

INDICE

Abstract.....	1
Introduzione.....	3
Capitolo 1. I materiali biorassorbibili.....	5
1.1 Introduzione.....	5
1.2 Materiali ceramici biorassorbibili.....	5
1.3 Materiali polimerici biorassorbibili.....	6
1.3.1 Classificazione dei polimeri biorassorbibili più utilizzati.....	7
1.3.2 Proprietà dei materiali polimerici biorassorbibili.....	13
1.3.3 Biodegradazione dei materiali e ciclo biochimico di degradazione.....	15
1.3.4 Biocompatibilità.....	19
Capitolo 2. Applicazioni ortopediche dei dispositivi biorassorbibili.....	23
2.1 Introduzione.....	23
2.2 Applicazioni ortopediche.....	24
2.2.1 Dispositivi biorassorbibili per tessuti cartilaginei.....	24
2.2.1.1 Riparazione meniscale.....	24
2.2.2 Riparazione di legamenti.....	32
2.2.2.1 Riparazioni delle lesioni alla spalla.....	32
2.2.2.2 Riparazione del legamento crociato anteriore.....	35
2.2.3 Sintesi di fratture ossee.....	39
2.2.4 Applicazioni in chirurgia cranio-maxillo-facciale.....	41
Conclusione.....	45
Bibliografia.....	47

ABSTRACT

Nello sviluppo di nuove tecniche in chirurgia ortopedica per la cura e il trattamento di ossa, tendini, legamenti e cartilagini, da decenni si è ricorso all'utilizzo di dispositivi che possano aiutare il paziente nel recupero funzionale. All'inizio vennero utilizzati solamente dispositivi composti da materiali metallici, in seguito si preferirono i materiali a base di polimeri (e ceramici) biorassorbibili i quali, dopo un periodo programmato, finita la loro funzione vengono degradati e in seguito assorbiti o escreti dall'organismo.

In questa trattazione verranno illustrati in primo luogo i tipi di materiali biorassorbibili che vengono maggiormente utilizzati in ambito clinico, facendo riferimento alla composizione chimica, alle proprietà fisiche e meccaniche, alla biodegradazione e alla biocompatibilità. In seguito verranno descritti i vari tipi di impianti facendo riferimento alle relative applicazioni chirurgiche, partendo dalla riparazione di cartilagini, dalla riparazioni di tendini e legamenti alla sintesi delle fratture con qualche richiamo alle applicazioni di chirurgia cranio-maxillo-facciale.

INTRODUZIONE

In ortopedia la scoperta di nuovi tipi di interventi per la cura del paziente va di pari passo con lo sviluppo di nuovi dispositivi impiantabili all'interno del corpo umano.

Nuovi metodi di fissaggio e nuovi materiali vengono studiati e utilizzati per raggiungere risultati sempre migliori e limitare le possibili reazioni avverse. Lo sviluppo di dispositivi biorassorbibili gioca in questo contesto un ruolo chiave. Infatti prima della scoperta di questi materiali, negli interventi chirurgici ortopedici si usavano quasi esclusivamente impianti costituiti da materiali metallici: essi possiedono notevoli proprietà di tipo meccanico, quali elevato modulo elastico, elevata resistenza e durezza. Molti metalli tra l'altro sono duttili e pertanto, nel caso in cui si superi il carico di snervamento, prima di arrivare alla rottura si passa generalmente in un fase di deformazione plastica, che consente la sostituzione del dispositivo prima che si rompa. D'altro canto possiedono anche molti lati negativi. Infatti, tendono ad ossidarsi nel tempo (è il problema maggiore per i metalli in ambiente biologico), necessitano di un secondo intervento per la rimozione del dispositivo e possono danneggiare i tessuti circostanti; in più possono produrre interferenze negli esami radiologici.

Gli impianti biorassorbibili eliminano gran parte di questi fenomeni poiché non interferiscono con la chirurgia futura e vengono assorbiti e metabolizzati dall'organismo. Ma probabilmente il principale aspetto positivo è che non necessitano di un eventuale intervento chirurgico per la rimozione. In più, con i dispositivi metallici, l'osso non risulta sufficientemente caricato durante la guarigione producendo il cosiddetto *stress shielding*.

Un impianto preparato con materiali biorassorbibili può essere studiato per ottenere vari tempi di degradazione, a seconda dell'utilizzo che ne deve essere fatto, in modo tale che il carico venga trasferito lentamente sull'osso in crescita.

In questa trattazione si cerca di dare una panoramica di quelli che sono i dispositivi più utilizzati e delle loro applicazioni principali facendo riferimento a qualche caso clinico di singolare importanza.

CAPITOLO 1 – I MATERIALI BIORIASSORBIBILI

1.1 Introduzione

Per definizione un materiale biorassorbibile è un materiale che all'interno del sistema biologico subisce una progressiva degradazione senza che questa induca reazioni indesiderate o effetti tossici. Tale degradazione è provocata da fenomeni quali la fagocitosi cellulare, la dissoluzione fisica dovuta ai liquidi biologici e la degradazione enzimatica. Esempi di questi materiali sono l'acido polilattico (PLA) e l'acido poliglicolico (PGA), e alcune ceramiche contenenti fosfato di calcio. In questa trattazione si dedica una particolare attenzione ai polimeri, poiché utilizzati maggiormente rispetto agli altri materiali biorassorbibili.

Nonostante le caratteristiche specifiche di un materiale biorassorbibile varino a seconda dell'applicazione prevista, il materiale deve rispettare una serie di requisiti di carattere generale:

1. deve essere coerente con il prodotto che si vuole creare;
2. dovrebbe essere sufficientemente versatile per quanto riguarda le tecniche di produzione;
3. dovrebbe mantenersi inalterato per un tempo pari a quello della terapia voluta;
4. durante il periodo in cui il materiale si trova all'interno del corpo, non dovrebbe evocare reazioni infiammatorie che ne richiedano la rimozione;
5. dopo il completo riassorbimento del materiale, non devono rimanere evidenze, istologiche o fisiologiche, dell'impianto iniziale: in altre parole, l'organismo non deve conservare memoria del corpo estraneo ricevuto.

A questo punto si fornisce una descrizione dei materiali biorassorbibili esistenti.

1.2 Materiali ceramici biorassorbibili

Sebbene non rientrino nell'obiettivo principale del presente elaborato, è giusto ugualmente tenere in considerazione l'esistenza di questi materiali. I ceramici biodegradabili sono di solito calcio fosfati, come l'idrossiapatite (HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) o il fosfato tricalcico (TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), ma possono essere composti da solfati di calcio idratati ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) o vetri bioattivi. I ceramici biodegradabili sono spesso usati nelle applicazioni ortopediche in ragione della loro somiglianza chimica e strutturale al fosfato di calcio che si trova nel tessuto osseo.

1.3 Materiali polimerici biorisorbibili

I materiali polimerici biorisorbibili sono materiali che forniscono prestazioni per un periodo di tempo programmabile e, una volta esaurita la loro funzione, scompaiono dall'organismo senza richiedere interventi chirurgici. Nei casi più favorevoli, la loro degradazione comporta la formazione di molecole naturali che non risultano quindi tossiche. Per queste loro peculiari caratteristiche sono particolarmente interessanti e molto usati per applicazioni biomedicali.

In genere un polimero viene utilizzato come biomateriale se si riesce a trovare un accordo tra le proprietà elastiche del materiale stesso e il tempo di degradazione che gli si vuole attribuire, ovviamente in accordo con l'applicazione alla quale è destinato.

Un polimero ideale dovrebbe avere le seguenti proprietà:

- non deve evocare risposte tossiche o infiammatorie eccessive;
- deve essere metabolizzato, dopo aver portato a compimento il proprio compito, senza lasciar traccia;
- deve essere facilmente processabile;
- deve essere facilmente sterilizzabile.

Le proprietà meccaniche vanno valutate in funzione dell'applicazione del materiale, cosicché il carico venga distribuito in maniera automatica sui tessuti man mano che esso si degrada. Viene ridotto quindi l'effetto dello *stress shielding*.

Polimeri degradabili sintetici sono stati usati in chirurgia come materiali di sutura e come dispositivi di fissaggio osseo per quasi trent'anni. Nel 1973, i polimeri dell'acido lattico e dell'acido glicolico sono stati proposti come matrici degradabili per il trasporto di sostanze bioattive e per il rilascio controllato di farmaci. Allo stesso modo dai primi anni '90, l'acido polilattico (PLA) si è dimostrato un ottimo polimero biorisorbibile per dispositivi di fissaggio osseo come le placche e le viti riassorbibili.

Questi sistemi sono altamente vantaggiosi se paragonati con gli impianti costituiti da materiali metallici, per esempio non erodono l'osso durante la loro permanenza all'interno del corpo e, soprattutto, non richiedono un secondo intervento chirurgico per rimuovere l'impianto, per cui vengono ridotti i costi di assistenza e viene salvaguardata la salute del paziente esponendolo al minor numero di interventi chirurgici.

Studi degli ultimi anni hanno rilevato che questi materiali possono stimolare cellule isolate a rigenerare tessuti e a rilasciare farmaci come antidolorifici, antinfiammatori e antibiotici.

Ultimo aspetto positivo, ma non meno importante, di questi materiali è che, una volta

riassorbiti, non bloccano le tecniche di imaging, quali raggi X, risonanza magnetica, ecc., quindi è possibile effettuare esami clinici senza che l'esito venga alterato significativamente.

1.3.1 Classificazione dei polimeri biorassorbibili più utilizzati

Acido poliglicolico (PGA)

L'acido glicolico è prodotto durante il normale metabolismo ed è conosciuto come acido idrossiacetico. Il polimero dell'acido glicolico è conosciuto come acido poliglicolico o poliglicolide (PGA).

Il primo PGA a basso peso molecolare è stato sintetizzato e analizzato circa un secolo fa. Il PGA a peso molecolare più elevato è sintetizzato con un metodo di polimerizzazione ad anello aperto (ROP, *ring opening polymerization*). La prima commercializzazione di questo materiale risale ai primi anni '70 da parte della Dexon con i primi dispositivi di sutura. Il primo acido poliglicolico auto rinforzato (SR-PGA, *self-reinforced polyglycolide*) è stato sviluppato a partire dalla metà degli anni '80.

Il PGA è il più semplice poliesteri alifatico. La sua formazione parte dalla dimerizzazione dell'acido glicolico con sintesi della molecola di glicolide; in seguito si utilizza questa molecola nel processo di polimerizzazione a catena aperta per produrre il polimero (fig. 1.1).

Il PGA è altamente cristallino (45-55%) con un alto punto di fusione (circa 225° C) e con un punto di transizione vetrosa di 35-40°C. A causa del suo alto grado di cristallinità non è solubile in molti solventi organici, eccetto i solventi organici fluorurati come l'esaffluoroisopropanolo.

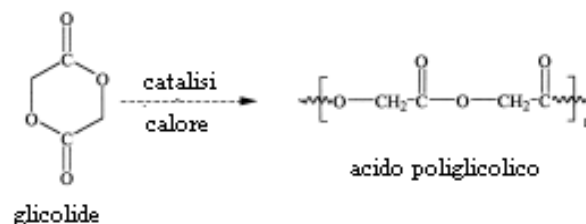


Fig. 1.1 sintesi dell'acido poliglicolico.

Le fibre di PGA, che si presentano molto rigide, sono caratterizzate da un valore elevato del modulo di Young pari a 7 GPa. Suture di PGA perdono circa il 50% della loro resistenza dopo

2 settimane, il 100% 4 settimane, e sono completamente assorbiti in 4-6 mesi.

Il glicolide viene spesso copolimerizzato con altri monomeri per ridurre la rigidità delle fibre risultanti. Poiché le fibre di acido poliglicolico sono resistenti ed in grado di degradare fino a monomeri idrosolubili, le suture preparate con questo materiale riscossero un notevole successo nel campo della chirurgia, in particolare per il vantaggio di non dover eseguire successive operazioni per la rimozione dei punti.

Utilizzando acido poliglicolico sono stati preparati anche dispositivi medici impiantabili biodegradabili, come viti, placche, bacchette e spilli, anche se l'utilizzo principale è quello di creare copolimeri con l'acido polilattico sempre nell'ambito dei dispositivi impiantabili, per incrementare le proprietà fisiche, meccaniche e di degradazione.

Acido polilattico (PLA)

Il PLA è un polimero biodegradabile altamente versatile e può essere preparato con diversi tipi di polimerizzazione ed i relativi passaggi sono molto simili a quelli che portano alla formazione di PGA. La famiglia di polimeri nasce in parte dalla stereochimica dell'acido lattico e del suo dimero. L'acido lattico è convertito nel dimero (lattide) che è purificato e polimerizzato (metodo dell'apertura ad anello) ad acido polilattico senza bisogno di solventi (fig. 1.2).

In natura esistono molecole che, seppur possiedano la stessa formula di struttura e quindi la stessa sequenza e tipologia di legami, possono differire per la diversa distribuzione spaziale degli atomi: è il caso degli enantiomeri o stereoisomeri. Due stereoisomeri che hanno la caratteristica di possedere immagini speculari non sovrapponibili sono dette *molecole chirali*. Siccome l'acido lattico è una molecola chirale esistente sotto forma di due isomeri L e D, il termine acido polilattico si riferisce alla famiglia di polimeri: acido poli-L-lattico puro (PLLA), acido poli-D-lattico puro (PDLA), e poli-D,L-lattico (PDLLA, copolimero dei primi due) (fig. 1.3).

Il PLA è stato scoperto nel 1932 da Carothers (DuPont) che sintetizzò un prodotto a basso peso molecolare, scaldando acido lattico sottovuoto. Nel 1954 DuPont produsse e brevettò un polimero con un peso molecolare maggiore.

Inizialmente i prodotti a base di acido polilattico vennero commercializzati per dispositivi di sutura riassorbibili; dopodiché vennero sviluppati diversi dispositivi protesici impiantabili.

Allo stesso modo, il PLLA ha ottenuto una notevole attenzione per le proprietà di

biocompatibilità e per le notevoli proprietà meccaniche. Tuttavia, il lungo tempo di degradazione, può causare reazioni infiammatorie all'interno del corpo.

Infatti si sa che il PLA, a causa della presenza del gruppo metilico, possiede un comportamento idrofobico e di conseguenza tende ad assorbire meno molecole d'acqua con conseguente prolungarsi della degradazione. Per ridurre i tempi di degradazione si creano copolimeri di PLA e PGA poiché il secondo è più idrofilico. In commercio quindi si troveranno composti di entrambi i polimeri in concentrazioni diverse a seconda dell'utilizzo che ne deve essere fatto.

A questo proposito è utile dire che si è anche creato un materiale combinando monomeri di acido L-lattico e monomeri di acido D,L-lattico, essendo quest'ultimo degradato più velocemente senza formazione di frammenti cristallini durante il processo.

Il PLLA possiede un'elevata resistenza a trazione e un basso allungamento di conseguenza ha un elevato modulo elastico che lo rende molto adatto per l'utilizzo in dispositivi che devono sopportare un notevole carico. Esso possiede una cristallinità del 37% con un punto di fusione di circa 173-178°C e una temperatura di transizione vetrosa di circa 55-80°C (Tab. 1.1).

Il PDLLA possiede una resistenza a trazione minore, un allungamento maggiore e un tempo di degradazione molto più rapido che lo rende molto importante in applicazioni quali il rilascio controllato di farmaci all'interno del corpo.

La diversificazione delle applicazioni del PLA è un esempio di come un singolo polimero possa essere utile per più scopi semplicemente modificando la sua struttura chimico-fisica. In molti casi il polimero può essere miscelato o copolimerizzato con altre componenti polimeriche o non-polimeriche per raggiungere il comportamento desiderato.

Se si prende il caso delle superfici del materiale, si vede come le proprietà del materiale giochino un ruolo essenziale in determinate applicazioni.

L'uso principale di questo biomateriale riguarda i dispositivi per fissaggio osseo, per il fatto che quelli metallici (come già descritto) risentono di notevoli problemi, che si preferirebbe evitare. Negli ultimi anni i materiali biodegradabili e biorisorbibili stanno rimpiazzando quelli metallici, per quanto riguarda i fissaggi per fratture ossee, utilizzando piccole viti, perni e placche.

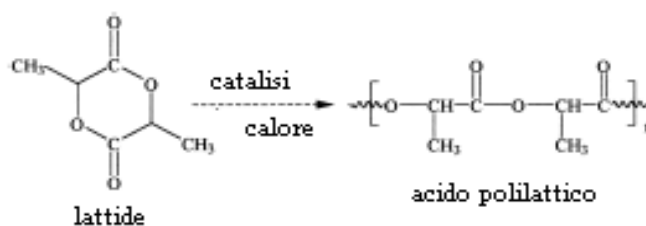


Fig. 1.2 sintesi dell'acido polilattico.

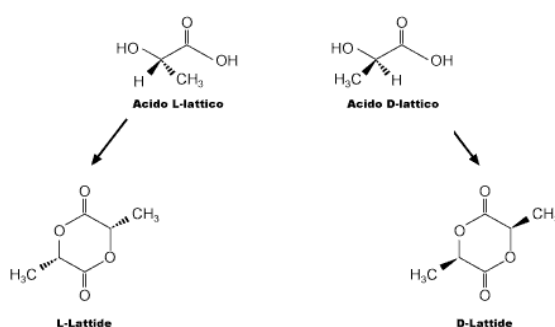


Fig. 1.3 isomeri dell'acido lattico: a sinistra la configurazione levogira con formazione di L-lattide, a destra la configurazione destrogira con formazione di D-lattide: porteranno alla formazione di PLLA e PDLA (vedi fig. 1.2).

Lactic acid polymers	Glass transition temperature Tg (°C)	Melting temperature Tm (°C)
PLLA	55-80	173-178
PDLLA	43-53	120-170
PDLA	40-50	120-150

Tab. 1.1 proprietà dei polimeri a base di acido polilattico.

Acido polilattico-co-glicolico(PLGA)

Usando le proprietà dell'acido poliglicolico e dell'acido poli-L-lattico come materiali di base, è possibile copolimerizzare i due monomeri per estendere il range delle proprietà rispetto a quelle dell'omopolimero. Copolimeri a base di glicolide e L-lattide e copolimeri a base di

glicolide e DL-lattide sono stati sviluppati sia per la produzione di dispositivi interni sia per applicazioni quali il rilascio controllato di farmaci (fig. 1.4).

Da notare che non esiste una relazione lineare tra la composizione del copolimero e le proprietà meccaniche e di degradazione dei materiali. Per esempio, un copolimero composto dal 50% di glicolide e dal 50% di DL-lattide, degrada molto più velocemente di ciascun singolo omopolimero.

Copolimeri di L-lattide con 25-70% di glicolide sono amorfi a causa della perdita di regolarità della catena polimerica.

Impiegati nelle fibre per suture mostrano ottime proprietà meccaniche, bassa immunogenicità e tossicità, una straordinaria biocompatibilità ed una nota cinetica di degradazione. Tutte queste caratteristiche rendono questi materiali molto utili perché possono essere usati in molti dispositivi biomedicali quali le ricostruzioni dei legamenti, sostituzioni tracheali, innesti vascolari, dentali nonché per la produzione di film e microsfele, microcapsule per il rilascio controllato di farmaci.

Inoltre come già notato nel caso del PLLA e PDLA la copolimerizzazione in genere porta ad una diminuzione della cristallinità e di conseguenza a variazioni delle proprietà fisico-meccaniche. La velocità di degradazione idrolitica è anch'essa influenzata direttamente dalla cristallinità e nei copolimeri PLGA essa dipende dal tipo e dal rapporto molare dei monomeri (fig. 1.5). Infatti, essendo l'acido polilattico più idrofobico dell'acido poliglicolico, i copolimeri PLGA ricchi di acido polilattico assorbono meno l'acqua e di conseguenza degradano più lentamente di quelli ricchi nell'altro monomero.

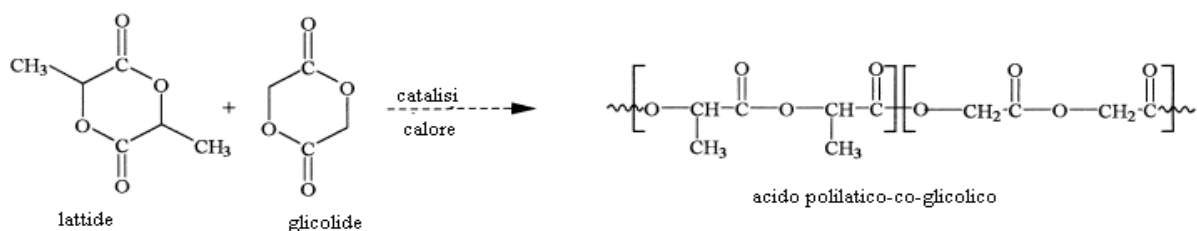


Fig. 1.4 sintesi dell'acido polilattico-co-glicolico.

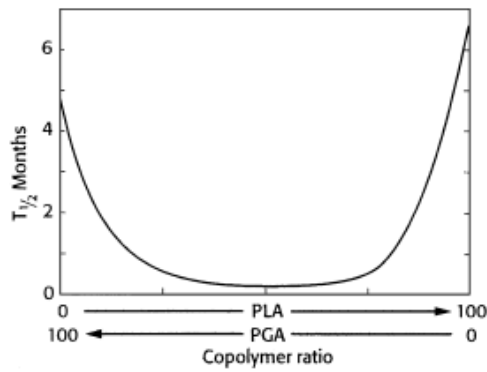


Fig. 1.5 tempo di dimezzamento (in mesi) di copolimeri a base di PGA e PLA al variare della concentrazione dei rispettivi monomeri.

Policaprolattone (PCL)

La polimerizzazione ad apertura d'anello dell' ϵ -caprolattone (fig. 1.6) produce un polimero semicristallino con un punto di fusione compreso tra i 59-64° C e una temperatura di transizione vetrosa di circa 60°C. L'omopolimero ha un tempo di degradazione dell'ordine dei due anni.

Copolimeri di ϵ -caprolattone con DL-lattide sono stati sintetizzati per ottenere materiali con un periodo di degradazione più rapido.

Un altro copolimero lo si può sintetizzare a partire da ϵ -caprolattone con glicolide che possiede una rigidità ridotta rispetto al PGA puro ed è venduto come monofilamento per suture dalla Ethicon con il nome di Monocryl, però non ha ancora trovato impiego come biomateriale per dispositivi medici impiantabili.

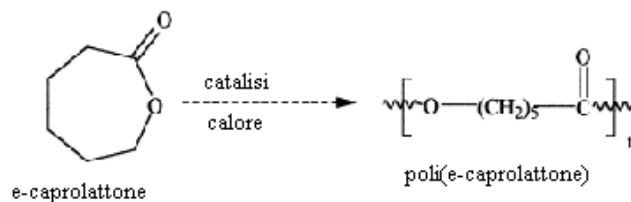


Fig. 1.6 sintesi del policaprolattone.

Polidiossanone (PDS)

La polimerizzazione a catena aperta del p-diossanone (fig. 1.7) crea un monofilamento che viene utilizzato soprattutto in campo della sutura, conosciuto con il nome di PDS messo in vendita della Ethicon. Questo materiale ha circa il 55% di cristallinità e una temperatura di transizione vetrosa che varia tra i $-10 - 0^{\circ}\text{C}$.

È stato dimostrato che il polidiossanone non crea effetti tossici acuti se impiantato. Sul mercato i più famosi dispositivi composti di questo materiale sono dei perni biorassorbibili venduti dalla Johnson and Johnson Orthopedics.

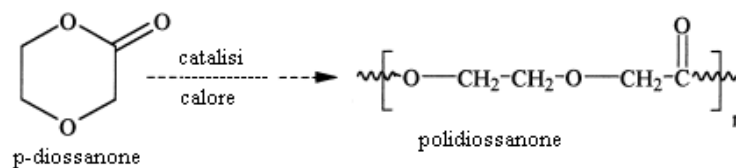


Fig. 1.7 sintesi del polidiossanone.

1.3.2 Proprietà dei materiali polimerici biorassorbibili

Proprietà fisiche

La selezione di un materiale per un impianto ortopedico dipende sia dalle proprietà meccaniche necessarie per le applicazioni, sia del tempo di degradazione desiderato. I polimeri si trovano principalmente in forma semicristallina e in forma amorfa.

I polimeri semicristallini presentano una ripetizione regolare di unità fondamentali che si uniscono in catene ripiegate in regioni dense chiamate *cristalliti*. Queste si uniscono tra loro mediante i *crosslinks* dando al polimero un'elevata resistenza a trazione e un modulo elastico molto alto se paragonato a quello dell'analogo amorfo; tutto ciò è in relazione al grado di compattezza del polimero. Nessun polimero può essere organizzato in una struttura totalmente cristallina, quindi per quanto possa possedere un'elevata cristallinità al suo interno ci saranno sempre regioni parzialmente amorse.

I polimeri utilizzati in ortopedia sono di natura viscoelastica: quindi le loro proprietà fisiche cambiano con l'applicazione del carico e dipendono dal tempo. Un aumento del peso molecolare implica un aumento della viscosità del polimero che conduce a una minore

deformabilità a seguito dell'applicazione di un carico.

In generale, polimeri di peso molecolare medio-alto, molto viscosi, avranno una biodegradazione più lenta di quelli con minore peso molecolare e minore viscosità.

Si noti anche come giochi un ruolo fondamentale la temperatura per quanto riguarda le proprietà del materiale. Ad esempio, al di sopra della temperatura di transizione vetrosa un polimero possiederà un comportamento più simile a quello di una gomma (stato gommoso); al di sotto di tale temperatura si comporterà più come vetro (stato vetroso). Se viene superata di gran lunga la temperatura di transizione vetrosa, si può arrivare alla temperatura di rammollimento, che rappresenta la transizione dallo stato gommoso a quello liquido. Aumentando ancora la temperatura, si raggiunge il punto di fusione e successivamente la temperatura limite di stabilità chimica, la quale, una volta raggiunta, crea modificazioni irreversibili sulla struttura del polimero.

Un esempio riguardante l'importanza dell'effetto della temperatura può essere il seguente: se un polimero possiede una temperatura di transizione vetrosa circa uguale a quella corporea, una volta impiantato, può comportarsi in maniera più duttile rispetto a quando si trova a temperatura ambiente, con risultati che possono essere catastrofici per la salute del ricevente.

Proprietà meccaniche

Le proprietà meccaniche degli impianti ortopedici biorassorbibili devono essere prese in considerazione sia al momento del posizionamento, sia durante la degradazione (tab. 1.2). Gli impianti sono inizialmente soggetti a carichi notevoli, che gradualmente diminuiscono con la guarigione del tessuto. L'impianto perfetto degraderà in modo tale che gradualmente il carico venga trasferito al tessuto in via di guarigione e non proceda più velocemente della risposta di guarigione. I fattori che influiscono sulle proprietà meccaniche di un impianto comprendono il tipo di materiale, la sua trasformazione e l'ambiente circostante.

Un metodo per migliorare le proprietà meccaniche degli impianti ortopedici è quella di creare delle strutture autorinforzate (*self-reinforced*), materiali cioè ai quali viene aggiunta una matrice che viene notevolmente deformata in modo tale da orientare allo stesso modo le catene polimeriche e quindi rendere la struttura complessiva molto più compatta. I materiali autorinforzati mostrano un miglioramento nei loro valori meccanici iniziali in confronto ai polimeri non rinforzati. Ovviamente, come già specificato precedentemente, le proprietà

meccaniche tendono a diminuire parallelamente alla degradazione del materiale.

Per esempio, la resistenza iniziale alla flessione del PGA autorinforzato supera quella dell'acciaio inossidabile; tuttavia, con i rapidi indici di degradazione tale resistenza non viene conservata, ma diminuirà nel tempo. Sono stati eseguiti studi [1] sulla degradazione meccanica, sia in vivo sia in vitro, e si è notato che gioca un ruolo fondamentale l'ambiente in cui si viene a trovare il dispositivo impiantato. Vi è prova che gli indici di degradazione sono più rapidi con la valutazione in vivo successiva ai contributi enzimatici. Le aree di elevato metabolismo tissutale e di flusso ematico facilitano la degradazione del materiale. Inoltre, gli impianti in carico tendono a degradare più rapidamente, forse dopo una microfrattura.

Polymer	Melting point (°C)	Glass transition temperature (°C)	Modulus* (Gpa)	Elongation (%)	Degradation time ^b (months)
PGA	225-230	35-40	7.0	15-20	6 to 12
LPLA	173-178	60-65	2.7	5-10	> 24
DLPLA	Amorphous	55-60	1.9	3-10	12 to 16
PCI	58-63	- 65- - 60	0.4	300-500	> 24
PDO	N/A	- 10-0	1.5	N/A	6 to 12
PGA-TMC	N/A	N/A	2.4	N/A	6 to 12
85/15 DLPLG	Amorphous	50-55	2.0	3-10	5 to 6
75/25 DLPLG	Amorphous	50-55	2.0	3-10	4 to 5
65/35 DLPLG	Amorphous	45-50	2.0	3-10	3 to 4
50/50 DLPLG	Amorphous	45-50	2.0	3-10	1 to 2
Bone			10-20		
Steel			210		

*Tensile or flexural modulus.

^bTime to complete resorption.

Tab. 1.2 Proprietà fisiche, meccaniche e di degradazione dei principali polimeri biorassorbibili; sono inclusi anche alcuni parametri dell'osso e dell'acciaio.

1.3.3 Biodegradazione dei materiali e ciclo biochimico di degradazione

Come dice il nome stesso, gli impianti biorassorbibili dovrebbero effettivamente degradarsi e alla fine essere riassorbiti o escreti. Questo avviene innanzitutto con la perdita di peso molecolare e perdita di resistenza del materiale. La fase iniziale della degradazione è di natura chimica. Il processo biologico e la rimozione dell'impianto avvengono più tardi.

La degradazione in un biomateriale in genere può avvenire in maniera non controllata, a causa di fattori prevalentemente chimico-biologico, perlopiù non desiderabili e che praticamente portano alla rottura o ad un malfunzionamento del materiale stesso. Nel caso però dei materiali biorassorbibili, la degradazione è un processo controllato, che viene sfruttato ai fini elencati nelle pagine precedenti. In particolare, i polimeri degradano prevalentemente in due maniere possibili: scissione di catena e dissoluzione. Molti polimeri con domini idrofilici si

dissolvono durante i normali processi fisiologici. Molecole di solvente (come l'acqua) sono assorbite nel polimero e sono sufficientemente piccole per occupare lo spazio tra le catene delle macromolecole. In questo caso agiscono da plasticizzanti, rendendo il materiale più duttile poiché riducono il numero dei legami secondari tra le catene. Inoltre può essere alterata la cristallinità del polimero.

Sia le proprietà meccaniche che termiche (ad esempio la temperatura di transizione vetrosa) possono essere influenzate dall'assorbimento di molecole di solvente. In casi estremi, le catene sono abbastanza solubili, restano pochi legami covalenti tra le catene e il polimero si può quindi dissolvere completamente.

Invece la scissione di catena coinvolge la rottura dei legami primari, piuttosto che quelli secondari. C'è una separazione tra i segmenti di catena sul punto di rottura del legame, che comporta una riduzione del peso molecolare, il quale può avere, come nel caso della dissoluzione, delle conseguenze rilevanti sulle proprietà meccaniche e termiche. La scissione di catena può avvenire per via idrolitica o per ossidazione.

Per quanto riguarda l'idrolisi, le molecole dell'acqua penetrano nel materiale impiantato provocando la scissione dei legami molecolari tra monomeri. Questa condizione porta alla scissione delle catene polimeriche in catene più corte. I fattori principali che producono l'estensione dell'idrolisi nei polimeri sono:

- reattività dei gruppi funzionali della parte principale del polimero;
- estensione dei legami intercatena;
- aumento dell'acqua disponibile per il polimero.

Per ossidazione si intende un processo in cui specie reattive (di solito radicali liberi) attaccano e rompono i legami covalenti che tengono unite le catene. I fattori principali che influiscono sull'ossidazione sono perlopiù i primi due elencati per l'idrolisi.

A mano a mano che l'impianto perde l'integrità e si frammenta, ha luogo la sua rimozione biologica. È stato postulato che la degradazione rapida di questi impianti sia la causa di marcate reazioni da corpo estraneo e sinoviti, cioè patologie infiammatorie della membrana sinoviale (membrana di connessione sottile che riveste internamente la capsula articolare e la parte articolare dell'osso).

Dal punto di vista clinico, la maggioranza delle reazioni da corpo estraneo è stata associata a un PGA che si degrada più rapidamente, ma sono state descritte anche reazioni al PLLA. I tassi di degradazione di questi materiali possono essere ottimizzati per la sintesi biologica,

modificando i rapporti dei copolimeri del PGA e del PLLA.

Ovviamente durante il processo di degradazione possono insorgere delle complicazioni, anche di notevole importanza, per la salute del paziente.

Complicazioni possono sorgere nei tessuti molli, come ad esempio, formazioni di fistole (cioè una comunicazione patologica, di forma tubulare, tra due strutture o tra due cavità dell'organismo, o tra esse e l'esterno), reazioni fibrose ipertrofiche (aumento di dimensione delle cellule che compongono tessuti fibrosi) e osteolisi (perdita localizzata di tessuto osseo).

Eccetto per il PLLA, che degrada molto lentamente, si osserva per gli altri polimeri un perdita della loro resistenza approssimativamente dopo 5-8 settimane dall'impianto e una completa perdita della massa dopo 6-12 mesi.

Test in vivo sul PLLA hanno mostrato che non c'è alcuna perdita di resistenza dopo 5 mesi. L'aggiunta di PDLA incrementa la velocità di degradazione. Una miscela 50:50 di PLLA:PDLA degrada dopo circa 60 giorni e perde circa il 70% della sua resistenza in un mese. Invece, PGA e PDS degradano dopo circa 60 giorni e hanno una totale perdita di massa dopo 9-12 mesi (fig. 1.8).

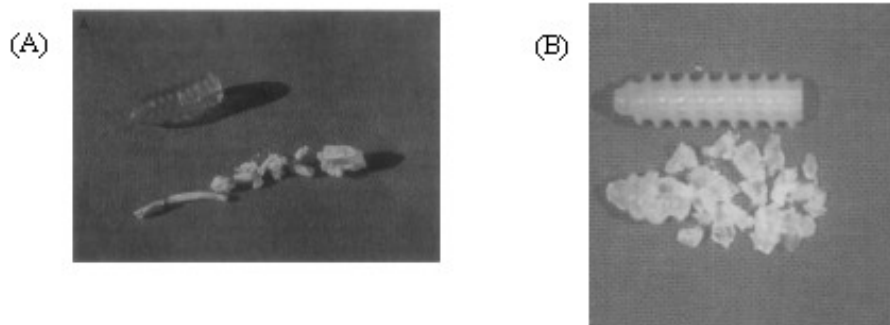


Fig.1.8 Esempi di dispositivi biodegradati: (A) una vite a base di PDLLA-co-PGA tre settimane dopo l'impianto su una tibia. Sopra si vede la vite prima dell'impianto. (B) Frammenti di una vite a base di PLLA recuperati dopo 20 mesi. Sopra la vite intatta.

Il ciclo biochimico

La degradazione di questi copolimeri avviene mediante la scissione delle loro catene esteree. Il PGA è scisso in glicina. La glicina è escreta nell'urina oppure convertita in anidride carbonica e acqua attraverso il ciclo dell'acido citrico (fig. 1.9).

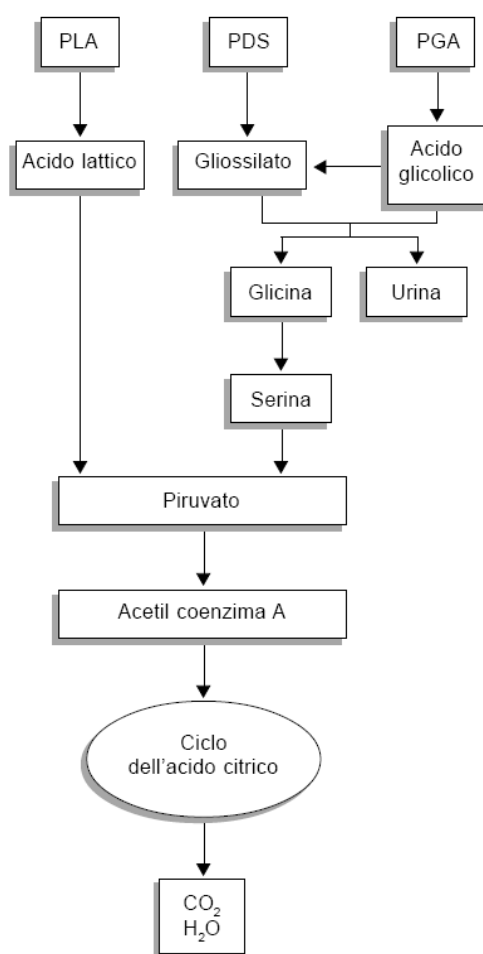


Fig. 1.9 Ciclo di degradazione biochimica per il PLA, il PDS e il PGA.

L'acido lattico, prodotto metabolico naturale dell'uomo, è il risultato della scissione del PLA ed è anch'esso convertito in acqua e anidride carbonica tramite il ciclo dell'acido citrico.

In particolare, questo polimero viene sottoposto da un processo di degradazione progressivo nel tempo: viene idrolizzato in lattato, convertito in piruvato dalla latticodeidrogenasi e ossidato ad anidride carbonica dai mitocondri. La CO_2 viene poi eliminata ampiamente dai sistemi respiratori.

In condizioni aerobiche, il piruvato subisce la decarbossilazione ossidativa per produrre l'acetil-coenzima A. Questa molecola può quindi penetrare nel ciclo dell'acido citrico per l'ulteriore ossidazione.

Il PDS è scisso invece in gliossilato ed escreto nelle urine, oppure convertito in glicina e successivamente, come il PGA, trasformato in acqua e anidride carbonica. In ogni caso, sia il

PGA che il PDS seguono lo stesso ciclo finale (dal piruvato in poi) del PLA.

Il tempo di degradazione, come già detto, dipende dalla porosità del copolimero, dalla cristallinità, e dal peso molecolare.

Il processo di idrolisi avviene subito dopo l'impianto, seguito successivamente dalla scissione delle lunghe catene polimeriche. L'acqua entra nel materiale attraverso i pori sulla superficie. Per questa ragione, la porosità e l'area superficiale giocano un ruolo di fondamentale importanza ai fini della degradazione dell'impianto.

1.3.4 Biocompatibilità

Per operare tranquillamente per il tempo necessario, i dispositivi impiantati non dovrebbero causare risposte anomale da parte del ricevente nei tessuti limitrofi e non dovrebbe produrre effetti tossici. È stato dimostrato che i dispositivi a base prevalentemente di PGA e PLA sono tra i più biocompatibili in assoluto e non danno grossi segni di tossicità.

Sono state condotti studi di proliferazione cellulare [2,3] su polilattidi dai vari pesi molecolari usando cellule epiteliali di ratto, fibroblasti umani e cellule di osteosarcoma. Questi studi hanno evidenziato una soddisfacente biocompatibilità, sebbene in alcuni casi si siano verificate casi di inibizione cellulare.

Altri studi [4,5] hanno dimostrato con successo la biocompatibilità in vivo di questi materiali. Inizialmente questi materiali vennero usati solo per suture, ma proprio per il fatto che questi polimeri hanno trovato un notevole successo in campo clinico, si è pensato che potessero essere adatti anche per costruire dispositivi impiantabili. Infatti, sono state studiate e sviluppate molte soluzioni a problemi medici, in più è stata scoperta forse una delle proprietà principali di questi materiali, ovvero la biocompatibilità con l'osso e i tessuti molli, nonostante ci siano le solite eccezioni di reazioni infiammatorie da parte dei tessuti.

Sono anche spesso usati i copolimeri di PLA-PGA nelle riparazioni ossee, poiché sono biocompatibili, non tossici e non infiammatori. Dispositivi composti da questi materiali, hanno mostrato che accelerano la guarigione del tessuto osseo e inducono una elevata formazione di osso nella ricostruzione chirurgica delle fratture del cranio. Il PGA è anche considerato inerte dal punto di vista immunologico. Negli ultimi anni, la sperimentazione e l'utilizzo clinico dei polimeri a base di acido polilattico/poliglicolico nel campo dell'ortopedia ha avuto un'enorme crescita, specialmente nei dispositivi di fissazione delle fratture ossee e negli scaffolds per la ricrescita tessutale.

Processi per aumentare la biocompatibilità

Sterilizzazione

La sterilizzazione di dispositivi biomedicali prima dell'impianto è estremamente importante perché la presenza di un biomateriale non perfettamente sterile può essere causa di infezioni. Le tecniche di sterilizzazione più comuni utilizzano vapore, radiazioni ionizzanti e reazioni chimiche.

I polimeri a base di PLA e PGA sono molto sensibili al calore a causa della loro natura termoplastica, quindi la selezione della corretta tecnica di sterilizzazione è cruciale per quanto riguarda il mantenimento delle proprietà fisiche e meccaniche e per la loro prestazione in vivo.

La tecnica di sterilizzazione mediante vapore prevede che il materiale venga esposto in un ambiente con alta umidità e fino ad una temperatura di 121°C. I vantaggi di questo metodo consistono nell'efficacia e nella relativa velocità e facilità di realizzazione. Può però essere critico l'utilizzo del vapore per quei materiali che sono molto sensibili alla degradazione idrolitica.

La tecnica mediante radiazione utilizza i raggi gamma oppure fasci di elettroni. In entrambi i casi, i campioni sono sistemati all'interno di una camera soggetta a radiazioni e monitorati costantemente affinché sia assicurato il dosaggio necessario di radiazione (fig. 1.10). La sorgente a raggi gamma utilizza l'isotopo ^{60}Co , mentre l'acceleratore crea un fascio di elettroni. Il vantaggio del fascio di elettroni è che una volta spento l'acceleratore non si produce più radiazione, mentre con il fascio di cobalto c'è sempre un minimo di radiazione residua (a causa del costante decadimento) che può mettere in serio pericolo la salute dell'operatore. Le radiazioni agiscono da elementi ionizzanti tali da uccidere molti microorganismi. I vantaggi complessivi di questo metodo di sterilizzazione consistono nella rapidità di esecuzione, nell'efficacia e nella compatibilità verso molti materiali (molti di più rispetto alla tecnica con vapore).

Gli svantaggi riguardano gli alti costi per i macchinari necessari e, in particolare per il metodo con fascio di elettroni, la bassa profondità di penetrazione, per cui si possono sterilizzare solo dispositivi di un certo spessore.



Fig. 1.10 Macchinario per la sterilizzazione mediante raggi gamma.

Per quanto riguarda la terza tecnica di sterilizzazione, viene usato un gas, principalmente ossido di etilene (EtO), soprattutto verso quei polimeri che sono sensibili all'umidità e al calore, come ad esempio il PLA e il PGA. A causa del fatto che l'EtO è tossico, può causare carcinomi ed è potenzialmente infiammabile, ecco perché viene miscelato con un gas inerte. La sterilizzazione avviene quando la camera (fig. 1.11) su cui si agisce arriva ad una temperatura di 30-50°C, poi viene inserito l'EtO. Ultimo passo ma non meno importante riguarda il trattamento seguente alla sterilizzazione che consiste nella rimozione di eventuali residui di EtO, che possono essere potenzialmente nocivi.



Fig. 1.11 Macchinario per la sterilizzazione mediante ossido di etilene.

CAPITOLO 2 – APPLICAZIONI ORTOPEDICHE DEI DISPOSITIVI BIORIASSORBIBILI

2.1 Introduzione

A partire dagli anni '70, in campo medico, i dispositivi costituiti da materiali biorassorbibili hanno trovato un impiego sempre maggiore.

Si è visto come le primissime applicazioni riguardassero più che altro la sintesi di punti di sutura, più facili da produrre e da analizzare dal punto di vista medico.

Col passare degli anni questi materiali vennero sempre più utilizzati in diversi campi, i più importanti dei quali probabilmente sono:

1. produzione di "scaffolds" per l'ingegneria tissutale;
2. produzione di dispositivi per il rilascio controllato dei farmaci;
3. produzione di dispositivi utilizzabili in chirurgia ortopedica.

Nel campo dell'ingegneria dei tessuti di fondamentale importanza è la produzione di questi scaffolds, ovvero dei dispositivi su cui vengono identificate procedure di rigenerazione dei tessuti del corpo umano.

Gli scaffolds sono strutture quindi create in laboratorio, di origine naturale o sintetica, con caratteristiche compatibili con l'ambiente biologico che li riceve. Le cellule che vengono poi seminate sullo scaffold verranno coltivate in appositi bioreattori, fino alla colonizzazione dell'intera struttura e con la formazione di nuovo tessuto.

Il rilascio controllato dei farmaci si ha combinando un polimero, naturale o sintetico, con uno o più farmaci, per far sì che il rilascio del principio attivo abbia luogo secondo una determinata procedura prestabilita, in genere bisogna tener conto del tipo di involucro creato e dal tempo di degradazione. Un sistema di rilascio controllato, si realizza quando attraverso questo è possibile controllare la concentrazione del farmaco nel tessuto bersaglio; il profilo del bersaglio realizzato dipende principalmente dall'ambiente in cui viene utilizzato.

Invece, la nostra concentrazione riguarda l'utilizzo dei materiali biorassorbibili, per la produzione di dispositivi impiantabili nel corpo umano in ambito ortopedico (fig. 2.1)

La trattazione di questo argomento non è cosa semplice, poiché al di là degli svariati usi dei dispositivi, la produzione, la sintesi e le tipologie di dispositivi cambiano.

Si cerca quindi di delineare un profilo di quelli che sono i dispositivi maggiormente utilizzati nelle applicazioni ortopediche più comuni, quali la riparazione del menisco, la ricostruzione

del legamento crociato anteriore, riparazione di lesioni alla spalla, fissaggio di fratture ossee, applicazioni nella chirurgia cranio-maxillo-facciale.

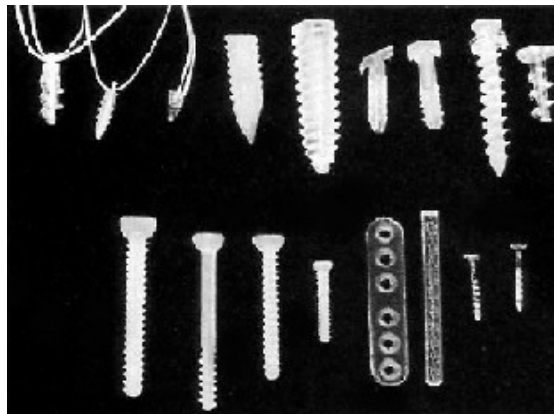


Fig. 2.1 esempi di dispositivi biorisorbibili.

2.2 Applicazioni ortopediche

2.2.1 Dispositivi biorisorbibili per tessuti cartilaginei

La cartilagine è un tessuto avascolare che consiste principalmente da due tipi di cellule i condrociti e i condroblasti, la proporzione tra le varie cellule dipendono dal tipo di tessuto cartilagineo preso in considerazione. La cartilagine è un tessuto elastico dotato di notevole resistenza alla pressione e alla trazione e riveste le estremità delle ossa articolari proteggendole dall'attrito. La sua funzione è simile a quella di un cuscinetto ammortizzatore che con la sua azione salvaguarda i normali rapporti articolari e permette il movimento. Una volta danneggiato il tessuto cartilagineo presenta un scarsissima capacità di rigenerazione, quindi una eventuale ferita si può propagare con conseguenze pericolose per il paziente.

2.2.1.1 Riparazione meniscale

Una delle cartilagini prese in maggior considerazione, per quanto riguarda la fabbricazione dei dispositivi, è il menisco, cartilagine posta all'interno del ginocchio (i menischi sarebbero due uno "mediale e uno "laterale") e che opera da cuscinetto tra le ossa del femore e della tibia. Le cause più frequenti di lesioni al menisco sono, da una parte, la degenerazione del tessuto dovuta all'attrito tra tibia e femore, perlopiù per le persone anziane, dall'altra, i traumi dovuti ad attività sportive. Varie sono le tecniche per la riparazione meniscale: il modo più comunemente utilizzato consiste nella sutura del menisco stesso, la cui esecuzione però

richiede l'apertura del ginocchio per effettuare l'operazione; a noi interessa di più un'altra tecnica, in cui la cartilagine viene ancorata nel suo sito mediante l'uso di speciali freccette (chiodini o piccole viti), collegate tra loro da un filo di sutura, di dimensione poco più grande di un chiodino (in genere dell'ordine di grandezza di 1 cm) realizzate con materiale biorassorbibile (e che in media scompaiono nell'arco di 1 anno, anche se varia da dispositivo a dispositivo). È quindi possibile riparare in modo facile e preciso alcuni tipi di lesione meniscale. Utilizzando queste freccette che vengono “sparate” nel menisco si può eseguire una sutura detta “all-inside” che consente la dimissione del paziente poche ore dopo l'intervento, che viene eseguito in anestesia loco regionale. L'uso di questi nuovi impianti sembra essere semplice. Tuttavia, è richiesta attenzione al dettaglio tecnico in termini di posizionamento, scelta della lunghezza e orientamento, per evitare complicanze e garantire una fissazione ottimale.

Esempi di dispositivi per la riparazione meniscale

Delineare un profilo di quelli che sono i dispositivi maggiormente utilizzati non è cosa semplice, poiché il tipo di impianto, la composizione chimica (e di conseguenza il tempo di degradazione) e le relative dimensioni cambiano da applicazione ad applicazione. Per la trattazione di questo argomento si è fatto riferimento al documento [6].

Di maggior interesse per questo campo sono i dispositivi per le riparazioni “all-inside” quindi quei dispositivi di sutura e non, che vengono impiantati all'interno del ginocchio. La tab. 2.1 riassume i principali dispositivi, di cui in seguito ne verranno dati ulteriori dettagli; in fig. 2.2 si può vedere un'immagine di quelli che sono i dispositivi.

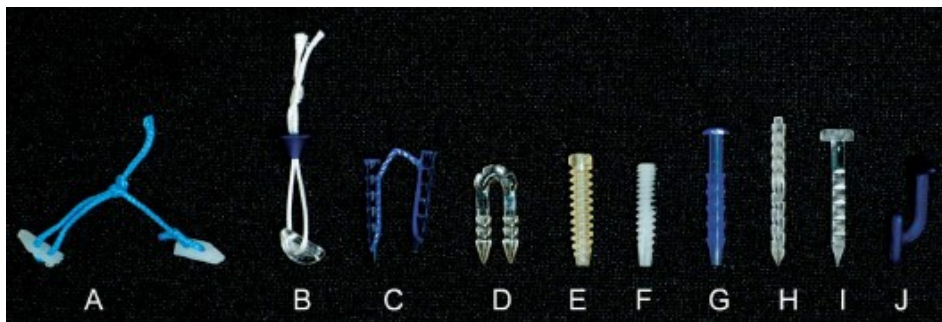


Fig 2.2 Dispositivi di riparazione meniscale “all-inside”: (A) FasT-Fix, (B) RapidLoc, (C) PolySorb Meniscal XLS Staple, (D) Lactosorb Meniscal Staple, (E) Lactosorb Meniscal Screw, (F) Clearfix Meniscal Screw, (G) Biostinger (13mm), (H) Meniscal Dart (14mm), (I) Contour Meniscus Arrow (13mm), and (J) Mitek Meniscal Repair System (8mm).

Implant	Material	Length/Diameter	Manufacturer
Clearfix Meniscal Screw	Poly-L-lactide (PLLA)	10 mm/2 mm	DePuy Mitek, Norwood, MA*†
Mitek Meniscal Repair System	Polypropylene/PDS‡	6 mm, 8 mm/0.9 mm	DePuy Mitek, Norwood, MA
Biostinger	Poly-L-lactide (PLLA)	10, 13, 16 mm/1.1 mm	Linvatec, Largo, FL
Contour Meniscus Arrow	80L/20D PLA‡§	10 mm, 13 mm, 16 mm	Linvatec, Largo, FL
Meniscal Dart	Poly-L-lactide-co-D, lactide	10, 12, 14 mm/1.1 mm	Arthrex, Naples, FL
Lactosorb Meniscal Screw	82% PLLA/18% PGA¶	11 mm/2.25 mm	Arthrotek, Warsaw, IN*#
Lactosorb Meniscal Staple	82% PLLA/18% PGA¶	11 mm, 13 mm	Arthrotek, Warsaw, IN
Polysorb Meniscal XLS Staple**	PLA§/PGA¶	10 mm/4 mm	USS Sports Medicine, North Haven, CT††
FasT-Fix	2-0 Polyester/0 suture	5-mm bar anchors	Smith & Nephew, Andover, MA
RapidLoc Meniscal Repair System	PLA§ or PDS‡/ 2-0 Panacryl or 2-0 Ethibond	4.5 mm/3 mm	DePuy Mitek, Norwood, MA

*Original product of Innovasive Devices, Marlborough, MA.

†DePuy Mitek, a Johnson & Johnson Company.

‡Polydioxanone sulfate.

§Self-reinforced poly-L-lactide.

||Original product of Bionx. Acquired by Linvatec, a ConMed Co.

¶Polyglycolic acid.

#Arthrotek, A Biomet Co.

**Formerly SDsorb Meniscal Staple.

††United States Surgical, a division of Tyco Healthcare Group LP.

Tab. 2.1 Lista dei principali impianti per l'operazione al menisco, inclusi materiali utilizzati, dimensioni e ditta produttrice.

La Clearfix Meniscal Screw (DePuy Mitek) (fig. 2.2, F) è una vite cannulata senza testa composta da PLLA. La vite è lunga 10 mm e possiede un diametro di 2 mm. La vite ha una filettatura con passo variabile progettata per ottenere una compressione ottimale sul sito in cui si trova la ferita. Essa è inserita all'interno del sito scelto con un dispositivo chiamato Meniscal Screw Driver utilizzando una speciale cannula sul quale è attaccato un ago di nitinolo. Una volta che l'impianto è all'interno del sito, si fa passare l'ago nei frammenti più interni e periferici. In questa maniera il dispositivo è entrato all'interno dell'intera cartilagine unendo i vari frammenti che delimitano la lacerazione.

Le valutazioni biomeccaniche di questo dispositivo sono state fatte testandolo sotto un certo numero di cicli di carico. Becker e collaboratori [7] hanno compiuto 7 esperimenti di tecniche di riparazioni su menischi di cadaveri. Le riparazioni sono state sottoposte a 100 cicli tra i 5N e i 15N alla frequenza di 1Hz e portate al carico di rottura. Il dispositivo ha mostrato una bassa rigidità e una bassa forza di estrazione perché non ha resistito al ciclo di carico, con una rottura avvenuta prima dei 100 cicli previsti.

Per quanto riguarda l'assorbimento, tutto dipende dalle proprietà del PLLA.

È stato dimostrato che riesce a mantenere la sua forza di fissaggio oltre le 24 settimane del

tempo di idrolisi in vitro.

Il Mitek Meniscal Repair System (DePuy Mitek) (fig. 2.2, J) è una sorta di fermaglio composto da una percentuale non assorbibile di polipropilene e da una parte riassorbibile in polidiossano. In genere si usano due tipi di dimensioni l'8 mm e il 6 mm. L'ago con il fermaglio è passato attraverso la lacerazione e sparato all'interno del ginocchio con una particolare pistola. In seguito il dispositivo si dispiega dentro il menisco e nel tessuto pericapsulare.

Sono stati fatti numerosi esperimenti per controllare i parametri di carico a rottura, tempi di assorbimento, forza di fissaggio. Per quanto riguarda il carico a rottura si è dimostrato essere uno dei più resistenti, se paragonati agli altri dispositivi qui descritti, facendo riferimento ad esperimenti su tessuti, prelevati da cadaveri e sottoposti ad un andamento di 10 N/s.

Per quanto riguarda la forza di fissaggio, questo dispositivo ha dimostrato di avere una resistenza meccanica non troppo elevata se paragonata con il tempo di idrolisi, paragonabile alla resistenza delle suture in polidiossano (che possiede una durata variabile tra le 12 e le 24 settimane).

Il Biostinger (Linvatec) (fig. 2.2, G) è una vite cannulata con testa, composta da PLLA riassorbibile. L'impianto ha 4 righe di uncinetti ed è inserito sul sito usando l' "1-handed Hornet delivery system" (fig. 2.3).



Fig 2.3 "1-handed Hornet " dispositivo utilizzato per immettere il Biostinger all'interno del menisco per le tre misure disponibili (10mm, 13mm, 16mm).

Sia il dispositivo che l'Hornet sono disponibili in tre dimensioni differenti, ovvero 10 mm, 13 mm, 16 mm (ovviamente si fa riferimento alla lunghezza della vite), e si trovano in genere già

immessi all'interno del sistema di immissione (cioè l'Hornet).

È stato dimostrato che il Biostinger è in grado di mantenere la sua resistenza oltre le 24 settimane in vitro.

Il Contour Meniscus Arrow (Linvatec) (fig. 2.2, I) è un impianto non cannulato, con testa, composto da copolimeri di acido polilattico autorinforzato, per l'esattezza è formato dall'80% di PLLA e dal 20% di PDLA.

L'impianto è formato da 5 righe di uncinetti e disponibile in tre misure identiche a quelle del Biostinger. Questo dispositivo una volta inserito tende a comprimere la ferita anche grazie ai numerosi uncinetti che si ancorano alla cartilagine fornendo una maggiore resistenza meccanica complessiva.

Il copolimero che forma il dispositivo ha un tempo di degradazione piuttosto rapido ma sufficiente a mantenere una resistenza tale per cui la ferita si possa rimarginare correttamente oltre le 24 settimane, e che venga lentamente riassorbita.

Studi recenti che riguardano le proprietà biomeccaniche hanno rilevato che esse sono funzione del luogo della ferita. Si è notato che i metodi di fallimento del dispositivo, la forza massima applicabile e la rigidità sono direttamente collegati alla lunghezza dell'impianto stesso. Si è scoperto come le freccette da 10 mm siano molto più deboli di quelle di dimensioni maggiori, quindi la freccetta da 16 mm viene in genere utilizzata per le ferite "rosso-bianche", mentre quelle da 13 mm per le ferite sia "rosso-rosso" che "rosso-bianche" (i nomi appena descritti fanno riferimento a diverse zone della cartilagine).

Per citare qualche caso clinico, che trattano di operazioni chirurgiche in cui vengono utilizzati questi dispositivi, si può far riferimento a qualche documentazione degli anni passati.

Ad esempio Hurel e collaboratori [8] hanno pubblicato dei risultati di 21 pazienti con più di un anno di follow-up. Secondo i loro criteri di valutazione, hanno dimostrato che l'88% hanno avuto più risultati buoni o eccellenti con lievi complicazioni, quali infezioni, irritazioni subcutanee; Gill and Diduch [9] hanno notato un 91% di percentuale di successo in pazienti sottoposti a questo tipo di intervento.

Non mancano comunque le note dolenti. Le principali cause di fallimento del dispositivo sono, come detto prima, le irritazioni subcutanee, le quali in genere tendono a svanire una volta che il dispositivo è completamente idrolizzato.

Il Meniscal Dart (Arthrex) (fig. 2.2, H) è un impianto senza testa, non cannulato, munito di speciali aculei in entrambi le direzioni composto da acido poli-L,DL-lattico.

Possiede un diametro di 1.3 mm, la lunghezza invece è di 10 mm, 12 mm o 14 mm e possiede una guaina ricurva per l'inserzione, che serve per compiere meglio le operazioni di sutura.

Esso garantisce un tempo di riassorbimento che si aggira sulle 32 settimane, e vicino all'ultima settimana esso conserva ancora una notevole resistenza meccanica a differenza di molti altri dispositivi.

Il Lactosorb Meniscal Screw (Arthotek) (fig. 2.2, E) è un dispositivo cannulato, senza testa, composto da un copolimero riassorbibile Lactosorb (ovvero 82% PLLA e 18% PGA). La vite è lunga 11 mm e possiede un diametro di 2.25 mm con una filettatura con passo costante, a differenza della Clearfix Meniscal Screw.

In genere per l'utilizzo, questi impianti vengono precaricati su un dispositivo con un puntale prominente usato con un sistema a cannula per ridurre e tenere la ferita mentre la vite viene inserita.

Esso dopo 8 settimane dall'impianto conserva ancora l'80% della resistenza originaria e verrà totalmente riassorbito dopo circa 9 mesi.

Il Lactosorb Meniscal Staple (Arthotek) (fig. 2.2, D) è un dispositivo a forma di graffetta con una doppia punta, senza testa, costituito da copolimero riassorbibile Lactosorb (composizione identica a quella del Lactosorb Meniscal Screw). Queste graffette possono avere lunghezze di 11 mm o di 13 mm; esse sono opportunamente precaricate su delle cannule che ne facilitano l'impianto, oppure si usano spesso delle particolari pistole caricate ad anidride carbonica compressa.

Le proprietà di degradazione sono molto simili a quelle del dispositivo precedentemente descritto, mantiene fino all'80% della sua resistenza meccanica fino ad 8 settimane dall'innesto, per essere poi completamente riassorbito nell'arco di 9-15 mesi.

Il Polysorb Meniscal XLS Staple (USS Sports Medicine) (fig. 2.2, C) è un dispositivo composto da acido polilattico auto rinforzato e acido poliglicolico. Esso è formato da due aculei di 10mm connessi tra loro da un filo intrecciato lungo 4 mm composto dal medesimo materiale.

Il dispositivo mantiene la sua resistenza meccanica fino a 24 settimane da quando comincia l'idrolisi del materiale.

Questo è un dispositivo molto particolare che rientra nella categoria dei cosiddetti impianti ibridi, ovvero, a differenza di tutti gli oggetti fino adesso descritti, che rientrano nella categoria degli impianti rigidi, questi sono costituiti sia da parti rigide che da parti di sutura.

Il FastT-Fix (Smith & Nephew) (fi. 2.1, A) è costituito da due ancorette di suture composto da polimero biorassorbibile (prevalentemente PLLA) e da componenti di sutura composti da poliestere. Il lato innovativo di questo impianto è l'utilizzo di un nodo prefatto (utilizzando i fili di sutura) che rende meno complicato l'intervento di artroscopia, poiché vengono appunto evitati i problemi riguardanti la rilegatura dei fili, e il dispositivo può essere interamente dedicato alla compressione della ferita meniscale (fig. 2.4).

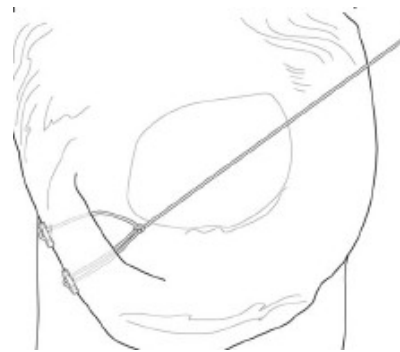


Fig. 2.4 utilizzo del FasT-Fix per la riparazione della lesione al menisco; si notano le due ancorette e il nodo prefatto.

Per citare un caso clinico [10], si è notato che su 21 riparazioni menisicali, usando al FasT-Fix, dopo circa un anno di follow-up, la percentuale di successo totale negli interventi era dell' 81% e del 92% rispettivamente per ferite nella zona “rossa-rossa” e nella zona “rosso-bianca”. Il RapidLoc Meniscal Repair System (DePuy Mitek) (fig. 2.2, B) consiste in un'ancoretta biorassorbibile, prevalentemente in PLA o in polidiossianone, un filo di sutura e un altro piccolo dispositivo (sempre formato da PLA o PDS) che si può far slittare sul filo comprimendo la ferita. In breve, il principio di funzionamento consiste nell'inserire tutto quanto il dispositivo all'interno della cartilagine, l'ancoretta si fissa ad una estremità della ferita, dopodiché si fa slittare l'altro dispositivo in modo da comprimere la ferita (un funzionamento simile a quello di alcuni lacci elastici che si trovano nei vestiti). Un riassunto di ciò appena descritto lo si vede in fig. 2.5.

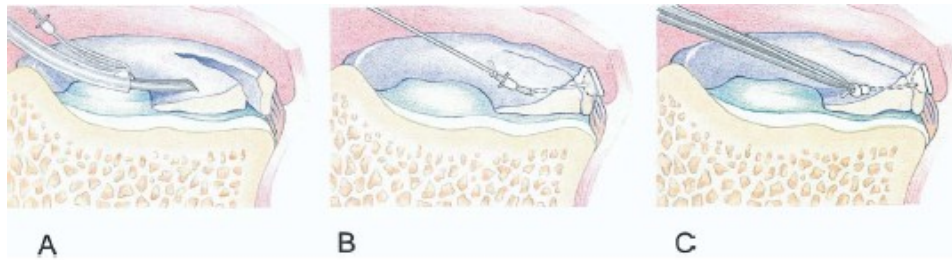


Fig. 2.5 Metodo di inserzione del RapidLoc: (A) usando un ago viene inserito il dispositivo attraverso tutta la ferita; (B) l'ancoretta si dispiega e si fissa ad una estremità della ferita; (C) viene stretto il laccio per chiudere la ferita.

Osservazioni

Come si può notare le soluzioni che si possono trovare per un determinato caso patologico sono diverse, così come sono diversi i dispositivi che si possono utilizzare in ogni intervento. Gli impianti, infatti, hanno proprietà diverse tra loro in termini di composizione chimica, di resistenza meccanica e di tempi di degradazione, quindi non è facile selezionare quello più idoneo per una determinata applicazione e non è nemmeno facile fare una statistica su quale possa risultare migliore o meno.

Nonostante questo molti studiosi hanno cercato di classificare i vari dispositivi secondo le loro proprietà meccaniche. Ad esempio Becker e collaboratori [11] (fig. 2.6) hanno cercato di confrontare tra loro i diversi carichi di rottura, in modo tale che i diversi oggetti possano essere confrontati tra loro.

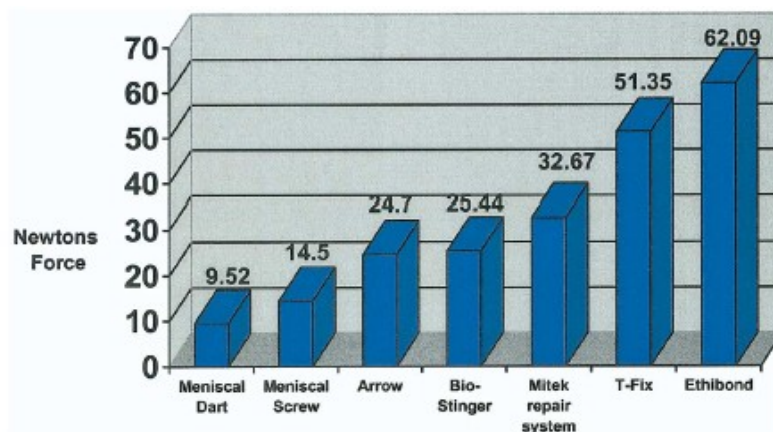


Fig. 2.6 Carico a rottura dei principali dispositivi per la riparazione del menisco [11].

In breve, hanno concluso che le viti come la Clearfix Screw e il Lactosorb Screw sono paragonabili al Meniscal Dart da 12 mm, però sono meno resistenti del Biostinger, del sistema di riparazione Mitek e del Meniscus Arrow da 13 mm; tra questi ultimi il migliore risulta essere il Mitek.

L'unico impianto che risulta essere più efficace da questo punto di vista è il T-Fix.

2.2.2 Riparazione di legamenti

I legamenti sono formazioni di tessuto connettivo fibroso con la funzione di tenere unite fra loro due o più strutture anatomiche (per esempio due segmenti ossei) o di mantenere nella posizione che gli è propria un organo.

I legamenti hanno funzione stabilizzatrice, impediscono quindi che particolari movimenti bruschi, o forze esterne derivanti da traumi, alterino la posizione delle strutture ai quali sono collegati.

Come i tendini anche i legamenti sono formati da fibre di collagene di tipo I che possiedono una grossa resistenza alle forze applicate in trazione. Le lesioni ligamentose avvengono quando le forze applicate ai legamenti superano la loro massima resistenza.

2.2.2.1 Riparazione delle lesioni alla spalla

La spalla è una regione del corpo assai complicata, formata dall'insieme di ben 5 articolazioni, le quali azionate da numerosi gruppi muscolari, la rende una delle articolazioni più mobili dell'intero corpo umano. Essendo quindi sottoposta a numerosi movimenti in più direzioni, la stabilità dell'intera regione può diminuire. L'articolazione della spalla è comunque protetta da numerosissime strutture anatomiche stabilizzatrici capitanate dai muscoli e dai tendini che formano la cuffia dei rotatori. In particolari situazioni, come una forte contusione, tale protezione non riesce ad impedire che la testa dell'omero fuoriesca dalla sua normale sede, senza ritornarci spontaneamente. Si parla in questi casi di lussazione alla spalla o lussazione glenomeroale.

In genere, come in moltissime applicazioni, i dispositivi di ancoraggio dell'articolazione più utilizzati erano ancorette metalliche, ormai sostituite da dispositivi biorassorbibili (perlopiù ancorette e chiodini) per i vari motivi descritti nel capitolo precedente (fig. 2.7); in più, eliminano anche la necessità di suture che attraversino tunnel ossei. La resistenza delle suture con ancorette sono paragonabili a quelle delle loro controparti metalliche.



Fig. 2.7 Inserzione di un'ancora di sutura nella spalla.

Le principali applicazioni di chirurgia alla spalla riguardano le riparazioni di Bankart, come nel trattamento delle lesioni della cuffia dei rotatori e nelle lesioni SLAP (cioè lesioni del labbro superiore antero-posteriore).

L'uso di materiali biorassorbibili per collegare i tessuti molli all'osso è sempre più utilizzato dai chirurghi ortopedici, in particolare nel trattamento delle lesioni dei tessuti molli nella spalla. Questi impianti hanno facilitato la riparazione e la ricostruzione di lesioni labiali e della cuffia dei rotatori.

Lo sviluppo di chiodini ad espansione, di ancorette per sutura e di impianti con viti e rondelle biorassorbibili ha fornito ai chirurghi ortopedici maggiori alternative di trattamento. L'uso di chiodini ad espansione biorassorbibili, per la riparazione delle lesioni labiali, ha reso meno complicato il trattamento artroscopico di queste lesioni dal punto di vista tecnico.

Esempi di dispositivi per la riparazione della spalla

Per queste applicazioni si richiede un dispositivo, che permetta la solidità dell'intero sistema durante il tempo di guarigione del processo, che in media è di 12 settimane.

Se il dispositivo di fissaggio non mantiene la sua resistenza per tutta la durata della sua applicazione, si rischia il fallimento di tutto l'intervento con seri danni per il paziente. Molti tipi di dispositivi di ancoraggio e tipi di chiodini per il fissaggio sono stati prodotti.

Il Contour Labral Nail (Bionx Implants, Blue Bell, Pa) (fig. 2.8) è un chiodino formato da copolimero di PLA auto rinforzato (96L,4D), lungo 20 mm con un diametro di 3.5 mm.

La testa è pronunciata e con diametro di 8 mm. Questo dispositivo è stato creato seguendo

l'anatomia del labbro glenoideo, e viene utilizzato soprattutto per le lesioni di Bankart.



Fig. 2.8 Contour Labral Nail.

Le ancorette bioriassorbibili sono dei dispositivi di fissaggio molto utili, soprattutto per il fissaggio di legamenti e tendini all'osso. Essi in genere sono composti da tre parti (fig. 2.9):

1. l'Ancora (Anchor), che è inserita all'interno dell'osso e può essere costituita da un meccanismo di viti, o dispositivi d'interferenza;
2. l'Asola (Eyelet), un foro o un cappio sull'ancora attraverso il quale passa la sutura e funge appunto da punto di unione tra la sutura e il dispositivo.
3. la Sutura (Suture), che è attaccata all'ancora attraverso l'asola.

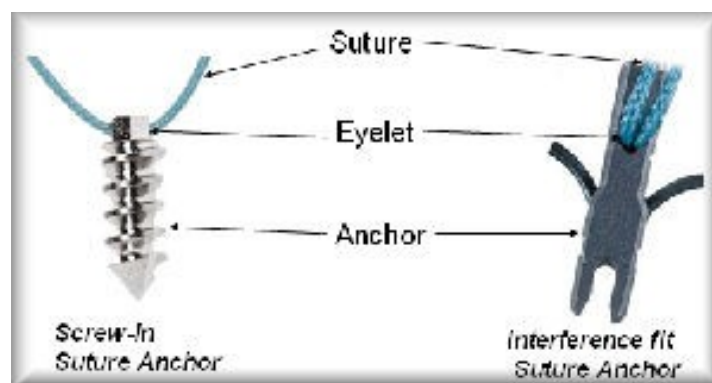


Fig. 2.9 Struttura di un dispositivo ad ancoretta.

Quindi l'ancoretta si inserisce all'interno dell'osso e la sutura si attacca al tendine (o al legamento) per legarli insieme come si vede in fig. 2.10.

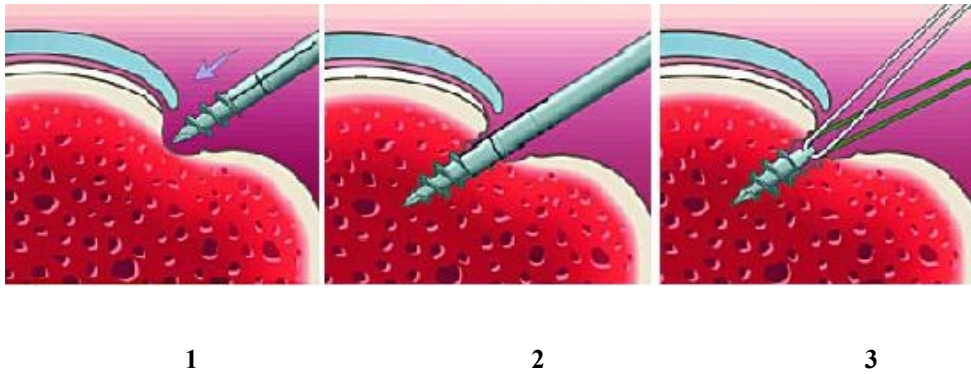


Fig. 2.10 Inserimento all'interno dell'osso di un'ancoretta: 1. l'ancora (attaccata all'inseritore) viene posizionata sul punto di inserzione; 2. l'ancora viene avvitata nell'osso; 3. l'inseritore viene rimosso, esponendo così la sutura (attaccata all'ancora).

Differenti tipi di ancorette sono state prodotte. I primissimi impianti riassorbibili erano costituiti da un'alta percentuale di PGA. In seguito sono stati prodotti altri dispositivi utilizzando diversi polimeri. Ad esempio il Bio-Suture Tak (Arthrex) è un ancoretta costituita da un elemento di inserzione, prevalentemente in PDLLA non cristallino, su cui è fusa l'asola in modo tale da accrescere la resistenza interna dalla stessa per far in modo che non si rompa durante l'intervento chirurgico e anche per prolungare il tempo di degradazione. Questo dispositivo viene fabbricato con una lunghezza di 3 mm o di 3.7 mm.

Altro dispositivo molto simile, sempre della Arthrex, è il TissueTak, anch'esso composto da PDLLA.

Una terza ancora di sutura, anch'essa della Arthrex, è il Corkscrew Suture Anchor che possiede la medesima struttura di un'ancoretta generica, come quella descritta precedentemente, disponibile con un diametro che può variare dai 3.5 mm ai 6.5 mm e con una lunghezza di 15 mm o di 15.5 mm.

2.2.2.2 Riparazione del legamento crociato anteriore

Il legamento crociato anteriore (LCA) è uno dei quattro legamenti che contribuiscono alla stabilità del ginocchio. Sua funzione è limitare la rotazione interna della tibia e la tendenza alla sublussazione anteriore della tibia rispetto al femore (tipo di lussazione in cui i capi articolari non hanno perso completamente i loro normali rapporti di contatto).

La rottura del LCA è molto frequente durante l'attività sportiva, il più delle volte a causa di una torsione anomala della tibia rispetto al femore. La cura chirurgica dell'insufficienza del LCA consiste nella sua ricostruzione con un innesto (trapianto) prelevato dallo stesso

ginocchio o dal legamento controlaterale. L'innesto consente di sostituire il legamento mancante. L'impianto dell'innesto nell'articolazione viene preparato sotto controllo artroscopico. Per inserire il nuovo legamento si fresano due tunnel, del diametro corrispondente all'innesto, sulla tibia e sul femore (10 mm).

L'innesto viene dunque spinto all'interno del ginocchio in modo che le estremità penetrino nei tunnel del femore e della tibia e il tendine sostituisca così il legamento. Viene fissato al femore e alla tibia con viti metalliche o in materiale biorassorbibile dopo aver cercato la tensione ottimale.

L'argomento che segue fa riferimento a [12], comprese le figure 2.11, 2.12 e la tabella 2.2.

Dispositivi per la riparazione del legamento crociato anteriore

I dispositivi di fissazione dell'innesto per la ricostruzione del legamento crociato anteriore sono stati fabbricati in passato con materiali non biorassorbibili, come il metallo e polimeri non riassorbibili. Questi dispositivi spesso sono difficili da rimuovere o da evitare, se è necessaria la revisione della ricostruzione del legamento. L'uso di dispositivi di sintesi biorassorbibili, come le viti a interferenza, può potenzialmente eliminare alcuni di questi problemi. Attualmente sono disponibili svariati tipi differenti di viti, che variano nella composizione polimerica. Nella ricostruzione del legamento crociato anteriore, la forza di fissazione dell'innesto è importante nel periodo della stabilizzazione iniziale fino all'integrazione ossea dell'innesto stesso. Questo periodo varia da 6 settimane per la fissazione osso-tendine rotuleo-osso a circa 12-16 settimane per la stabilizzazione dei muscoli posteriori della coscia. Le viti a interferenza biorassorbibili, pertanto, devono mantenere potenzialmente tutta la loro integrità strutturale durante quell'intero lasso di tempo. Le forze di tensione iniziali di tali impianti dovrebbero resistere a un carico stimato di 500 N per le attività quotidiane. Per questo motivo, la maggioranza delle viti sul mercato è prodotta con PLLA o con un copolimero variante con un'emivita più lunga [13].



Fig. 2.11 Tipi di guide per le viti ad interferenza: a croce, esagonale, trilobica, quadrata, torx.

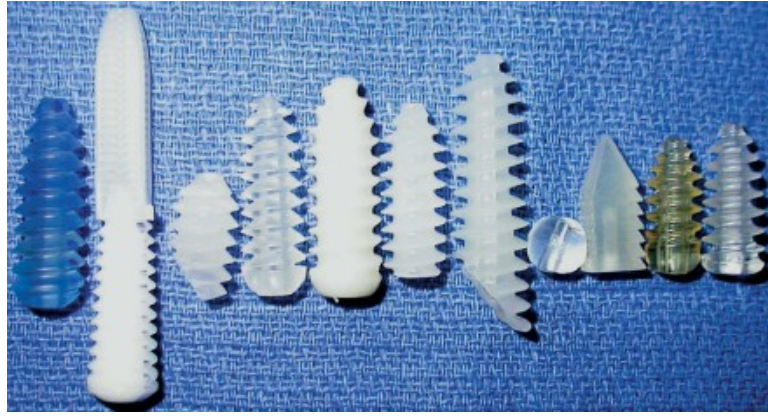


Fig. 2.12 Esempi di dispositivi di fissaggio bioriassorbibili per la ricostruzione dell' LCA: (da sinistra a destra) Absolute (Mitek), Intrafix (Mitek), Bio-Cortical Distal (Arthrex), Sheated Femoral (Arthrex), BioRCI HA (Smith & Nephew), Bioscrew (Linvatec), Bioscrew Xtraloc (Linvatec), Wedge (Linvatec), Gentle Threads (Arthrotek), and Bioabsorbable Wedge (Stryker).

Manufacturer	Name	Grafts	Sites	Composition	Cannulated	GW Size	DD	DL	Notcher	Tap	Sizes (mm)
Mitek	Absolute	st or btb	Femur and tibia	Amorphous L-PLA	Yes	1.1mm	Hexagonal	Full	Yes	No	7×23 or 30 8×23 or 30 9×23 or 30 10×23 or 30 11×30
	Biocryl	st or btb	Femur and tibia	β-TCP/PLA	Yes	1	Hexagonal	Full		Yes	7×23 or 30 8×23 or 30 9×23 or 30 10×23 or 30 11×30
Arthrex	Intrafix	st	Tibia	β-TCP/PLA	Yes	1.1	Hexagonal	Full	No	No	6,7,8,9, or 10×30
	Sheathed Femoral	st or btb	Femur and tibia	Crystalline PLLA	Yes	1.1	Hexagonal	Full	Yes	No	7,8,9 or 10×23
	Full Thread Tibial	st or btb	Tibia	Crystalline PLLA	Yes	1.1	Hexagonal	Full	Yes	No	7,8,9,10,11 or 12×28
	Round Delta Tapered	st	Femur	Non-crystalline PLLA	Yes	1.1	Hexagonal	Full	Yes	No	8,5,7,5,8 or 8,5×28 9,9,5,10 or 11×28
	Delta Tapered	st	Tibia	Non-crystalline PLLA	Yes	1.1	Hexagonal	Full	Yes	No	7,5,8,5,9 or 9,5×35 10,10,5,11 or 12×35
	Bio-Cortical Proximal	st	Tibia	PLLA	Yes	1.1	Hexagonal	Full	No	No	8,9 or 10×20
Smith & Nephew	BioRCI	st	Femur and tibia	PLA	Yes	1.5mm	Torx	Full	Yes	Yes	7×25 or 30 8×25,30 or 35 9×25,30 or 35
	BioRCI HA			PLA and HA							7×20,25 or 30 8×20,25 or 30 9×20,25 or 30
	BioScrew	btb	Femur and tibia	Crystalline PLLA	Yes	1.14	Tri-lobed	Full	Yes	No	7×20,25 or 30 8×20,25 or 30 9×20,25 or 30
	BioScrew XtraLok	st	Tibia	Crystalline PLLA	Yes	1.14	Tri-lobed	Full	Yes	No	9×35 or 40 10×35 or 40 11×35 or 40
Linvatec	SmartScrew ACL	st or btb	Femur and tibia	96L/4D PLA	Yes	1.6	Square	Full	Yes	No	7,3×25,30 or 35 8×25,30 or 35 9×25,30 or 35 10×25,30 or 35 11×25,30 or 35
	Wedge	btb	Femur	96L/4D PLA	No	No	N/A	Partial	Yes	No	5×20 or 25 7×20 or 25 9×20 or 25
	EndoPearl	st	Femur	Crystalline PLLA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	7,8, or 9
Arthrotek	Gentle Threads	st or btb	Femur and tibia	Crystalline PLLA PLLA/PGA	Yes	1.5	Cruciate	Full	Yes	No	Femur 7×20 or 25 Femur 8×20 or 25 Femur 9×20 or 25 Femur 10×25 Tibia 7×20,25 or 30 Tibia 8×20,25 or 30 Tibia 9×20,25 or 30 Tibia 10×20 Revision 11 or 12×25
Stryker	Bioabsorbable Wedge	st or btb	Femur or tibia	Crystalline PLLA	Yes	1	Square	Full	Yes	Yes	7,8, or 9×23 7,8,9 or 10×28 7,8,9,10 or 11×35
	Biosteen Wedge	st or btb	Femur or tibia	HA and crystalline PLLA	Yes	1	Star	Full	Yes	Yes	7,8 or 9×23 7,8 or 9×28 9,10,11 or 12×35

Abbreviations: st, soft tissue; btb, bone-tendon-bone; GW, guidewire; DL, drive length; HA, hydroxyapatite.

Tab. 2.2 Viti ad interferenza bioriassorbibili per la riparazione del legamento crociato anteriore.

Seguendo l'elenco della tab. 2.2 ecco una breve descrizione dei diversi dispositivi utilizzati in questa applicazione chirurgica.

Per quanto riguarda i prodotti della Mitek (Westwood, MA) abbiamo l'Absolute una vite riassorbibile in PLLA dalla lunghezza di 23 o 30 mm e con un diametro di 1-11 mm, il Biocryl Screw formato da un composito di fosfato tricalcico (30%), che funge da materiale osteoconduttivo e acido polilattico (70%) disponibile anch'esso in varie lunghezze e diametri (rispettivamente 23-30 mm e 7-10 mm) e il sistema Intrafix, anch'esso formato da una miscela di fosfato tricalcico e PLA, lungo 30 mm e con un diametro che varia dai 6 ai 10 mm.

L'Arthrex (Naples, FL) produce diversi tipi di viti ad interferenza composti da diverse composizioni di PLLA, in modo tale da avere dispositivi con tempi di degradazioni differenti, come il Sheathed Bio-Interference Screw (23 mm di lunghezza e 7-10 di diametro), il Full Thread Bio-Interference Tibial Screw (28 mm di lunghezza e 7-12 mm di diametro) e il Round Delta Tapered Bio-Interference Screw (28 mm di lunghezza e 6.5-11 mm di diametro). La Smith & Nephew (Andover, MA) produce il BioRCI Screw in PLA disponibile in molte dimensioni.

La Linvatec (Largo, FL) produce il BioScrew in PLLA cristallino (20, 25 o 30 mm di lunghezza e 7-9 mm di diametro), il BioScrew Xtralok molto simile al BioScrew con qualche lieve modifica sulla guida (35 o 40 mm di lunghezza e 9-11 mm di diametro), lo SmartScrew ACL composto da un copolimero di PDLLA (96% L / 4% D) (25, 30 o 35 mm di lunghezza e 7-11 mm di diametro), il Wedge composto dal medesimo PDLLA precedente e l'Endopearl che è un dispositivo particolare a forma di sfera, usato in combinazione a viti ad interferenza, sempre in PLLA (diametro che varia 7 ai 9 mm).

L'Arthrotek (Warsaw, IN) produce il Gentle Threads Screw formato da LactoSorb un copolimero a base di PLGA (82%PLA / 18% PGA) disponibile in differenti dimensioni come mostrato in tab. 2.2.

Infine la Stryker (Santa Clara, CA) produce il Bioabsorbable Wedge ACL Interference Screw anch'esso in PLLA (23, 28 o 35 mm di lunghezza e 7-9 mm di diametro) e il Biosteon Wedge Screw composto dal 25% di fosfato tricalcico e dal 75% di PLLA disponibile in diverse misure come descritto in tab. 2.2.

Casi clinici

Molti studiosi si sono dedicati alla valutazione di questi dispositivi per trarne delle

conclusioni dal punto di vista biomeccanico, e per analizzare eventuali reazioni indesiderate avvenute a pazienti sottoposti ad interventi chirurgici di questo tipo.

Nel 1995 Barber [14] ha comparato il BioScrew (Linvatec Corp, Largo, FL) con una vite metallica prodotta dalla medesima azienda in 110 pazienti. Non ci sono stati differenti risultati tra i due dispositivi (in un follow up di 12 mesi), solamente durante l'operazione ci sono state delle rotture dei dispositivi riassorbibili in 6 casi, e nessun caso di reazione infiammatoria è stato registrato. Nel 2000 Bottoni [15] riportò un caso di migrazione della vite dal suo sito che ha costretto alla rimozione dello stesso per via artroscopica: lo stesso fece nel 2002 Werner [16] riportando un caso di migrazione di una vite (Bio Interference Screw, Arthrex), anch'essa estratta per via artroscopica. Nel 2007 Choi [17] pubblicò un resoconto di 31 interventi di ricostruzione con chiodini (Rigid Fix; De Puy Mitek, Raynham, MA) di cui 19 si ruppero dopo 6 mesi invece i restanti 12 rimasero intatti. Nel 2006, invece, Tecklenburg [18] riportò uno studio in cui vennero valutati più dispositivi a base di una miscela composta da PLA e fosfato tricalcico (BioRCI-HA, Smith & Nephew, Andover, MA; Bilok; Atlantech, Radevormwald, Germany; CorlS, Regeneration Technologies, Alachua, FL). In tutto il periodo di follow up non ci sono state grosse differenze tra i dispositivi, nessuna reazione infiammatoria riscontrata in alcun paziente e il tempo di degradazione superava i 24 mesi.

Osservazione

I risultati clinici con le viti a interferenza biorassorbibili sono spesso eccellenti, sebbene di primo acchito si potrebbe pensare che la forza biomeccanica non sia la stessa tra la fissazione con vite di metallo e quella con vite biorassorbibile, ma sia migliore per la prima. Gli svantaggi delle viti a interferenza biorassorbibili riguardano i problemi relativi al drenaggio sterile, alla formazione di cisti, alla mancanza completa di crescita ossea all'interno del difetto, alla perdita precoce di resistenza in conseguenza dell'idrolisi e alla rottura intraoperatoria del mezzo di sintesi. Il tasso riportato di queste complicanze cliniche è basso e non ha condotto a una differenza clinicamente significativa negli studi sui risultati attualmente pubblicati.

2.2.3 Sintesi di fratture ossee

Con frattura si indica la perdita della continuità anatomica, completa o incompleta, di un osso. Fino ad oggi sono stati utilizzati "chiodini" o "piccole viti" in titanio per fissare sia membrane

rigide metalliche per la rigenerazione ossea sia per fissare segmenti ossei negli interventi di innesti d'osso. Questo faceva sì che le viti di fissaggio venissero rimosse o lasciate in situ; invece i nuovi materiali di fissaggio sono riassorbibili, cioè vengono completamente sostituiti da nuovo osso senza lasciar traccia della loro presenza.

Sebbene i mezzi di sintesi biorassorbibili per le fratture (fig. 2.13) sembrano presentare chiari vantaggi rispetto ai dispositivi in metallo, le preoccupazioni relative alla resistenza iniziale della fissazione di tali materiali ne hanno limitato l'ampia accettazione. Questi materiali devono avere una resistenza di fissazione iniziale necessaria per non compromettere il processo di guarigione.

Sono importanti le tecniche di fabbricazione, poiché i polimeri modellati in fusione non possiedono la resistenza necessaria per una sintesi affidabile, mentre i materiali autorinforzati hanno caratteristiche meccaniche più adatte per tale utilizzo.

I dispositivi di fissaggio possono essere usati in questo contesto per numerose operazioni, come per le fratture dell'omero prossimale, fratture del condilo omerale laterale, fratture del condilo omerale mediale, fratture della testa radiale, fratture dell'olecrano, fratture della mano, fratture del condilo femorale e tibiale e della testa femorale, fratture del malleolo, del calcagno, della caviglia, delle ossa metatarsali e dell'alluce.

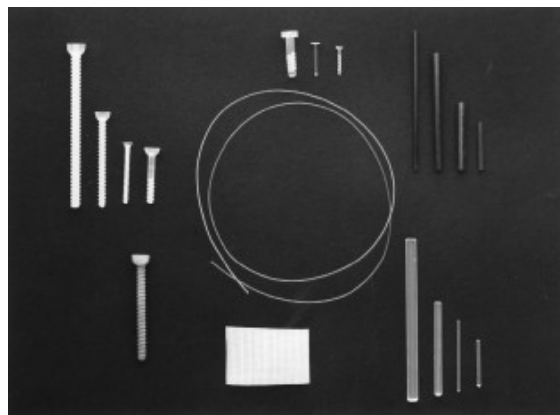


Fig. 2.13 Dispositivi a base di SR-PLLA ed SR-PGA.

Per quanto riguarda i tipi di dispositivi utilizzati, ci sono soprattutto piccole aste, chiodini e viti. I metodi di cura della frattura, prevedono il riallineamento dei frammenti ossei, la perforazione del medesimo nel sito di inserzione del dispositivo, l'inserimento del dispositivo.

Casi clinici

In uno studio su oltre 2500 casi di fissazione della frattura in cui sono stati utilizzati impianti biorassorbibili, Rokkanen e collaboratori [19] hanno riportato che l'incidenza di infezione batterica della ferita era del 3,6 %; la reazione non specifica al corpo estraneo del 2,3 %; e l'insuccesso della fissazione del 3,7 %.

Bucholz e collaboratori [20] hanno eseguito un esperimento confrontando le viti PLA con quelle in acciaio inossidabile, per la sintesi di fratture malleolari mediali scomposte. Essi non hanno riscontrato differenze statisticamente significative relativamente alle complicanze operatorie o postoperatorie tra i due gruppi. Nessuno dei due gruppi ha riportato reazioni tardive alle viti in PLA.

In un altro studio [21] sono stati eseguiti 319 operazioni su 318 pazienti nell'arco di 4 anni. In 37 interventi sono stati utilizzati viti in SR-PLLA, in 14 interventi viti in SR-PLLA e in SR-PGA, e in 248 interventi viti in SR-PGA. Nei rimanenti 20 interventi vennero utilizzati dell'aste in SR-PGA. I risultati furono per il 90 % eccellenti o buoni e la cura è stata ottima.

2.2.4 Applicazioni in chirurgia cranio-maxillo-facciale

Con il termine di chirurgia cranio-maxillo-facciale si intende quel ramo che si occupa della correzione chirurgica delle anomalie dello scheletro dell'estremo cefalico. In particolare la chirurgia maxillo-facciale è una specialità medico-chirurgica che si occupa di tutte le operazioni mirate alla cura di vari tipi di patologia (traumatismo, malformazione, neoplasia, infezione, degenerazione, ecc.) e di problemi estetico funzionali dei denti, della bocca e della faccia.

Sebbene vengano notevolmente utilizzati mini e microplacche e viti in titanio in chirurgia cranio-maxillo-facciale, questi dispositivi sono spesso associati a limitazioni e rischi, specialmente quando si entra nell'ambito della chirurgia pediatrica. L'avvento di dispositivi per il fissaggio osseo biorassorbibili ha rivoluzionato lo stato dell'arte di questo ramo.

In tab. 2.3 si ha un elenco di quelli che sono le maggiori applicazioni di dispositivi biorassorbibili in questo ambito.

1. Trauma surgery:
Simple fractures of the maxilla
Non-complicated simple mandibular fractures
Orbital floor fractures (blow-out)
Fractures of the zygomatic arch
in the frontozygomatic suture
in the buttress area
2. Elective surgery:
Correction of congenital deformities
of the skull
of the maxilla
of the mandible
Fixation of costochondral grafts
Tumor surgery
fixation of access osteotomies
fixation of microvascular grafts
3. Tissue engineering and guided bone regeneration

Tab. 2.3 Utilizzi di dispositivi biorassorbibili auto-rinforzati in chirurgia cranio-maxillo-facciale.

Probabilmente l'intervento più comune riguarda le fratture mandibolari, e in questo caso i dispositivi maggiormente utilizzati sono placche biorassorbibili per il fissaggio osseo (fig. 2.14). In genere quando si sceglie un placca per raggiungere un ottimo fissaggio della mandibola bisogna considerare alcune caratteristiche dell'impianto, affinché possa essere utilizzato al meglio; la placca infatti:

- deve essere semplice da inserire;
- deve essere costruita in modo tale che il chirurgo sia in grado di usarla perfettamente durante l'intervento;
- dovrebbe mantenere una certa resistenza anche quando si degrada, senza produrre infiammazione
- deve essere biocompatibile (come tutti i dispositivi biorassorbibili).

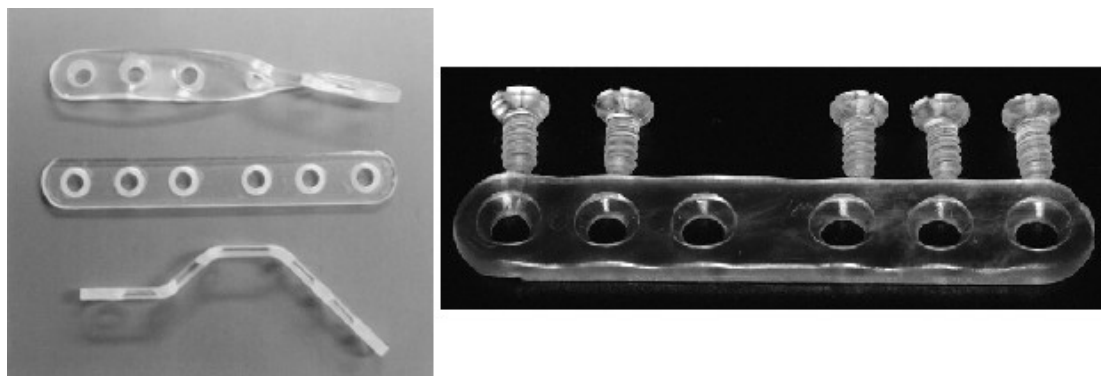


Fig. 2.14 Esempi di placche biorassorbibili. Nella figura a sinistra ci si rende conto di quanto flessibili siano questi dispositivi. A destra sono rappresentate anche le viti di innesto del dispositivo.

La placca non è nient'altro che una barretta di una certa superficie (varia a seconda dei casi) con un certo numero di fori nei quali verranno innestate le viti per fissare l'intero dispositivo al tessuto osseo.

Questi dispositivi tendono ad essere molto maneggevoli e versatili, basti pensare che un sistema costituito da una lunga placca può benissimo essere spezzato con un semplice taglio di forbici e la si può piegare a piacimento: lo si fa aderire in maniera ottimale sulla superficie ossea. E nel caso in cui una vite di fissaggio si rompa, si può fresare direttamente il punto in cui si trovava per riposizionare la placca verso la posizione voluta e fissarci sopra un'altra vite.

Casi clinici

Tra i primi dispositivi autorinforzati disponibili in commercio ci sono delle viti e delle placche a base di SR-PDLLA (DL:L, 70:30) (Biosorb FX, Linvatec). Turvey [22] ha riportato un caso sull'uso di miniplacche e viti Biosorb FX per la stabilizzazione di 55 osteotomie (intervento chirurgico mediante il quale un osso viene tagliato per accorciare, allungare, o cambiare il suo allineamento) mandibolari e mascellari. I risultati furono promettenti e adesso questo tipo di tecnica è la più usata in questo campo. Serlo [23,24] ha usato placche e viti in Biosorb FX in interventi di cranioplastica su bambini. I risultati furono ottimi anche in questi casi: fissaggio sicuro e stabile, e nessuna complicazione è stata notata durante il periodo postoperatorio della durata di sei mesi.

Un altro tipo di dispositivo che viene commercializzato è a base di SR-PLGA (80/20) (Biosorb PDX, Linvatec). Ninkovic [25] ha riportato un caso di utilizzo di miniplacche e viti in questo materiale in 4 pazienti che furono sottoposti ad un intervento di rimodellamento cranico. Nessuna delle placche si ruppe e la resistenza degli impianti era sufficiente per ottenere un risultato clinico eccellente.

Non meno importante è uno studio [26] in cui sono stati impiantati placche e viti riassorbibili, a base di SR-PDLLA (30DL/70 L) (Biosorb, Linvatec) in pazienti affetti da cancro nella cavità orale (quindi a cui è stata praticata una mandibulotomia, cioè una dissezione del cavo orale). Un totale di 15 pazienti sono stati sottoposti a questo intervento. Il follow-up medio è stato di 3.5 anni (variava da 0.3 a 7.1 anni). 12 interventi furono classificati come stabili. Di questi 6 sono stati consolidati totalmente mediante esami radiologici, 3 lo erano in parte e i rimanenti non lo erano. Gli altri 3 interventi sono stati considerati clinicamente instabili.

CONCLUSIONE

Si è visto in questa trattazione come i dispositivi utilizzati e i materiali di cui essi sono costituiti varino a seconda della specifica applicazione. Ovviamente sono stati descritti solo alcuni dei campi in cui si possono utilizzare questi tipi di impianti, ma ci si rende comunque conto della loro effettiva potenzialità e versatilità.

L'uso di impianti biorassorbibili nelle procedure muscolo-scheletriche sta prendendo piede, mentre vengono più comunemente utilizzati nel campo della medicina dello sport per la fissazione dei tessuti molli, tali impianti possono avere applicazioni anche in altri ambiti specifici dell'ortopedia e non. Addirittura si è pensato di introdurli in chirurgia cardiovascolare per la costruzione di stent biorassorbibili.

Ovviamente si è visto, anche dai riferimenti bibliografici, che non ci sono solo lati positivi, poiché insorgono spesso, anche in questo campo, numerosi problemi. Ma visto le notevoli proprietà di questi impianti se si riuscisse a limitare i danni (come da decenni si sta cercando di fare), potrebbero diventare una risorsa inestimabile nella futura medicina.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Daniels A.U., Chang M.K.O., Andriano K.P.: Mechanical properties of biodegradable polymers and composites proposed for internal fixation of bone. *J Appl Biomater* 1990; 1: 57-78.
- [2] van Sliedregt A., van Blitterswijk C.A., Hesselink S.C., Grote J.J., deGroot K.: The effect of the molecular weight of polylactic acid on *in vitro* biocompatibility. *Adv Biomater* 1990; 9: 207-212.
- [3] van Sliedregt A., Radder A.M., deGroot K., van Blitterswijk C.A.: In vitro biocompatibility testing of polylactides. Part I: proliferation of different cell types. 1 *Mater Sci: Mater Med* 1992; 3: 365-370.
- [4] Christel P.S., Vert M., Chabot F., Abols Y., Leary J.L.: Polylactic acid for intramedullary plugging. In: Ducheyne P. ed. *Biomaterials and Biomechanics*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1983.
- [5] Matsusue Y., Yamamuro T., Oka M., Shikinami Y., Hyon S-H., Ikada Y.: In vitro and in vivo studies on bioabsorbable ultra-high-strength poly(L-lactide) rods. *J Biomed Mater Res* 1992; 26: 1553-1567.
- [6] King D.J., Matava M.J.: All-inside meniscal repair devices. *oper Tech Sports Med* 2004; 12: 161-169.
- [7] Becker R., Starke C., Heymann M.: Biomechanical properties under cyclic loading of seven meniscal repair techniques. *Clin Orthop Rel Res* 2002; 400: 236-245.
- [8] Hurel C., Mertens F., Verdonk R.: Biofix resorbable Meniscus Arrow for meniscal ruptures: Results of a 1-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000; 8: 46-52.
- [9] Gill S.S., Diduch D.R.: Outcomes after meniscal repair using the meniscus arrow in knees undergoing concurrent anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2002; 18: 569-577.
- [10] Barret G.R., Treacy S.H., Ruff C.H.: Preliminary results of the T-Fix endoscopic meniscus technique in the anterior cruciate ligament reconstruction population. *Arthroscopy* 2002; 13: 218-223.
- [11] Becker R., Schroder M., Starke C.: Biomechanical investigation of different meniscal repair implants in comparison with horizontal sutures on human meniscus. *Arthroscopy* 2001; 17: 439-444.

- [12] Purcell D.B., Rudzki J.R., Wright R.W.: Bioabsorbable interference screws in ACL reconstruction, Elsevier Science Publishers, 2004.
- [13] Ciccone W.J., Motz C., Bentley C., Tasto J.P.: Bioabsorbable implants in orthopaedics: new developments and clinical applications. *Journal of the american academy of orthopaedic surgeons*, 2001.
- [14] Barber F.A., Elrod B.F., McGuire D.A., Paulos L.E.: Preliminary results of an absorbable interference screw. *Arthroscopy* 1995; 11: 537–48.
- [15] Bottoni C.R., DeBerardina T.M., Fester E.W., Mitchell D., Penrod B.J.: An intra-articular bioabsorbable interference screw mimicking an acute meniscal tear 8 months after an anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2000; 16: 395–8.
- [16] Werner A., Wild A., Ilg A., Karaspe R.: Secondary intraarticular dislocation of a broken bioabsorbable interference screw after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; 10: 30–2.
- [17] Choi N.H., Lee J.H., Victoroff B.N.: Do broken cross-pins compromise stability after anterior cruciate ligament reconstructions with hamstring tendons? *Arthroscopy* 2007; 23(12): 1334–40.
- [18] Tecklenburg K., Burkart P., Hoser C., Rieger M., Fink C.: Prospective evaluation of patellar tendon graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction comparing composite bioabsorbable and allograft interference screws. *Arthroscopy* 2006; 22(9): 993–9.
- [19] Rokkanen P., Böstman O., Vainionpää S.: Absorbable devices in the fixation of fractures. *J Trauma* 1996; 40(3 suppl): S123-S127.
- [20] Bucholz R.W., Henry S., Henley M.B.: Fixation with bioabsorbable screws for the treatment of fractures of the ankle. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 319-324.
- [21] Partio E.K.: Absorbable screws in the fixation of cancellous bone fractures and arthrodeses. A clinical study of 318 patients. Thesis, Department of Orthopaedics and Traumatology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland, 1992.
- [22] Turvey T.A., Tejera T.J., Bell B.: The use of biodegradable polylactide plates and screws to stabilize maxillary and mandibular osteotomies. *J Craniomaxillofac Surg* 2000; 28(suppl 3): 151.
- [23] Serlo W., Ashammakhi N., Törmälä P., Waris T.: Case report: a new technique for correction of trigonocephaly in an infant — application of an absorbable endocranial plate. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 595-7.

[24] Serlo W., Kaarela O.I., Peltoniemi H., Merikanto J., Ashammakhi N., Lassila K.: Use of self-reinforced polylactide osteosynthesis devices in craniofacial surgery: a long-term follow-up study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001; 35: 285-92.

[25] Ninkovic M., Rumer A., Kofler A.: Preliminary clinical experience with biodegradable plate and screw fixation: the European Union Demonstration Project BMH4-98-3892, "Treatment of craniofacial syndromes with biodegradable plates, screws and wire" [abstract 6]. 2nd Symposium on Biodegradable Materials in Craniofacial Surgery, Saariselkä, Finland, April 8-11, 1999.

[26] Ketola-Kinnula T., Suuronen R., Kontio R., Laine P., Lindqvist C.: Bioabsorbable plates and screws for fixation of mandibulotomies in ablative oral cancer surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 1753-1762.

Riferimenti testuali

- Di Bello C.: *Biomateriali, introduzione allo studio di materiali per uso biomedico*, Pàtron editore, 2004, cap. 8.4.2 pag. 321, cap. 8.5.9 pp.336-337.

- Temenoff J.S., Mikos A.G.: *Biomaterials, The intersection of biology and Materials Science*, Paerson International Edition, 2008, cap. 5.3 pp. 190-191, cap. 5.4 pp.195-197, cap.6.7 pp. 223-224.

Articoli di consultazione

- Ashammakhi N., Rokkanen P.: Absorbable polyglycolide devices in trauma and bone surgery. *Biomaterials* 1996; 18: 3-9.

- Pietrzak W.S., Sarver D., Verstynen M.: Bioresorbable implants – Practical considerations. *Bone* 1996; Vol.19: No.1 Supplement 109S-119S.

- Lasprilla A.J.R., Martinez G.A.R., Lunelli B.H., Jardini A.L., Filho R.M.: Poly-lactic acid Synthesis for application in biomedical devices – a review. *Biotechnology Advances*, 2011.

- Middleton J.C., Tipton A.J.: Synthetic biodegradable polymers as orthopaedic devices. *Biomaterials* 2000; 21: 2335-2346.

- Maurus P.B., Kaeding C.C.: Bioabsorbable Implant Material Review. *Oper Tech in Sports Med* 2004; 12: 158-160.

- Athanasiou K.A., Niederauer G.G., Mauli Agrawal C.: Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers.

Biomaterials 1996; 17: 93-102.

- Nho S.J., Provencher M.T., Seroyer S.T. Romeo A.A.: Bioabsorbable Anchors in Glenohumeral Shoulder Surgery. *Arthroscopy: The journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2009; Vol 25, No 7, pp. 788-793.
- Ozbaydar M., Elhasan B., Warner J.J.P.: The Use of Anchors in Shoulder Surgery: A Shift From Metallic to Bioabsorbable Anchors. *Arthroscopy: The journal of Arthroscopic and related surgery* 2007; Vol 23, No 10, pp. 1124-1126.
- Konan S., Haddad F.S.: A clinical review of bioabsorbable interference screws and their adverse effects in anterior cruciate ligament reconstruction surgery. *The Knee* 2009; 16: 6-13.
- Rokkanen P.U., Böstman O., Hirvensalo E., Antero Mäkelä E., Partio E.K., Päätiälä H., Vainionpää S., Vihonen K., Törmälä P.: Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials* 2000; 21, 2607-2613.
- Peltoniemi H., Ashammakhi N., Kontio R., Waris T., Salo A., Lindqvist C., Grätz K., Suuronen R.: The use of bioabsorbable osteofixation devices in craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 5-14.
- Laughlin R.M., Block M.S., Wilk R., Malloy R.B., Kent J.N.: Resorbable plates for the fixation of mandibular fractures: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 89-96.