



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO di INGEGNERIA dell'INFORMAZIONE

TESI DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

EVOLUZIONE DEI BIOMATERIALI PER LE LENTI A CONTATTO

Relatore:
Prof. ANDREA BAGNO

Laureando:
SOFIA
CONCOLATO
Matricola 542253

ANNO ACCADEMICO 2009/2010

“Un vero viaggio di scoperta non è cercare nuove terre ma avere nuovi occhi”

Andrea Pazienza

INDICE

Abstract	5
Capitolo 1: Anatomia dell'occhio	6
1.1 Caratteristiche esterne del globo oculare.....	7
1.1.1 Lo strato corneale/sclerale.....	7
1.1.2 Lo strato vascolare/coroidale	9
1.1.3 Lo strato della retina.....	9
1.2 Caratteristiche interne del globo	10
1.2.1 Il cristallino	10
1.2.2 L'umore vitreo e l'umore acqueo.....	11
Capitolo 2 : Le lenti a contatto.....	12
2.1 Un po' di storia: un'idea di Leonardo.....	12
2.2 Qual è la loro funzione?.....	14
2.3 Le principali ametropie correggibili dalle lenti a contatto.....	15
2.4 Quali sono i parametri per rendere la lente biocompatibile	17
2.4.1 Il coefficiente di permeabilità	18
2.4.2 La trasmissibilità della lente.....	19
2.4.3 L'idratazione	19
2.4.4 La bagnabilità.....	20
2.4.5 Parametri superficiali geometrici	20
Capitolo 3: Le lenti a contatto rigide.....	24
3.1 Materiali precedentemente utilizzati.....	24
3.2 Materiali attualmente utilizzati per settori specifici	26
3.3 Materiali più innovativi	27
3.4 Problematiche fisiche delle lenti attuali: flessione e rottura	29
3.5 Statistiche sui portatori di questo genere di lenti a contatto	30

Capitolo 4: le lenti a contatto morbide	31
4.1 Idrogeli convenzionali	31
4.1.1 Cos'è un idrogelo?	31
4.1.2 Il PHEMA: fra passato e presente	32
4.1.3 Formazione di un tipico idrogel al PHEMA ad oggi	36
4.1.4 Quali caratteristiche ha e come possono essere migliorate?	37
4.1.5 L'acido ialuronico	39
4.1.6 Statistiche sull'utilizzo degli idrogeli convenzionali nelle lenti a contatto.....	41
4.2 Elastomeri al silicone	42
4.2.1 Il PMDS.....	43
4.3 Gli idrogeli al silicone.....	45
Conclusioni	50
Bibliografia	53
Ringraziamenti	56

Abstract

Per la correzione di leggere ametropie quali l'ipermetropia, l'astigmatismo, ma soprattutto la miopia, un numero sempre maggiore di persone sceglie le lenti a contatto a discapito degli occhiali. Il mercato delle lenti a contatto è in continua espansione: le industrie, infatti, stanno continuamente cercando di rispondere alle esigenze del paziente, non solo provando a migliorare il comfort delle lenti, ma anche minimizzandone il costo. Attualmente sono disponibili in commercio diversi tipi di lenti, che si possono classificare in base alla rigidità (rigide/semirigide e morbide) ed in base all'uso (giornaliero, settimanale, mensile, continuo). In questa tesina di carattere compilativo viene presentata l'evoluzione dei biomateriali per le lenti a contatto; dopo un primo capitolo introduttivo sull'anatomia dell'occhio, si prosegue nel secondo con una panoramica sulla lente a contatto: il suo sviluppo nel tempo, i difetti rifrattivi che può correggere, i parametri che la caratterizzano ed i requisiti di biocompatibilità con la cornea. Nel terzo e quarto capitolo ci si addentra poi, più specificatamente, sui materiali per le lenti a contatto rigide e per quelle morbide, sui problemi legati al loro utilizzo ed alle relative statistiche.

Capitolo 1: Anatomia dell'occhio

L'occhio umano (Figura 1.1) è un organo complesso di vitale importanza per la vita quotidiana ed è per questo oggetto di una serie di accessori, impianti e dispositivi biomedici. Una vasta gamma di biomateriali sono utilizzati per fabbricare dispositivi oculari per correggere carenze funzionali causate da età, patologie o traumi⁽¹⁾.

L'occhio è ospitato in una cavità detta bulbo oculare, od orbita, entro il cranio; essa, in termini di dimensioni supera con un margine considerevole quelle del tessuto molle del bulbo oculare. Lo spazio tra il globo e l'orbita è riempito di grasso e rivestito con uno strato di tessuto connettivo conosciuto anche come fascia bulbare o capsula di Tenone⁽²⁾. Questa, nel complesso, ha la funzione di sostenere, proteggere e stabilizzare l'occhio nello spazio orbitario, fornendogli una cavità adatta alla rotazione. Il legame fra il globo oculare e il sistema nervoso centrale è ottenuto mediante il nervo ottico, che insieme ai muscoli ottici e alla vascolarizzazione oftalmica impedisce al grasso oculare di raggiungere il globo.

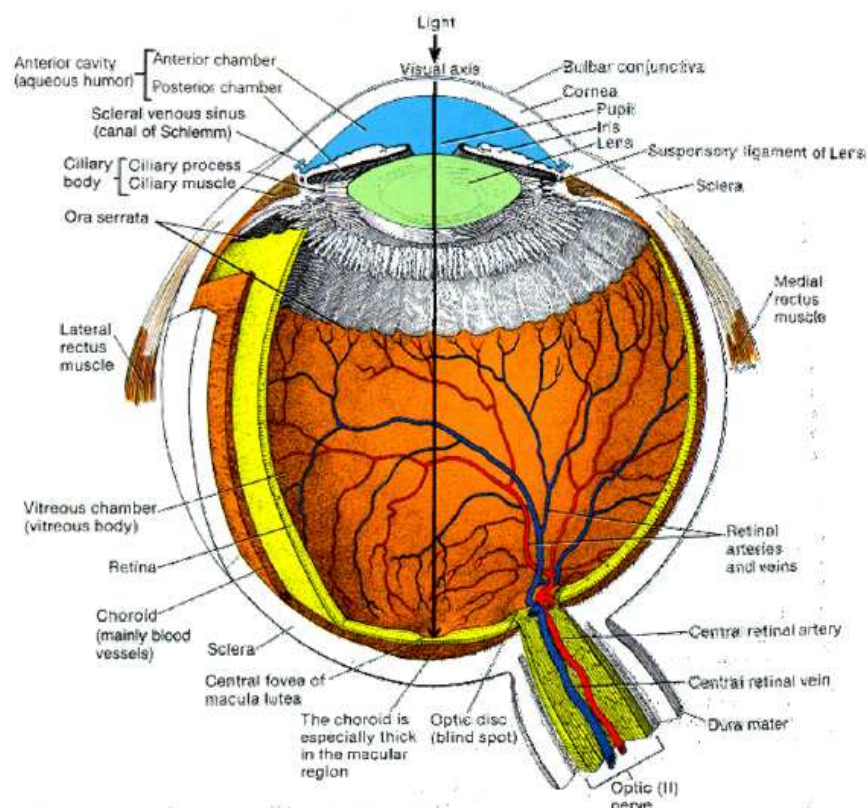


Figura 1.1 Struttura dell'occhio⁽³⁾: essa è costituita da 3 strati, evidenziati da 3 colori diversi: quello sclerale-corneale (bianco), quello coroidale (arancione) e quello più interno retinale (giallo).

1.1 Caratteristiche esterne del globo oculare

Le pareti del globo sono formate da 3 strati di tessuto distinti: uno strato esterno sclerale/corneale, uno intermedio vascolare/coroidale ed uno più interno retinale.

1.1.1 Lo strato corneale/sclerale

Questo strato esterno è un tessuto protettivo formato da collagene, che è leggermente elastico. La regione posteriore è opaca e forma la cosiddetta sclera. La parte anteriore, invece, è visibile sulla superficie del globo e forma la ben nota “parte bianca dell’occhio”. La parte più importante della sclera anteriore forma una finestra specializzata trasparente che prende il nome di cornea, dove verrà inserita la lente a contatto. La sua funzione è quella di permettere alla luce di arrivare alla parte interna del globo ed in parte anche di mettere a fuoco l’immagine. Tale luce viene rifratta dal passaggio attraverso la cornea prima della sua entrata nella profondità del globo tramite la pupilla.

La cornea è una struttura non vascolare costituita da uno strato esterno epiteliale, uno intermedio di collagene chiamato stroma, popolato di cellule fibroblastiche dette cheratociti, e uno interno endoteliale. Le cellule endoteliali sono fondamentali per il mantenimento della trasparenza dello stroma corneale, pompando attivamente acqua all’esterno e fungendo da barriera all’entrata di fluidi. Questo strato interno non è altro che una spessa cella, separata dalla stroma dalla cosiddetta membrana di Descemet: nell’occhio umano, sebbene abbia capacità potenziale di divisione, ha solo una bassa frazione di cellule che attraversano il ciclo cellulare in vivo rispetto ai mammiferi inferiori. Ciò sta a significare che il principale processo di riparazione dello strato endoteliale è dato dall’ampliamento delle cellule piuttosto che da una divisione sostenuta.

Uno strato endoteliale gravemente compromesso porta ad una deturgenza corneale ed a una perdita di chiarezza spesso riferita ad uno scoppio corneale. Dunque la minimizzazione del danno delle cellule endoteliali è un requisito obbligatorio nello sviluppo dei biomateriali oculari che possono venire in contatto con la superficie interna della cornea.

Al contrario, la maggior parte dei traumi fisici e chimici della cornea è riparata dai cheratociti che sintetizzano e digeriscono il materiale della matrice extracellulare nella stroma in maniera analoga ai fibroblasti nella pelle. Il materiale stromale comprende più del 90% dello spessore della cornea ed è principalmente composto da un insieme parallelo di fibre di collagene. La sua regolarità determina molte caratteristiche del tessuto corneale, compresa la trasparenza

corneale sotto normali condizioni dei fluidi e la capacità della struttura di resistere alla forza abrasiva delle palpebre.

Lo strato di Bowman, costituito da fibre di collagene disposte casualmente e da proteoglicani, separa i cheratociti e lo stroma dall'epitelio corneale, situato sulla superficie esterna del globo. Questo epitelio è semplice, approssimativamente formato da 6 spessi strati di cellule, ed è coperto da un rivestimento notevolmente idrofilico di dimensioni inferiori al micron, di gel mucoso idratato. Le cellule che costituiscono l'epitelio subiscono un ciclo di divisione, migrazione e sostituzione della durata di 4-8 giorni, basato sulla proliferazione delle cellule epiteliali nello strato basale, un processo simile a quello nell'epidermide. Comunque, a differenza dei cheratociti, le cellule corneali epiteliali non vanno incontro ad un'ampia cheratizzazione prima di diffondersi, ma subiscono invece una frammentazione nella quale la morte programmata della cellula può avere un ruolo importante. La successiva rimozione dei dendriti cellulari è compiuta dal riflesso corneale ed è stato suggerito che tale diffusione possa costituire un meccanismo fondamentale per lo smaltimento dei prodotti metabolici di rifiuto sulla superficie corneale. Come previsto, dunque, la riepitelizzazione di un tessuto danneggiato o mancante dello strato di Bowman può avvenire molto rapidamente. Mentre questa caratteristica è vantaggiosa nelle riparazioni della ferite, la crescita rapida delle cellule può complicare l'impianto di dispositivi oculari a meno che non siano state adottate misure per assicurare una buona compatibilità.

La cornea e la sclera anteriore sono protette contro l'abrasione e le lesioni accidentali dalle palpebre e dal sistema lacrimale. Ogni palpebra è rinforzata da una piastra fibrosa, il tarso, che è attaccato al bordo dell'orbita attraverso il tessuto connettivo. Le superfici più interne delle palpebre e il segmento posteriore del globo sono coperte da una membrana epiteliale conosciuta come congiuntiva, la cui funzione è quella di mantenere umido l'occhio. Quando le palpebre sono unite, viene formato dalla palpebra inferiore un sacco congiuntivale chiuso. Questa "custodia" è di particolare interesse per la bioingegneria a causa del comune uso come deposito di farmaci e di mezzi per il rilascio graduale di farmaci progettati per esercitare effetti locali sul globo. Sopra e lateralmente, la sacca congiuntivale riceve i dotti della ghiandola lacrimale che secerne appunto le lacrime. La ghiandola stessa è situata nella parte laterale del tetto orbitale. Il riflesso corneale drena le lacrime su tutta la superficie epiteliale della cornea e della sclera come un film acquoso dello spessore di 4-10 micrometri, tenendo così la superficie esterna del globo umida. Normalmente, la semplice evaporazione rimuove la maggior parte del film lacrimale ma l'eccesso di fluido passa comunque attraverso l'occhio alla fessura palpebrale (la distanza fra le palpebre) dove viene poi raccolto dai dotti lacrimali.

Questi lo conducono nella sacca lacrimale localizzata in una cavità ossea (scanalatura) inserita nell'orbita mediale. Il drenaggio dalla sacca entra nel meato inferiore del naso, tramite il dotto naso-lacrimale. Una grave sovrapproduzione di lacrime, generata tramite irritanti congiuntivali (o uno stato emozionale alterato) porta ad espellere queste dagli occhi, a causa della saturazione del sistema di drenaggio.

Molti impianti biomedici interagiscono direttamente con la superficie oculare e lo strato oculare: fra questi, appunto, le lenti a contatto.

1.1.2 Lo strato vascolare/coroidale

Questo strato comprende il coroide, il corpo ciliare e l'iride (che conferisce la colorazione all'occhio); la maggior parte dello strato vascolare è pigmentato. Il pigmento svolge una funzione simile a quella delle superfici interne opache degli apparecchi fotografici, evitando la dispersione della luce all'interno del globo. Alla giunzione fra la sclera e la cornea, il coroide si ispessisce, andando a formare il corpo ciliare, una struttura fortemente increspata che è responsabile della produzione dell'umore acqueo. Anteriormente al corpo ciliare vi è l'iride circolare. Questa distinta porzione colorata dell'occhio è pigmentata di scuro nei mammiferi diurni, come uomo e cane, mentre è di color pallido negli animali con un'avanzata vista notturna come i gatti. L'iride (ed anche il corpo ciliare) è dotato di muscoli, e controlla le dimensioni della pupilla attraverso una combinazione di contrazioni e rilassamenti delle fibre dei muscoli radiali e circolari. La dimensione della pupilla è una risposta automatica, che varia a seconda del livello di luce.

1.1.3 Lo strato della retina

Lo strato retinale (Figura 1.2) è una complessa struttura innervata che copre approssimativamente i due-terzi della superficie interna posteriore del globo⁽⁴⁾. Essa appare come una sottile membrana trasparente suddivisa in due aree: un'area centrale chiamata macula che contiene la fovea centrale, ed una media-periferica^(1,5). La luce passa attraverso l'intero spessore della retina andando a colpire le cellule sottostanti, contenenti i pigmenti fotosensitivi; queste cellule sono conosciute come coni e bastoncelli. I bastoncelli sono di un solo tipo, di forma allungata, hanno una rapida capacità di rigenerare rodopsina e così sono sensibili a livelli bassi di luce e vibrazione; per questo vengono sfruttati nella condizione di bassa visibilità; sono più numerosi dei coni e risiedono nella parte periferica della retina. Al contrario, i coni sono di tre sottotipi distinti, ognuno dei quali è sensibile a differenti

lunghezze d'onda, permettendo la visione dei colori (chiamati, in base ai colori identificati: giallo, blu e verde); essi si trovano prevalentemente nell'area maculare della retina.

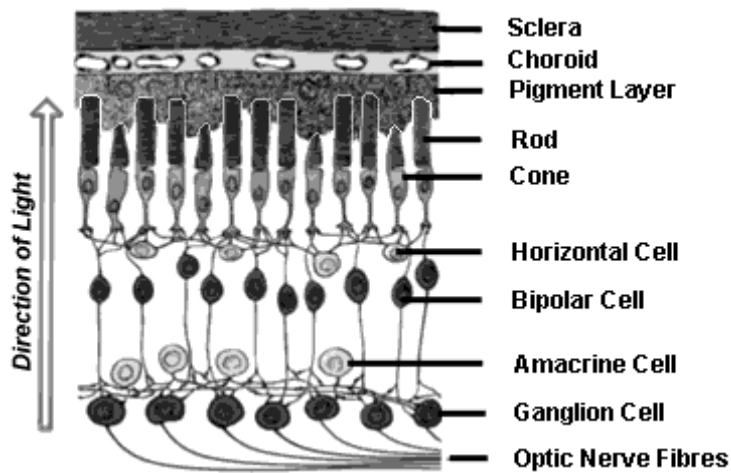


Figura 1.2 Struttura della retina⁽²⁾: la luce, attraverso i neuroni bipolari, raggiunge i pigmenti foto sensitivi, i coni ed i bastoncelli.

Questo sistema visivo è collegato tramite i neuroni bipolari al nervo ottico mediante il disco ottico, il punto in cui il nervo ottico lascia il globo ed entra nell'arteria retinale centrale ⁽⁶⁾. Poiché nel nervo ottico non ci sono fotorecettori, la regione in cui esso attraversa la parte posteriore dell'occhio è detta punto cieco; non si può quindi percepire la luce che viene messa a fuoco nel punto cieco, ma poiché l'uomo è dotato di due occhi con campi visivi sovrapposti, le immagini che si ottengono non risultano interrotte.

1.2 Caratteristiche interne del globo

I principali costituenti interni del globo sono il cristallino e l'umore acqueo e vitreo.

1.2.1 Il cristallino

Il cristallino è situato appena dietro l'iride e la pupilla ed è attaccata al corpo ciliare tramite il legamento sospensorio. La forza di tale legamento sul bordo del cristallino, fa sì che esso si appiattisca; al contrario, il rilassamento del legamento provoca l'ispessimento della lente dovuto alla sua elasticità intrinseca. L'allentamento del legamento sospensivo è determinato da una contrazione del muscolo ciliare che trascina in avanti il legamento verso una regione del globo avente una circonferenza più piccola. Questo processo è fondamentale per l'accomodamento, la rifrazione della luce attraverso il cristallino per consentire una precisa

focalizzazione dell'immagine sulla retina. Gli oggetti distanti richiedono una limitata rifrazione e dunque una sottile sezione trasversale della lente, prodotta dal legamento sospensorio teso. Al contrario, per veder gli oggetti vicini c'è bisogno di una rifrazione considerevole. Il cristallino, in questo caso si ispessisce grazie alla contrazione del muscolo ciliare e al rilassamento del legamento. Come le dimensioni della pupilla, anche l'accomodamento è sotto il controllo del sistema nervoso.

Il cristallino stesso è un corpo trasparente biconvesso, coperto da una capsula, un involucro esterno elastico, costituito da collagene di tipo IV, contenente approssimativamente il 10% di glicosamminoglicani, che plasma il cristallino durante l'accomodamento. Sotto la parte anteriore della capsula vi è un singolo strato di cellule epiteliali del cristallino. Queste cellule possono produrre un grande varietà di macromolecole, con la capacità di influenzare così la biocompatibilità. Le cellule epiteliali danno luogo a cellule fibre del cristallino, enucleate, non divisibili, che assieme al materiale interstiziale, formano così la sostanza interna del cristallino.

1.2.2 L'umore vitreo e l'umore acqueo

Umore vitreo e umore acqueo determinano la forma del globo oculare. L'umore acqueo, liquido molto simile al plasma sanguigno, è secreto dai capillari e fornisce sostanze nutritive ed ossigeno al cristallino, all'iride ed alla cornea portando via le sostanze di rifiuto. L'umore acqueo rientra nel sangue attraverso dei piccoli dotti presenti vicino all'iride; l'ostruzione di questi dotti può causare il glaucoma ed il conseguente aumento della pressione oculare può condurre a cecità provocando una compressione sulla retina e sul nervo ottico. L'umore vitreo invece è essenzialmente un gel composto principalmente da acido ialuronico, collagene e proteine del plasma. Esso occupa la cavità vitrea, spazio compreso fra la superficie posteriore del cristallino e la retina^(1,3).

Capitolo 2 : Le lenti a contatto

2.1 Un po' di storia: un'idea di Leonardo

Il concetto di lenti a contatto fu proposto da Leonardo da Vinci nel 1508 (⁷). Egli verificò che immergendo l'occhio in una sfera contenente acqua (Figura 2.1), esisteva un continuo ottico fra la superficie interna della sfera di vetro e quella esterna della cornea; egli successivamente fece degli schizzi su quale potesse essere la forma di un'ipotetica lente a contatto.

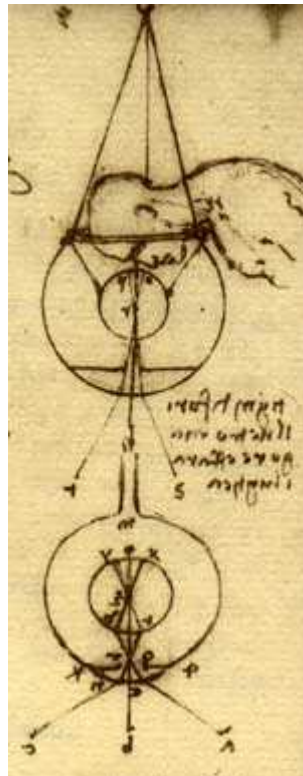


Figura 2.1 L'esperimento di Leonardo da Vinci: immergendo l'occhio in una sfera contenente acqua si produce un continuo fra la superficie esterna della cornea e quella della sfera.

Successivamente Cartesio nel 1636 pubblicò “La diottrica”, in cui perfezionò l'idea di Leonardo, spiegando che un tubo riempito d'acqua e appoggiato sulla cornea, avente una lente all'estremità perfettamente sovrapponibile alla cornea stessa, annulla o riduce le anomalie refrattive dell'occhio. L'idea pur essendo teoricamente valida, non era pratica. Inoltre il tubo posizionato sull'occhio impediva l'ammiccamento(⁸).

Nel 1801 Thomas Young sviluppò l'idea di Cartesio, disegnando e progettando un piccolo tubo di vetro riempito di acqua e contenente una piccola lente microscopica. Young utilizzò questo dispositivo per correggere la propria visione.

Nella prima metà dell'ottocento (precisamente nel 1823), John Herschel, un astronomo inglese, suggerì due nuove importanti idee. La prima è costituita da una capsula sferica di

vetro riempita con gelatina di origine animale applicata sulla superficie oculare per correggere l'astigmatismo. La seconda consiste nella creazione di uno stampo per costruire una lente che si adatti esattamente alla superficie oculare. Quest'ultima idea si dimostrò impossibile fino all'avvento dell'anestesia⁽⁹⁾.

Un produttore tedesco di protesi oculari, F.A. Müller, creò nel 1887 una lente trasparente in grado di proteggere un globo oculare danneggiato. La prima vera lente a contatto venne creata, contemporaneamente ma indipendentemente, nel 1888 dal medico svizzero A. Eugen Fick e dall'ottico parigino Edouard Kalt. L'onore viene comunque di solito attribuito a Fick, che ebbe per primo l'idea di creare un calco dall'occhio di un coniglio producendone, in seguito, delle lenti da provare su se stesso. Da quanto viene riportato, queste prime lenti Fick fu in grado di tenerle per appena due ore. Infatti, fatte in vetro soffiato, esse coprivano interamente l'occhio, erano pesanti, poco confortevoli e non facevano passare l'ossigeno alla cornea, aumentando anche sensibilmente il rischio di infezioni⁽⁷⁾.

Nel periodo tra il 1890 e il 1935 non ci furono particolari sviluppi⁽⁹⁾: due compagnie tedesche (Karl Zeiss Optical e Mueller Co.), così come altri piccoli laboratori in America e in altre parti del mondo, continuarono a produrre lenti a contatto in vetro, ma in quantità molto limitate.

Nel 1929 il dottor Dallos decise di riutilizzare l'idea di Herschel per prendere il calco degli occhi, perfezionando l'idea.

La svolta avvenne nel 1936, quando il Dottor William Feinbloom intuì come la sostituzione del vetro con materiale polimerico potesse portare benefici al portatore di lenti a contatto. Utilizzando la plastica, si riduceva il peso della lente; il materiale poteva essere plasmato più facilmente ed era compatibile con i tessuti oculari; in sostanza la lente sclerale contenente plastica era molto più confortevole di quelle completamente in vetro.

Le prime lenti a contatto corneali rigide nacquero nel 1950, con diametro inferiore a quello corneale, progettate da Bier.

Agli inizi degli anni '60 due ricercatori cecoslovacchi, Lim e Wichterle⁽²⁾, progettarono le prime lenti a contatto in idrogel: le lenti morbide. Alla fine degli anni '60 iniziarono anche ad essere utilizzate le prime lenti rigide ortocheratologiche e, allo scopo di ridurre la miopia dopo la loro rimozione, venivano progettate e applicate durante il giorno con lo scopo di modificare il profilo corneale⁽⁸⁾.

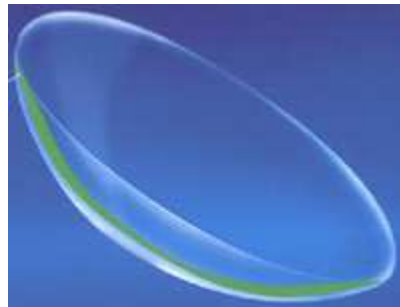
Le lenti per ortocheratologia nel 2002 hanno ricevuto l'approvazione FDA per la correzione della miopia fino a 6 diottrie con massimo di 1.75 di astigmatismo. Oggi le lenti per

ortocheratologia utilizzano materiali super permeabili all'ossigeno e sono utilizzate per fini correttivi solo durante il sonno.

Attualmente in commercio vi sono le lenti rigide/semirigide e quelle morbide, che possono avere una durata di uso diversa: giornaliere (daily wear), settimanali, quindicinali, mensili, e ad uso continuo (extended wear, cioè portabili anche durante il sonno).

2.2 Qual è la loro funzione?

Le lenti a contatto (Figura 2.2) sono quelle più maggiormente usate per la correzione di leggere ametropie (cioè i difetti refrattivi) nelle persone che preferiscono non portare gli occhiali per correggere la vista. Ci sono comunque un numero di condizioni per le quali l'uso delle lenti a contatto è preferibile a quello degli occhiali.



2.2 La lente a contatto: immagine di una lente a contatto comunemente usata per correggere ametropie.

Queste condizioni includono: grave ametropia, dove è meccanicamente e/o otticamente inaccettabile usare gli occhiali per correggere la vista da lontano o da vicino del paziente; grave anisometropia, quando il paziente ha differenti poteri di rifrazione in ogni occhio, il che succede con pazienti con una afachia unilaterale; astigmatismo postoperatorio che nasce dopo i trapianti corneali ed irregolare astigmatismo nel quale la vista del paziente è distorta da irregolarità nella superficie corneale, causate o da cicatrici corneali o distrofie corneali.

Le lenti a contatto terapeutiche possono essere utilizzate come un dispositivo per il rilascio graduale dei farmaci; le lenti a contatto colorate possono servire per nascondere occhi danneggiati o non vedenti⁽¹⁾.

2.3 Le principali ametropie correggibili dalle lenti a contatto

Le tre principali ametropie che possono essere corrette dalle lenti a contatto⁽⁶⁾ sono miopia, ipermetropia e astigmatismo; tutti e tre i difetti sono causati da un problema della messa a fuoco delle immagini; le persone miopi non mettono bene a fuoco gli oggetti lontani, mentre vedono chiaramente gli oggetti vicini. Il globo oculare di un miope è più lungo del normale (sopra in Figura 2.3¹⁰); il cristallino non può appiattirsi abbastanza per compensare questo difetto anatomico e gli oggetti lontani non vengono messi a fuoco sulla retina, ma davanti a essa. In questo caso il miope utilizzerà una lente a contatto detta divergente, che è più sottile al centro rispetto che ai lati ⁽⁶⁾. Queste lenti faranno divergere leggermente i raggi luminosi provenienti dagli oggetti lontani prima che essi arrivino all'occhio (sotto in Figura 2.3¹⁰); in questo modo il punto focale formato dal cristallino si troverà esattamente sulla retina.

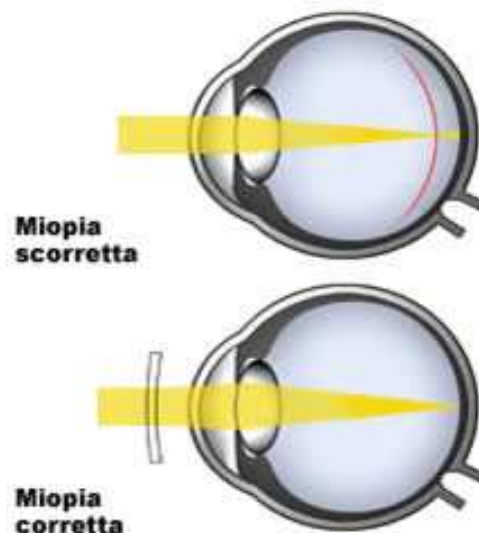


Figura 2.3 Correzione della vista tramite lente di un soggetto miope: nel soggetto miope, il globo oculare è più lungo del normale, dunque gli oggetti lontani vengono messi a fuoco non sulla retina ma davanti ad essa; questi soggetti vedono bene da vicino ma non da lontano; la lente correttiva fa sì che il punto focalizzi esattamente sulla retina.

L'ipermetropia ⁽⁶⁾ è un difetto della vista opposto alla miopia; l'occhio è più corto del normale e la focalizzazione dell'immagine avviene oltre la retina (sopra in Figura 2.4). Le persone ipermetropi vedono bene gli oggetti lontani, ma non riescono a mettere a fuoco gli oggetti vicini. Le lenti correttive convergenti, che sono più spesse al centro che ai lati, compensano l'ipermetropia facendo convergere i raggi luminosi provenienti dagli oggetti vicini prima che essi arrivino all'occhio (sotto in Figura 2.4¹⁰).

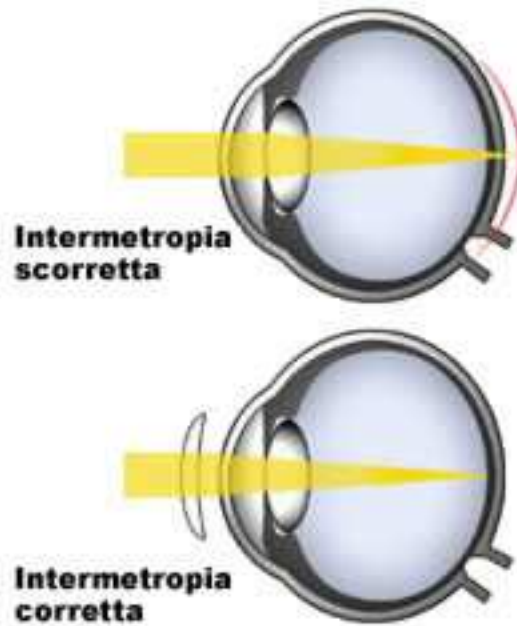


Figura 2.4 Correzione della vista in soggetto ipermetrope: nel soggetto ipermetrope, il globo oculare è più corto del normale, dunque la focalizzazione dell'immagine avviene oltre la retina; questi soggetti, infatti, vedono bene da lontano ma non da vicino; la lente correttiva fa sì che il punto focalizzi esattamente sulla retina.

Un altro tipo di ipermetropia è la presbiopia (dal termine greco che significa “occhio vecchio”) che si sviluppa con l'avanzare dell'età. Tale difetto compare oltre i 40 anni, quando il cristallino diventa meno elastico e di conseguenza perde gradualmente la capacità di mettere a fuoco gli oggetti vicini (Figura 2.5); a questo punto leggere senza lenti diventa difficile⁽⁶⁾.



Figura 2.5 L'occhio di un soggetto affetto da presbiopia: con l'avanzare dell'età, il cristallino si rovina, diventando meno elastico e perdendo la capacità di mettere a fuoco gli oggetti.

Infine l'astigmatismo ⁽⁶⁾ comporta una visione sfocata dovuta ad una curvatura non regolare della cornea o del cristallino; a causa di questo difetto i raggi luminosi non convergono in modo uniforme e non vanno più a fuoco in un solo punto della retina (Figura 2.6¹⁰). L'astigmatismo è corretto con le lenti toriche, in modo da compensare l'asimmetria dell'occhio.



Figura 2.6 L'occhio di un soggetto astigmatico: a differenza di un occhio sano, nel soggetto astigmatico i raggi luminosi non convergono in un solo punto della retina, ma in più punti: si ha una visione sfocata degli oggetti.

2.4 Quali sono i parametri per rendere la lente biocompatibile

L'ambiente oculare pone limiti stretti per l'utilizzo delle lenti a contatto a livello di biomateriali ⁽¹¹⁾. La compatibilità oftalmica richiede che la lente mantenga un film lacrimale stabile e continuo per una visione corretta, sia resistente al deposito di elementi su tale film, sostenga una normale idratazione e sia permeabile agli ioni per consentire da una parte il movimento, dall'altra la non-irritazione ed il comfort. Il requisito fondamentale che deve avere la lente a contatto è sicuramente quello di permettere il passaggio dell'ossigeno alla cornea ⁽¹²⁾. La cornea, per svolgere le sue attività vitali, ha infatti bisogno di ossigeno, come ogni altro tessuto, ma pur non avendo una vascolarizzazione interna, soddisfa tale fabbisogno attingendo l'ossigeno da altre sorgenti. Infatti, nella condizione di "occhio aperto" la cornea soddisfa il proprio fabbisogno di ossigeno dall'atmosfera ($pO_2=155$ mmHg) tramite il film lacrimale, e dall'umor acqueo, che fornisce tale gas all'endotelio ed al terzo basale dello stroma, cioè alla superficie posteriore della cornea.

Nella condizione di “occhio chiuso” i vasi della congiuntiva palpebrale apportano la maggior quantità di ossigeno ($pO_2=55$ mmHg) mentre una piccola quantità è fornita dai vasi del limbus e dall’umor acqueo. Dunque, la performance di ossigeno equivalente (EOP) raggiungibile ad occhi chiusi, 75 mmHg, equivalente ad una concentrazione atmosferica del 8,1%, è inferiore a quella ottenibile nella condizione di occhi aperti (155 mmHg), corrispondenti al 20,9%.

Dunque, poiché la cornea prende l’ossigeno necessario dall’atmosfera, si comprende facilmente come le lenti a contatto agiscano da barriera fisica al passaggio di tale gas, necessario al metabolismo corneale. Da sottolineare è il fatto che una lente impermeabile all’ossigeno si dice abbia un EOP nullo (¹³); una lente completamente permeabile all’ossigeno avrà un EOP di 21 (come la percentuale dell’ossigeno nell’atmosfera). L’EOP di una lente a contatto varierà tra zero e 21, a seconda del materiale.

I due parametri che dunque in primis determinano o meno la biocompatibilità della lente a contatto, possono essere individuati nella permeabilità all’ O_2 del materiale e nella trasmissibilità dell’ossigeno della lente (¹⁴). Bisogna notare che, mentre la prima è una caratteristica del materiale, la seconda è propria della lente a contatto.

2.4.1 Il coefficiente di permeabilità

Il passaggio di un gas attraverso un materiale è espresso dal coefficiente di permeabilità Dk dove:

- D è il coefficiente di diffusione di un gas attraverso il materiale; esso indica la velocità con cui le molecole d’ossigeno attraversano il materiale;
- k è il coefficiente di solubilità dello stesso gas in quel materiale e indica la facilità con cui l’ossigeno si dissolve nel materiale.

Considerato un materiale, il valore del suo Dk varia con la temperatura; per questo è necessario esprimere sempre la temperatura con cui viene rilevato (convenzionalmente si utilizza il valore fisso di 35° che è simile al valore della temperatura media dell’occhio esterno).

I valori di Dk sono molto piccoli e vengono generalmente espressi come:

$$x 10^{-11}(\text{cm}^2/\text{sec})(\text{mlO}_2/\text{ml} \times \text{mmHg})$$

Si può inoltre dimostrare (¹²) che nelle lenti a contatto morbide esiste una relazione logaritmica tra il contenuto in acqua e la permeabilità all’ossigeno dovuta al fatto che l’ossigeno diffonde attraverso il contenuto d’acqua. Così più alto è il contenuto di acqua più

alta è la permeabilità all'ossigeno ⁽¹⁵⁾. Però bisogna sottolineare che le lenti con alto contenuto di acqua sono più fragili e più spesse. Il maggiore spessore determina una trasmissibilità inferiore nonché un minor comfort.

2.4.2 La trasmissibilità della lente

La trasmissibilità della lente finita rappresenta la quantificazione dell'ossigeno che può essere espressa attraverso una lente a contatto ⁽¹⁴⁾. Il valore della trasmissibilità dell'ossigeno Dk/t dove t è lo spessore della lente. Il valore di t è riferito alla zona centrale della lente per un potere di $-3.00 D$ ⁽¹⁵⁾; infatti a parità di permeabilità, 2 lenti con un potere sensibilmente differente determinerebbero un valore diverso di trasmissibilità.

La trasmissibilità dell'ossigeno viene generalmente espressa come:

$$x 10^{-9}(\text{cm/sec})(\text{mlO}_2/\text{ml} * x \text{ mmHg})$$

Nel 1984 Holden e Mertz determinarono il valore di trasmissibilità richiesto per prevenire l'edema corneale durante l'applicazione giornaliero e notturna ⁽¹⁵⁾; questi autori individuaronò un valore rispettivamente di $24.1 * 10^{-9}(\text{cm/sec})(\text{mlO}_2/\text{ml} * x \text{ mmHg})$ e $87.3 * 10^{-9}(\text{cm/sec})(\text{mlO}_2/\text{ml} * x \text{ mmHg})$.

Lo studio dei due criteri prende come riferimento la soglia minima del 4% di edema: tale valore è presente secondo Mertz immediatamente dopo il risveglio nei non portatori di lenti a contatto. Il valore di soglia del 4% è stato messo in discussione da Hood e collaboratori nel 1988: infatti, considerando un numero di soggetti maggiore rispetto a Mertz, è stato possibile valutare con maggiore precisione l'edema al risveglio e spostare il valore di soglia a 3.2%.

Per soddisfare il valore di soglia individuato Hood suggerisce la necessità di alzare il valore di DK/t nel porto notturno a $125 * 10^{-9}$ unità, successivamente Harvitt e Bonanno mediante lo sviluppo di un modello matematico sulla diffusione dell'ossigeno attraverso la cornea confermano il dato. Sulla base del modello elaborato, gli autori individuano il valore di trasmissibilità necessario a garantire l'uso giornaliero di $35 * 10^{-9}$ unità.

2.4.3 L'idratazione

⁽¹⁴⁾L'idratazione è la quantità di fluido assorbita dal materiale di una lente come percentuale del totale in date condizioni:

- $CA(\%) = (Li - Ld) / Li * 100$
- $AA(\%) = (Li - Ld) / Ld * 100$

dove CA = contenuto d'acqua, AA = assorbimento d'acqua, Li = acqua di una lente completamente idratata, Ld = acqua di una lente completamente disidratata.

I fattori che influenzano l'idratazione della lente a contatto sono: temperatura, natura del polimero, spessore della lente, qualità delle superfici, umidità, osmolarità, pH, fisiologia lacrimale, apertura palpebrale, frequenza d'ammiccamento.

Per gli effetti della disidratazione si hanno variazioni nei parametri fondamentali di una lente a contatto: in tal caso vi è una riduzione della curva-base, un restringimento del diametro, una diminuzione della trasmissibilità e dello spessore, un aumento dell'indice di rifrazione e del potere (positivo).

La perdita di acqua avviene non appena la lente venga tolta dal contenitore e posta sull'occhio. La misura, e quindi il controllo di questo parametro durante il periodo di uso di una lente, riveste un notevole interesse al fine di applicare correttamente queste lenti e di prevenire possibili conseguenze negative. Infatti uno dei problemi maggiormente riscontrati nei pazienti, che causa l'abbandono delle lenti, è la cosiddetta sindrome del dry-eye, cioè dell'occhio secco (¹⁶). Il dry-eye è una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che determina sintomi di irritazione (discomfort), disturbo della visione e instabilità del film lacrimale con potenziale danno della superficie oculare. Il dry-eye è accompagnato da iperosmolarità del film lacrimale e da infiammazione della superficie oculare. Questa patologia colpisce l'11% delle persone fra i 30 ed i 60 anni, ed il 14.6% per gli over 65.

2.4.4 La bagnabilità

Per bagnabilità si intende la possibilità che un liquido si distribuisca sulla superficie di un solido (¹⁴). L'indicazione del grado di bagnabilità può essere ottenuta dal valore dell'angolo di contatto o angolo di bagnabilità. Il materiale dovrebbe presentare un bassissimo angolo di bagnabilità, cioè essere idrofilico, per poter dare il miglior comfort alla lente a contatto inserita.

2.4.5 Parametri superficiali geometrici

Il comportamento di una lente a contatto in ambiente corneale non varia solamente a causa di fattori fisiologici, anatomici, e dipendenti dai materiali utilizzati, ma anche a causa di variazioni della geometria della lente. Le lenti a contatto, riferendosi alla superficie posteriore, possono essere suddivise in sferiche, asferiche, parzialmente asferiche.

Nel 1986 l'ISO (International Organisation for Standardisation) ha proposto una terminologia standardizzata per le lenti a contatto, mostrata in Tabella 2.1 e poi rappresentata in Figura 2.7.

Termine	Abbreviazione	Simbolo
Diametro totale	TD	\varnothing_T
Diametro della zona ottica posteriore	BOZD	\varnothing_0
Diametro della zona periferica posteriore	BOZP	$\varnothing_{1r}, \varnothing_{2r}, \dots$
Diametro della zona ottica anteriore	FOZD	\varnothing_{a0}
Diametro della zona periferica anteriore	FPZD	$\varnothing_{a1r}, \varnothing_{a2r}, \dots$
Raggio della zona ottica posteriore	BOZR	r_0
Raggio periferico posteriore	BPR	r_{1r}, r_{2r}, \dots
Raggio periferico anteriore	FPR	r_{a1r}, r_{a2r}, \dots
Spessore al centro geometrico		tc
Spessore assiale al bordo		te

Tabella 1 - Simbologia normalizzata dei parametri per lenti a contatto

Tabella 2.1 Simbologia normalizzata dei parametri delle lenti a contatto dove sono indicati i parametri geometrici stabiliti dall'ISO nel 1986.

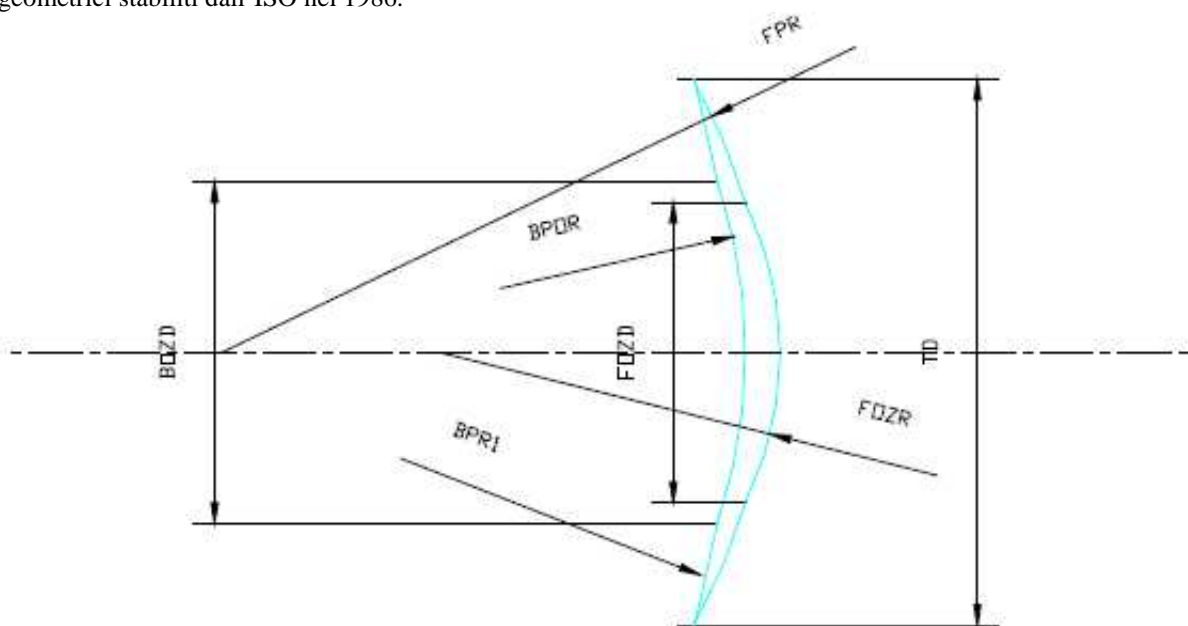


Figura 1 - Simologia dei parametri

Figura 2.7 Rappresentazione grafica dei parametri per le lenti a contatto: sono indicati il diametro totale (TD), il diametro della zona ottica anteriore (FOZD) e posteriore (BOZD), il raggio periferico posteriore (BPR) ed anteriore (FPR).

Fra i parametri individuati, il più importante è il bordo: esso unisce la parte anteriore con quella posteriore; è indispensabile che sia ben definito e liscio, in modo da favorire la

rimozione della lente. Le sue caratteristiche sono lo spessore, la posizione apicale e la forma. Per avere il miglior comfort possibile è considerato ottimale uno spessore al bordo compreso fra 0,060 e 0,140 mm, una posizione dell'apice in zona centrale, e un'estensione del bordo di 0.05 mm.

Vi sono poi altri parametri da valutare, quali ad esempio:

- il sollevamento periferico (del bordo) il cui valore corretto aiuta da una parte il paziente nella rimozione della lente, evitando abrasioni corneali durante la dinamica, dall'altro impedendo spostamenti o formazione di bolle d'aria sulla lente;
- la profondità sagittale;
- il potere diottrico della lente (considerata spessa).

Le lenti possono infine essere suddivise in base alla geometria: vi è quella ad assi coassiali dove le lenti hanno tutti i centri di curvatura sullo stesso asse; si dividono a loro volta in monocurve, bicurve, tricurve e multi-curve a seconda del fatto che alla lente principale posteriore se ne aggiungano altre oppure no. Poi vi è quella a geometria sfero-asferica dove sono utilizzate per la parte centrale superfici sferiche, per quella periferica asferiche. Infine vi è quella ellittica nella quale le lenti si differenziano in base al coefficiente d'eccentricità che determina il loro comportamento in periferia.

Le aziende produttrici, nella costruzione di lenti a contatto, devono tener conto di tutti questi parametri e sottostare a norme precise riguardanti le dimensioni e le misure ottiche. In Tabella 2.2 si mostrano le tolleranze dimensionali secondo norma UNI 9578.

Dimensione	Lenti Rigide	Lenti rigide gas permeabili	Lenti morbide
<i>Raggio base della superficie interna</i>	± 0.025	± 0.025	Lenti con contenuto di acqua minore del 60% =0.05 se anidra =0.010 se idratata Lenti con contenuto di acqua maggiore del 60% =0.05 se anidra =0.010 se idratata
<i>Freccia sul valore dichiarato</i>			=0.05
<i>Raggi base della superficie interna riferiti a lenti toriche*</i> $0.0 > r \leq 0.20$ $0.20 > r \leq 0.40$ $0.40 > r \leq 0.60$ $0.60 > r$	** =0.20 =0.03 =0.05 =0.05		** =0.05 =0.05 =0.05 =0.05
<i>Diametro della zona ottica interna***</i>	=0.20		=0.20
<i>Diametro della zona ottica esterna***</i>	=0.20	=0.20	=0.20 se idratata
<i>Raggio periferico (laddove è misurabile)</i>	=0.10	=0.10	=0.10 se anidre =0.20 se idratate
<i>Diametro totale</i>	=0.10	=0.10	
<i>Altezza segmento bifocale</i>	Da 0.10 a 0.20	Da 0.10 a 0.20	
<i>Spessore centrale</i>	=0.02	=0.02	=0.02 fino a 0.20 =10% oltre 0.20 se idratate
* <i>r</i> è la differenza fra i raggi dei meridiani ** La tolleranza si applica a ciascun meridiano purchè siano unidirezionali *** Tolleranze valide per lenti finite. La lucidatura può rendere difficoltosa la misura			

Tabella 2.2: Tolleranze dimensionali per la fabbricazioni di lenti a contatto imposte alle aziende produttrici.

Capitolo 3: Le lenti a contatto rigide

A seconda della loro composizione chimica si distinguono due tipi di lenti a contatto: morbide e rigide. Queste ultime vengono costruite sia con materiali impermeabili all'ossigeno (RGI), sia permeabili (RGP) (¹⁴). Sebbene più durature, queste ultime tendono ad essere meno tollerate dal portatore ed inoltre richiedono un periodo di adattamento più lungo (¹).

3.1 Materiali precedentemente utilizzati

Le prime lenti rigide sono state fabbricate da Kevin Tuohey nel 1948; il materiale che egli utilizzò è un polimero, il PMMA (polimetilmetacrilato): è l'unico materiale impermeabile utilizzato, anche se decisamente superato dalle lenti rigide gas permeabili. Il PMMA si ottiene dalla polimerizzazione radicalica del metacrilato di metile (MMA).

Ma cos'è l'MMA? E' un monomero ottenuto dall'estere dell'acido metacrilico e del metanolo (Figura 3.1). Una sua sintesi parte dall'acetone e dall'acido cianidrico; la cianidrina ottenuta viene poi fatta reagire con metanolo e acido solforico che saponificano ed esterificano il gruppo nitrile -CN e disidratano la molecola (⁸).

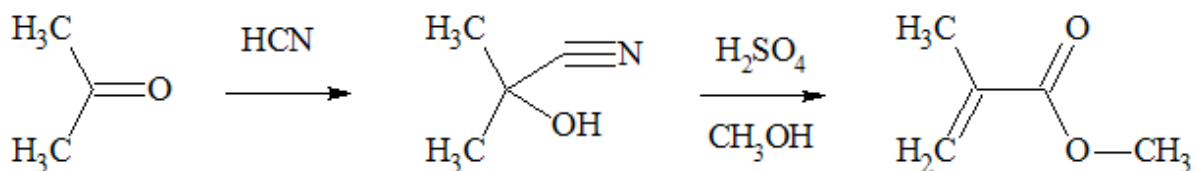


Figura 3.1 Formazione del metacrilato di metile: si forma dapprima dalla sintesi del propanone con l'acido cianidrico; la cianidrina così ottenuta viene fatta reagire con il metanolo e l'acido solforico, dando origine a metacrilato di metile, acqua e un gruppo nitrile.

Il PMMA è un materiale stabile (Figura 3.2), duro e fragile, caratterizzato da un'elevata resistenza chimica e da buone proprietà meccaniche (carico di rottura 60 MPa contro i 7 MPa del PMA cioè il polimetacrilato) e resistente ai graffi; ha una elevata facilità di lavorazione e buona biocompatibilità(¹⁷). Ha buone proprietà ottiche, è leggero, ha una accettabile idratabilità della superficie ed eccezionale durabilità; è un materiale indeformabile entro i limiti della temperatura corporea, non attaccabile da enzimi presenti nell'organismo; tuttavia, il basso coefficiente di permeabilità dell'ossigeno (Dk) ne riduce l'utilizzo per lungo tempo. Per ridurre i problemi associati con l'anossia della cornea, le lenti in PMMA tendono ad essere più piccole in diametro, e galleggiano nel film lacrimale precorneale, permettendo

l'ossigenazione della cornea attraverso lo scambio del film lacrimale, durante lo sbattimento delle palpebre ed il movimento della lente⁽¹⁾.

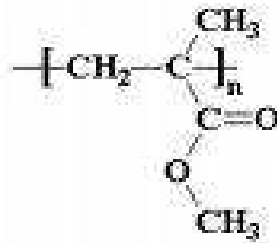


Figura 3.2 Il polimetilmetacrilato.

Venne tuttavia dimostrato anche che portare le lenti a contatto in PMMA spesso causava un significativo aumento nella curvatura corneale centrale. Dopo un iniziale periodo di adattamento, la curvatura tornava al livello base. Dopo circa un anno, però, la cornea mostrava un appiattimento ulteriore, inferiore anche ai valori originali di base. Il primo di questi cambiamenti è attribuito all'edema corneale centrale (cioè all'accumulo eccessivo di liquido nello stroma) causato dal materiale non permeabile. Anche la modellatura meccanica della cornea, tuttavia, può essere in parte responsabile dell'alterazione della curvatura con lenti PMMA⁽¹⁸⁾: ciò rappresenta un ulteriore problema da non sottovalutare.

E' nato così il desiderio di abbinare ai vantaggi della contattologia rigida, l'uso dei materiali gas permeabili in modo da superare le evidenti difficoltà applicative legate all'utilizzo del PMMA; venne così rielaborato nei primi anni '70 un polimero che aveva già visto la luce negli anni '30, il CAB: acetato butirato di cellulosa. L'acetato-butirato di cellulosa è stato il primo materiale disponibile dotato di permeabilità all'ossigeno, se pur per valori molto ridotti, ma ha segnato l'inizio di un nuovo approccio alla contattologia.

I principali vantaggi di questo materiale sono: la permeabilità all'ossigeno anche se, come già detto, ridotta di circa $7.6 \cdot 10^{-11}$; buona bagnabilità delle superfici; scarsa tendenza ad accumulare depositi proteici; capacità di idratazione del 2%; è soggetto a graffiarsi e mostra una propensione all'accumulo di depositi lipidici; ha un basso modulo di elasticità: quando la lente viene stressata meccanicamente, perde le proprie caratteristiche geometriche: questo fa sì che la costruzione per stampaggio garantisca una maggior stabilità rispetto a quella per tornitura.

3.2 Materiali attualmente utilizzati per settori specifici

Le prime lenti a contatto rigide gas permeabili con alta permeabilità all'ossigeno furono sviluppate alla fine degli anni '70 al Polycon Laboratories dalla copolimerizzazione del metil metacrilato (MMA) con silossani funzionalizzati metacrilici come il TRIS cioè il metacrilossipropil (tri-metil-silano). La permeabilità all'ossigeno, il modulo di elasticità, la durezza e la bagnabilità di questi materiali sono modulati dal mescolamento incrociato del TRIS/MMA⁽¹⁾. C'è da dire che la componente silconica fornisce al polimero la permeabilità all'ossigeno, mentre il MMA garantisce la stabilità dimensionale e la bagnabilità⁽¹⁸⁾.

In Tabella 3.1, vengono indicate alcune lenti RGP in silicone/acrilato che sono, o sono state, in commercio, il relativo coefficiente di permeabilità all'ossigeno e il produttore.

Nome commerciale della lente	Dk	Produttore
Polycon II	12	Wesley-Jessen
Boston II	12a	Polymer Technology Corp.
Paraperm O2	15,6	Paragon Vision Sciences
Ocusil	16	New Era Custom Lens
Optacryl 60	18	Paragon Vision Sciences
SGP I	22	Permeable Technologies
Boston IV	19	Polymer Technology Corp.
Polycon HDK	40	Wesley-Jessen
SGP II	43,5	Permeable Technologies
S-45	45	Progressive Optical Research
Trans-Aire	45	Bentec
Novalens	55	Ocu-Tech
Paraperm EW	56	Paragon Vision Sciences
Alberta Lens "S"	66	Progressive Optical Research

Tabella 3.1: Lenti a contatto RGP in silicone/acrilato, relativi valori di gas permeabilità, e industrie produttive.

Generalmente il polimero in silicone/acrilato è formato per il 65% da MMA e per il 35% da silicone; a seconda delle diverse percentuali di costituzione si ottengono materiali profondamente diversi: quando il silicone è aggiunto in maggiore quantità, la gas-permeabilità aumenta e diminuiscono la stabilità dimensionale, la bagnabilità e la rigidità della lente, aumentando la capacità di formare depositi lipidici. L'aumento di MMA riduce la gas-permeabilità, aumenta la stabilità dimensionale, la bagnabilità e la rigidità della lente diminuendo la capacità di formare depositi.

Questa tecnologia ha portato a una molteplicità di lenti RGP che sono ancora disponibili per uso giornaliero; non sono invece utilizzabili per l'uso prolungato, e nel caso in cui il paziente soffra di congiuntivite papillare, cioè di un infiammazione della congiuntiva che riveste internamente la palpebra.

La necessità di aumentare la permeabilità all'ossigeno con polimeri arricchiti di silicone favorisce l'accumulo di depositi e la flessibilità della lente, con conseguente difficoltà nella correzione degli astigmatismi corneali, in modo particolare in soggetti con significativa tensione palpebrale. Per ovviare a tali problemi alcuni costruttori, in aggiunta al silicone acrilato, hanno inserito il fluoro che determina una minore tendenza all'accumulo di depositi proteici e lipidici, un aumento della bagnabilità delle superfici ed una minor flessibilità. I primi polimeri F-S/A sono stati introdotti verso la fine degli anni '80 con il fluoroetere che sostituisce il silicone; questi materiali offrono anche maggiori effetti di filtraggio dell'ultravioletto. Il comportamento all'ultravioletto rende più difficile l'esame fluoroscopico delle lenti ed il polimero è meno resistente alla rottura rispetto a quello in S/A. Questo genere di lenti possono essere utilizzate sia per l'uso prolungato, sia nel caso di congiuntivite papillare.

Infine vi sono alcuni derivati del polistirene anch'essi utilizzati per la produzione di lenti a contatto. Si tratta di polimeri con indice di rifrazione elevato che, abbinato ad un basso peso specifico, consentono di realizzare lenti leggere e, date le caratteristiche fisiche, resistenti alla flessione; hanno una certa fragilità ed una stabilità non molto elevata. Si utilizza per la costruzione di lenti ibride, con parte centrale rigida e periferica flessibile (Softperm della Wessley-Jessen)⁽¹⁸⁾.

3.3 Materiali più innovativi

L'evoluzione dei materiali in F-S/A sono i fluoro polimeri; molte aziende infatti si sono focalizzate sulla copolimerizzazione di fluorometacrilati come esafluoroisopropil metacrilato (HFIM) con il mescolamento incrociato di TRIS, MMA ed agenti idratanti per produrre lenti con migliori proprietà meccaniche e permeabilità all'ossigeno maggiore ($Dk = 30-160$ Barrers). Le energie di superficie molto basse delle superfici perfluorate provoca un basso danneggiamento ma comporta una scarsa bagnabilità⁽¹⁾.

Un esempio di queste lenti è quello costituito dall'associazione tra il fluoro, MMA, NVP (vinilpirrolidinone) e una bassa percentuale di silicone, pari a circa il 7%. Il fluoro è presente per il 40 o il 50% definendo la gas-permeabilità; l'MMA garantisce la stabilità dimensionale e l'aggiunta di NVP, in quanto agente idratante, aumenta la bagnabilità. Questi polimeri hanno un'elevata permeabilità e ottime caratteristiche di stabilità dimensionale, bagnabilità e resistenza ai depositi di natura proteica⁽¹⁸⁾.

Queste lenti RGP sono state approvate per una applicazione ad uso esteso (EW) fino a un massimo di 7 giorni. In Tabella 3.2 ne vengono mostrati alcuni esempi di quelli in commercio a basso ed alto Dk.

Nome commerciale della lente	Dk	Produttore
Boston RxD/Envision	24a	Polymer Technology Corp.
Paragon Thin	29/26a	Paragon Vision Sciences
Fluorex 300	30	GT Labs
Fluoroperm 30	30	Paragon Vision Sciences
Boston ES	36/18a	Polymer Technology Corp.
SGP 3	43,5	Permeable Technologies
S-45	45	Progressive Optical Research
Boston RxD	45/24a	Polymer Technology Corp.
Fluorex 500	50	GT Labs

Nome commerciale della lente	Dk	Produttore
Paragon HDS	58	Paragon Vision Sciences
Fluoroperm 60	60	Paragon Vision Sciences
Fluorocon	60	Wesley-Jessen
Equalens	64/47a	Polymer Technology Corp.
Alberta Lens "S"	66	Progressive Optical Research
Fluorex 700	70	GT Labs
Boston 7/Envision UV	73/49a	Polymer Technology Corp.
Boston EO	82/58a	Polymer Technology Corp.
Fluoroperm 92	92	Paragon Vision Sciences
Fluoroperm 151	151	Paragon Vision Sciences
Menicon SF-P	159	Menicon
Menicon Z	163-250	Menicon

Tabella 3.2: alcuni esempi di lenti a contatto RGP in silicone-fluoro/acrilato in commercio a basso ed alto coefficiente di permeabilità e relative industrie produttrici.

Uno studio per confermare la “bontà” delle lenti in questi materiali ne ha anche dimostrato gli effetti sulla topografia corneale nel caso di lenti ad uso giornaliero. 8 soggetti miopi giovani hanno indossato lenti a contatto di tipo Forum 210 per 21 giorni; questo tipo di lenti era formato per la maggior parte da un copolimero di fluoro e silicone. La topografia della cornea era monitorata usando un sistema EyeSys e misurata ogni giorno dopo l’adattamento. E’ stato mostrato che le lenti Forum 210 non producono alterazioni significative della curvatura corneale, come funzione del tempo. E’ stato così superato, almeno per ciò che concerne le lenti giornaliere, il problema di appiattimento corneale che persisteva non solo nelle lenti in PMMA, ma anche quando si utilizzavano a lungo lenti RGP ad uso giornaliero e continuo. L’alta permeabilità all’ossigeno dei fluoropolimeri, ottenuta solo negli ultimi anni, riesce così a prevenire l’ipossia, l’edema corneale e i cambiamenti di curvatura, riscontrati invece nei precedenti materiali⁽¹⁸⁾.

3.4 Problematiche fisiche delle lenti attuali: flessione e rottura

Una inappropriata manipolazione, conservazione o manutenzione delle lenti a contatto RGP può portare a deterioramento o danneggiamento della lente con conseguente discomfort ed intolleranza per il portatore; in alcuni casi il danno della lente a contatto è irreversibile e la lente diventa inutilizzabile, mentre in altri casi la ripetuta flessione può causare la deformazione della lente diminuendo così il comfort e la visione.

E' stata dimostrata da alcuni ricercatori come la flessione della lente sia strettamente collegata alla gas permeabilità ed allo spessore della lente; ad esempio, per prevenire tale flessione, le lenti RGP ad alto Dk hanno bisogno di essere 2 volte più spesse di quelle in PMMA.

E' stato anche notato in 2 casi di intolleranza alle lenti a contatto che la frattura della lente può presentarsi durante l'inversione della lente. A questo proposito è stato studiato come le lenti a contatto rigide (sia quelle in PMMA che quelle RGP) si comportano quando sono sottoposte a temperature inferiori allo zero. Lo studio è partito dal caso di un uomo di 30 anni, che per 10-15 anni è stato portatore di lenti RGP senza complicanze; egli seguiva tutte le regole di pulizia, idratazione e conservazione della lente in soluzione; nonostante questo egli riportò che una lente con la quale non aveva avuto precedenti difficoltà, era stata lasciata in soluzione su un davanzale del bagno durante la notte, in un inverno particolarmente freddo; rimuovendo la lente il mattino seguente, egli notò che era ricoperta di un sottile strato di soluzione idratante gelata. Manipolandola, mentre la soluzione ritornò liquida, la lente si fratturò sulla sua mano. Da questo episodio, usando un metodo precedentemente convalidato, è stata misurata la forza richiesta per invertire le lenti contatto (Fluoroperm, PMMA, Aquasil) sotto diverse condizioni di temperatura.

I risultati portarono al fatto che le lenti RGP, ghiacciate a -7°C , richiedevano in media il 15% in meno di forza per causare l'inversione rispetto a quelle sono conservate a temperatura ambiente, indipendentemente dal materiale. E' stato trovato inoltre che senza la dovuta attenzione, le lenti di qualsiasi materiale si fratturano molto più facilmente dopo essere state congelate, rispetto a quelle a temperatura ambiente. Il tasso di frattura passa dall'8% al 83% se le lenti sono conservate bagnate (a -7°C) piuttosto che asciutte. Si è arrivati così alla conclusione che mentre i produttori di lenti a contatto devono tener conto, fra le cause di improvvisa rottura, anche dello stoccaggio e della manipolazione inadeguata da parte del portatore, il portatore deve fare molta attenzione durante lo strofinamento e il risciacquo della lente; inoltre, nel caso di basse temperature, è il caso che si conservi la lente a secco⁽²⁰⁾.

3.5 Statistiche sui portatori di questo genere di lenti a contatto

Le lenti a contatto rigide sono molto conosciute per essere versatili nella correzione dei disturbi ottici. Tuttavia uno studio condotto negli ultimi 12 anni in Gran Bretagna sottolinea come stia avvenendo un continuo declino per ciò che concerne il loro utilizzo. Questo è stato attribuito a fattori quali il discomfort iniziale delle lenti rigide, l'incapacità di un loro utilizzo a tempo parziale dovuto a problemi di adattamento e la raffinatezza sempre crescente dei materiali e delle forme delle lenti a contatto morbide.

Emerge inoltre una moda apparente per le lenti rigide ad essere utilizzate in campi specifici, come per le lenti toriche, multifocali, o per l'ortocheratologia.

Nonostante le lenti a contatto morbide siano state introdotte nel mercato mondiale già nei primi anni '70, fino alle due decadi successive, le lenti rigide continuavano a rappresentare una buona parte del mercato; infatti anche nel 1991 esse rappresentavano il 39% di tutte le lenti prescritte: questo ancora perché quelle morbide non erano adatte ai modelli torici o multifocali. Infatti negli anni '70 ed '80, la correzione tramite lenti a contatto di presbiopia ed astigmatismo era essenzialmente possibile solo con le lenti rigide. Nelle successive due decadi, vi fu un incremento della disponibilità di quelle morbide per questo genere di difetto visivo, e potendo scegliere i pazienti optavano sempre per il comfort e la disponibilità di quelle morbide.

Secondo queste indagini, infatti, la prescrizione di lenti a contatto rigide è passata dal 24% nel 1996 al 9% nel 2007. Diminuisce non solo la percentuale di soggetti che decide di scegliere nuovamente questa tipologia di lenti (dal 24 al 16%), ma soprattutto quella dei pazienti che le scelgono per la prima volta (dal 23 al 3%); aumenta l'età media delle persone che ne fanno uso, indipendentemente dal sesso dell'individuo. Ciò che colpisce poi è il fatto che nei soggetti presi in esame, solo l'1% delle lenti rigide sono indossate a tempo parziale contro il 24% di quelle morbide.

Si può affermare che le uniche note positive nel declino delle lenti a contatto rigide, sono da una parte il loro utilizzo per campi specifici come le lenti monovisione, multifocale e toriche, dall'altra per ciò che concerne l'ortocheratologia nel cui ambito si è passati dall'1% nel 2005, al 7% nel 2007; questo sembra essere attribuito al parallelo incremento nell'uso di questa pratica durante la notte. Non si sa però se questo basterà a "tenere in vita" le lenti a contatto rigide; si prevede infatti che nel 2010 vi sarà un ulteriore declino anche per questi campi⁽²¹⁾.

Capitolo 4: le lenti a contatto morbide

I materiali utilizzati per le lenti a contatto morbide sono essenzialmente di 3 tipi: gli idrogeli convenzionali, gli elastomeri al silicone, ed i più recenti idrogeli al silicone.

4.1 Idrogeli convenzionali

Il primo tipo di materiali utilizzati per le lenti a contatto morbide sono gli idrogeli convenzionali.

4.1.1 Cos'è un idrogelo?

Gli idrogeli sono costituiti da strutture polimeriche reticolate che rigonfiano in presenza di acqua. Partendo dal processo di produzione si possono distinguere in:

- idrogeli omopolimerici prodotti dalla polimerizzazione di una sola unità monometrica;
- idrogeli copolimerici prodotti dalla polimerizzazione di due o più unità monometriche;
- idrogeli interpenetrati prodotti mediante il rigonfiamento di una prima rete polimerica, contenente un monomero che viene polimerizzato successivamente.

La rete polimerica e l'acqua formano un insieme costituito da un'unica fase. All'equilibrio, un idrogelo può contenere dal 30 % fino al 99% di acqua. Questa caratteristica rende questi materiali simili alle strutture dei tessuti di un organismo vivente. In genere i polimeri come alcool polivinilico, poli(N-vinil-2-pirrolidone), polietilenglicole e derivati della cellulosa formano le strutture caratterizzate da un elevato indice di rigonfiamento.

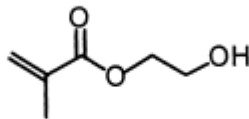
Le strutture derivanti dalla reticolazione di poli(idrossietilmetacrilato) PHEMA danno luogo ad un moderato indice di rigonfiamento (circa 38%). E' possibile copolimerizzare blocchi di unità idrofiliche e idrofobiche (ad esempio sequenze PVP-PMMA) per ottenere proprietà di rigonfiamento intermedie.

Come per tutti i materiali polimerici la struttura di un idrogelo è in genere di tipo amorfo. Tuttavia sono possibili zone con un certo grado di cristallinità (cristalliti) che possono influenzare notevolmente le proprietà finali del materiale (alginati).

La buona biocompatibilità di questi materiali, unita alle loro particolari proprietà fisiche, rende gli idrogeli particolarmente interessanti per le applicazioni biomediche e farmaceutiche (Drug Delivery System).⁽¹⁷⁾

4.1.2 Il PHEMA: fra passato e presente

Otto Wichterle e Drasholav Lim nel 1957 crearono presso l'accademia delle scienze di Praga l'idrossietilmetacrilato (HEMA, Figura 4.1); tra i possibili campi d'impiego il materiale fu scelto per la realizzazione delle lenti a contatto.

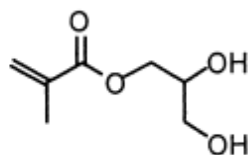


2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA)

Figura 4.1. Struttura chimica dell'HEMA.

I due autori, tra lo scetticismo della comunità scientifica rivoluzionarono il modo di “vedere” la contattologia, introducendo un nuovo sistema per la correzione delle ametropie: la lente a contatto morbida di tipo idrogel (^{17,23}).

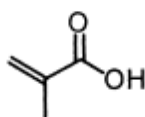
Il poli(idrossietilmetacrilato) (PHEMA) fu sviluppato sempre da Wichterle nel 1961, ottenuto dalla polimerizzazione di 2 monomeri di HEMA; la lente a contatto in PHEMA originariamente conteneva il 38% di acqua, aveva una buona bagnabilità e offriva al portatore il vantaggio di un comfort immediato, a differenza delle lenti a contatto rigide. In essa inoltre la stabilità dimensionale del poliHEMA era incrementata mediante l'aggiunta del glicoletilenedimetacrilato (EGDMA); il risultato fu quello di ottenere un polimero che dopo lo stadio di idratazione possedeva una struttura flessibile (¹⁵). Successivamente varie industrie produssero una gamma di idrogeli contenenti vari monomeri idrofilici come il N-vinilpirrolidinone (NVP) ed il metacrilato glicerolo (GMA, Figura 4.2) per l'applicazione giornaliera .



Glyceryl methacrylate (GM)

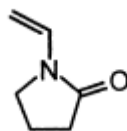
Figura 4.2. Struttura chimica del glicerolo metacrilato.

Poiché lo scambio del film lacrimale durante l'utilizzo delle lenti costruite con questo tipo di materiali è molto minore di quello con le lenti rigide, l'ossigeno derivato dall'aria o dalla congiuntiva palpebrale deve attraversare la lente per raggiungere la cornea. La permeabilità all'ossigeno di queste idrogeli convenzionali è determinata da 2 fattori: lo spessore della lente, e poiché tale permeabilità cresce con il contenuto d'acqua, l'idratazione del materiale. Sebbene alcune industrie abbiano provato a produrre lenti a contatto in PHEMA ultra-sottili, esse sono risultate particolarmente difficili da portare. Lenti a contatto con alto contenuto d'acqua sono ottenute velocemente, dalla copolimerizzazione dell'HEMA con monomeri altamente idrofilici come l'acido metacrilico (MAA) ed il vinilpirrolidone (NVP, PVP)^(17,24); la principale funzione dei gruppi chimici contenuti nel polimero, è infatti quella di attrarre una certa quantità di acqua e conseguentemente legarla all'interno della struttura. L'MAA (Figura 4.3) è un acido organico che oltre ad aumentare il contenuto in acqua conferisce alla superficie del polimero una maggiore carica elettrica negativa, che in questo modo aumenta l'attrazione nei confronti dell'acqua. L'NVP (Figura 4.4) è un agente idratante che può essere utilizzato separatamente o in associazione all'HEMA per la creazione di idrogeli; quando è associato ad altri monomeri idrofilici produce la crescita del contenuto in acqua e inoltre un incremento della carica elettrostatica del polimero.



Methacrylic acid (MA)

Figura 4.3. Struttura chimica dell'acido metacrilico.



N-Vinyl pyrrolidinone (NVP)

Figura 4.4 .Struttura chimica del N-vinilpirrolidone.

Il primo materiale con alto contenuto d'acqua fu creato da De Carle nei primi anni 80; il polimero era indicato con il nome commerciale di Permalens ed al suo interno il contenuto in acqua raggiungeva il 71% del peso totale. L'ente di controllo degli Stati Uniti FDA approvò il materiale di De Carle per l'uso continuo dopo qualche anno dalla scoperta. Dopo

l'approvazione della FDA, iniziò di fatto l'utilizzo continuo fino a 30 notti: la procedura prese larga diffusione per raggiungere nel 1985 4 milioni di utilizzatori negli Stati Uniti. Aspetti di particolare rilevanza sui rischi di complicanze nell'uso continuo vengono riportate per la prima volta da Ruben nel 1977; successivamente Zantos ed Holden nel 1978 mostrarono la possibilità di provocare variazioni significative della fisiologia oculare per il 35% dei portatori di lenti idrogel ad uso continuo.

Con la progressiva diffusione delle lenti idrogeli ad uso continuo fu possibile studiare approfonditamente le variazioni provocate nella fisiologia corneale; nel 1985 furono riassunte nello Studio di Goteborg le complicanze più importanti: la diminuzione dello spessore dell'epitelio corneale, la presenza di microcisti epiteliali, l'insorgenza di edema stromale con relativo ispessimento e l'aumento del polimegatismo endoteliale. Furono anche notati legami significativi fra i processi infiammatori del segmento anteriore e gli utilizzatori delle lenti idrogeli a uso continuo, oltre che alcuni casi di infezioni gravi riconducibili alla stessa modalità di utilizzo di questo tipo di lenti a contatto. La maggior parte di queste complicanze sembra dovuto alla diminuzione sensibile dell'ossigeno, necessario per mantenere il metabolismo corneale con conseguente adesione della lente alla cornea.

Inoltre, sebbene queste lenti idrogel ad alto contenuto d'acqua possano essere ottenute facilmente con varie formule, i polimeri di cui sono formate tendono ad essere poco resistenti allo rottura ed hanno la tendenza di accumulare proteine, soprattutto nel caso di materiali ionici. Nonostante la FDA inizialmente abbia approvato l'utilizzo prolungato di queste lenti a contatto fino a trenta giorni, il bisogno di infiltrazioni corneali, l'infiammazione e l'infezione nei pazienti usando questa modalità d'impiego portò i produttori e l'FDA a ridurre l'utilizzo a 7 giorni.

Tuttavia attraverso la combinazione dell'HEMA mediante diversi monomeri e in funzione delle percentuali che possono cambiare a seconda della finalità, si può ottenere una serie di polimeri aventi proprietà chimiche profondamente diverse tra loro.

Il comportamento del contenuto acquoso dipende dal tipo di monomero utilizzato: infatti, quando è addizionato il metilmetacrilato (MMA) con proprietà idrofobiche, l'idratazione diminuisce; al contrario se vengono utilizzati monomeri idrofilici come l'N-vinilpirrolidone e l'acido metacrilico, l'idratazione aumenta (Figura 4.5) come già precedentemente spiegato.

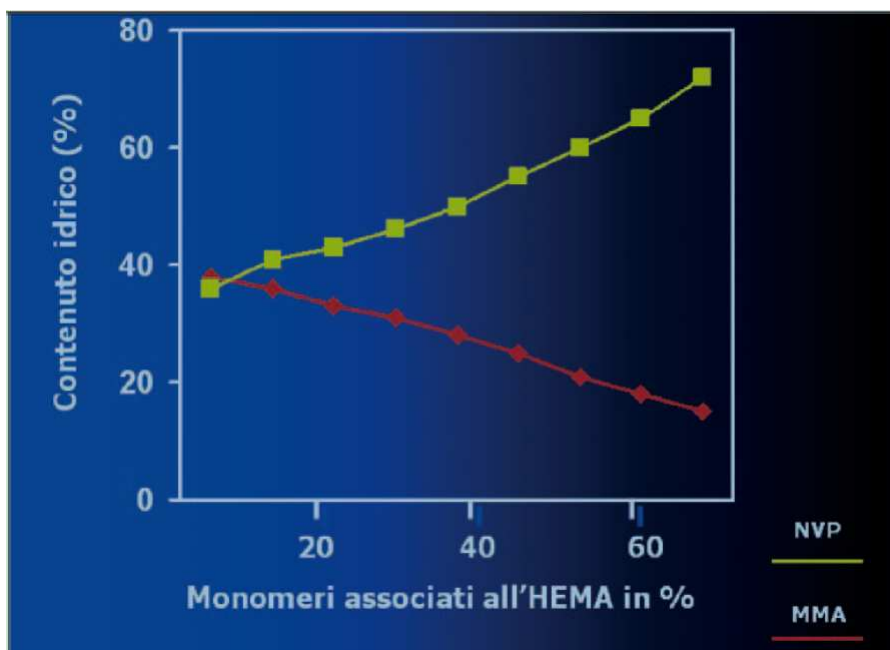


Figura 4.5 Contenuto idrico in funzione dei monomeri associati all'HEMA: l'andamento del contenuto idrico è influenzato dal tipo di monomero. Quando all'HEMA è aggiunto il metilmetacrilato (MMA, linea rossa) il contenuto d'acqua si riduce; se all'HEMA è aggiunto l'N-vinilpirrolidone (NVP, linea gialla) il contenuto di acqua aumenta.

Talvolta all'idrossietilmetacrilato è abbinato l'MMA con la finalità di conferire al polimero resistenza e rigidità: l'MMA è derivato dal polimetilmetacrilato (pMMA) che rappresenta il “capostipite” della famiglia dei materiali utilizzati per la costruzione di lenti a struttura rigida. Per raggiungere un contenuto idrico specifico, si tratta quindi di provvedere in fase di realizzazione, ad un adeguato bilanciamento tra i monomeri presenti; è importante inoltre ricordare che la stessa percentuale di idratazione può essere ottenuta attraverso scelte diverse. Per questa ragione esistono polimeri, che a parità di contenuto idrico posseggono proprietà chimiche differenti e conseguentemente anche il comportamento del materiale a contatto con i tessuti oculari risulta diverso.

La classificazione delle combinazioni tra monomeri che costituiscono i polimeri delle lenti a contatto morbide intrapresa dagli Stati Uniti individua con il sistema USANC (United States Adopted Names Council) la definizione del nome per ogni specifica combinazione per esempio: etafilcon (HEMA, MA); hilfilcon (HEMA, NVP), omafilcon (HEMA, PC); vifilcon (HEMA, PVP, MA), ecc. In Tabella 4.1 sono mostrati alcuni tipi di lenti a contatto idrogel in commercio.

<i>Conventional hydrogels</i>				
Softcon	HEMA/MAA/NVP	55	17	Ciba vision
Acuvue	HEMA/MAA	58	24	Vistakon
Focus DAILIES	PVA	69	26	Ciba vision
Proclear	PC-HEMA/HEMA	59		Biocompatibles Ltd.
Seequence	HEMA	38	8.4	Bausch & Lomb
Medalist 66	HEMA/NVP/TBCM	66	32	Bausch & Lomb
Actifresh 400	MMA/NVP	73	36	Hydron
Actosoft 60	HEMA/GM	60	21	Hydron

Tabella 4.1 Lenti a contatto idrogele in commercio. Sono indicati il nome commerciale, i principali materiali, il contenuto d'acqua, e la permeabilità all'ossigeno.

Il sistema USANC determina la denominazione dei materiali approvati dalla FDA e questa nomenclatura termina con il suffisso “filcon”.

Un'ulteriore classificazione è prodotta dalla FDA dividendo i polimeri delle lenti a contatto morbide in quattro gruppi: questo schema determina una semplice ma efficace identificazione dei materiali attraverso due fattori: il contenuto idrico e la carica ionica.

La composizione dei quattro gruppi classifica: nel primo gruppo i materiali non ionici a basso contenuto idrico, nel secondo i non ionici ad alto contenuto idrico, nel terzo gli ionici a basso contenuto idrico e infine nel quarto si collocano quelli ionici ad alto contenuto idrico. Per differenziare l'idratazione si considerano materiali a basso contenuto idrico quelli con una percentuale di acqua inferiore al 50%, mentre quando il valore supera la metà vengono considerati come materiali a elevato contenuto idrico. La definizione della ionicità deriva dalla percentuale del contenuto ionico presente all'interno del polimero: infatti, quando il valore supera lo 0.2% ,è considerato di tipo ionico.

In base al tipo di monomero addizionato e alla percentuale contenuta all'interno della struttura, l'idratazione finale del polimero può raggiungere anche valori superiori al 70%.

Un esempio di idrogel per lenti a contatto è l'etafilcon A, appartenente ai materiali idrogel del quarto gruppo: presenta una bagnabilità della superficie di 65° secondo la valutazione dell'angolo di avanzamento mediante il sistema di Wilhelmy, il modulo di rigidità ha un valore di 0.24 MPa e la permeabilità all'ossigeno risulta di 28×10^{-11} unità.

4.1.3 Formazione di un tipico idrogel al PHEMA ad oggi

Un monomero di HEMA viene purificato per rimuovere l'inibitore della polimerizzazione il 4-metossifenolo(MEHQ). L'HEMA e l'1% in peso di EGDMA vengono mescolati. In aggiunta, una quantità uguale in peso di acqua è aggiunta e la miscela agitata. Successivamente l'1% in peso di perossido di benzoile è disciolto in una piccola quantità di tetraidrofurano (THF) in un flaconcino di 1.5 ml. Questo passaggio finale richiede una miscelazione molto rapida per prevenire la formazione di un precipitato. Questa miscela è poi versata in stampi fatti di

teflon, che sono collocati in una camera a raggi ultravioletti a 400 W per 25 minuti. Per assicurare che tutto il monomero abbia reagito bisogna che gli stampi siano trasferiti in un forno a 50° C per un periodo di 18 ore. I materiali sono poi rimossi dagli stampi e messi in acqua per 1-2 giorni per garantire il completo rigonfiamento prima del taglio, oltre che per rimuovere eventuali monomeri che non hanno reagito. I campioni di PHEMA sono tagliati nelle dimensioni desiderate, di solito dischi di un quarto di pollice, collocati in un piatto a 48 pozzetti e disidratati a 40° durante la notte.

Le lenti sono di solito costruite tramite tornitura, colata a rotazione o formatura a getto. È da evidenziare come per ciò che concerne l'analisi dell'angolo di contatto, sia con la tecnica di massima forza aderente sia con quella dinamica fotografica, vengano mostrate poche differenze fra la bagnabilità di materiali della lente diversi e nessuna differenza fra materiali dello stesso tipo di lente, ma fabbricati con metodi diversi. Questi risultati sono coerenti con quelli degli studi clinici, che hanno mostrato poca differenza fra le bagnabilità della superficie della lente a contatto in vivo, che può essere dovuta all'apparente naturale bagnabilità della superficie migliorando così le proprietà del film lacrimale pre-lente (²²).

4.1.4 Quali caratteristiche ha e come possono essere migliorate?

Le proprietà meccaniche della superficie di una lente a contatto in PHEMA sono fra le più importanti da tenere in considerazione in quanto, se anche solo la superficie si disidrata, da un lato non è più permesso all'ossigeno di arrivare alla cornea, dall'altro possono cambiare le proprietà meccaniche dunque l'intero comfort; esse sono state analizzate attraverso il microscopio a forza atomica (AFM). Per ciò che riguarda le lenti a contatto in soluzione salina, l'AFM ha mostrato che la presenza di gruppi ionici funzionali sulla superficie diminuisce l'adesione e l'attrito (²³) in funzione dell'umidità; in un altro studio i valori di adesione e viscoelasticità sono stati estratti dalle curve di interazione forza-distanza e sono stati trovati fortemente dipendenti dal contenuto idrico della lente a umidità assegnata. Ad una umidità relativa bassa, 40-50%, il tasso di disidratazione dalla superficie è più veloce di quello di idratazione dalla massa, determinando una regione superficiale rigida che ha proprietà meccaniche simili a quelle misurate in lenti totalmente disidratate. A valori di umidità relative maggiori del 60%, il tasso di disidratazione rapidamente decresce, determinando un alto contenuto d'acqua sulla superficie ed una regione superficiale più morbida. In Figura 4.6 vengono presentate le dipendenze della viscoelasticità della superficie per le lenti completamente idratate e disidratate in funzione dell'umidità. Ciò mostra che le

superfici delle lenti completamente disidratate sono rigide a tutte le umidità misurate mentre le superfici delle lenti completamente idratate sono rigide ad umidità ambiente ma diventano più morbide quando l'umidità aumenta.

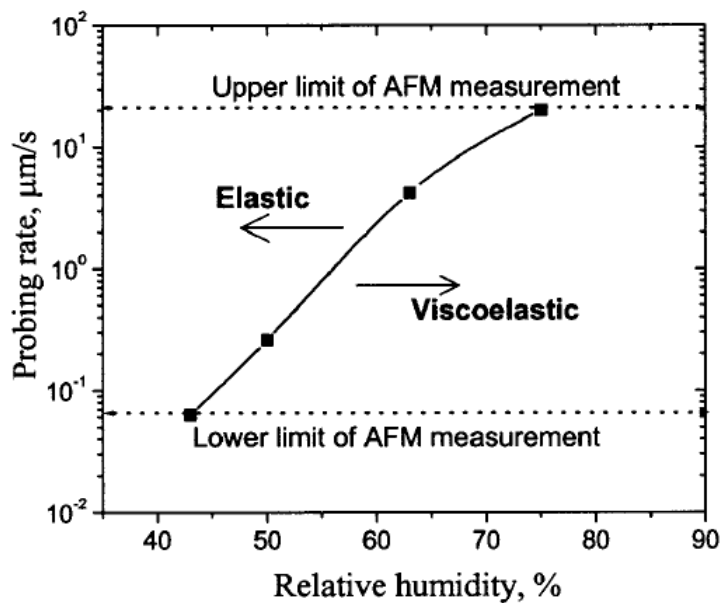


Figura 4.6 Grafico del tasso per rimuovere gli effetti viscosi in funzione dell'umidità. Viene mostrato il tasso minimo che le curve di carico AFM necessitano per essere raccolte come insensibili agli effetti di forze viscosi, in funzione dell'umidità. Il tasso di attuatore minimo è preso come il tasso al quale la pendenza della curva di carico non aumenta più, dove non c'è più deformazione viscosa della superficie della lente.

I risultati dello studio indicano che sebbene la massa della lente i PHEMA sia idratata, la regione di superficie può essere in transizione fra uno stato vetroso disidratato e uno stato gommoso idratato. Dal punto di vista pratico, i risultati indicano che le superfici esposte all'aria delle lenti a contatto in PHEMA, tendono ad essere abbastanza rigide e secche, ed anche più rigide della massa del materiale. Questo incremento di rigidità può influenzare l'interazione fra la lente a contatto e la palpebra, causando problemi nel movimento della lente sull'occhio. In questo studio non si è tenuto conto dell'eventuale assorbimento di proteine⁽²⁴⁾. In molti casi, infatti, l'incrementata porosità provoca un'adsorbimento di proteine maggiore, che può avere o meno effetti negativi sulla prestazione della lente. Per migliorare il comfort, per ciò che concerne le lenti ad uso giornaliero, sono stati recentemente introdotti nel mercato degli agenti idratanti rilasciabili (Focus Dailies con AcquaReleas) o già interni alla lente (1 Day Acuvue Most). In quest'ultimo caso, l'agente idratante interno è il poli(N-vinilpirrolidone, PVP).

Usando simulazioni dinamiche molecolari, sono stati studiati idrogeli con una composizione VP:HEMA = 37:13 per investigare gli effetti del contenuto d'acqua sull'equilibrio delle strutture e sulle proprietà meccaniche. Le analisi hanno dimostrato da una parte che il VP è molto più idrofilico dell'HEMA, dall'altra che il VP rilassa in modo molto più efficiente, specialmente nella sequenza ordinata, cosicché l'idrogelo con tale sequenza mostra gradi di sollecitazione meno elevati se comparati con quelli a sequenza casuale. In questo modo, anche aumentando il contenuto d'acqua il livello di sollecitazione resta lo stesso; dunque il PVP aiuta anche a aumentare la rigidità della lente, oltre che a migliorare il comfort⁽²⁵⁾.

4.1.5 L'acido ialuronico

Un ulteriore materiale che viene ampiamente utilizzato, e non solo per migliorare il comfort, è l'acido ialuronico. L'acido ialuronico (Figura 4.7) è un mucopolisaccaride (dimero di acido glucuronico + N-acetilglucosamina). ha peso molecolare da 500.000 a 4.000.000 Da o più; solitamente viene ricavato dalle creste del gallo o dalla fermentazione con o senza il DNA ricombinante. È anfotero (idrofilico e idrofobico), igroscopico (cioè ha la capacità di assorbire le molecole d'acqua presenti nell'ambiente circostante), è mucoadesivo, mucomimetico, viscoso, non newtoniano, cicatrizzante⁽¹⁶⁾. È presente nel tessuto connettivo, umore acqueo e vitreo e nelle lacrime; è un biopolimero carico negativamente, conosciuto per interagire con molti coloranti cationici formando dei complessi stabili.

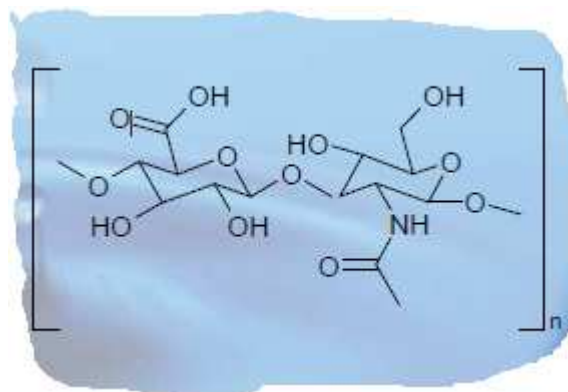


Figura 4.7 Struttura dell'acido ialuronico.

L'acido ialuronico (HA) è stato ampiamente studiato come un materiale oftalmico. È stato dimostrato come esso promuova la guarigione delle ferite corneali epiteliali accelerando la migrazione delle cellule e proteggendo l'epitelio corneale. Alcuni studi hanno rilevato che l'acido ialuronico contenuto nelle lacrime artificiali aiuta anche a migliorare la funzione di

barriera dell'epitelio corneale, suggerendo che l'HA migliora l'integrità delle cellule superficiali della cornea. La proprietà dell'acido ialuronico di trattenere l'acqua fornisce stabilità fluida lacrimale agli occhi secchi e come risultato dunque l'HA viene utilizzato per curare la sindrome del dry-eye, con soluzioni di colliri.

L'HA è stato utilizzato anche nella chirurgia della lente intraoculare come materiale viscoelastico per aumentare la pressione intraoculare e rivestire di poli(metacrilato di metile) le lenti intraoculari in modo da fornire superfici che sono più inerti rispetto alle proteine e all'adesione batterica. Sulla base dell'elevato gonfiore dell'acqua e di precedenti lavori riguardanti le lenti intraoculari, è ragionevole supporre che l'acido ialuronico sia anche adatto come agente umettante e possa rivelarsi prezioso per migliorare le proprietà dei materiali per lenti a contatto. Il PHEMA viene dunque spesso modificato per includere acido ialuronico sia rilasciabile che fisso e di diverso peso molecolare. Bisogna tuttavia sottolineare come i materiali PHEMA altamente idrofilici abbiano il grandissimo limite di non essere in grado di caricare dapprima sostanze (come appunto l'HA o il timololo⁽²⁶⁾) al loro interno e poi controllarne il rilascio in ambiente oculare. In questo senso sono stati fatti passi avanti da una parte copolimerizzando l'HEMA con il metacrilato derivativo di B-ciclodestrina (BCD) ottenendo proprietà accettabili⁽²⁷⁾, dall'altro attraverso nuovi materiali si è arrivati al rilascio di acido ialuronico a una velocità controllata approssimativamente di 6 microgrammi/h per 24 ore nel caso di una lente usa e getta in nelfilcon A contenente materiali biomimetici⁽²⁸⁾; dall'altro ancora cercando a quali materiali sono più affini certi farmaci: per esempio si è capito che le molecole di timololo diffondono più facilmente dalle reti idrofiliche che presentano poca affinità per il farmaco, cioè MMA-DMAA e SiMA-DMAA.

Il contenuto ed il rilascio in soluzione dell'HA si possono determinare grazie ai metodi Stain All ed Alcian Blue⁽²⁹⁾.

L'HA reticolato passate 4 ore dal suo innesto sulla superficie della lente, pur essendo presente solo in quantità molto ridotte, risulta con gli angoli di contatto dell'acqua costantemente più piccole, indicando così che l'HA è presente a livello di interfaccia e non viene rilasciato nel corso del tempo. La presenza di HA nel PHEMA dopo tale tempo è stata ulteriormente confermata da un aumento della temperatura di transizione vetrosa misurata dalla calorimetria differenziale a scansione (DSC), e da piccoli aumenti di rigidità, come misurato dal test Instron. Questa procedura reticolata sembrava non avere nessun effetto sulla trasparenza ottica utilizzando HA di 35 kDa, mentre lievi diminuzioni della trasparenza ottica a lunghezze d'onda superiori sono state notate per HA da 169 kDa, come misurato mediante spettrofotometria UV. Più importanti sono i risultati sull'adsorbimento di proteine, i quali

indicano che lo stesso è stato notevolmente ridotto dalla presenza di piccole quantità di HA reticolato (³⁰).

4.1.6 Statistiche sull'utilizzo degli idrogeli convenzionali nelle lenti a contatto

Nonostante l'avanzamento degli idrogeli al silicone, le lenti fabbricate con idrogeli convenzionali rappresentano ancora una porzione importante di tutto il mercato delle lenti a contatto. I dati raccolti dagli studi inglesi annuali sull'uso delle lenti negli ultimi 13 anni e mostrati in Figura 4.7, indicano che il 64% delle lenti idrogel prescritte in questo periodo erano a basso o medio contenuto idrico (minore uguale al 60%).

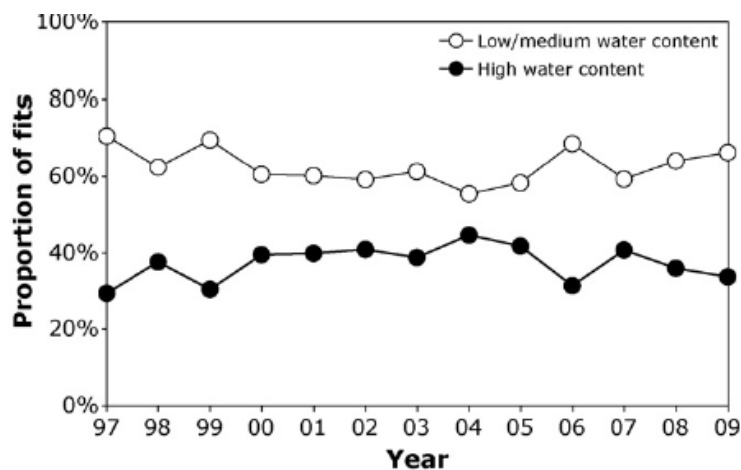


Figura 4.7 Ripartizione dei materiali delle lenti in idrogeli convenzionali nel periodo 97-2009. Lungo tutto il periodo analizzato si nota come vengono utilizzate sempre maggiormente le lenti a contatto a basso/medio contenuto idrico rispetto a quelle ad alto contenuto d'acqua.

Mentre in passato i medici avrebbero scelto il contenuto d'acqua di una lente idrogel per soddisfare determinati bisogni clinici, la scelta oggi appare influenzata solo dalla disponibilità commerciale. Ad esempio, il fatto che la maggior parte lenti toriche siano attualmente disponibili con materiali a basso/medio contenuto di acqua - presumibilmente per maggiore facilità di produzione - è probabilmente il principale motore che disciplina la predominanza di queste lenti nel mercato. Considerazioni analoghe possono essere fatte per ciò che concerne la scelta del contenuto d'acqua della lente idrogel, come funzione della frequenza di sostituzione della lente. Il grande utilizzo di materiali ad alto contenuto d'acqua per le lenti a sostituzione giornaliera, riflette probabilmente la posizione dominante sul mercato della industria Focus Dailies di lenti usa e getta, che sono le uniche giornaliere ad alto contenuto d'acqua disponibili.

Forse l'unica eccezione alla disponibilità del prodotto sulla scelta del contenuto di acqua della lente idrogel è evidente nei dati relativi alle lenti a contatto ad uso continuativo. In questo caso si tende ad utilizzare le lenti in idrogel di silicone per sfruttarne l'alto coefficiente di permeabilità all'ossigeno. Le lenti a idrogel possono essere prescritte per questa categoria, se può essere raggiunta una trasmissibilità all'ossigeno sufficientemente elevata.

Secondo le indagini inoltre la percentuale delle lenti prescritte, a basso contenuto idrico sostituzione giornaliera, frequente (1, 2 o 4 settimane) o non frequente (più di 4 settimane), formate da materiali a basso/medio contenuto idrico è rispettivamente del 47.9%, 71.7% e 71.9% (vedi Figura 4.7). Questi materiali sono prescritti per l'uso giornaliero o esteso per il 62.9% e il 44.6% dei portatori di lenti analizzati.

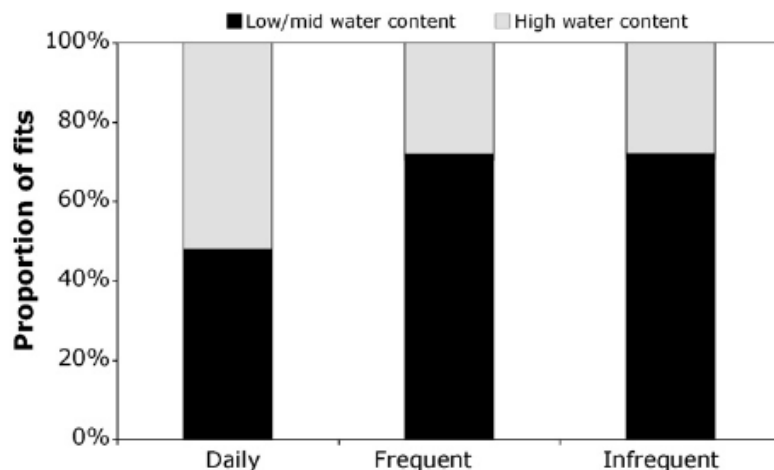


Figura 4.7 Proporzioni di utilizzo delle lenti a contatto in idrogeli convenzionali a basso/medio ed alto contenuto d'acqua, in funzione della frequenza di sostituzione della lente.

Brennan e Carney, considerato il 'compromesso' tra l'obiettivo del contenuto d'acqua, lo spessore, l'ossigeno, le prestazioni meccaniche e la stabilità, hanno trovato un contenuto d'acqua ottimale del 65% della lente idrogel convenzionale avente -3,00 D⁽³¹⁾.

4.2 Elastomeri al silicone

Il secondo tipo di materiale per le lenti a contatto morbide è quello prodotto dall'elastomero al silicone. La caratteristica peculiare di questa nuova soluzione si trova nel silicone principalmente data l'elevata solubilità dell'ossigeno al suo interno. Infatti i ricercatori si accorsero immediatamente dei vantaggi riportati dall'uso degli elastomeri al silicone: l'edema dalla carenza di ossigeno provocato dalle lenti idrogel durante l'uso notturno o nell'uso giornaliero era sensibilmente ridotto; tale risultato ha fatto pensare che gli elastomeri di

silicone fossero la soluzione di tutti i problemi. Invece venivano introdotte nuove problematiche: a differenza degli idrogeli, la forma dei bordi risultava più difficile da realizzare a svantaggio del comfort; la bagnabilità di superficie è sempre un elemento critico, e la conseguente formazione dei depositi lipidici la riduce ulteriormente. Infine, l'assenza di contenuto idrico facilita notevolmente l'aderenza della lente al segmento anteriore, provocando l'insorgenza di diverse complicanze, fra queste l'ulcera corneale ⁽³²⁾. Il più importante elastomero al silicone è il PMDS.

4.2.1 Il PMDS

Il PMDS, il polidimetilsilossano, fu per la prima volta studiato negli anni 50, come potenziale materiale per le lenti a contatto ad uso esteso ⁽¹⁾. Esso appartiene al gruppo dei silossani.

La chimica organosiliconica venne introdotta nella metà del 20^{mo} secolo. Inizialmente questo gruppo di nuovi materiali fu chiamato silicochetoni o siliconi, ma poiché essi non contenevano un legame doppio Si=O, questa definizione non appropriata è stata sostituita con il nome di silossani o polysilossani.

La struttura del PMDS consiste in un gruppo silossano inorganico e gruppi laterali metilici. L'unità monomerica (la più semplice struttura ripetitiva) è mostrata in Figura 4.8 e può essere scritta come $[-Si(CH_3)_2^-]$.

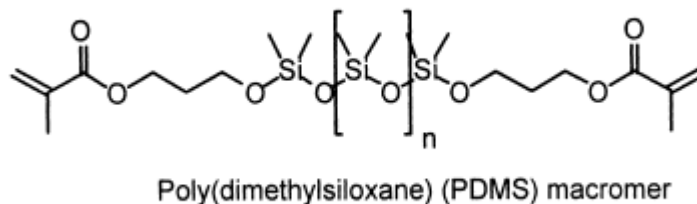


Figura 4.8. Struttura del polidimetilsilossano.

Il PMDS è un elastomero con una buona stabilità termica, bassa tensione superficiale e buona trasparenza (inferiore ai 280 nm). L'indice di rifrazione è 1.430. La sua temperatura di transizione vetrosa è -125°C. La conduttività termica è 0.18 W/mK. Sebbene durevole ad alte temperature, il polimero si degrada completamente ed anche abbastanza velocemente a temperatura ambiente, così che non presenta alcun problema significativo per l'ambiente dove si trova .

Il PMDS è studiato anche per la sua inerzia, stabilità, flessibilità e non fluorescenza, oltre che per proprietà più importanti dal punto di vista delle lenti a contatto: la permeabilità e le caratteristiche della superficie; è inoltre dotato di una buona elasticità data dal fatto che il PMDS ha una struttura molto avvolta. L'elasticità dipende dalla capacità delle regioni adiacenti del polimero di scivolare l'una sull'altra. L'elasticità è influenzata direttamente dalla quantità di legami incrociati: più il PDMS è dotato di questi legami, meno è elastico.

Per ciò che riguarda la permeabilità, nei silossani è molto superiore a quella della maggioranza degli altri materiali elastomeri. La permeabilità del PMDS con l'ossigeno è 6 cm(STP) cm/(cm s cm Hg). Con temperature più alte, la diffusione è più veloce, la solubilità minore, e dunque la permeabilità decresce.

Vi sono infine le proprietà della superficie: l'angolo di contatto, la rugosità e l'adsorbimento. L'angolo di contatto (idrofobicità) della struttura è una proprietà fondamentale collegata ai legami della struttura; il trattamento superficiale al plasma ad ossigeno può essere utilizzato per far decrescere l'angolo di contatto, comunque tale idrofilicità è instabile nell'aria e scompare nel tempo (circa 30 minuti).

La rugosità di superficie dipende direttamente dalla formazione dello stampo del PMDS. Un aumento di rugosità significa un aumento di area superficiale utile per l'assorbimento, e la cattura di bolle d'aria nel sistema.

Infine per quanto concerne l'assorbimento di sostanze, il PMDS non trattato è fortemente idrofobico, interagisce molto con i campioni polari attraverso legami ad idrogeno tra i gruppi silossani del PMDS e l'idrogeno; ha la tendenza ad adsorbire proteine provocando discomfort nel paziente e danno alla lente; perciò i ricercatori hanno provato a modificare la superficie con trattamenti come ad esempio l'esposizione a sorgenti energetiche (il plasma di ossigeno o la luce ultravioletta), multistrati polielettrolita, modifiche covalenti (come la senilizzazione), deposizione chimica in fase vapore, doppio strato di fosfolipidi e proteine⁽³³⁾. Alcuni studi si sono rivolti anche verso la ricerca di sostanze che provocassero il rigetto delle proteine: in questo senso, sono stati preparati degli elastomeri al silicone con incorporata, durante la formazione della gomma, una piccola quantità di un derivato monofunzionale dell'ossido di polietilene (PEO). Si è notata infatti la migrazione delle molecole di PEO all'interfaccia, causando una diminuzione di adsorbimento di alcune proteine molto maggiore (fino al 90%) rispetto a quello del silicone normale⁽³⁴⁾.

Sebbene questo materiale abbia eccellenti proprietà ottiche, resistenza alla lacerazione ed alta permeabilità all'ossigeno, la bassa energia di superficie del PMDS provoca una bassa bagnabilità lacrimale, una tendenza ad accumulare lipidi e proteine, e adesione della lente a

contatto alla cornea. I tentativi iniziali erano stati fatti per aumentare la bagnabilità della superficie, utilizzando un trattamento al plasma; comunque queste superfici modificate tendevano ad essere instabili ed inoltre non offrivano un vantaggio a lungo termine.

Molte compagnie, recentemente, hanno provato ad aumentare la bagnabilità della superficie della lente, innestando polimeri idrofilici, come i glicoli di polietilene.

Un altro approccio per lo sviluppo di lenti ad uso continuo è stata la nascita degli idrogeli al silicone nei quali l'alta permeabilità all'ossigeno del PMDS è combinata con un'eccellente tolleranza del portatore da una parte e dall'altra con una buonissima biocompatibilità e bagnabilità degli idrogeli convenzionali .

4.3 Gli idrogeli al silicone

Lo sviluppo dei polimeri in silicone idrogel (SiH), inizialmente era stato studiato per affrontare le necessità metaboliche richieste dall'uso continuo. Incorporando infatti elementi strutturali di gomme silconiche negli idrogeli, si produce un evidente arricchimento delle proprietà di trasmissione dell'ossigeno senza aumentare il contenuto d'acqua⁽³⁵⁾. In Figura 4.9 viene illustrata la relazione fra contenuto d'acqua e la permeabilità all'ossigeno per gli idrogeli convenzionali e quelli al silicone; si nota chiaramente il vantaggio che si ha con gli idrogeli al silicone. Con gli idrogeli convenzionali la permeabilità all'ossigeno aumenta solo se viene incrementato il contenuto d'acqua della lente, con una struttura più porosa che facilita la diffusione di ossigeno sulla lente. Con gli idrogeli al silicone, invece, per incrementare il contenuto d'acqua bisognerebbe aumentare la proporzione di monomero di idrogelo convenzionale rispetto al monomero di silicone, provocando una riduzione della permeabilità all'ossigeno del materiale.

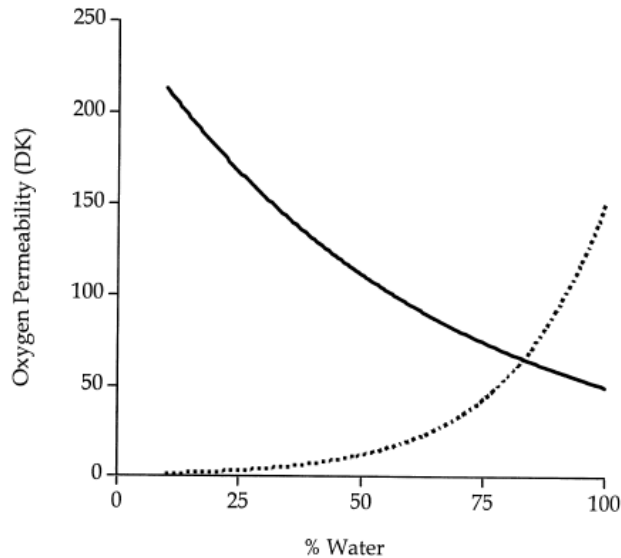


Figura 4.9 Relazione fra permeabilità all'ossigeno e contenuto d'acqua per le lenti idrogel convenzionali (linea tratteggiata) e quelle al silicone (linea continua).

Tuttavia è necessario mantenere una certa idratazione: essa viene “ostacolata” dall'idrofobicità della componente siliconica, che tende a concentrarsi sulla superficie della lente; le superfici delle lenti caratterizzate da bassa energia sono difficili da bagnare e hanno la tendenza ad accumulare lipidi; approcci alla risoluzione di questo problema sono stati l'uso di stampi ad alta energia di superficie nel processo di fabbricazione e l'uso di tecniche di modifica delle superfici.

L'idratazione, con la permeabilità ionica e dell'acqua sono infatti molto importanti in quanto hanno diverse finalità: quella di determinare l'adeguato movimento della lente sull'occhio, consentire il passaggio di sostanze indispensabili per il metabolismo corneale (glicogeno, elettroliti, fattori di crescita, ecc.), allontanare scarti del metabolismo cellulare potenzialmente tossici (anidride carbonica e cellule morte) e veicolare mediante il passaggio del film sotto la lente la libera circolazione di sostanze proteiche ed enzimatiche. Inoltre, mediante l'apporto del contenuto idrico, diventa possibile determinare le caratteristiche finali del modulo di elasticità del polimero. Il modulo di elasticità esprime la resistenza alla deformazione, in particolare il modulo viene stabilito dalla forza necessaria per produrre la deformazione del materiale in una sezione resistente di area definita. Il modulo di Young descrive le proprietà meccaniche del materiale e maggiore diventa il suo valore più alta diviene la resistenza alla deformazione: tale fattore, assieme allo spessore e alla geometria della lente a contatto, genera la rigidità finale del sistema correttivo.

I polimeri costruiti in silicone idrogel vengono caratterizzati da un modulo di elasticità superiore rispetto alle lenti idrogel e la differenza è dovuta alla presenza del silicone. Spetta

quindi al costruttore, mediante la combinazione tra la percentuale di silicone presente, la quantità di acqua contenuta e la flessibilità della catena molecolare che costituisce il polimero, definire il modulo di elasticità.

La grande variabilità dei risultati raggiungibili mediante queste combinazioni determina la sostanziale differenza che si può trovare all'interno della "famiglia" dei silicone idrogel. Per questa ragione quando vengono applicate le lenti a contatto morbide caratterizzate da un modulo di elasticità superiore rispetto alle lenti morbide di tipo idrogel, deve essere tenuta in considerazione la relazione della lente con il segmento anteriore e valutato l'eventuale sollevamento del bordo dalla superficie oculare. Nel caso in cui questa situazione venga trascurata, è possibile l'insorgenza di modifiche a carico di alcune strutture oculari dovute all'interazione con la lente.

Il concetto dei materiali in silicone idrogel risale alla fine degli anni '70, la scoperta è attribuita a Kyoichi Tanakae che assieme alla Toyo Contact Lens Company iniziarono a studiare le caratteristiche di un nuovo polimero. Le lenti indicate con il nome di Night & Day e PureVision furono costruite con i primi materiali in silicone idrogel, e realizzate per l'uso continuo. Contemporaneamente la disponibilità di un elevato coefficiente di permeabilità è importante anche per l'uso giornaliero; la possibilità di offrire un margine di sicurezza maggiore a tutti i portatori individua la necessità di sviluppare soluzioni non solo relative all'uso continuo. Successivamente CIBA Vision realizzò una lente a contatto in silicone idrogel: O2 Optix basata sulla tecnologia della Night & Day.

I vantaggi estremamente interessanti ottenuti dalla maggiore esperienza clinica motivano le aziende costruttrici a realizzare ulteriori soluzioni: la prima lente a contatto in idrogel al silicone per uso giornaliero è l'ACUVUE ADVANCE with HYDRACLEAR (galyfilcon A); comparata con una lente in idrogel convenzionale (SoftLens 66,alphafilcon A), essa non solo presenta una maggiore bagnabilità, un film lacrimale più stabile ed uno strato acquoso più spesso, ma anche una maggior comfort, sia appena indossata che durante la giornata⁽³⁶⁾; se confrontata con l'etafilcon A da un lato non si denota alcun cambiamento significativo relativo all'indice di rifrazione, dall'altro vi è anche una maggior equilibrio iniziale del contenuto d'acqua⁽³⁷⁾. Tuttavia, a causa dell'assenza del trattamento della superficie, le lenti in questo materiale, a differenza di quelle trattate come il lotrafilcon B, mostrano un incremento molto accentuato dei parametri di rugosità della superficie dopo essere state indossate⁽³⁸⁾.

Più recentemente, Vistakon ha ottenuto una seconda generazione di silicone idrogel per l'uso giornaliero chiamata Acuvue Oasys, basata sempre sulla tecnologia Advance, ma con un miglioramento del 30% rispetto alla bagnabilità del galyfilcon.

Nel 2005 con la pubblicazione dei risultati ottenuti dallo studio internazionale (condotto in Australia, Belgio, Canada, Germania, Grecia, Italia, Giappone, Olanda, Norvegia, Nuova Zelanda, Svezia, Singapore, Regno Unito e Stati Uniti) delle prescrizioni conseguite nel 2004 (per un totale di 17280 prescrizioni raccolte), è stato possibile individuare un comportamento molto variabile nell'ambito dei SiH. Infatti la scelta che viene adottata dai professionisti varia a seconda del paese per valori compresi tra l'8% e l'83%, tuttavia gli autori ritengono che le lenti in idrogel di silicone impiegate nella modalità DW possono rappresentare un segmento di sicura crescita.

Nel corso degli ultimi anni i polimeri in idrogel di silicone che vengono introdotti sono specificatamente sviluppati per l'uso giornaliero e occasionalmente per quello notturno. Le differenti caratteristiche (gaspermeabilità, modulo di elasticità, ecc.) dei polimeri dipendono sicuramente dalle diverse modalità costruttive oltre che dalle proprietà chimiche del materiale; tuttavia la necessità di ottenere una soluzione approvata anche per l'uso continuo (CW) spinge il costruttore ad enfatizzare alcune proprietà trascurandone altre.

La collocazione dei SiH nella classificazione della FDA (la stessa degli idrogeli convenzionali) individua la maggiore distribuzione dei polimeri nel primo gruppo: asmofilcon A (Premio), comfilcon A (Biofinity); enfilcon A (Avaira), galifilcon A (Acuvue Advance), lotrafilcon A (Air Optix Night & Day), lotrafilcon B (Air Optix e Air Optix Aqua), senofilcon A (Acuvue Oasys), sifilcon A (Air Optix Custom) e infine nel terzo gruppo è inserito il Balafilcon A (Purevision). In Tabella 4.2 i principali polimeri in silicone idrogel in commercio e relative caratteristiche.

Polimeri in Silicone Idrogel						
Nome commerciale	Focus Night & Day	Air Optix	PureVision	Acuvue Oasys	Acuvue Advance	Biofinity
Costruttore	CIBA Vision	CIBA Vision	Bausch & Lomb	Vistakon	Vistakon	CooperVision
USANC	Lotrafilcon A	Lotrafilcon B	Balafilcon A	Senofilcon A	Galyfilcon A	Comfilcon A
Permeabilità all'ossigeno Dk x 10 ⁻¹¹	140	110	99	103	60	128
Contenuto idrico (%)	24	33	36	38	47	48
Modulo rigida (MPa)	1.40	1.20	1.10	0.60	0.40	0.80
Angolo di avanzamento (°)	80	78	95	68	65	----
Trattamento di superficie	Trattamento al plasma (plasma coating)	Trattamento al plasma (plasma coating)	Trattamento al plasma (glassy islands)	Agente idratante interno (PVP)	Agente idratante interno (PVP)	Nessun trattamento superficiale

Tabella 4.2 Lenti a contatto in idrogel di silicone in commercio e relative caratteristiche.

Recentemente vengono introdotti (non inclusi nella precedente tabella) altri prodotti in idrogel di silicone: Avaira (CooperVision) con un contenuto idrico del 46%, DK di 100×10^{-11} unità e un modulo di elasticità pari a 0.56 MPa; Premio (Menicon) con un contenuto idrico del 40%, DK di 129×10^{-11} unità e un modulo di elasticità pari a 0.90 MPa; Air Optix Custom (Ciba Vision) con un contenuto idrico del 32%, DK di 82×10^{-11} unità e un modulo di elasticità pari a 1.1 MPa; TruEye (Vistakon) con un contenuto idrico del 46%, DK di 100×10^{-11} unità e un modulo di elasticità pari a 0.66 MPa.

Anche le lenti a contatto in idrogel di silicone, come quelle convenzionali, possono essere utilizzate ad uso continuo per il rilascio di farmaci oftalmici, per un periodo di tempo che può variare da alcune settimane a qualche mese. Alcune fra le sostanze che possono essere rilasciate e di cui sono state studiate le influenze sulla lente sono il timololo, il desametasone ed il desametasone 21-acetato⁽³⁹⁾.

Conclusioni

Il mercato delle lenti a contatto è sicuramente un settore in evoluzione; il loro utilizzo sta crescendo sia in tutta Europa che in Italia (Figura 5.1)⁽¹⁾.

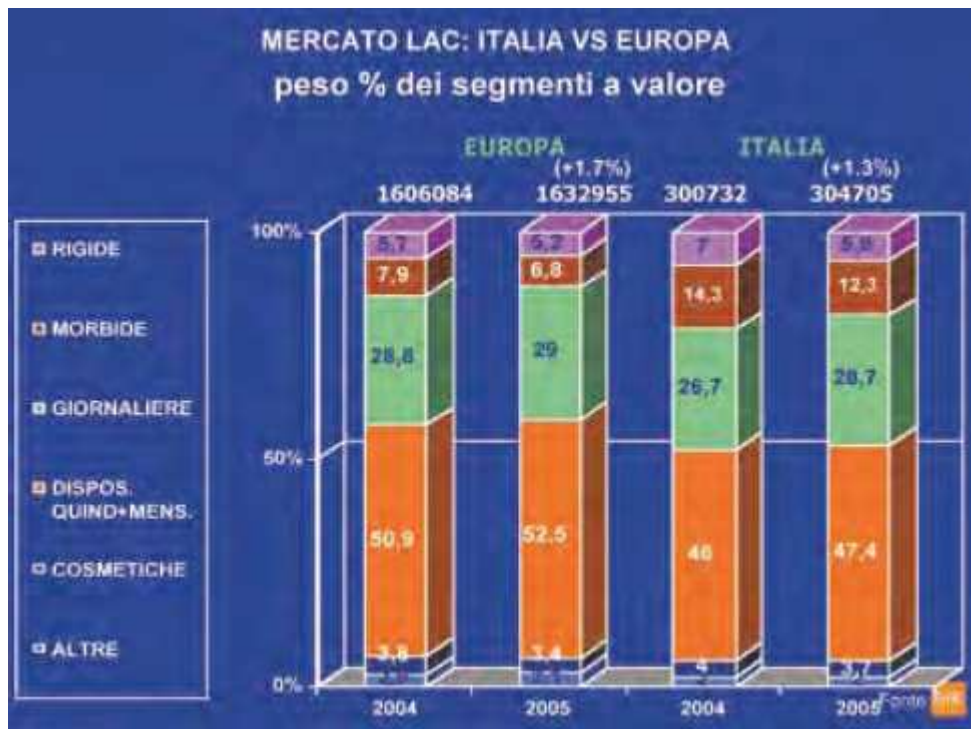


Figura 5.1 Dati sull'evoluzione del mercato delle lenti a contatto nel 2004-2005. Sta crescendo il mercato sia delle lenti giornaliere che quindicinali-mensili, invece decresce quello delle lenti rigide.

Le lenti a contatto nella maggior parte dei casi vengono utilizzate per correggere leggere ametropie, la miopia, l'ipermetropia e l'astigmatismo, ma recentemente sono state sviluppate lenti che permettono il rilascio graduale di sostanze, come l'acido ialuronico, per prevenire o curare la sindrome del dry-eye o di farmaci come il timololo; questa tipologia di lenti è ancora in fase di studio poiché risulta alquanto difficile rilasciare la sostanza ad una velocità controllata.

Poiché la lente viene inserita sulla cornea, il requisito fondamentale è la biocompatibilità oftalmica. La lente deve mantenere un film lacrimale stabile, avere un'idratazione accettabile ed essere permeabile agli ioni, ma soprattutto permettere il passaggio dell'ossigeno alla cornea.

Attualmente sul mercato sono disponibili essenzialmente 2 tipi di lenti a contatto, quelle rigide/semirigide e quelle morbide, che si differenziano in base alla durata: giornaliere o usa e getta, settimanali, mensili e ad uso continuo.

Le lenti rigide/semirigide si suddividono in 2 campi: quelle impermeabili all'ossigeno e

quelle permeabili. Per le prime l'unico materiale utilizzato era il polimetilmetacrilato; tuttavia a causa di modifiche a livello di curvatura corneale, esse sono state sostituite da quelle gas permeabili. In questo settore si è passati nell'arco degli anni da polimeri in silicone-acrilato, che tutt'ora sono disponibili per l'uso giornaliero, a polimeri in fluoro-silicone acrilato, ai fluoro polimeri. Essi hanno buona permeabilità, stabilità, bagnabilità e resistenza ai depositi proteici; tuttavia nonostante le lenti in questi materiali, come il Forum 210, non producano alcun significativo cambiamento a livello corneale, se vengono manipolate o conservate in modo non appropriato o a temperature troppo basse, possono andare incontro a facile deterioramento o danneggiamento, diminuendo così il comfort per il portatore.

Studi molto recenti hanno evidenziato un forte declino dell'utilizzo delle lenti a contatto rigide nel corso degli ultimi anni, a netto favore di quelle morbide idrogel; ciò sembra causato dal fatto che sebbene più durature, le lenti RGP sono molto meno tollerate dal paziente ed hanno un tempo di adattamento più lungo. È già possibile prevedere che esse vengano utilizzate solo per l'ortocheratologia e per campi specifici; per la correzione delle normali ametropie, si può ipotizzare che saranno completamente sostituite da quelle morbide idrogel verso le quali le industrie concentrano i loro sforzi. Riguardo queste lenti, gli ultimi studi sono rivolti allo sviluppo delle lenti in silicone idrogel, non solo per l'uso continuo, ma anche per quello giornaliero.

Uno dei problemi più gravi legati all'uso eccessivo delle lenti fabbricate con idrogeli era l'iperemia limbare, visibile mediante una dilatazione dei vasi presenti nel limbus; il fattore che influenza maggiormente il rossore limbare è relativo alla quantità di ossigeno che dalla lente è trasmesso alla cornea. Lavori recenti hanno dimostrato come mediante applicazioni di lenti in silicone idrogel a uso giornaliero sia possibile mantenere a livelli molto bassi l'iperemia limbare, mentre nei portatori di lenti a contatto in idrogel convenzionali la diminuzione dell'arrossamento è significativa solo dopo l'adattamento di lenti con elevato Dk. Dumbleton nel 2004 osservò un gruppo di portatori di lenti idrogel a basso Dk, che dopo l'applicazione di lenti in silicone idrogel hanno ridotto sensibilmente l'iperemia limbare (Figura 5.2). Ciò che stupisce è che la riduzione dell'arrossamento avviene molto rapidamente ⁽²⁾. Inoltre è stato dimostrato che con queste lenti l'ispessimento corneale durante l'uso notturno, come complicanza dell'anossia, si riduce sensibilmente arrivando al 5%, in alcuni casi anche al 2%, a differenza del 15-7% degli idrogeli convenzionali. Le lenti in silicone idrogel, infine, non solo migliorano il problema della vascolarizzazione corneale, che negli anni passati portava ad una riduzione delle ore d'utilizzo o alla scelta di lenti RGP, ma anche migliora la situazione dei pazienti affetti da sindrome dry-eye ⁽³⁾.

Nonostante le lenti in silicone idrogel siano state introdotte da poco tempo (la loro prescrizione da parte dei professionisti per l'uso giornaliero varia a seconda del paese fra l'8 e l'83%), si ritiene possano rappresentare un segmento in continua crescita e divenire in breve tempo protagoniste del mercato.

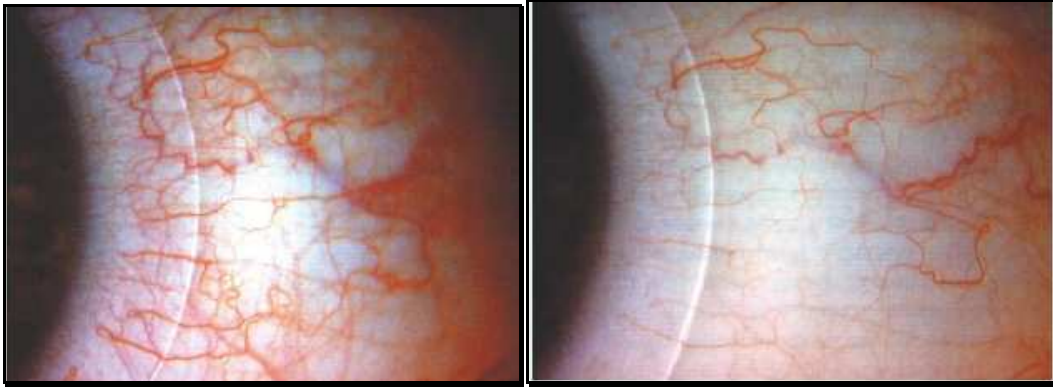


Figura 5.2 Iperemia bulbare e limbare in un portatore di lenti idrogel a basso Dk e relativa diminuzione nello stesso portatore dopo l'applicazione di lenti in silicone idrogel

Bibliografia

- (1) Lloyd WA, Faragher RGA, Denyer SP. Ocular biomaterials and implants. *Biomaterials* 2001; 22: 769-785
- (2) www.oftamologiuniversitari.it
- (3) Vassanelli S. Gli organi di senso. Dispense delle lezioni 2008, 13-14.
- (4) www.vedo.net
- (5) www.miodesopsie.it
- (6) Campbell NI, Mitchell LG, Reece JB. Immagini della biologia, Zanichelli, Volume C:205-206
- (7) www.lentiacontatto.it
- (8) www.wikipedia.it
- (9) www.lentiacontatto.info
- (10) www.walter.it
- (11) Nicolson PC, Vogt J. Soft contact lens polymers: an evolution. *Biomaterials* 2001; 22:3273-3283
- (12) www.eyesweb.com
- (13) www.cheratono.altervista.org
- (14) www.01visus.altervista.org
- (15) Sala F. Materiali per le lenti a contatto morbide in silicone idrogel. *Professional Optometry* 2009; 106-118
- (16) www.medeacom.it
- (17) www.bioteconologie.univaq.it
- (18) Yebra-Pintimel E, Giràldez MJ, Arias FL, Gonzalez J, Gonzalez JM, Parafita MA, Febrero M. Rigid gas permeable contact lens and corneal topography. *Ophthal Physiol Opt* 2001; 21, 3:236-242
- (19) Madesani A, Fossetti A, Sala F. Lenti RGP e nuove prospettive d'utilizzo. *Professional Optometry* 2002; Dossier: 11-22
- (20) Jackson AJ, Wolsley CJ. Rigid gas permeable contact lenses: Out in the cold. *Contact lenses and Anterior Eye* 2009; 32:204-206
- (21) Morgan PB, Efron N. The evolution of rigid contact lens prescribing. *Contact lens and Anterior Eye* 2008; 31:213-214
- (22) Maldonado-Codina, Efron N. Dynamic wettability of pHEMA- based hydrogel contact lenses. *Ophthal Physiol Opt* 2006; 26,4: 408-418

- (23) Han Kim S, Opdahl, Marmo C, Somorjai GA. AFM and SFG studies of PHEMA-based hydrogel contact lens surfaces in saline solution: adhesion, friction, and the presence of non-crosslinked polymer chains at the surface. *Biomaterials* 2002; 23:1657-1666
- (24) Opdahl A, Kim SH, Koffas TS, Marmo C, Somorjai GA. Surface mechanical properties of pHEMA contact lenses: viscoelastic and adhesive property changes on exposure to controlled humidity. *Wiley Periodicals* 2003; 350-356
- (25) Lee SG, Brunello GF, Jang SS, Bucknall D. Molecular dynamics simulation study of P(VP-co-HEMA) hydrogels: effect of water content on equilibrium structures and mechanical properties. *Biomaterials* 2009; 30:6130-6141
- (26) Hiratani H, Alvarez Lorenzo C. The nature of backbone monomers determines the performance of imprinted soft contact lenses as timolol drug delivery systems. *Biomaterials* 2004; 25: 1105-1113
- (27) Rosa dos Santos JF, Couceiro R, Concheiro A, Torres- Labandeira, Alvarez-Lorenzo C. Poly(hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylated-B-cyclodextrin) hydrogels: synthesis, citocompatibility, mechanical properties and drug/loading release properties. *Acta Biomaterialia* 2008; 4:745-755
- (28) Ali M, Byrne ME. Controlled release of High Molecular Weight Hyaluronic Acid from Molecular Imprinted Hydrogel Contact lenses. *Pharmaceutical research* 2009; 26,3: 714-725
- (29) Fagnola M, Pagani MP, Maffioletti S, Tavazzi S. Hyaluronic acid in hydrophilic contact lenses: Spectroscopic investigation of the content and release in solution. *Contact lens and Anterior Eye* 2009.32:108-112
- (30) Van Beek M, Jones L, Sheardown. Hyaluronic acid containing hydrogels for the reduction of protein adsorption. *Biomaterials* 2008; 28:780-789
- (31) Efron N, Morgan P. Factors influencing the prescribing of hydrogel contact lenses. *Contact lens and Anterior Eye* 2009. Article in press.
- (32) Sala F. Lenti Silicone Idrogel: Nuove opportunità applicative. *Professional Optometry* 2008; 22-33
- (33) Johana Kuncová-Kallio, Pasi J. Kallio. PMDS and its suitability for analytical microfluidic devices. *EMBS Annual International Conference* 2006; 2486-2489
- (34) Chen H, Brook MA, Sheardown H. Silicone elastomers for reduced protein adsorption. *Biomaterials* 2004; 25: 2273-2285
- (35) Baush and Lomb, Ciba Vision. Silicone hydrogels- What are they and how should they be used in everyday practice?. *Optician* 1999; 218:31-36

- (36) Guillon M, Maissa C. Use of silicone hydrogel for daily wear. *Contact lens and Anterior Eye* 2007; 30: 5-10
- (37) Lira M, Santos L, Azeredo J, Yebra-Pimentel, Real Oliverira MECD. The effect of lens wear refractive index of conventional hydrogel and silicone-hydrogel contact lenses: a comparative study. *Contact lens and anterior Eye* 2008.31:89-94
- (38) Lira M, Santos L, Azeredo, Yebra- Pimentel, Real Oliverira MECD. Comparative study of Silicone hydrogel contact lenses surfaces before and after wear using atomic force microscopy. *Journal of Biomedical Materials. Part B*: 361-367
- (39) Kim J, Conway A, Chauhan A. Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials* 2008. 29: 2259-2269
- (40) Ramamoorthy, BSOptom, MS, Sinnott L, PhD, Nichols JJ. Treatment, material, care, and patient-factors in contact lens-related Dry Eye. *Optom Vis Sci* 2008; 85(8): 765-772

Ringraziamenti

A conclusione di questo lavoro di tesi, non possono certo mancare i ringraziamenti verso quelle persone che in questo importante periodo della mia vita mi sono state vicine, e senza le quali probabilmente non sarei quella che sono oggi.

GRAZIE ai miei genitori, Donata e Mauro, per tutto il sostegno che mi hanno sempre dato, per avermi sempre spronato ad andare avanti, anche quando mi pareva di non farcela, vorrei che questo traguardo raggiunto, fosse per quanto possibile, un premio anche per loro e per i sacrifici che hanno fatto per me.

GRAZIE a mio fratello, Alberto, perché nonostante a volte ci siano litigi, è sempre il primo a preoccuparsi per me, se qualcosa non va; lo ringrazio perché so che per me lui ci sarà sempre e comunque, e viceversa.

GRAZIE alle mie due migliori amiche Moira e Gessica, perché nonostante le nostre vite a volte parevano prendere strade diverse mi sono sempre e comunque state accanto; grazie per tutto quello che mi hanno dato in questi anni, un sorriso, un consiglio, un abbraccio; grazie per essere come sono, ormai una parte fondamentale della mia vita.

GRAZIE a tutti i miei amici, Jessica, Barbara, Carlo, Francesco, Marco, Francesca, Alessandro, Matteo, Francesca, Leonardo e Mbuyi perché fanno sì, che le giornate passate assieme non siano mai uguali, perché con loro anche le cose più banali assumono un sapore speciale.

GRAZIE ai miei amici Giulia, Matteo, e Nicola per tutte le giornate passate insieme al DEI, fra aule studio e pause caffè, per aver reso la mia esperienza universitaria sicuramente più divertente e degna di essere ricordata.

GRAZIE a tutte le persone che ho avuto la fortuna di conoscere quest'anno, Fra, Silvia, Eli, Potina, Francy, Lori, Fla, Ale, Marti ed Ary per avermi fatto comprendere come può esistere l'amicizia nonostante la lontananza, e per tutti i momenti di gioia e serenità che con loro ho condiviso. Un ringraziamento particolare va ad Alessio, per dimostrarsi ogni giorno mio amico, per tutti i consigli e le chiacchierate assieme.

Ultimo, ma non per importanza, GRAZIE al mio relatore, il prof Andrea Bagno, per l'aiuto che mi ha fornito quotidianamente durante tutto il periodo di tesi, per la comprensione e soprattutto per la disponibilità dimostrata nel chiarire ogni mio dubbio.

Febbraio 2010

Sofia