

## ASPETTI REGOLATORI E NORMATIVE TECNICHE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEI BIOMATERIALI

Cecilia Poli

*Organismo Notificato Dispositivi e Cosmetici, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Il biomateriale è definito nel documento *Consensus Conference* di Chester del 1991 come un materiale concepito per interfacciarsi con i sistemi biologici al fine di dare supporto o sostituire un qualsiasi tessuto, organo o funzione del corpo. Tale definizione identifica i biomateriali non in relazione alle loro proprietà ma in relazione alle loro finalità d'uso.

La proprietà fondamentale per un biomateriale è la biocompatibilità definita come la capacità di un materiale di determinare una reazione favorevole del tessuto ospite in una specifica applicazione (1-4).

I biomateriali rientrano nella categoria di dispositivi medici se la finalità d'uso ad essi assegnata risponde a quanto indicato nella definizione di dispositivo medico riportata nella legislazione comunitaria di riferimento sotto descritta.

La legislazione Comunitaria in materia di dispositivi medici è costituita dalle Direttive Comunitarie 93/42/CEE, 90/385/CEE e 98/79/CEE e s.m.i. che regolamentano in modo uniforme, in tutti i paesi della UE, il settore dei dispositivi medici.

La normativa italiana recepisce le specifiche Direttive Comunitarie con i seguenti decreti legislativi (5-7):

- DL.vo 46/1997 (recepimento della Direttiva 93/42/CEE sui dispositivi medici) modificato dal DL.vo 37/2010;
- DL.vo 507/1992 (recepimento della Direttiva 90/385/CEE sui dispositivi medici impiantabili attivi) modificato dal DL.vo 37/2010;
- DL.vo 332/2000 (recepimento della Direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico diagnostici *in vitro*) modificato dal DL.vo 37/2010.

La normativa nazionale emessa in recepimento delle specifiche Direttive Europee disciplina l'immissione in commercio dei dispositivi medici ed ha lo scopo di garantire la sicurezza e le prestazioni dei dispositivi medici e a proibire la commercializzazione di dispositivi che possano compromettere la sicurezza e la salute dei pazienti e degli utilizzatori.

Nella presente relazione si fa riferimento esclusivamente ai dispositivi medici e ai dispositivi medici impiantabili attivi. Sono esclusi i dispositivi medici diagnostici *in vitro* che costituiscono una categoria a sé stante di dispositivi medici.

La definizione di dispositivo medico, citata nei predetti decreti legislativi, è di seguito riportata:

Un dispositivo medico è un qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di:

- diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- intervento sul concepimento;

il quale prodotto non eserciti l'azione principale, né sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

Il DL.vo 46/1997 e il DL.vo 507/1992 (5, 6) individuano un sistema di classificazione dei dispositivi medici secondo differenti classi di rischio (basso, medio e alto rischio) associate allo specifico dispositivo:

- classe I;
- classe IIa e IIb;
- classe III.

I dispositivi appartenenti alla classe III sono dispositivi ad alto rischio e i dispositivi impiantabili attivi sono equiparati alla classe III di rischio.

La classificazione viene determinata sulla base di:

- destinazione d'uso del dispositivo,
- durata di utilizzo,
- grado di invasività,
- modalità di funzionamento,
- organo sul quale il dispositivo esercita la sua funzione,

secondo le regole di classificazione enunciate all'Allegato IX del DL.vo 46/1997 (5).

Le regole di classificazione sono funzione della durata di utilizzo del dispositivo, dell'invasività, del particolare parte del distretto corporeo di utilizzo. Sono esplicitate regole particolari in caso di dispositivi medici attivi, di dispositivi medici da utilizzarsi in combinazione o di specifiche categorie di dispositivi.

Tutti i dispositivi medici devono essere progettati e fabbricati in modo che la loro utilizzazione non comprometta lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di terzi, fermo restando che gli eventuali rischi associati all'uso previsto debbano essere di livello accettabile in rapporto ai benefici apportati al paziente e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza attraverso il soddisfacimento di requisiti di prestazione e sicurezza.

Tali requisiti minimi di sicurezza, denominati requisiti essenziali, sono definiti all'Allegato I dei DL.vo 46/1997 e DL.vo 507/1992 (5, 6) e devono essere soddisfatti per dimostrare la conformità di ogni dispositivo medico immesso in commercio. Si sottolinea che i requisiti essenziali minimi non definiscono le specifiche tecniche del prodotto ma sono riferiti esclusivamente alla sicurezza e prestazioni dello stesso.

Si presume conforme ai requisiti essenziali, il dispositivo medico fabbricato in conformità delle norme tecniche armonizzate comunitarie e delle norme tecniche nazionali che le recepiscono.

Le norme tecniche vengono definite armonizzate quando sono adottate a livello europeo, su mandato della Commissione o dei Comitati Europei di Normalizzazione e riflettono lo stato dell'arte relativamente alle conoscenze in un determinato settore.

I requisiti essenziali sono suddivisi in requisiti generali e requisiti relativi alla progettazione e costruzione riguardanti:

- caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche (aspetti tossicologici, di biocompatibilità);
- infezione e contaminazione microbica;
- caratteristiche relative alla fabbricazione e all'ambiente;
- dispositivo con funzione di misura;
- protezione contro le radiazioni;
- requisiti per i dispositivi medici collegati o dotati di una fonte di energia;
- informazioni fornite dal fabbricante.

Il fabbricante deve predisporre una documentazione tecnica che deve consentire di valutare la conformità del prodotto ai requisiti essenziali comprendente in particolare:

- descrizione del dispositivo, comprese le varianti previste e l'uso cui è destinato;
- schemi di progettazione e metodi di fabbricazione;
- descrizione e spiegazioni necessarie per la comprensione degli schemi summenzionati e del funzionamento del prodotto;
- analisi del rischio sul dispositivo in questione al fine di garantire che il dispositivo sia sicuro per i pazienti e utilizzatori;
- elenco delle norme armonizzate applicate interamente o in parte;
- descrizione delle soluzioni adottate per soddisfare i requisiti essenziali;
- nel caso di prodotti immessi in commercio in confezione sterile, descrizione dei metodi utilizzati e rapporto di validazione;
- risultati dei calcoli di progettazione, dei controlli svolti;
- validazione clinica ai sensi dell'Allegato X del DL.vo 46/1997 al fine di verificare che nelle normali condizioni di utilizzazione, le prestazioni del dispositivo siano conformi a quelle assegnate dal fabbricante e di stabilire gli eventuali effetti secondari indesiderati nelle normali condizioni di utilizzazione valutando se essi rappresentino un rischio rispetto alle prestazioni assegnate al dispositivo;
- etichettatura e istruzioni per l'uso.

La valutazione della conformità dei dispositivi medici (Art. 11 del DL.vo 46/1997) viene effettuata attraverso diverse procedure di certificazione in funzione della specifica classe di rischio del dispositivo medico con eventuale intervento di un Organismo Notificato (5).

L'intervento dell'Organismo Notificato, ai fini del rilascio della certificazione CE per l'immissione in commercio sul territorio comunitario è limitato ai dispositivi medici di classe I sterile o di misura, IIa, IIb o III.

I fabbricanti possono rivolgersi ad un qualsiasi Organismo Notificato Europeo autorizzato ad espletare le procedure di valutazione di conformità dei dispositivi medici.

Ai fini dell'immissione in commercio sul territorio comunitario, i dispositivi medici devono riportare la marcatura CE eventualmente seguita dal numero dell'Organismo Notificato intervenuto nelle procedure di valutazione della conformità (5, 6).

## **Esempio di dispositivo medico: lenti a contatto**

L'immissione in commercio sul territorio nazionale delle lenti a contatto è regolamentata dal DL.vo 46/1997 e successive modificazioni (attuazione della direttiva comunitaria 93/42/CE sui dispositivi medici), che suddivide i dispositivi medici in differenti classi di rischio I, IIa, IIb e III. La classificazione dei dispositivi medici viene effettuata sulla base delle regole di classificazione enunciate nell'Allegato IX del DL.vo 46/1997 (5).

Attualmente sono disponibili in commercio diversi tipi di lenti a contatto, che si possono classificare in base alla rigidità (rigide/semirigide e morbide), in base all'uso (giornaliero, settimanale, mensile, continuo), alla geometria (sferica, asferica, torica) e alla tipologia di lente (monofocale, multifocale).

Le lenti a contatto sono dispositivi medici invasivi in relazione con gli orifizi del corpo e vengono classificate, sulla base della regola 5 nella classe di rischio IIa se sono destinate ad essere utilizzate di norma per una durata continua inferiore a 30 giorni.

Il documento linea guida della Comunità Europea intitolato *Manual on Borderline and classification in the community regulatory frame work for medical devices* versione 1.17 (09-2015) suddivide le lenti a contatto in tre categorie principali:

- *ad uso giornaliero monouso*  
dispositivi utilizzabili esclusivamente durante il giorno per un giorno e poi gettate;
- *ad uso giornaliero con sostituzione programmata*  
dispositivi riutilizzabili, utilizzabili durante il giorno e sottoposte a pulizia e disinfezione durante il periodo notturno;
- *ad uso continuo*  
dispositivi utilizzabili continuamente sia durante il giorno che durante la notte.

Il periodo notturno nel quale le lenti vengono sottoposte a pulizia e disinfezione viene considerato come uso discontinuo del dispositivo.

In base alle precedenti considerazioni le lenti a contatto vengono classificate come segue:

- monouso giornaliere classe IIa (regola 5 secondo capoverso);
- ad uso giornaliero con uso discontinuo classe IIa (regola 5 secondo capoverso);
- ad uso notturno con uso discontinuo classe IIa (regola 5 secondo capoverso);
- ad uso continuo inferiore ai 30 giorni classe IIa (regola 5 secondo capoverso);
- ad uso continuo oltre i 30 giorni classe IIb (regola 5 terzo capoverso).

Le lenti a contatto possono essere anche fabbricate come dispositivi “su misura” e in questo caso seguono le prescrizioni dell’Allegato VIII del DL.vo 46/1997 e sono realizzate in funzione delle specifiche del paziente, ad esempio per meglio adattarsi alla curvatura corneale del paziente.

Lo scopo di applicazione delle lenti a contatto può essere di tipo correttivo (sferiche, toriche, bifocali, multifocali), terapeutico, protesico o cosmetico.

Alcune lenti a contatto non correttive, colorate o meno, possono avere un’applicazione medica, se specificatamente indicata dal fabbricante nelle istruzioni per l’uso e nell’etichettatura del dispositivo, ad esempio per il trattamento di condizioni patologiche congenite o traumatiche. Tali lenti vengono utilizzate come protesi medicali nella pratica clinica o nel trattamento post-chirurgico. Alcuni esempi di lenti a contatto non correttive che rientrano nella definizione di dispositivo medico sono:

- lenti a contatto con funzione di protezione dai raggi UV allo scopo di proteggere la cornea;
- lenti a contatto ad uso terapeutico utilizzate con funzione di bendaggio oculare.

La costruzione delle lenti viene realizzata con sistemi di tornitura, centrifugazione o stampaggio.

La modalità d’uso viene definita sulla base della durata:

- uso giornaliero;
- uso flessibile;
- uso prolungato;
- uso continuo.

La frequenza di sostituzione viene definita in monouso (per le lenti giornaliere e lenti a contatto per uso continuo) e ricambio programmato (per le lenti settimanali, bisettimanali, mensili, trimestrali, semestrali).

La geometria viene definita per le superfici anteriori e posteriori delle lente.

In particolare la superficie anteriore può essere realizzata con una superficie monocurva e lenticolare mentre la superficie posteriore può essere realizzata sferica (bicurva, tricurva), sferica/asferica e asferica.

Le lenti a contatto si riferiscono alle norme tecniche di settore appartenenti alla serie UNI EN ISO 18369 che definiscono il sistema di classificazione di tutte le tipologie di lenti a contatto e i metodi di misurazione dei parametri fisici con le relative tolleranze (8, 9).

Di seguito si riportano le norme tecniche di settore applicate alle lenti a contatto:

- *UNI EN ISO 18369-1:2009. Ottica oftalmica - Lenti a contatto - Parte 1: Vocabolario, sistema di classificazione e raccomandazioni per le specifiche di etichettatura*  
La norma identifica e definisce i termini applicabili alle proprietà fisiche, chimiche e ottiche delle lenti a contatto, la loro fabbricazione e utilizzo. La norma fornisce inoltre il vocabolario dei termini, e se applicabile i simboli internazionali e le relative abbreviazioni.
- *UNI EN ISO 18369-2:2007. Ottica oftalmica - Lenti a contatto - Parte 2: Tolleranze*  
La norma specifica i limiti delle tolleranze dei principali parametri ottici e fisici delle lenti a contatto.
- *UNI EN ISO 18369-3:2007. Ottica oftalmica - Lenti a contatto - Parte 3: Metodi di misurazione*  
La norma specifica i metodi per la misurazione delle proprietà fisiche e ottiche delle lenti a contatto quali il raggio di curvatura, diametro, spessore, ispezione dei bordi, inclusioni e imperfezioni superficiali, determinazione della trasmittanza spettrale e luminosa.
- *UNI EN ISO 18369-4:2007. Ottica oftalmica - Lenti a contatto - Parte 4: Proprietà fisico chimiche dei materiali delle lenti a contatto*  
La norma specifica i metodi di prova per le proprietà fisico chimiche dei materiali delle lenti a contatto.

La classificazione delle lenti a contatto viene definita dalla norma armonizzata UNI EN ISO 18369: 2007 “Ottica oftalmica - Lenti a contatto parte 1: Vocabolario, sistema di classificazione e raccomandazioni per le specifiche di etichettatura” in base alle seguenti caratteristiche (9-11):

1. materiale;
2. scopo applicativo;
3. costruzione;
4. modalità d’uso;
5. frequenza di ricambio;
6. geometria.

In Figura 1 si riporta uno schema di suddivisione delle lenti a contatto.

I materiali che attualmente costituiscono le lenti a contatto sono il frutto di una lunga selezione di sostanze chimiche sulle quali sono state eseguite innumerevoli prove di efficacia e di tollerabilità, volte a individuare quelle molecole che più di altre potessero garantire una buona permeabilità all’ossigeno, una corretta bagnabilità della superficie corneale e un’adeguata stabilità della geometria e della dimensione della lente.

I materiali sono suddivisi in rigidi, morbidi e ibridi.

Le lenti rigide sono disponibili in materiali gas-permeabili e gas-impermeabili.

Le lenti morbide sono disponibili in idrogel, elastomeri, silicone-idrogel e biopolimeri.

L’unico materiale impermeabile utilizzato, anche se ormai altamente superato dalle lenti rigide gas permeabili, è il poli-metilmetacrilato (PMMA) che risulta:

- indeformabile entro i limiti della temperatura corporea;
- ben tollerato dai tessuti;
- non riesce ad assorbire acqua;
- lega scarsamente con le sostanze contenute nel film lacrimale.

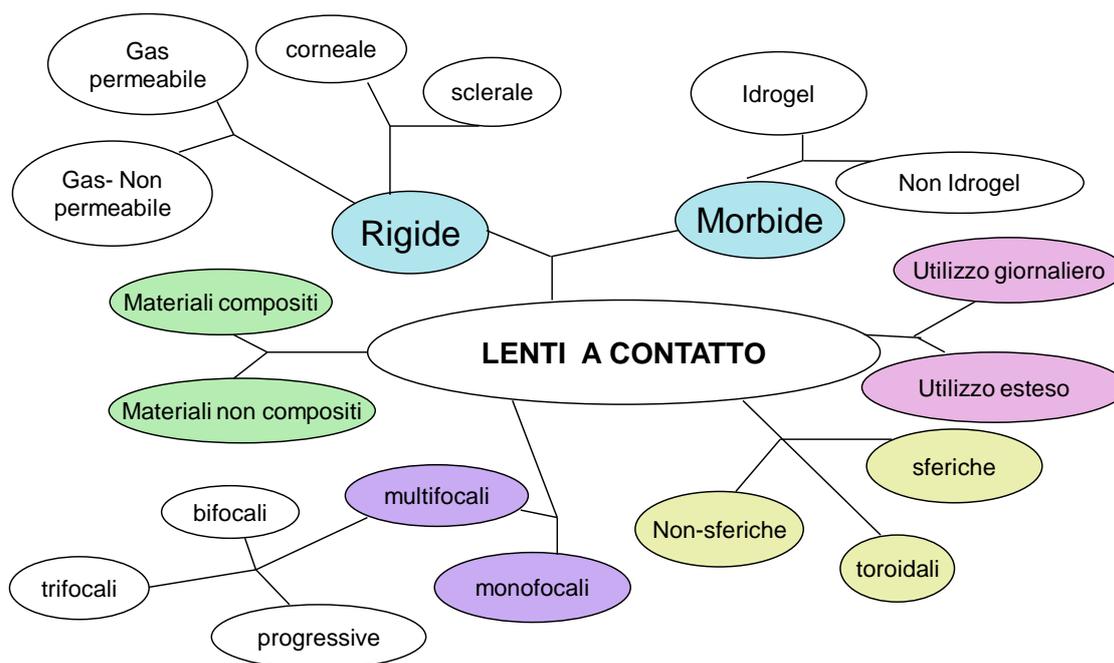


Figura 1. Schema di suddivisione della tipologia delle lenti a contatto

Il materiale utilizzato per la realizzazione delle lenti rigide gas permeabili è un polimero in silicone/acrilato formato per il 65% da metilmetacrilato (MMA) e per il 35% da silicone, a seconda delle diverse percentuali di costituzione si ottengono materiali profondamente diversi. Alcuni polimeri sono stati realizzati aggiungendo il fluoro (fluoroacrilati).

Il materiale poli-metilmetacrilato (PMMA) presenta i vantaggi di ottima qualità ottica, durezza, facilità di disinfezione, ottima biocompatibilità, stabilità dimensionale, scarsa tendenza all'accumulo dei depositi, facilità di lavorazione. Gli svantaggi sono caratterizzati da una elevata rigidità, gas-impermeabilità, una scarsa bagnabilità della lente e quindi difficili da tollerare. I materiali gas-permeabili presentano i vantaggi di una gas-permeabilità, una buona bagnabilità della lente, ottima qualità ottica, facilità di disinfezione e ottima biocompatibilità. Gli svantaggi sono rappresentati da una scarsa durezza superficiale, scarsa stabilità dimensionale e bassa gas-permeabilità.

I materiali morbidi sono suddivisi in:

- idrogel a base di idrossietilmetacrilato (*Hydroxyl Ethyl Meta Crylate*, HEMA) e non a base di HEMA;
- elastomeri sintetici;
- silicone-idrogel.

I materiali in idrogel (nome commerciale polyHEMA) sono ottenuti dalla polimerizzazione di due monomeri (HEMA + altri e svariati monomeri) al fine di ottenere polimeri che dopo lo stato di idratazione possiedono una struttura flessibile e un certo contenuto idrico (a bassa o alta idrofilia, minore o maggiore del 50%). Gli idrogel convenzionali sono ottenuti attraverso la combinazione di diversi monomeri quali HEMA e altri monomeri e in funzione delle percentuali (che possono cambiare a seconda della finalità), si possono generare una serie di polimeri aventi proprietà chimiche profondamente diverse tra loro.

Il contenuto acquoso dipende dal tipo di monomero utilizzato; quando è addizionato l'MMA con proprietà idrofobiche, l'idratazione diminuisce, al contrario se vengono utilizzati monomeri idrofilici (N-vinilpirrolidone e l'acido metacrilico), l'idratazione aumenta.

Per raggiungere un contenuto idrico specifico, si tratta quindi di provvedere in fase di realizzazione, ad un adeguato bilanciamento tra i monomeri presenti.

Per questa ragione esistono polimeri che, a parità di contenuto idrico, posseggono proprietà chimiche differenti e conseguentemente anche il comportamento del materiale a contatto con i tessuti oculari risulta diverso.

Gli idrogel convenzionali presentano le seguenti caratteristiche:

- permeabilità all'ossigeno degli idrogel convenzionali determinata da 2 fattori: lo spessore della lente e l'idratazione del materiale (poiché tale permeabilità cresce con il contenuto d'acqua);
- scarsa resistenza alla rottura;
- tendenza ad accumulare depositi;
- capacità di attrarre una certa quantità di acqua e conseguentemente legarla all'interno della struttura (soprattutto nel caso di materiali ionici).

Gli elastomeri sintetici sono costituiti da plastiche siliconiche che presentano vantaggi legati alla durezza, flessibilità e alti valori di permeabilità all'ossigeno. Gli svantaggi sono invece rappresentati da elevata elasticità e alta permeabilità ai vapori.

I materiali in silicone-idrogel presentano vantaggi legati ad alti valori di permeabilità all'ossigeno, flessibilità e idratazione anche se più bassa rispetto agli idrogel.

Il silicone idrogel è un materiale che ha permesso di realizzare lenti a contatto non solo morbide e confortevoli, ma anche capaci di lasciar passare elevate quantità di ossigeno.

Questo contribuisce a ridurre i segni indotti dalla carenza di ossigeno, permettendo così di portare le proprie lenti più a lungo. Tuttavia è necessario mantenere una certa idratazione che viene ostacolata dall'idrofobicità della componente siliconica. Tali materiali hanno la tendenza ad accumulare depositi; approcci alla risoluzione di questo problema sono stati l'uso di tecniche di modifica delle superfici (es. plasma treatment).

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

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

La grande variabilità dei risultati raggiungibili mediante queste combinazioni determina la sostanziale differenza che si può trovare all'interno della "famiglia" dei siliconi-idrogel.

I materiali idrogel vengono classificati in quattro gruppi dalla norma UNI EN ISO 18369-1 (11) sulla base della percentuale del contenuto idrico e della carica ionica (capacità di attrarre una certa quantità di acqua e conseguentemente legarla all'interno della struttura). Di seguito viene riportata la Tabella 1 della norma.

**Tabella 1. Classificazione dei materiali idrogel secondo la norma UNI EN ISO 18369-1**

<b>Gruppo</b>	<b>Materiale idrogel</b>
I	basso contenuto d'acqua (< 50%), non ionico
II	Medio e alto contenuto d'acqua (> 50%), non ionico
III	basso contenuto d'acqua (< 50%), ionico
IV	Medio e alto contenuto d'acqua (> 50%), ionico

I materiali non-idrogel vengono classificati in quattro gruppi dalla norma UNI EN ISO 18369-1 sulla base della presenza/assenza di silicone o fluoro (11). Di seguito viene riportata la Tabella 2 della norma.

Le formulazioni dei polimeri possono inoltre contenere degli additivi quali ad esempio catalizzatori, tinte, filtri UV, filler, agenti umettanti. Per semplicità e chiarezza gli additivi non sono stati presi in considerazione nella classificazione seguente.

**Tabella 2. Classificazione dei materiali non-idrogel secondo la norma UNI EN ISO 18369-1**

Gruppo	Materiale non-idrogel
I	Materiali che non contengono silicone o fluoro
II	Materiali che contengono silicone ma non fluoro
III	Materiali che contengono silicone e fluoro
IV	Materiali che contengono fluoro ma non silicone

La norma UNI EN ISO 18369-1 classifica le lenti anche in funzione della percentuale di permeabilità all'ossigeno propria del materiale; di seguito viene riportata la Tabella 3 della norma (8).

**Tabella 3. Classificazione dei materiali in funzione della percentuale di permeabilità all'ossigeno secondo la norma UNI EN ISO 18369-1**

Categoria	Unità Dk [mmHg]
0	<1
1	da 1 a 15
2	da 16 a 30
3	da 31 a 60
4	da 61 a 100
5	da 101 a 150
6	da 151 a 200
7 ecc.	da 201 a 250

Per entrambi i tipi di materiali è previsto che venga indicato se è stato effettuato un trattamento superficiale.

## Proprietà dei materiali

Le principali proprietà dei materiali da tenere presente per la costruzione delle lenti a contatto sono:

- permeabilità e trasmissibilità all'ossigeno;
- idratazione;
- stabilità dimensionale;
- bagnabilità;
- rigidità;
- indice di rifrazione;
- trasmittanza spettrale e luminosa;
- biocompatibilità.

La permeabilità all'ossigeno è una caratteristica fondamentale per una buona tollerabilità delle lenti a contatto, dato che la presenza di ossigeno è un fattore indispensabile per il metabolismo corneale.

Il passaggio di un gas attraverso un materiale è espresso dal coefficiente di permeabilità  $Dk$  (dipendente dal valore di temperatura):

- $D$  è il coefficiente di diffusione di un gas attraverso un determinato materiale e indica la velocità con cui le molecole d'ossigeno passano attraverso il materiale;
- $k$  è il coefficiente di solubilità dello stesso gas nel determinato materiale e indica la facilità con cui l'ossigeno si dissolve nel materiale.

Il valore della gas-permeabilità ( $Dk$ ) nei polimeri idrogel è essenzialmente correlata alla percentuale del contenuto idrico presente.

Il flusso di ossigeno attraverso il materiale viene calcolato attraverso la legge di Fick che calcola la quantità di ossigeno che passa dalla superficie esterna a quella interna della lente. Di seguito si riporta la formula di Fick:

$$J = A(Dk/t) (P1-P2)$$

dove:  $J$  è il volume di gas per unità di tempo che passa attraverso la lente

$A$  è l'area della lente

$t$  è lo spessore della lente

$Dk$  è la permeabilità all'ossigeno della lente

$P1$  e  $P2$  sono le pressioni di  $O_2$  sulla superficie anteriore e posteriore della lente.

Il valore del flusso di ossigeno dipende dal tipo di polimero impiegato, dalla percentuale del contenuto idrico presente ed è variabile in funzione della temperatura.

La trasmissibilità all'ossigeno ( $Dk/t$ ) rappresenta l'apporto di ossigeno che arriva alla cornea, essendo la quantità di ossigeno attraverso lo spessore della lente.

L'idratazione è rappresentata dal contenuto di acqua ed è la quantità di fluido assorbita dal materiale di una lente (espressa come percentuale della frazione di massa) in specifiche condizioni di temperatura.

Gli effetti della disidratazione portano a variazioni nei parametri fondamentali della lente a contatto quali ad esempio la curvatura, il diametro, lo spessore, il potere della lente, la trasmissibilità e l'indice di rifrazione.

La misura, e quindi il controllo di questo parametro durante il periodo di uso di una lente riveste un notevole interesse al fine di prevenire possibili conseguenze negative.

La bagnabilità di superficie è la capacità di un liquido di distribuirsi sulla superficie della lente.

È importante in relazione al mantenimento del film lacrimale, il cui mantenimento è condizione necessaria per la compatibilità tra occhio e lente.

Il modulo di rigidità esprime la resistenza alla deformazione. Viene stabilito dalla forza necessaria per produrre la deformazione del materiale in un'area di grandezza definita. Determina le proprietà meccaniche del materiale; più alto è il suo valore più alta è la resistenza alla deformazione.

L'indice di rifrazione di un mezzo ottico è dato dal rapporto tra la velocità della luce ( $c$ ) nel vuoto e la velocità della luce nel mezzo ( $v$ ) considerato ed è espressa dalla relazione

$$n = c/v.$$

La trasmittanza spettrale è definita come il rapporto tra il flusso spettrale radiante trasmesso attraverso la lente e il flusso spettrale incidente per ogni lunghezza d'onda.

La trasmittanza luminosa ( $\tau_v$ ) è definita come il rapporto tra il flusso luminoso trasmesso ( $\Phi_{vt}$ ) e il flusso luminoso incidente ( $\Phi_{vi}$ ).

Si definisce biocompatibilità la mancanza assoluta di reazioni avverse da parte dell'organismo verso un materiale. La ricerca scientifica, applicata alla contattologia, è molto impegnata nella ricerca di nuovi materiali per il miglioramento della biocompatibilità (1, 2).

## Complicanze legate alle lenti a contatto

La maggior parte delle problematiche (3, 4) è localizzata o interessa parzialmente il tessuto corneale, che è il supporto fisico della lente a contatto e possono essere:

- alterazioni corneali: superficiali (epiteliali) o profonde (stromali o endoteliali);
- alterazioni del film lacrimale;
- alterazioni degli annessi oculari (congiuntiva palpebrale e bulbare, palpebre).

Le alterazioni e le complicanze più frequenti indotte dall'utilizzo delle lenti a contatto possono essere suddivise in funzione della causa che ne induce l'alterazione in:

- *Cause meccaniche* (es. abrasione corneale, corpo estraneo, imperfezione o rottura della lente, aderenza della lente a contatto, problemi di ammiccamento);
- *Cause metaboliche* (es. disidratazione corneale, secchezza, erosione epiteliale, edema corneale, assottigliamento corneale, ulcera corneale, vascolarizzazione corneale);
- *Cause tossiche* (es. cheratite puntata superficiale, cheratite limbare superiore, cheratite da preservanti chimici);
- *Cause allergiche*.

Conoscere e curare le cause di ridotta tollerabilità all'uso di lenti a contatto, soprattutto in fase precoce, serve a prevenire complicazioni più gravi; l'avvento di una grave complicanza può determinare danni permanenti alla superficie oculare che rendono difficile la chirurgia refrattiva.

È stato dimostrato che la maggior parte delle complicazioni può essere rimossa ed è per questo motivo che deve essere posta particolare attenzione alle condizioni che determinano una ridotta tollerabilità nelle fasi precoci, dove ancora si può modificare drasticamente la prognosi.

L'analisi dei sintomi e segni precoci di intolleranza risulta quindi di fondamentale importanza.

Una classificazione delle patologie oculari determinata dall'uso delle lenti a contatto, si presenta sempre insufficiente dato che i disturbi tipici del portatore di lenti a contatto sono spesso la conseguenza di più fattori che interagiscono sulla fisiologia del segmento anteriore.

Alcune forme di facile diagnosi, come in caso d'ipossia corneale, possono essere il risultato di molteplici condizioni quali ad esempio un uso eccessivo, uso di lenti a contatto strette, vecchie o sporche. Sicuramente l'utilizzo sistematico di una metodica applicativa adeguata e di una corretta profilassi all'ipossia corneale, rappresentano due elementi fondamentali per mantenere buona la tollerabilità alle lenti a contatto. Di seguito viene elencata una possibile classificazione delle possibili complicanze che rappresenta meccanismi patogenetici che entrano in causa nella patologia oculare in portatori di lenti a contatto:

- ipossia (scarsa ossigenazione della cornea) che può determinare danni alla superficie epiteliale, formazione di neo vasi sanguigni sulla cornea;
- rischio di contaminazione batterica in superficie che può determinare infezioni e alterazioni della cornea o della congiuntiva che possono portare a trapianti di cornea e perdita della vista;
- lesioni dello strato superficiale corneale (es. dovuti a irregolarità o rottura della lente o presenza di granelli di polvere);
- rischio di disidratazione della lente che può determinare disturbi oculari e alterazione del film lacrimale (occhio secco);

- rischio di assorbimento di sostanze inquinanti in sospensione (polveri, gas, liquidi volatili);
- complicanze allergiche (congiuntiviti allergiche);
- uso improprio delle lenti (utilizzo per un numero di ore superiore a quello indicato, riutilizzo delle lenti monouso giornaliere, scambio di lenti, non corretta disinfezione, uso in ambienti off-limits).

## Situazione del mercato

Attualmente in commercio vi sono le lenti rigide/semirigide e morbide, caratterizzate da un uso giornaliero (*daily wear*), settimanale, quindicinale, mensile e ad uso continuo (*extended wear*, cioè portabili anche durante il sonno).

L'80% del mercato è rappresentato dalle lenti morbide; per circa un quarto delle applicazioni attuali viene preferita una lente a contatto in silicone-idrogel. Oggi il silicone-idrogel, nelle sue diverse formulazioni, è usato anche con geometrie toriche, asferiche, per ametropie molto elevate e anche su misura.

La prima generazione di lenti in silicone-idrogel presenta nella composizione del polimero una separazione tra il monomero in idrogel e la componente in silicone (1). Tali lenti necessitano di trattamenti superficiali per fornire una adeguata bagnabilità della lente, quale ad esempio il trattamento superficiale al plasma. Le lenti in silicone-idrogel di prima generazione sono caratterizzate da alti valori di permeabilità all'ossigeno e basso contenuto acquoso e alto modulo elastico.

Nel 2004 furono introdotte sul mercato lenti in silicone-idrogel di seconda generazione. L'elaborazione della seconda generazione di lenti a contatto in silicone-idrogel mirava a migliorare non tanto la permeabilità all'ossigeno, già buona in quelle di prima generazione, quanto il modulo di elasticità, la bagnabilità e l'accumulo di depositi lipidici. Queste nuove lenti puntavano a godere dei vantaggi del silicone-idrogel di prima generazione, mantenendo però la qualità di adattamento e comfort degli idrogel tradizionali. Il comfort restava comunque ridotto, in generale o a fine giornata, e rappresentava una delle ragioni per le quali l'uso continuato delle lenti in silicone-idrogel della prima generazione non ha raggiunto il livello di diffusione che ci si attendeva: dopo oltre cinque anni dalla loro comparsa nel panorama commerciale mondiale. Le lenti di seconda generazione sono una combinazione di monomeri che incorporano al loro interno un agente umettante; la seconda generazione ha coinvolto l'utilizzo di agenti bagnanti (la molecola che rendeva la lente più bagnabile è presente nella matrice della lente) e quindi non è richiesto nessun trattamento di superficie; il contenuto acquoso è più elevato rispetto ai materiali delle lenti di prima generazione e anche la trasmissibilità, pur essendo inferiore a quella delle silicone-idrogel di prima generazione, è comunque significativamente più alta di quella dei materiali idrogel convenzionali. Le lenti di seconda generazione presentano un modulo di elasticità, molto simile a quello degli idrogel di tipo tradizionale e inferiore rispetto a quelli delle lenti in silicone-idrogel di prima generazione. Questa proprietà aiuta il comfort e riduce l'impatto meccanico della lente, permettendole di mantenere il *fit and feel* di un idrogel tradizionale (2, 3).

Tra il 2007 e il 2008 furono introdotte sul mercato le lenti in silicone-idrogel di terza generazione nelle quali è presente un unico gruppo di materiali senza la presenza di agenti umettanti e per i quali talvolta non risulta necessario un trattamento superficiale. Le lenti in silicone-idrogel di terza generazione sono caratterizzate da un modulo di elasticità più basso con valori più alti di contenuto idrico e alti valori di permeabilità all'ossigeno. Tra gli eventi avversi indotti dalle lenti in silicone-idrogel ad uso continuo sono stati evidenziati lesioni epiteliali (2), erosioni corneali (3) e congiuntiviti papillari (4); le lenti in silicone-idrogel di terza generazione caratterizzate da valori inferiori del modulo di elasticità, congiuntamente ad altri fattori quali la geometria e il diametro potrebbero diminuire l'incidenza di tali eventi avversi sia con uso

giornaliero che continuo senza perdere i benefici derivanti da alti valori di permeabilità all'ossigeno.

Oltre alla popolarità delle lenti giornaliere vi sono altre due categorie di lenti a contatto morbide rispettivamente con sostituzione mono-bisettimanale o mensile.

## Bibliografia

1. Tighe BJ. Silicone Hydrogels: structure, properties and behavior. In: Sweeney DF (Ed.). *Silicone Hydrogels: structure, properties and behavior*. Oxford (UK): Butterworth Heinemann; 2004. p. 1-27.
2. O'Hare N, Stapleton F, Naduvilath T, Jalbert I, Sweeney DF, Holden BA. Interaction between the contact lens and the ocular surface in the etiology of superior epithelial arcuate lesions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:973-80
3. Dumbleton KA. Adverse events with silicone hydrogel continuous wear. *Contact Lens Ant Eye* 2002;21:318-241
4. Skotnitsky CC, Naduvilath TJ, Sweeney DF, Sankaridurg PR. Two presentations of contact lens-induced papillary conjunctivitis (CLPC) in hydrogel lens wear: local and general. *Optom Vis Sci* 2006;83(1):27-36.
5. Italia. DL.vo 24 febbraio 1997, n. 46 Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale* n. 54 - Supplemento Ordinario n. 49, 6 marzo 1997.
6. Italia. DL.vo 14 dicembre 1992, n. 507, emendato col D. lgs. 25.01.2010, n.37 - recepimento Direttiva 2007/47/CE Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi. *Gazzetta Ufficiale* n. 305, 30 dicembre 1992.
7. Italia. DL.vo 8 settembre 2000, n. 332 Attuazione della Direttiva 98/79/CE relativa ai Dispositivi Medico-Diagnostici in-vitro, emendato col D. lgs. 25.01.2010,n.37, Recepimento Direttiva 2007/47/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 269, 17 novembre 2000.
8. UNI EN ISO 18369-1. *Ottica oftalmica - Lenti a contatto - Parte 1: Vocabolario, sistema di classificazione e raccomandazioni per le specifiche di etichettatura*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2009.
9. UNI EN ISO 18369-2. *Ottica oftalmica - Lenti a contatto - Parte 2: Tolleranze*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2007.
10. UNI EN ISO 18369-3. *Ottica oftalmica - Lenti a contatto - Parte 3: Metodi di misurazione*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2007.
11. UNI EN ISO 18369-4. *Ottica oftalmica - Lenti a contatto - Parte 4: Proprietà fisico chimiche dei materiali delle lenti a contatto*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2007.