alla presenza del gruppo polare nell'acetato di vinile, l'EVA possiede proprietà quali trasparenza e flessibilità (buone tra il 5% e il 20% di vinil acetato, inibizione della cristallizzazione del copolimero a causa dell'ingombro sterico del gruppo acetossi¹⁰), permeabilità elevata nei confronti di sostanze polari, e permeabilità bassa nei confronti di sostanze apolari.

La presenza di biofilm è stata ampiamente segnalata sulla superficie dei dispositivi medici EVA, nonostante strategie antimicrobiche e di modifica della superficie per ridurre la formazione di quest'ultimo. È ben noto che, aumentando la concentrazione di vinil acetato nel copolimero, l'energia libera superficiale aumenta e l'angolo di contatto all'equilibrio diminuisce [12].

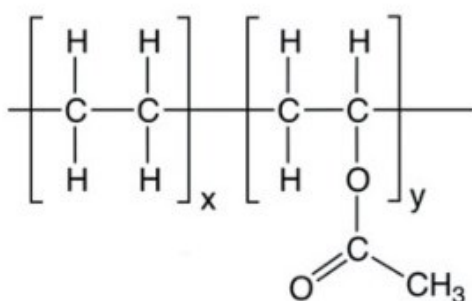


Figura 3.10: Formula chimica del polietilene vinil acetato comunemente usato negli anelli vaginali a rilascio di principio attivo.

3.2.5 Poliuretano (PU)

I poliuretani (PU) sono una famiglia di polimeri che possono avere proprietà molto diverse; innanzitutto possono essere termoplastici o termoindurenti, in base alle caratteristiche degli intermedi usati nella loro sintesi.

Il gruppo uretanico è costituito dalla contemporanea presenza della funzione esterea e della funzione ammidica (Figura 3.11). Gli uretani si ottengono attraverso un particolare meccanismo

¹⁰ Il gruppo acetossi, abbreviato AcO o OAc, è un gruppo funzionale chimico con la struttura $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$

di condensazione/addizione, dalla reazione tra un alcol (R-OH) ed un isocianato (R'-N=C=O), mentre i poliuretani si formano per reazione tra alcoli ed isocianati bifunzionali.

I poliuretani sono spesso costituiti da copolimeri a segmenti o a blocchi, composti da due fasi, una più morbida, detta *soft segment*, ed una più rigida, denominata *hard segment*. Le caratteristiche meccaniche del copolimero sono determinate dal rapporto in peso tra le sue fasi ed un esempio di fibra elastomerica in poliuretano è LYCRA®[2].

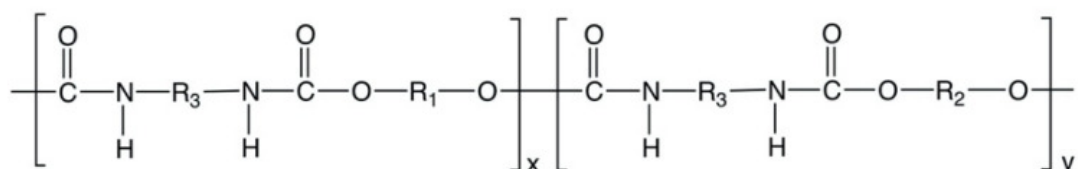


Figura 3.11: Formula chimica dei poliuretani comunemente usati negli anelli vaginali a rilascio di principio attivo

3.2.6 Elastomeri Siliconici

Generalmente vengono utilizzati due tipologie di elastomeri siliconici per la fabbricazione di anelli contraccettivi. Entrambe sono basate sulla reticolazione chimica di polimeri di dimetilsilossano, ma differiscono per il tipo di reazione di reticolazione.

La polimerizzazione per addizione avviene facendo reagire un copolimero dimetilsilossano/metilidrosilossano (nel quale la specie reattiva è il gruppo idrosilano -S-H) e un polidimetilsilossano con un gruppo vinilico all'estremità (nel quale la specie reattiva è il gruppo vinilico -Si-CH=CH₂). Miscelando questi due materiali, in presenza di un catalizzatore di platino, avviene la reticolazione della catena elastomerica, durante il processo di estrusione o di stampaggio ad alta temperatura. La seconda tipologia di elastomeri siliconici per uso biomedicale si ottiene con formazione del legame chimico, attraverso una reazione di condensazione. La reazione è catalizzata da stagno ed avviene in presenza di dimetilsilossano idrossi-terminato unito a tetra-alcossi-silossano, che funge da agente reticolante.

Progering®, Fertiring® ed Estring® sono alcuni esempi di anelli vaginali costruiti in elastomeri siliconici ottenuti unicamente per reazione di addizione; Femring® viene preparato utilizzando un elastomero siliconico a polimerizzazione per condensazione; Annovera™ comprende entrambi i tipi. Quest'ultimo dispositivo utilizza infatti un elastomero ottenuto per condensazione ed una membrana di silicone, ottenuta per reazione di addizione, per mantenere costante la velocità di rilascio del principio attivo.

La presenza di determinati gruppi funzionali nelle molecole di farmaco, può portare ad un'inibizione della cura e/o al legame del farmaco quando si utilizzano sistemi di elastomeri siliconici a polimerizzazione additiva. Sebbene la reazione di reticolazione per condensazione

sia compatibile con una molto più ampia gamma di gruppi funzionali chimici, il sottoprodotto alcolico, formato dalla reazione di invecchiamento, può essere problematico a causa della dissoluzione del farmaco nell'alcol e del deposito sulla superficie del dispositivo durante lo stoccaggio, entrambi con potenziale impatto sulla cinetica di rilascio del farmaco.

I siliconi (Figura 3.12) sono generalmente considerati tra i materiali più biocompatibili per il contatto o l'impianto con le mucose nell'uomo. Tuttavia, l'adesione batterica e la formazione di biofilm su dispositivi in elastomero di silicone è stata ampiamente segnalata, così come le strategie per migliorarne ulteriormente le prestazioni. Ad esempio, le protesi in silicone per valvole vocali, sono impiantate nell'ambiente non sterile dell'esofago, questo fa sì che si formi rapidamente un biofilm di batteri e lieviti che, spesso, porta al fallimento della protesi fonatoria dopo 3-6 mesi di distanza dall'impianto. Varie strategie, come la modifica della superficie del dispositivo con trattamento a plasma di argon, l'innesto chimico di perfluoro alchil silossani, e l'uso superficiale di biosurfattanti¹¹, hanno dimostrato avere un discreto successo nella riduzione della formazione del biofilm nel corso di prove sperimentali. Tuttavia, nessuna strategia di prevenzione della formazione di biofilm è ancora stata introdotta in nessun tipo di dispositivo, impiantabile o a rilascio di farmaco, attualmente commercializzato in elastomero siliconico [12].

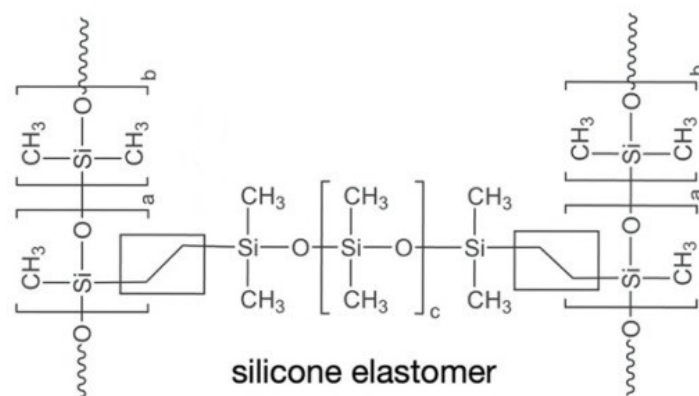


Figura 3.12: Formula chimica degli elastomeri siliconici comunemente usati negli anelli vaginali a rilascio di principio attivo.

3.3 Impianto sottocutaneo

¹¹ Sostanza prodotta da microrganismi, dotata di proprietà tensioattive, ossia sostanza capace, anche se usata in soluzione diluita, di produrre una sensibile diminuzione della tensione interfacciale.

Gli impianti sottocutanei sono piccoli bastoncini cilindrici lunghi pochi centimetri e dal diametro di pochi millimetri che rilasciano un ormone progestinico (Figura 3.13). Vengono impiantati sottocute, solitamente all'altezza del bicipite brachiale.

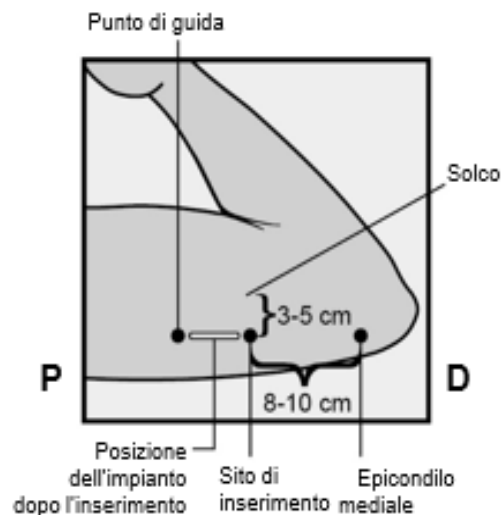


Figura 3.13: Disegno schematico del corretto posizionamento dell'impianto sottocutaneo nel braccio.

Il primo dispositivo contraccettivo da impiantare per via sottocutanea è stato sviluppato più di 40 anni fa e rilasciava il megestrolo acetato C21, un progestinico. Purtroppo, negli anni Settanta questa classe di composti fu sottoposta a un attento esame perché, se somministrati in dosi elevate, provocavano tumori mammari nelle femmine di cane beagle.

È stato necessario riprendere il lavoro di sviluppo utilizzando un altro progestinico, il levonorgestrel (LNG). Gli impianti che rilasciano questo steroide, con una durata d'azione di 5 anni (Norplant 1®), sono disponibili da circa 30 anni. Più recentemente, sono diventati disponibili anche dispositivi sottocutanei che rilasciano altri progestinici.

Tutti i sistemi di rilascio sottocutaneo (SDS, *Subcutaneous Delivery Systems*) hanno due caratteristiche comuni: il prolungamento dell'effetto di un progestinico a breve durata d'azione, che è ottenuto tramite un serbatoio di farmaco, piuttosto che con una manipolazione chimica; la cinetica di ordine zero che può essere raggiunta solo dopo un certo periodo di tempo, ma - per la maggior parte della loro durata d'azione - forniscono un rilascio continuo e sostenuto del composto attivo.

Fin dagli inizi, le attività di ricerca si sono concentrate su obiettivi specifici: ridurre il numero di impianti aumentando il tasso di rilascio e il carico del dispositivo o utilizzando progestinici più potenti; ridurre al minimo gli effetti collaterali, in particolare i disturbi emorragici;

raccogliere prove sulla sicurezza a lungo termine e sull'uso in situazioni specifiche, come l'allattamento al seno.

Sono stati sviluppati due tipi di impianti: le "barre" contraccettive, in cui la matrice polimerica (dimetilpolisilossano o DPS) è mescolata con lo steroide e le "capsule" contraccettive, costituite da un tubo polimerico cavo riempito con cristalli di steroidi liberi. Gli elevati costi di ricerca e sviluppo e la necessità di formare gli operatori sulle tecniche di inserimento e rimozione hanno sostanzialmente rallentato lo sviluppo degli impianti contraccettivi, anche se oggi diversi dispositivi sono disponibili sul mercato o sono in fase avanzata di sviluppo [9].

Capitolo 4: Dispositivi intrauterini

La contraccezione intrauterina (IUCs, *Intra Uterine Contraception*) include vari modelli di dispositivi anticoncezionali: dispositivi in rame (Cu IUD, *Copper Intra Uterine Devices*, non ormonali) o dispositivi a rilascio di progestinico (LNG IUS, *Levonorgestrel Intra Uterine Systems*, ormonali).

Ad oggi i dispositivi intrauterini sono considerati il secondo metodo contraccettivo più utilizzato a livello globale (circa 150 milioni di utilizzatrici), grazie alla loro alta efficacia e ai benefici che garantiscono, come è possibile osservare in Tabella 4.1.

La distribuzione delle utilizzatrici di IUD nelle donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni è dell'83% in Asia (di cui il 64% in Cina), dell'8% in Europa, del 4% in America Latina, del 4% in Africa, dell'1% negli Stati Uniti e dello 0,03% in Oceania.

Dispositivo Contraccettivo	Anni di utilizzo	Principali caratteristiche	Benefici
TCu380A IUD	10	Non ormonale, dolore e sanguinamento sono le principali motivazioni dell'interruzione dell'utilizzo. Molto efficace come contraccettivo d'emergenza.	Riduzione della proprietà di indurre cancro alla cervice e all'endometrio
LNG 52mg IUS (Mirena, Liletta, Levosert, Avibella)	5	Ormonale, privo di estrogeni; sanguinamento e disturbi ormonali sono le principali motivazioni dell'interruzione dell'utilizzo.	Riduzione dei dolori associati a endometriosi e dismenorrea, cancro ovarico e dell'endometrio (solo per Mirena)
LNG 19.5mg IUS (Kyleena)	5	Più piccolo, ormonale, privo di estrogeni; sanguinamento e disturbi ormonali sono le principali motivazioni dell'interruzione dell'utilizzo.	Riduzione dei dolori associati a endometriosi e dismenorrea
LNG 13.5mg IUS (Jaydess, Skyla)	3	Più piccolo, ormonale, privo di estrogeni; sanguinamento e disturbi ormonali sono le principali motivazioni dell'interruzione dell'utilizzo.	Riduzione dei dolori associati a endometriosi e dismenorrea

Tabella 4.1: Sommario dei principali metodi contraccettivi reversibili a lunga durata disponibili sul mercato mondiale.

I dispositivi intrauterini garantiscono i loro effetti anticoncezionali, oltre che direttamente con la loro presenza nell'utero, interferendo con le fasi del processo riproduttivo che si svolgono prima che gli ovuli raggiungano la cavità uterina. Inoltre, in studi classici, i medici non sono stati in grado di ottenere ovuli fecondati nelle tube di Falloppio di donne con IUD in situ, e hanno concluso che è improbabile che il meccanismo d'azione degli IUD coinvolga la distruzione di embrioni esistenti o la prevenzione dell'impianto. Infatti, il principale meccanismo d'azione degli IUD al rame è l'azione spermicida attraverso lo sviluppo di un processo infiammatorio sterile locale indotto dalla presenza di un corpo estraneo nell'utero. Ad ogni modo, il meccanismo d'azione degli attuali LNG IUS, indipendentemente dalla dose di levonorgestrel rilasciato giornalmente, è l'ispessimento della mucosa cervicale e il conseguente impedimento del passaggio degli spermatozoi. L'ovulazione è poi soppressa in maniera direttamente proporzionale al tasso di progestinico rilasciato giornalmente. È importante notare come la somministrazione locale di LNG (*Levonorgestrel*) sia più efficace di quella sistemica, infatti i livelli di progestinico nell'endometrio sono mille volte superiori a quelli del siero¹² [4][19].

4.1 Cu-IUDs (copper intra-uterine device)

La spirale in rame (Cu-IUD, *Copper Intrauterine Device*) è uno dei primi dispositivi contraccettivi brevettati e più diffusi a livello mondiale, in particolar modo in Cina, India e America Latina.

Il metodo contraccettivo si basa sul rilascio da parte del dispositivo di ioni rame. Questi ultimi scatenano un processo infiammatorio nella cavità uterina e prevengono dalle gravidanze indesiderate operando nei fluidi luminari del tratto genitale, dato che gli ioni rame sono tossici per spermatozoi ed embrioni (vengono anche usati come contraccettivi di emergenza). Ci sono state varie controversie relativamente al fatto che la Cu-IUD fosse un metodo abortivo anziché contraccettivo; vari studi clinici hanno dimostrato poi che fosse impossibile far avvenire la fecondazione dell'ovulo nelle tube di Falloppio con la spirale in sede nell'utero data la sua azione spermicida.

Gli IUD contenenti rame (Cu-IUD), raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono costituiti da un corpo di plastica con struttura a T a cui sono avvolte delle guaine di rame sui bracci orizzontali e un filo di rame attorno allo stelo verticale (Figura 4.1). Il numero nel

¹² Il siero è ciò che rimane del sangue dopo aver allontanato gli elementi figurati ed i fattori di coagulazione.

nome del Cu-IUD indica la superficie del rame presente sul dispositivo, ad esempio 380 mm² per un TCu380A e 300 mm² per un CuT300.

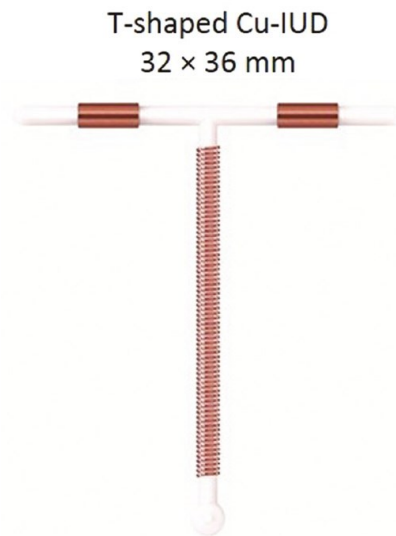


Figura 4.1: Spirale intrauterina a forma di T (T-Cu-IUD).

È stata riportata una relazione diretta tra le dimensioni di un Cu-IUD (maggiore superficie di contatto con l'endometrio) e la quantità di prostaglandina¹³ sintetizzata. Secondo la normativa vigente (2015) ed il sistema di numerazione unificato (UNS, *Unified Numbering System*), il filo di rame deve essere di grado 1 (denominato anche C10100) con un diametro di circa $0,40 \pm 0,01$ mm, una purezza di almeno il 99,99% ed essere rame privo di ossigeno¹⁴ di massima purezza con un limite massimo dello 0,0005%. Le guaine di rame sono dello stesso grado (UNS C10100) del filo.

Vengono spesso utilizzate diverse forme di Cu-IUD. Nella maggior parte dei Paesi è stato brevettato almeno un Cu-IUD a forma di T. Ad esempio, Monna Lisa in Francia e Belgio; Mirena in Argentina, Australia, Brasile, Canada, Colombia, Germania, Messico, Nuova Zelanda, Perù, Spagna, Svezia, Paesi Bassi, Regno Unito; e Para Gard e Skyla negli Stati Uniti e in Cina utilizzano anelli in acciaio inossidabile, nonostante i tassi di fallimento e di espulsione più elevati.

Per quanto riguarda la forma dello IUD, il Cu-IUD a forma di T è il più popolare, nonostante attualmente vengano utilizzati anche Cu-IUD ad ancora, a U, e a 7.

¹³ Le prostaglandine sono molecole naturalmente prodotte dall'organismo coinvolte in numerose funzioni fisiologiche e non (processi infiammatori).

¹⁴ Un filo di rame privo di ossigeno è il filo di rame a più alta conducibilità che viene raffinato per ridurre la quantità di ossigeno a meno dello 0,003%, il contenuto di impurità totale a meno dello 0,05% e la purezza del rame a più del 99,95%. Pertanto, migliorando la conduttività e la resistenza all'ossidazione.

Molti operatori sanitari hanno espresso perplessità per l'uso di IUC tra le donne adolescenti e nullipare. Questa preoccupazione è nata inizialmente dall'errata convinzione che le IUC causassero malattia infiammatoria pelvica (PID) e di conseguenza una futura infertilità. Attualmente, non vi sono restrizioni all'uso di IUC da parte di donne adolescenti e nullipare, anche se la questione è ancora dibattuta.

La malattia infiammatoria pelvica (PID) è il problema più comunemente associato alle Cu-IUD, soprattutto a causa di alcune descrizioni di autori statunitensi, a partire dalla disgrazia che causò lo IUD a scudo Dalkon nei primi anni '70. Per questi dispositivi, la forma è infatti una delle principali cause di svantaggi, in quanto diventano difficili da estrarre e in alcuni casi possono rompersi o forare la parete uterina mentre si trovano in sede. Per ridurre al minimo il rischio di frammentazione del filo sono stati utilizzati anche IUD contenenti un nucleo in oro o platino rivestito elettroliticamente di rame [4] [10].

4.1.1 Rame

Le spirali in rame sono classificate come dispositivi intrauterini non ormonali. Questi dispositivi rilasciano ioni rame che fungono da agenti anti fertilità (Figura 4.3).

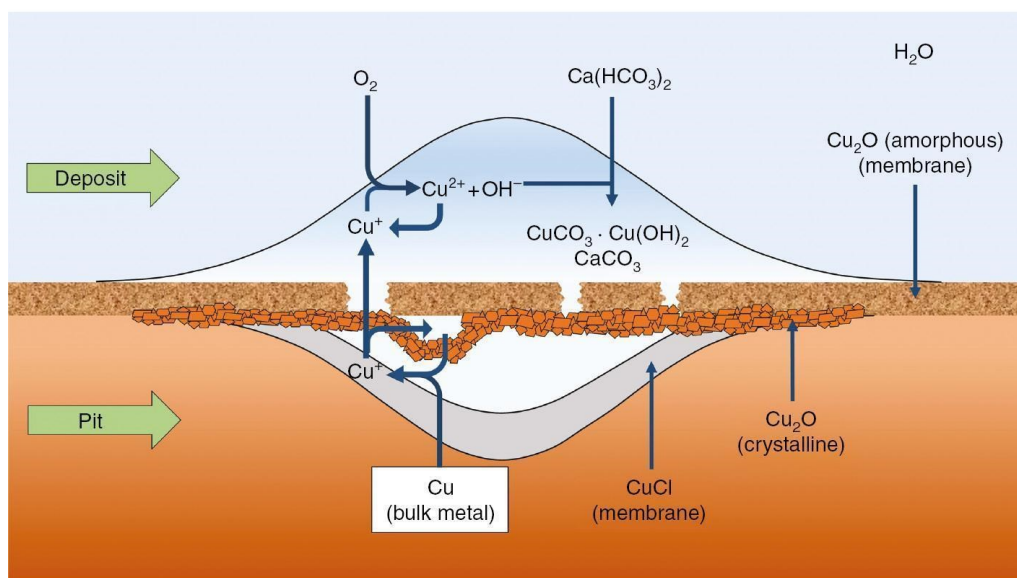


Figura 4.3: Rappresentazione schematica del meccanismo di corrosione del rame su un Cu-IUD, caratterizzato da una piccola zona centrale con accesso limitato all'ossigeno (zona anodica) circondata da una grande zona con accesso libero all'ossigeno (zona catodica).

Le attuali Cu-IUD, che comprendono un corpo in polietilene (PE) e un filo di rame avvolto intorno al gambo, sono una delle forme di controllo delle nascite più utilizzate in tutto il mondo,

grazie ai loro vantaggi: sicurezza, reversibilità, alta efficacia, economicità, e lunga durata (3-5 anni). Sebbene i Cu-IUD abbiano efficacia contraccettiva paragonabile a quella della sterilizzazione permanente femminile o maschile (PI, *Pearl Index*, pari a 0,52), la loro diffusione è scoraggiata da alcuni effetti collaterali come la malattia infiammatoria pelvica (PID, *Pelvic Inflammatory Disease*), la menorragia¹⁵, il sanguinamento intermestruale, e la perforazione uterina. Tuttavia, la reazione degli ioni rame sulle membrane cellulari, con effetti spermicidi e battericidi, sta infrangendo l'idea dell'associazione Cu-IUD-PID. Per superare le limitazioni dei Cu-IUD convenzionali, sono state proposte nanoparticelle di rame mescolate con polietilene a bassa densità (LDPE, *Low Density PolyEthylene*) come dispositivi contraccettivi. I compositi a matrice polimerica sono utilizzati per la loro superiorità nel rilascio controllato del principio attivo e della fase continua della matrice.

Considerando che l'effetto dimensionale delle nanoparticelle può aumentare il rapporto di trasformazione dello ione Cu^{2+} in una soluzione uterina simulata i compositi sono riempiti con nanoparticelle di rame. Il rame sfuso a grana ultrafine, fabbricato mediante deformazione plastica severa, possiede eccellenti proprietà meccaniche ed un'ottima resistenza alla corrosione.

Il meccanismo d'azione preciso dell'effetto multifunzionale di un Cu-IUD nel processo di contraccezione non è ancora noto. La gravidanza è impedita dalla combinazione di effetti dovuti alla struttura metallica e plastica; la presenza del corpo estraneo è il fenomeno più importante nel processo di contraccezione. Le reazioni chimiche e biochimiche sono correlate al tipo di materiale di cui è composto il corpo estraneo, causando un'inflammatione che implica una reazione del corpo tossica per gli spermatozoi. L'azione specifica del rame avviene principalmente attraverso il rilascio di ioni Cu^{2+} . Ad esempio, per garantire l'efficacia di una Cu-IUD, la concentrazione degli ioni rameici (Cu^{2+}) rilasciati nella soluzione uterina deve essere superiore a 10^{-6} mol/L. Gli ioni di rame rilasciati dai dispositivi aumentano la risposta infiammatoria nella cavità uterina e raggiungono concentrazioni sufficienti per essere tossici per spermatozoi ed embrioni nei fluidi luminari del tratto genitale.

Si ritiene che l'aumento della concentrazione di Cu^{2+} sia accompagnato dalla sintesi di lipidi come il fosfatidilglicerolo¹⁶ (PG) che, coinvolti nell'inflammatione e con effetti sulla motilità,

¹⁵ È un termine medico che indica una perdita ematica mestruale particolarmente abbondante ed anomala; l'emorragia può anche prolungarsi oltre il termine fisiologico del periodo mestruale, che in presenza di menorragia - oltre a presentarsi più intenso - è spesso anche più doloroso.

¹⁶ È un fosfolipide costituito da un acido fosfatidico legato da un legame estereo a un residuo di glicerolo. Questi composti sono i precursori del surfattante polmonare e la loro presenza nel liquido amniotico indica la maturità polmonare del feto.

aumentino la contrattilità tubarica (intensità e frequenza più elevate) e il numero di globuli bianchi.

Questi composti impediscono l'incontro di gameti sani, la formazione di embrioni vitali e la loro capacità di raggiungere l'utero (effetto motilità). In altre parole, impediscono la fecondazione dell'ovulo interferendo con la funzione e il trasporto degli spermatozoi all'interno dell'utero e delle tube. Inoltre, la presenza di rame può provocare l'ossidazione dei gruppi sulfidrilici (-SH) del fattore di crescita dei fibroblasti acidi, causando la perdita dell'attività miogenica della proteina [10].

4.2 Cu-IUBs (copper intra-uterine balls)

Il campo dei dispositivi intrauterini (IUD) ha visto poche innovazioni negli ultimi decenni. Gli IUD classici a forma di T o di U, quando vengono posizionati nell'utero, assumono una forma bidimensionale.

Un'innovazione recente è stata l'invenzione del nuovo IUB (*Intra Uterine Ball*) da parte del Dr. Baram. Si tratta di un IUD in rame, con una durata di 5 anni, realizzato con Nitinol e 17 perle di rame che, al momento dell'inserimento nell'utero, assume una forma sferica. Grazie alla sua forma tridimensionale e al processo di inserimento, si prevede che l'IUB riduca i tassi di perforazione, malposizionamento ed espulsione e possa anche ridurre la dismenorrea e la menorragia.

4.2.1 NiTiNol

Il titanio è un metallo che esiste in due forme allotropiche: l' α -Ti, stabile fino a 882°C, con reticolo esagonale compatto, e il β -Ti, stabile a temperature maggiori di 882°C, con reticolo cubico a corpo centrato. Il titanio pesa il 40% in meno dell'acciaio: per la sua leggerezza e per le sue buone caratteristiche meccaniche e chimiche, risulta un materiale molto interessante per applicazioni biomediche.

Alcune particolari leghe del titanio sono le leghe nichel/titanio. Esse possiedono una singolare proprietà denominata memoria di forma (SME, *Shape Memory Effect*). Il fenomeno consiste nel fatto che il materiale che ha subito una deformazione ad una certa temperatura, può riprendere la forma iniziale dopo essere stato riscaldato ad una temperatura superiore.

La lega nichel/titanio più conosciuta è quella equiatomica nichel/titanio, denominata 55-Nitinol (50% di Ni a livello atomico, 55% in peso), che presenta eccezionale SME a temperature vicine alla temperatura ambiente. Questa lega risulta essere un buon isolante acustico e possiede la

proprietà di convertire direttamente l'energia termica in meccanica. Possiede inoltre, caratteristiche non magnetiche, basso modulo di elasticità, buona resistenza alla fatica e duttilità. Esiste una lega nickel/titanio a più alto contenuto di nickel (60% in peso), la 60-Nitinol, che per temperatura a caldo risulta più dura della precedente [2].

La lega Nitinol presenta la capacità di deformarsi se sottoposta ad una sollecitazione, consentendo flessioni e tornando sempre alla forma prestabilita. Goldstuck e Wildemeersch (2017) hanno riferito che l'IUB ha un adattamento più fisiologico delle comuni IUD, sia nelle utilizzatrici nullipare che in quelle pluripare, grazie alla sua estrema flessibilità e alle dimensioni ridotte (~12 mm di diametro). L'IUB è più piccolo del 14%-25% rispetto a ciascun braccio del comune IUD CuT-380 e probabilmente questo nuovo design può ridurre l'elevato tasso di espulsione nel primo anno di utilizzo. Inoltre, è stato riportato che la lega a memoria di forma NiTiNol, nonostante l'elevato contenuto di Ni (49% Ni e 51% Ti), è biocompatibile e presenta un'elevata resistenza alla corrosione nella saliva artificiale con un rilascio di ioni Ni molto basso [10][20].

4.3 IUSs (intra-uterine system)

Un'alternativa alle spirali in rame è costituita dai sistemi intrauterini a rilascio di ormoni steroidei (progestinici e/o estrogeni).

Il dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel¹⁷ (LNg-IUD, *Levonorgestrel-releasing Intra Uterine Device*) è un metodo contraccettivo che combina i vantaggi dei metodi ormonali (terapia efficace per la cura della menorragia¹⁸) con quelli offerti dai dispositivi contraccettivi intrauterini a lunga durata.

Il rilascio locale del progestinico all'interno della cavità endometriale implica una forte riduzione della crescita del tessuto: l'endometrio diventa infatti insensibile all'estradiolo ovarico. La soppressione dell'endometrio è la causa di una significativa riduzione delle perdite ematiche mestruali (o del presentarsi di amenorrea) e della scomparsa della dismenorrea. L'andamento del sanguinamento durante l'utilizzo dello IUD-LNg è caratterizzato da una riduzione della perdita di sangue e del numero di giorni di sanguinamento per ciascun ciclo mestruale. Durante i primi due-tre mesi di utilizzo, tuttavia, si verificano frequentemente sanguinamenti irregolari.

¹⁷ È l'isomero levogiro del norgestrel, un agonista progestinico derivante dal nandrolone. Il levonorgestrel è usato a scopo contraccettivo, come principio attivo della pillola del giorno dopo o nella terapia ormonale contraccettiva.

¹⁸ È un termine medico che indica una perdita ematica mestruale particolarmente abbondante ed anomala.

La rimozione del dispositivo provoca un rapido ritorno del normale ciclo mestruale e della fertilità.

Il tasso di fallimento dei IUD a rilascio di ioni rame è, come in molti metodi di regolazione della fertilità, maggiore nelle giovani donne (specialmente se nullipare) e decresce con l'aumentare dell'età (PI pari a 0,06). Lo IUD a rilascio di levonorgestrel, invece, ha lo stesso basso tasso di gravidanza in tutte le fasce di età delle utenti ed offre anche una protezione contro la gravidanza ectopica e la malattia infiammatoria pelvica (PID, *Pelvic Inflammatory Disease*) e, riducendo il sanguinamento mestruale, aiuta ad aumentare le riserve di ferro dell'organismo. Questo è stato dimostrato da studi condotti con la determinazione quantitativa della perdita di sangue mestruale. Durante il primo anno di utilizzo, lo IUD-LNg ha ridotto le perdite ematiche mestruali del 90% rispetto ai livelli pre-trattamento.

Gli studi clinici comparativi a cui è stato sottoposto lo LNg IUD coprono più di 10.000 donne all'anno per un periodo di cinque-sette anni. Il tasso di Pearl (PI, indice di gravidanza) negli studi è stato di 0,0-0,2 per 100 donne-anno. L'indice di Pearl complessivo per le gravidanze ectopiche è risultato invece di 0,02 per un campione di 100 donne-anno.

Il dispositivo consiste in un materiale plastico, sagomato a forma di T, con una riserva di ormoni steroidei attorno al braccio verticale (Figura 4.4).

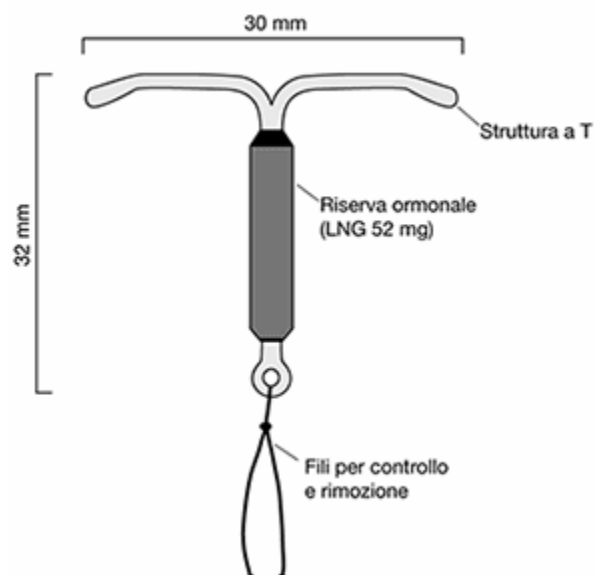


Figura 4.4: Rappresentazione del IUD a rilascio di levonorgestrel (LNg IUD).

Questa riserva ormonale consiste in un cilindro di 52 mg di polidimetilsilossano (elastomero siliconico) e levonorgestrel, composto al 50% in peso dallo steroide. Il serbatoio forma un manicotto lungo 19 mm attorno al braccio verticale del dispositivo di plastica ed è coperto da

una membrana di polidimetilsilossano che regola il rilascio intrauterino di levonorgestrel a 20 µg ogni 24 ore. La lunghezza totale del dispositivo è 32 mm e la durata d'uso consigliata per questo tipo di IUD è 5 anni. Durante il sesto anno di utilizzo dovrebbe essere rimosso e rimpiazzato da un nuovo dispositivo, se è ancora necessario prevenire eventuali gravidanze.

Il margine di sicurezza di LNg IUD è due anni oltre il periodo di utilizzo raccomandato.

Il posizionamento sul fondo della cavità uterina è particolarmente importante con questo dispositivo. Un buon posizionamento garantisce un'eccellente protezione contro la gravidanza, un basso tasso di rimozione per emorragia e la totale soppressione della crescita endometriale quando lo IUD LNg viene inserito a scopo terapeutico, come il trattamento della menorragia. Non si sono verificate perforazioni uterine in studi di grandi dimensioni in cui gli inseritori erano ben istruiti ed addestrati. La tecnica di inserimento è diversa da quella di altri IUD, è necessario dare particolare importanza alla tecnica corretta.

Lo IUD LNg è posto nel tubo di inserimento durante il passaggio attraverso il canale cervicale; quando l'estremità del tubo si trova all'interno della cavità uterina, i bracci laterali del dispositivo vengono rilasciati ritraendo il tubo di inserimento fino a un segno prestabilito sullo stantuffo (piuttosto che premendo lo stantuffo come avviene in altri dispositivi). Il tubo di inserimento viene quindi utilizzato per sollevare delicatamente il dispositivo in posizione corretta, sul fondo della cavità. Il dispositivo viene rilasciato completamente dal tubo ritraendo quest'ultimo fino all'anello dello stantuffo; il tubo di inserimento e lo stantuffo vengono poi estratti dalla cervice [18].

4.3.1 Materiali e proprietà

Il rilascio intrauterino di farmaco determina un'elevata concentrazione locale di levonorgestrel nel tessuto endometriale. La somministrazione sistemica implicherebbe una dose dieci volte superiore alla dose giornaliera somministrata con lo IUD LNg per portare a concentrazioni endometriali di levonorgestrel pari a quelle rilasciate dal dispositivo intrauterino e gli effetti sull'endometrio sarebbero molto più deboli rispetto a quelli determinati dal rilascio locale.

La densità di reticolazione del polidimetilsilossano (PDMS) è un attributo critico del materiale dei sistemi intrauterini a base di levonorgestrel (LNg-IUS), che influisce sul rilascio del farmaco e può avere un'influenza significativa sulle prestazioni e sulla sicurezza del prodotto.

Per studiare l'effetto della reticolazione del PDMS, sono stati preparati LNg-IUS con diversi rapporti di prepolimeri e diverse condizioni di miscelazione. Contrariamente a quanto convenzionalmente previsto, le formulazioni con una maggiore densità di reticolazione hanno mostrato tassi di rilascio del farmaco più rapidi. Per comprendere meglio questo

comportamento “anomalo”, sono state studiate la microstruttura e le proprietà molecolari (utilizzando la microscopia elettronica a scansione, la porosimetria¹⁹ a intrusione di mercurio, gli studi di rigonfiamento del polimero, la risonanza magnetica nucleare del silicio allo stato solido, e la diffrazione a raggi X grandangolare). È interessante notare che un'elevata reticolazione del PDMS forma una rete porosa ramificata allo stato solido con domini polimerici amorfi che facilitano un rapido assorbimento del solvente (nei solventi organici) e un facile accesso alle particelle di farmaco che porta a un rapido trasporto di massa (Figura 4.5).

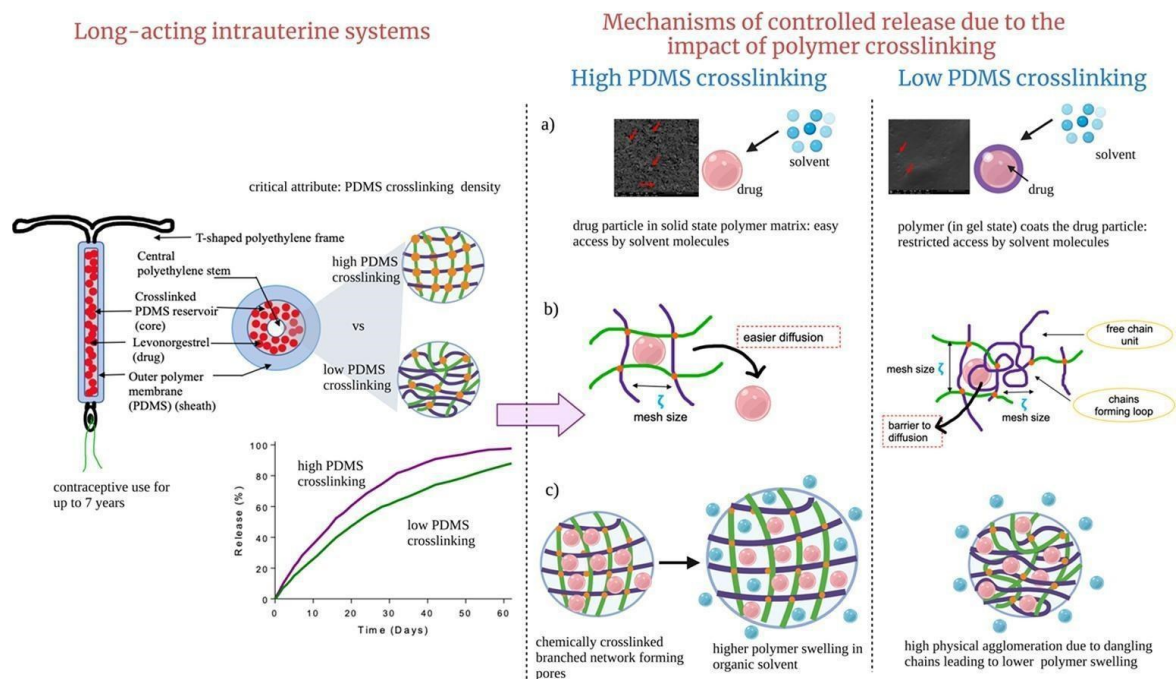


Figura 4.5: Schema dei meccanismi di rilascio controllato di farmaco in relazione alla reticolazione del polimero.

Gli LNG-IUS sono costituiti da un serbatoio cilindrico di polimero con farmaco (una miscela di LNG in una matrice di PDMS attorno allo stelo verticale di una struttura a T in polietilene (Figura 4.6, A). Il serbatoio è coperto da una membrana polimerica esterna semi-opaca contenente PDMS. Sono progettati per rilasciare il farmaco contraccettivo fino a 7 anni e, comportando una somministrazione non chirurgica, offrono una maggiore soddisfazione della paziente rispetto alle forme anticoncezionali convenzionali, fornendo un'efficacia contraccettiva superiore al 99,9%.

¹⁹ È una tecnica analitica che permette di misurare alcune caratteristiche di un materiale riconducibili alla presenza di pori.

Nonostante i loro vantaggi, sul mercato esistono pochissimi dispositivi intrauterini a rilascio di farmaco. La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha approvato 4 LNG-IUS dal 2000: Mirena® (7 anni), Liletta® (6 anni), Kyleena® (5 anni) e Skyla® (3 anni).

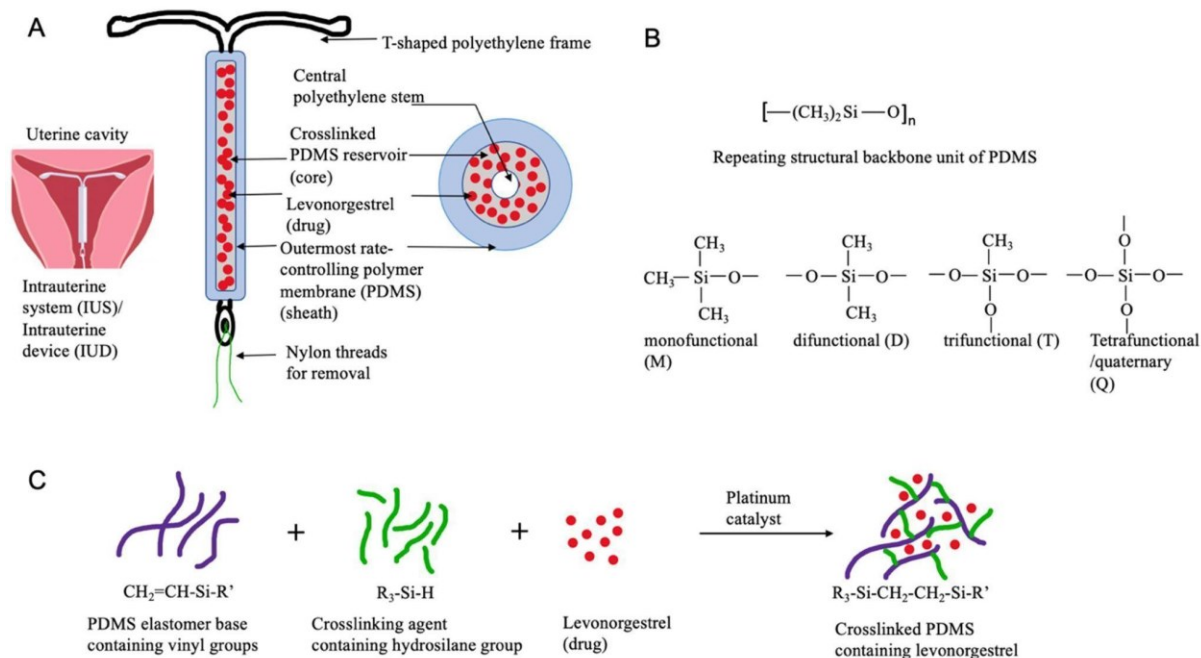


Figura 4.6: A) La struttura dei sistemi levonorgestrel-intrauterino; B) varie unità strutturali del PDMS; C) reazione di addizione risultante in una matrice PDMS reticolata contenente il farmaco.

La natura complessa degli eccipienti, la durata estremamente lunga e i complicati meccanismi di rilascio sono alcune delle sfide nello sviluppo di correlazioni in vitro-in vivo (IVIVC) per prevedere il comportamento in vivo degli LNG-IUS. Il PDMS è l'eccipiente che controlla il rilascio, presente sia nella matrice (core) che nella membrana esterna degli LNG-IUS. È un polimero reticolato formato dalla polimerizzazione di prepolimeri o copolimeri di silicone e consiste in una catena principale di silicio e ossigeno (-Si-O-).

L'unità strutturale del polimero è un fattore importante che influenza la densità di reticolazione del materiale. Il PDMS può esistere in quattro tipi di strutture monomeriche (Figura 4.6, B): monofunzionale (M), difunzionale (D), trifunzionale (T) e tetrafunzionale (Q). Le catene reticolate dipendono dall'unità monomerica.

La polimerizzazione per addizione, la polimerizzazione per condensazione e la polimerizzazione con perossido sono i tre metodi per ottenerne la reticolazione; la polimerizzazione per addizione è quella più comunemente utilizzata. I polimeri di PDMS disponibili in commercio, basati sulla polimerizzazione per addizione, sono forniti come sistemi a due parti, contenenti i prepolimeri A e B (Figura 4.6, C).

La reticolazione porta alla formazione di una struttura reticolata idrofobica di PDMS, necessaria per ottenere il rilascio controllato del farmaco. La reticolazione del polimero conferisce inoltre elasticità e resistenza meccanica alla struttura della rete. Gli LNG-IUS hanno un elevato carico di farmaco per sostenerne il rilascio per diversi anni.

Per preparare i serbatoi di farmaco-polimero è utilizzato un dispositivo di estrusione personalizzato che comprende un gruppo a due siringhe. In breve, il gruppo a due siringhe è composto da uno stampo cilindrico in policarbonato, due siringhe in polipropilene da 3 ml con il mozzo dell'ago rimosso, due dispositivi di centraggio A e B (in policarbonato) e un'asta metallica.

I serbatoi di farmaco-polimero con diverse densità di reticolazione hanno mostrato differenze significative nelle loro caratteristiche topografiche quando sottoposti a microscopia elettronica a scansione (SEM) prima e dopo il rilascio del farmaco.

La formulazione con un rapporto prepolimero B:A di 1:1 è costituita da particelle di farmaco solide disperse in una matrice allo stato solido ed altamente porosa (Figura 4.7). D'altra parte, le formulazioni con rapporti prepolimero B:A di 0,5:1; 2:1 e 3:1 hanno mostrato matrici polimeriche più simili a gel ma porose e interdisperse, con precipitato polimerico e farmaco. Le formulazioni con rapporti prepolimero B:A di 0,2:1, 0,25:1, 0,33:1, 4:1 e 5:1 (densità di reticolazione più basse) hanno mostrato matrici polimeriche continue, simili a gel con porosità minima o nulla, con una minima quantità di farmaco. In queste cinque formulazioni la matrice polimerica esiste allo stato di gel che ricopre le particelle di farmaco, osservabili come protuberanze [18][19].

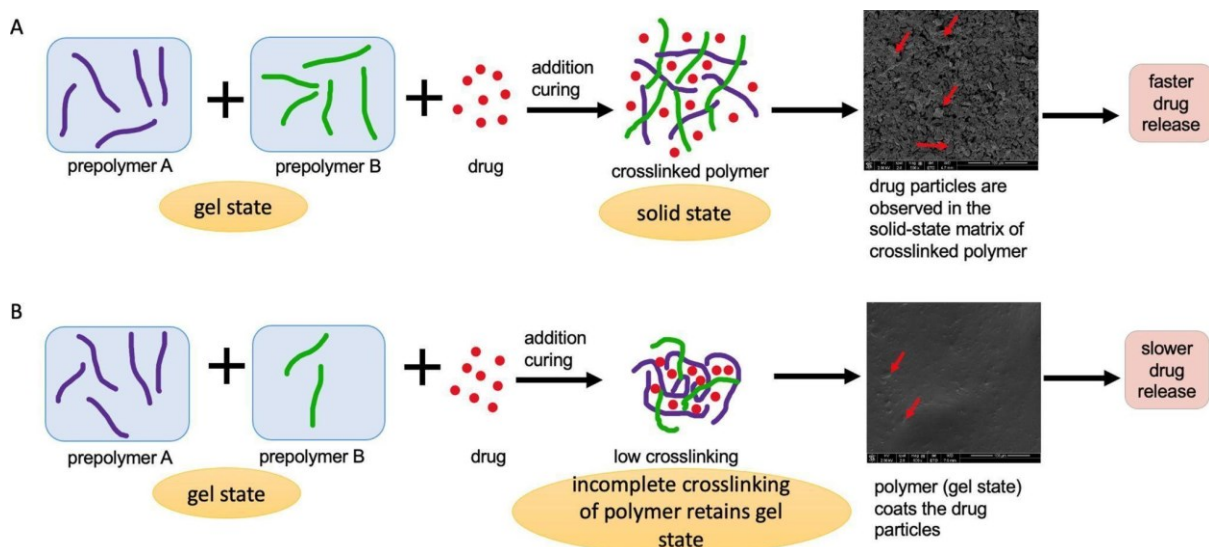


Figura 4.7: Cambiamenti microstrutturali in LNG-IUS con diversi rapporti di prepolimero con conseguente diversa velocità di rilascio del farmaco.

Conclusioni

La contraccezione a lunga durata d'azione offre una serie di vantaggiose opzioni, soprattutto per le donne nei paesi in via di sviluppo con un accesso limitato ai servizi di pianificazione familiare.

I dispositivi per la contraccezione hanno caratteristiche diverse e producono differenti effetti sul sanguinamento, ma sono tutti accomunati da una grande efficacia e da una relativa facilità d'uso.

Sebbene finora non siano emerse minacce specifiche per la salute della donna, non sono stati condotti ampi studi epidemiologici sulla loro sicurezza a lungo termine, specialmente per quanto riguarda la trasmissione di malattie sessualmente trasmissibili e l'effetto di dispositivi intrauterini in paziente con infezioni già in atto. Pertanto, è necessario sempre procedere con cautela.

Per quanto riguarda i contraccettivi iniettabili, c'è una questione irrisolta che riguarda la possibilità addirittura di aumentare il rischio di contrarre l'infezione da HIV. Per questo motivo, alle donne a rischio dovrebbe essere consigliato di usare anche il preservativo per proteggersi dalle malattie sessualmente trasmissibili. Gli impianti sottocutanei, invece, sembrano destinati ad un utilizzo sempre maggiore, sia nei Paesi in via di sviluppo sia nei paesi industrializzati.

Dopo i gravi incidenti verificatisi verso la fine del secolo scorso a causa di innovazioni controproducenti della forma dei dispositivi intrauterini²⁰, lo sviluppo di impianti e di procedure di inserimento migliorate ha fornito la base per l'utilizzo di impianti sottocutanei e dispositivi intrauterini, favorendone una maggiore popolarità e un più ampio utilizzo.

Il controllo del sanguinamento rimane un problema concreto per un certo numero di utenti, ma si prevede che, con un'adeguata consulenza, questo non rappresenterà più un ostacolo all'utilizzo di contraccettivi a lunga durata.

I metodi a lunga durata d'azione basati sulla somministrazione intrauterina di sostanze ormonali o di altro tipo, sono destinati a ricevere una maggiore attenzione nel prossimo decennio. La somministrazione di farmaci direttamente nell'utero sembra una modalità sempre più attraente

²⁰Lo IUD a scudo, prodotto da Dalkon e venduto tra il 1971 ed il 1974 dalla AH Robins Corporation, era costituito da un triangolo di plastica delle dimensioni di una moneta, con cinque alette su ciascun lato inferiore (per evitare l'espulsione dall'utero) e una corda appeso all'angolo inferiore (per essere rimosso), assomigliava a un distintivo o scudo della polizia. Fu necessario interrompere la produzione a causa dei numerosi reclami, dell'alto numero di gravidanze indesiderate avute con il dispositivo in sede, e degli eccessivi effetti collaterali che il dispositivo comportava (sanguinamento, infezioni, perforazioni uterine).

e, dopo il grande successo del sistema di rilascio del levonorgestrel, è probabile che altri composti attivi vengano testati e infine utilizzati [9].

Bibliografia

- [1] Saladin KS; “*Anatomia Umana*”; Piccin; 2017; 703-727.
- [2] Di Bello C, Bagno A; “*Biomateriali, dalla scienza dei materiali alle applicazioni cliniche*”; Pàtron; 2016; 200-230.
- [3] Teal S, Edelman A; “*Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review.*”; JAMA ; 2021; 2507-2518.
- [4] Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I; “*Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods.*”; Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology; 2020; 28-40.
- [5] Colquitt CW, Martin TS; “*Contraceptive methods: A review of nonbarrier and barrier products.*”; Journal of pharmacy practice; 2017; 130-135.
- [6] Amory JK; “*Male contraception.*”; Fertility and sterility; 2016; 1303-1309.
- [7] Volpe A, Grandi G; “*CONTRACCZIONE.*”; 1996; 39-39.
- [8] Rahman MM; “*Polyurethane/zinc oxide (PU/ZnO) composite—Synthesis, protective property and application.*”; Polymers; 2020; 1535.
- [9] Benagiano G, Gabelnick H, Brosens I; “*Long-acting hormonal contraception.*” Women’s Health; 2015; 749-757.
- [10] Bastidas DM; “*Corrosion of copper intrauterine devices: review and recent developments.*”; Corrosion Reviews; 2019; 307-320.
- [11] Brache V, Faundes A; “*Contraceptive vaginal rings: a review.*”; Contraception; 2010; 418-427.
- [12] Carson L; “*The vaginal microbiota, bacterial biofilms and polymeric drug-releasing vaginal rings.*”; Pharmaceutics; 2021; 751.
- [13] Fu J, Yu X, Jin Y; “*3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone.*”; International journal of pharmaceutics; 2018; 75-82.
- [14] Hoang Thi TT, Pilkington EH, Nguyen DH; “*The importance of poly (ethylene glycol) alternatives for overcoming PEG immunogenicity in drug delivery and bioconjugation.*”; Polymers; 2020; 298.
- [15] Natarajan JV, Nugraha C; “*Sustained-release from nanocarriers: a review.*”; Journal of Controlled Release; 2014; 122-138.
- [16] Labet M, Thielemans W; “*Synthesis of polycaprolactone: a review.*”; Chemical society reviews; 2009; 3484-3504.

- [17]Chen DR, Bei JZ, Wang SG; "*Polycaprolactone microparticles and their biodegradation.*"; Polymer degradation and stability; 2000; 455-459.
- [18] Luukkainen T, Toivonen J; "*Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties.*"; Contraception; 1995; 269-276.
- [19]Fanse S, Bao Q, Zou Y, Wang Y, Burgess DJ; "*Impact of polymer crosslinking on release mechanisms from long-acting levonorgestrel intrauterine systems.*"; International Journal of Pharmaceutics; 2022; 121383.
- [20]Apter D; "*Contraception options: Aspects unique to adolescent and young adult.*"; Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology; 2018; 115-127.