

# Milioni di vite salvate ogni anno dai biomateriali polimerici

di Valentina Brunella e Luigi Trossarelli

I biomateriali polimerici trovano oggi larghissimo impiego in tutti i campi della medicina. Il loro studio e la loro realizzazione è altamente interdisciplinare (chimici macromolecolari, fisici, impiantisti, ingegneri, trasformatori, biologi, medici ecc.). Oggi si può affermare che i biomateriali polimerici, di cui vengono riportati alcuni esempi, salvano ogni anno milioni di vite umane o permettono un migliore tenore di vita ad un elevatissimo numero di persone.



Il primo materiale polimerico di sintesi introdotto in campo medico è senz'altro il poli(metacrilato di metile) (PMMA) usato come base per protesi dentarie fin dal 1937. La prima osservazione che il PMMA è biocompatibile risale alla II guerra mondiale 1939-1945: venne infatti osservato che schegge di PMMA, provenienti dalla rottura dei finestrini della cabina di pilotaggio o delle torrette delle mitragliere degli aerei e penetrate nel bulbo oculare di aviatori, non avevano dato luogo a particolari reazioni da corpo estraneo. Subito dopo la fine della II guerra mondiale, Voorhees usò il tessuto dei paracadute (nylon 66) per la realizzazione di protesi vascolari; nel 1958 Rob suggeriva ai colleghi chirurghi vascolari di fare protesi per la sostituzione di arterie con del tessuto di Dacron (polietilentereftalato, PET) reperibile in un qualsiasi negozio di stoffe.

In Tabella 1 sono raccolte le principali applicazioni in campo medico dei materiali polimerici naturali, artificiali e di sintesi e si può oggi affermare che essi, i cosiddetti *biomateriali polimerici*, hanno pervaso ogni settore della medicina. La maggior parte di essi provengono da materiali polimerici reperibili in commercio e prodotti per altri usi e pochi sono quelli espressamente studiati per scopi medici, ad esempio gli idrogeli per lenti a contatto morbide ed il poli(acido glicolico) per suture assorbibili. La Tabella 2 riporta un confronto tra il numero di alcuni dispositivi in materiale polimerico usati in medicina negli Usa nel 1981 e nel 1990.

V. Brunella, L. Trossarelli, Dipartimento di Chimica IFM, Università di Torino. valentina.brunella@unito.it

Affinché un materiale polimerico possa trovare uso in campo medico, deve possedere particolari requisiti: in primo luogo esso deve essere esente da monomero, deve avere appropriate proprietà fisiche e meccaniche, deve essere compatibile con i tessuti e con il sangue, deve avere bassissima istotossicità e non essere cancerogeno. Inoltre esso deve possedere particolare resistenza all'invecchiamento nel corpo umano (stabilità o degradabilità), deve essere sterilizzabile, deve essere prodotto

**Tabella 1 - Principali applicazioni in campo medico dei materiali polimerici**

Dispositivo	Materiale polimerico
Protesi di anca e di ginocchio	Polietilene ad altissimo peso molecolare
Cementi ossei	Poli(metacrilato di metile)
Tendini artificiali e legamenti	Politetrafluoroetilene (Teflon), polietilentereftalato (Dacron)
Sostituzione di vasi sanguigni	Polietilentereftalato (Dacron), politetrafluoroetilene (Teflon), poliuretani
Cateteri del sistema cardiovascolare	Gomme siliconiche, politetrafluoroetilene (Teflon), poliuretani
Membrane per rene artificiale (emodialisi)	Cellulosa, poliaccrilonitrile
Macchina cuore-polmone	Gomme siliconiche
Lenti intraoculari	Poli(metacrilato di metile) (Pmma), gomme siliconiche, idrogeli
Lenti a contatto	Acrilati, idrogeli
Reticelle per sostentamento della parete addominale	Polietilentereftalato (Dacron), polipropilene
Componentistica monouso	Poli(cloruro di vinile)
Fili per sutura	Proteine (seta, catgut), poli(acido glicolico), polietilentereftalato, polibutilenterftalato, polipropilene, nylon 66

e lavorato facilmente ed avere un costo ragionevole. Quando il monomero viene polimerizzato *in situ* (caso dei cementi ossei e degli adesivi ai tessuti umani), il calore di polimerizzazione deve essere molto basso al fine di non danneggiare i tessuti circostanti. Come si vede, un biomateriale polimerico è il frutto di studi e ricerche altamente interdisciplinari, in cui rientrano le competenze di chimici, fisici, biologi, bioingegneri, ingegneri meccanici, trasformatori, progettisti ecc.

La sterilizzazione dei biomateriali polimerici è uno dei passaggi cruciali e richiede particolari attenzioni. La sterilizzazione con vapore vivo (121-135 °C per 15-30 minuti) non è fattibile in quanto queste temperature possono portare a variazioni dimensionali dei manufatti e ad una loro consistente degradazione termica. La sterilizzazione viene oggi condotta per il 48% con ossido di etilene (EtO), per il 40% con radiazione gamma e per il 12% con elettroni accelerati. Si prevede nei prossimi 5-10 anni un minor uso di EtO, a causa della sua pericolosità, tossicità e sospetta cancerogenità, ed un maggior uso delle radiazioni ionizzanti. L'effetto letale dell'EtO sui microrganismi è dovuto all'alchilazione dei gruppi amminici del loro acido nucleico mentre quello delle radiazioni ionizzanti è dovuto alla ionizzazione di componenti cellulari chiave, quali l'acido nucleico. Nei paragrafi seguenti verranno riportati alcuni esempi di applicazioni di biomateriali polimerici, scelte tra quelle largamente usate ed a volte poco note.

## Il poli(N-vinil-2-pirrolidone)

Pur non essendo un biomateriale polimerico nel senso stretto della parola, non si può non ricordare l'importanza in campo medico del poli (N-vinil-2-pirrolidone) (PVP) polimero dalle più disparate applicazioni, grazie alle sue proprietà più uniche che rare, tra le quali ricordiamo la sua buona solubilità in acqua e nei solventi organici, la sua ottima stabilità da un punto di vista chimico, la sua grande abilità a dare complessi con sostanze sia idrofobiche sia idrofiliche (del suo complesso in acqua con lo iodio ne vengono usati migliaia di ettolitri come disinfettante). Oltre che in medicina, il PVP viene anche largamente usato in molti settori industriali (tessili, carta, membrane, film, adesivi, cosmetici, detersivi, elettrochimico, fotochimico, farmaceutico ecc.) (Schema, 1).

Il PVP venne sintetizzato per la prima volta in Germania nel 1939 da Walter Reppe (uno dei padri della chimica dell'acetile insieme a Padre A.J. Niewland) nei laboratori della Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF) ed il metodo di sintesi di allora del monomero, a partire da acetilene e formaldeide, è tutt'ora quello industrialmente più usato.

Nel febbraio 1940, nel corso di una visita di un gruppo di ricercatori tedeschi ai laboratori della BASF di Ludwigshafen (Germania), venne chiesto a Reppe se fosse in grado di suggerire un composto macromolecolare che potesse servire per aumentare il volume del plasma sanguigno per la prevenzione ed il trattamento dello shock ipovolemico causato da emorragie in seguito a ferite o ad interventi chirurgici. Reppe suggerì il PVP, l'unico di tutti i polimeri che conosceva che fosse solubile in acqua e che non avesse carattere ionico. La produzione a livello commerciale del PVP (nome commerciale Povidone) iniziò nei primi mesi del 1940.

Quando, all'inizio del 1943, gli eserciti anglo-americani penetrarono, per la prima volta nel corso di tutta la guerra, nelle retrovie italo-tedesche in Africa settentrionale, trovarono nelle farmacie e negli ospedali da campo tedeschi delle confezioni di un polverina bianca. Da cosa fosse costituita questa polverina, usata per aumentare il volume del plasma sanguigno (pla-

sma expander), rimase per parecchio tempo un enigma (allora non esistevano l'infrarosso e tutti i mezzi strumentali di analisi di oggi). Essa era PVP: ricercatori tedeschi avevano infatti scoperto che una soluzione al 3,5% di PVP in soluzione fisiologica salina aveva la stessa pressione osmotica del plasma e che poteva mantenere un'adeguata circolazione ematica per due o tre giorni. L'uso del PVP come plasma expander si è protratto fino a alcuni anni fa (1998) e quante siano le vite umane da esso salvate non è noto, ma sicuramente sono moltissime.

Ma la storia del PVP non finisce qui. Non si sa bene come, qualcuno intorno al 1970 osservò che il contenuto delle bombolette di lacca per capelli spray (una soluzione di PVP in alcool etilico ed un propellente) serviva egregiamente per fissare gli strisci per il pap-test e poteva ben sostituire il tedioso processo di fissazione con alcool-etero: l'uso della lacca per capelli per fissare gli strisci vaginali ha favorito, per la sua rapidità, lo screening di massa per la prevenzione dei carcinomi

del collo dell'utero e quante sono le vite umane salvate anche in questo caso dal PVP non lo sapremo mai, ma sicuramente sono milioni.

**Tabella 2 - Uso di alcuni biomateriali polimerici in medicina negli Usa**

Dispositivo	1981	1990
Lenti a contatto	250.000	15.000.000
Dializzatori renali	6.200.000	16.000.000
Protesi vascolari	100.000	250.000
Valvole cardiache	30.000	45.000
Ossigenatori di sangue	200.000	500.000
Protesi di anca	110.000	521.000
Protesi di ginocchio	65.000	816.000
Pacemakers	110.000	30.000.000

## I fili per sutura

Una stima degli anni Novanta del secolo scorso valutava intorno ai 500 milioni il numero di fili da sutura usati in tutto il mondo nel corso di un anno: non è facile dire quante siano le vite umane che essi hanno salvato, come non è facile risalire da questo dato a quante tonnellate essi rappresentino,

ma sicuramente è una cifra con più zeri. Il filo da sutura, la cui specifica funzione è quella di tenere uniti i tessuti fino alla formazione della cicatrice dopo la loro separazione in seguito ad atti chirurgici, ferite o traumi deve essere progettato e realizzato per soddisfare un ampio spettro di requisiti fisici e clinici: basta considerare l'importanza della ricostruzione del volto della vittima di un incidente oppure le conseguenze fatali della rottura di una sutura dopo un trapianto di organo. Le principali proprietà fisiche per un filo da sutura sono:

- la resistenza alla trazione, che è direttamente proporzionale al diametro del filo;
- il suo coefficiente di attrito, che ne determina la scorrevolezza, ossia la facilità di passaggio all'interno dei tessuti (quella dei monofilamento è superiore a quella dei polifilamento, anche se particolari procedimenti, quali il rivestimento con cere o con teflon possono migliorare le qualità di scorrevolezza di questi ultimi);
- la flessibilità e l'elasticità da cui dipende la tenuta del nodo.

La scelta poi di un determinato filo da sutura da parte del chirurgo non è dettata soltanto dalle sue caratteristiche fisiche, ma anche dalle esigenze dell'intervento: se, ad esempio, esso interessa zone sottoposte a cospicue forze di trazione, verrà fatto uso di un polifilamento non assorbibile, mentre se i problemi estetici sono di particolare importanza verrà impiegato un monofilamento non assorbibile.

I fili da sutura possono essere suddivisi a seconda del tipo di materiale (naturale o sintetico) con cui sono stati ottenuti, oppure sulla base della loro permanenza (assorbibili, non assorbibili) nel corpo umano, oppure ancora sulla base della loro co-

stituzione (monofilamento o polifilamento, intrecciato o ritorto). I materiali naturali più usati come fili da sutura sono la seta ed il catgut. Quest'ultimo viene ottenuto dalla sottomucosa dell'intestino ovino oppure dalla sierosa dell'intestino bovino. L'origine del vocabolo catgut (letteralmente intestino (gut) di gatto (cat), anche se le interiora dei gatti non sono mai state il materiale di partenza per la sua fabbricazione) non è nota e sembra provenga dal suo uso per le corde degli strumenti musicali ad arco (fino ad un secolo fa i liutai erano coloro che fornivano il catgut ai chirurghi). I materiali sintetici per fili da sutura assorbibili e non, sono tutti costituiti da prodotti polimerici, eccezion fatta per alcuni sottilissimi fili in acciaio inossidabile.

Circa il 50% dei fili da sutura usati sono non assorbibili, per cui essi rimangono intatti a tempo indefinito nel corpo umano. Oltre alla seta essi sono realizzati con i più comuni materiali polimerici da fibra, quali il polipropilene (PP), il nylon 66, il polietilenterefalato (PET) ed il polietilene (PE) e, nel caso di PP e di PE, anche i loro copolimeri.

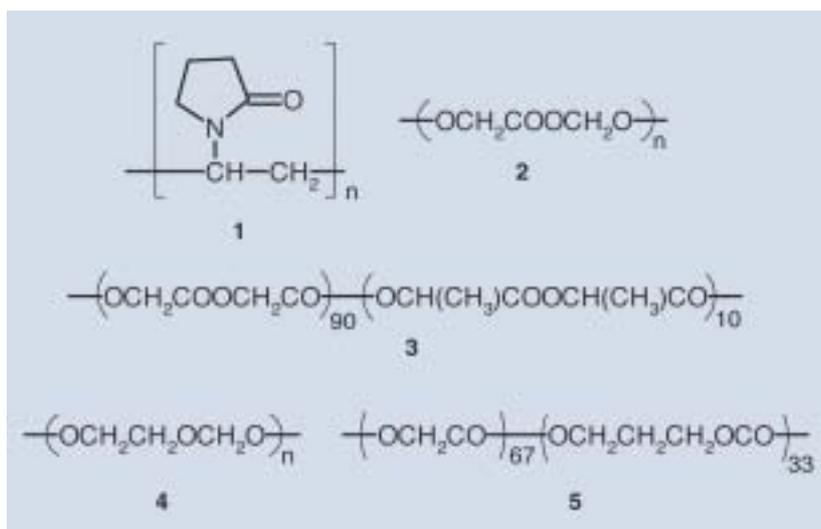
Per quanto concerne i fili da sutura assorbibili, l'unico materiale naturale è il catgut, già descritto da Claudio Galeno nel 50 a.C. Nel 1970 entrarono in commercio i primi fili da sutura sintetici costituiti da poli(acido glicolico) (PGA) (Schema, 2). Seguirono poi i copolimeri acido glicolico-dilattide (Schema, 3), i più recenti sono il poli(*p*-diossanone) (Schema, 4) ed i copolimeri dell'acido glicolico con il trimetilencarbonato (Schema, 5).

Indipendentemente dal fatto che si tratti di fili da sutura realizzati con materiali naturali o sintetici o che siano essi assorbibili oppure no, è indispensabile che essi abbiano robustezza sufficiente a tenere chiusa una ferita fino alla sua guarigione (un filo da sutura assorbibile in poli(acido glicolico) perde le sue proprietà meccaniche dopo circa 28 giorni). Il catgut, che resiste inalterato nei tessuti per circa 8 giorni, viene degradato per via enzimatica dall'azione di linfociti e macrofagi. La degradazione dei fili da sutura assorbibili sintetici avviene invece per idrolisi dei legami estere nella catena polimerica. I fili da sutura vengono sterilizzati con EtO oppure mediante radiazioni ionizzanti.

dovuto alle particolari proprietà lubrificanti del tessuto cartilagineo. L'artrite ed altre malattie dell'articolazione fanno perdere alla cartilagine queste sue proprietà. Charnley, sulla base di queste osservazioni, concluse che un'articolazione artificiale non poteva svolgere la sua funzione se non realizzata con un materiale che avesse un bassissimo coefficiente di attrito e, senza prendere in particolare considerazione anche le proprietà meccaniche, la sua attenzione si rivolse al politetrafluoroetilene (PTFE), il teflon, di cui era nota anche la buona tollerabilità da parte dei tessuti grazie alla sua inerzia chimica.

La protesi d'anca di Charnley era costituita da un acetabolo in PTFE e da una testa di femore in acciaio inossidabile la cui coda era fissata al femore mediante un cementante acrilico, lo stesso usato nelle protesi odontoiatriche, ottenuto per polimerizzazione *in situ* di metacrilato di metile.

Le protesi venivano costruite, per quanto riguarda la parte in PTFE, o nell'officina personale di Charnley, oppure in quella dell'ospedale da H. Craven, il tecnico di Charnley. Se inizialmente l'accoppiamento PTFE-acciaio fu un successo, nel volgere di un paio di anni dall'impianto il 99% delle circa 3.000 protesi impiantate dovette essere espantato a causa della imponente usura dell'acetabolo e della risposa infiammatoria dovuta



Schema - Polimeri usati in medicina

## Il polietilene e le protesi totali di anca e di ginocchio

Oggi, salvo alcune articolazioni metallo-metallo o ceramica-ceramica, l'articolazione polietilene ad altissimo peso molecolare (Ultra High Molecular Weight Polyethylene, UHMWPE)-metallo è quella più usata nelle protesi totali di anca e di ginocchio: l'UHMWPE costituisce l'acetabolo ed il metallo la controparte, ossia la testa del femore. L'UHMWPE è un materiale polimerico dalle eccezionali proprietà fisiche e meccaniche, tra le quali una resistenza all'urto molto elevata. Il suo uso in ortopedia risale al 1962 e sono oggi circa 1.400.000 le protesi totali di anca e di ginocchio UHMWPE-metallo che vengono impiantate ogni anno in tutto il mondo.

La storia di come l'UHMWPE venne introdotto in ortopedia merita di essere raccontata. Negli anni Cinquanta del passato secolo, l'ortopedico inglese John Charnley (Università di Leeds, UK), dallo studio delle proprietà frizionali di articolazioni, sia di animali sia umane, era giunto alla conclusione che il loro buon funzionamento traeva origine dal basso coefficiente frizionale

ai detriti di PTFE. L'uso di PTFE rinforzato con lana di vetro non migliorò la situazione, anzi la peggiorò, per cui, dall'inizio del 1962 le protesi con acetabolo in PTFE non vennero più usate. Nel maggio 1962 un certo V.C. Binns, venditore di piccoli ingranaggi e di boccole in UHMWPE, nel corso di una sua visita al Wrightington Hospital, l'ospedale dell'Università di Leeds, diede a Craven un campione di UHMWPE, da lui ritenuto superiore, come proprietà meccaniche, al PTFE.

Craven ne parlò a Charnley che, per tutta risposta, gli consigliò di non perdere tempo con questo materiale di cui non si era mai sentito parlare. Nonostante il parere negativo di Charnley, Craven sottopose il campione di UHMWPE a prove di usura approfittando del fatto che questi si era recato a Copenhagen per un congresso. Il risultato di queste prove fu che l'UHMWPE in tre settimane si era usurato meno del PTFE in 24 ore nelle stesse condizioni. Visto questo inaspettato risultato, Charnley, per accertarsi della biocompatibilità dell'UHMWPE, si mise in contatto con la Ruhrchemie AG (poi Hoechst ed ora Ticona), la ditta tedesca che lo produceva (nome commer-

ciale allora RCH-1000). La conclusione fu che l'UHMWPE aveva buone probabilità di essere biocompatibile. Al fine però di avere l'assoluta certezza della biocompatibilità dell'UHMWPE, Charnley se ne impiantò nella coscia dei pezzetti e della polvere e, come controllo, fece la stessa cosa con il PTFE.

Il risultato fu che mentre la polvere di PTFE non era biocompatibile, quella di UHMWPE lo era. Forte di questo risultato Charnley iniziò ad impiantare protesi con acetabolo in UHMWPE nel novembre 1962. Da allora l'UHMWPE, unitamente a quello

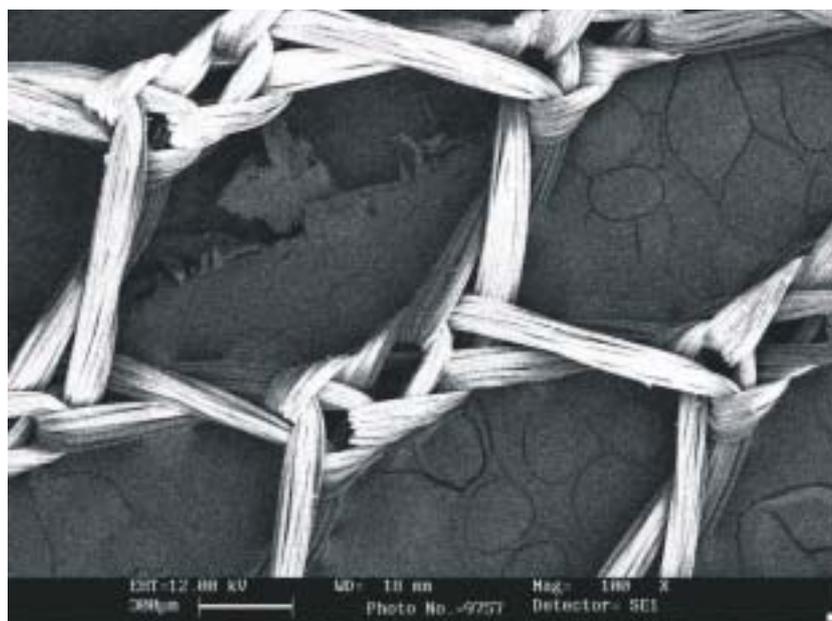


Immagine SEM di un modello di reticella in PET per il rinforzo della parete addominale

reticolato per trattamento con radiazioni ionizzanti, continua ad essere il materiale principe per le protesi totali d'anca e di ginocchio e permette a milioni di pazienti di condurre una più che soddisfacente vita attiva.

L'UHMWPE viene ottenuto, sotto forma di una polvere bianca, per polimerizzazione in soluzione dell'etilene con catalizzatori del tipo Ziegler. Attualmente Ticona è l'unico produttore al mondo di UHMWPE per uso protesico, e la sua produzione annuale, nei suoi stabilimenti di Bishop (Texas, Usa) e di Oberhausen (Germania), che rappresentano soltanto il 2% della sua produzione totale, è di circa 800 tonnellate. L'UHMWPE per uso protesico della Ticona è in commercio come GUR 1020 (peso molecolare  $3,5 \times 10^6$ ) e GUR 1050 (peso molecolare  $5,5-6,0 \times 10^6$ ) (GUR è l'acronimo di Granular UHMWPE Ruhrchemie).

L'UHMWPE polverulento viene poi trasformato in lastre mediante stampaggio per compressione oppure in barre mediante estrusione. A causa della complessità di questi due processi, essi vengono condotti, a livello mondiale, da non più di tre o quattro ditte specializzate. Dalle lastre o dalle barre di UHMWPE vengono poi ricavati, per fresatura e/o tornitura, o l'acetabolo (per protesi d'anca) oppure il piatto tibiale (per le protesi di ginocchio). Anche queste operazioni sono delicate e richiedono particolari accorgimenti. I pezzi finiti, racchiusi in appositi contenitori, vengono poi sottoposti a sterilizzazione mediante EtO, oppure mediante irraggiamento (oggi in atmosfera inerte) con radiazione gamma (25-30 kGy), oppure ancora con elettroni accelerati (10 MeV).

### Le reticelle per il rinforzo della parete addominale

Anche se sconosciute al grosso pubblico, negli ultimi 10 anni le reticelle in biomateriale polimerico sono diventate il mezzo di eccellenza per la riparazione dei difetti della parete addominale. Grazie ad esse oggi un intervento di ernia è quasi a livello ambulatoriale, e sono ormai milioni i pazienti che hanno nell'addome un rinforzo protesico in materiale polimerico. Quante sono le vite umane salvate, tra le quali quelle di molti neonati affetti da difetti parietali congeniti? È difficile dirlo, ma anche in questo caso sono tante.

I materiali per il rinforzo della parete addominale sono raggruppabili in tre grandi categorie:

- reticelle metalliche ottenute dall'intreccio di sottili fili di argento, o di tantalio o di acciaio inossidabile, oggi praticamente non più usate a causa della loro tendenza alla corrosione, all'infragilimento ed alla formazione di detriti che possono portare ad infezioni o a risposte allergiche da parte dell'individuo;
- film polimerici microporosi, quali membrane in silicone, o in politetrafluoroetilene espanso (Goretex);
- reticelle in materiale polimerico ottenute dall'intreccio di fibre tessili di sintesi, quali poliammidi, polietilentereftalato (PET), polipropilene (PP), politetrafluoroetilene (PTFE), o di materiali da sutura di sintesi assorbibili, quali il poli(acido glicolico) o i copolimeri acido lattico-acido glicolico.

Le membrane in silicone, che non permettono l'infiltrazione di alcun tessuto, hanno un comportamento non soddisfacente dal punto di vista clinico e sono ancora usate in qualche caso per la

riduzione temporanea dei difetti parietali congeniti nei neonati. Le reticelle in fibre poliammidiche, che sono state il primo materiale polimerico sintetico ad essere impiantato nel 1944, vengono ora raramente usate, in quanto esse provocano una risposta infiammatoria acuta e vengono lentamente assorbite nel corso di una lunga permanenza *in vivo*. È controverso l'uso di reticelle in fibre di carbonio sulle quali non vi è una sufficiente esperienza *in vivo* a lungo termine per poter affermare la loro superiorità nei confronti del PP e del PET.

Di tutti i mezzi per il rinforzo della parete addominale, quelli oggi più usati sono le reticelle in PP ed in PET, queste ultime sviluppate contemporaneamente a quelle in PP. I film microporosi e flessibili in PTFE espanso (Goretex) sono di impiego limitato a causa del loro costo elevato e della loro minor praticità d'uso. Sia le reticelle in PP sia quelle in PET possono essere costituite dall'intreccio di un singolo filamento oppure da quello di una coppia di filamenti oppure ancora dall'intreccio di filamenti multipli. Le reticelle in PET vengono sterilizzate con radiazioni gamma, mentre quelle in PP vengono sterilizzate con EtO.

### Conclusioni

Organi artificiali, protesi ed un gran numero di dispositivi in materiali polimerici sintetici hanno contribuito e contribuiscono in modo incommensurabile al benessere degli umani e a salvare milioni di vite. Se, rispetto a quella dei polimeri per usi industriali la quantità di biomateriali polimerici prodotta è piccola, il numero di persone che ne traggono beneficio è grandissimo.