

Nontessuti in applicazioni biomedicali

1. Introduzione

Chi realizza innesti alloplastici si deve arrendere di fronte a materiali che non sono adatti a simulare le proprietà del tessuto che devono rimpiazzare. Recenti sviluppi nelle tecniche di coltivazione cellulare rendono ora possibile la realizzazione di parti di organi combinando – in vitro o in vivo – una struttura alloplastica con cellule specifiche.

In questi casi le strutture sintetiche hanno la funzione di fornire alle cellule in seminate solo in due dimensioni nelle capsule di cultura una superficie disposta tridimensionalmente che si comporta come l'impalcatura di una struttura o come un filtro e che consente l'arrivo del nutrimento.

Le strutture sintetiche ad alta porosità sono fatte con nontessuti, espanso, spugne o grani [1-3]. I nontessuti hanno dei vantaggi rispetto ai materiali non tessili e in particolare: la struttura fibrosa che in qualche misura può essere assimilata alle matrici collageniche [4], i vari metodi di produzione che possono essere aggiustati in base alle specifiche necessità di un certo innesto, si può evitare l'uso di solventi, si possono utilizzare tutti i polimeri termoplastici.

2. Tecnologie dei nontessuti

In genere le tecnologie produttive dei nontessuti sono adatte a produrre a basso costo grandi quantità di superfici piane e non sono applicabili sulla scala molto più piccola degli innesti.

All'istituto di Tecnologia e Processi Tessili di Denkendorf sono state messe a punto speciali tecnologie produttive per nontessuti basate sulle tecnologie convenzionali e che consentono di produrre a costi convenienti sia strutture piane ad alta porosità che innesti tubolari anche complicati. Si hanno nontessuti spunbonded coesionati per agugliatura, nontessuti di fibre in fiocco agugliati, nontessuti prodotti partendo da polimero fuso e da polimero in soluzione.



Martin DAUNER
Institut für Textil- und
Verfahrenstechnik
Denkendorf (D)

English Abstract

Nonwovens in Biomedical Application

Nonwovens are characterized by a high porosity, which allows the 3-dimensional cultivation of cells in vitro or the tissue ingrowth in vivo. Different processing technologies have been established to produce high porous nonwoven from polymer melt or polymer solution respectively. The structures depend on the technology used, and, in a distinct range, from the process parameters. Melt processes are preferred by economical and ecological aspects. Important polymers for implants like polyethyleneterephthalate and polyglycolic acid can be processed from the melt only. But the produced structure depend on the polymers as well. High porous structures or small fibre diameters can be achieved with crystalline polymers.

2.1. Nontessuti spunbonded

I nontessuti spunbonded per applicazioni tecniche sono prodotti usando adesivi o agenti leganti. In questo modo però si riduce il volume dei pori, si modificano le caratteristiche superficiali e spesso adesivi e leganti non sono biocompatibili. Inoltre le procedure di la-

vaggio sono difficili con nontessuti leggeri. Si è messo a punto un processo in linea per spunbonded che non richiede adesivi od altro (Figura 1): le fibre sono prodotte con un estrusore da 25 mm con una pompa di filatura; le fibre sono stirate mediante un getto di estrazione e stese su un nastro trasportatore che alimenta il nontessuto ad una calandra; questa rinforza il nontessuto leggero fino a renderne possibile la successiva agugliatura in linea. Si producono così in maniera economica nontessuti ad alta porosità (il volume dei pori è il 95%) di qualsiasi polimero termoplastico con preferenza per polimeri cristallini.

2.2. Nontessuti di fibre in fiocco

Gli spunbonded hanno delle limitazioni in quanto le fibre non possono essere completamente orientate dallo stiro in linea. Specialmente per per alcuni polimeri riassorbibili la incompleta cristallizzazione comporta un ritiro ai dintorni del corpo.

Il processo di produzione del nontessuto da fibre in fiocco dovrebbe risolvere questo inconveniente. Fibre fortemente orientate sono tagliate e quindi cardate in linea e disposte su un nastro trasportatore, pre-rinforzate per calandatura e finalmente agugliate. Con fibre cristalline fortemente orientate il ritiro ai contorni del corpo è evitato.

Il processo di preparazione del nontessuto di per sé non richiede preparazione, ma la preparazione delle fibre si ed è necessario un lavaggio finale; in ogni caso si useranno additivi di filatura biocompatibili.

Una ulteriore prerogativa delle fibre in fiocco è la possibilità di miscelare fibre riassorbibili con non riassorbibili o fibre con differenti gradi di riassorbimento.

2.3. Falde di microfibre

Per produrre piccole protesi tubolari da polimeri che non possono essere filati in soluzione (punto 2.4) è stato inventato il più piccolo sistema di filatura

ra per fusione al mondo per «falde di microfibre».

Si lavorano da 1.6 a 30 g/min utilizzando un ugello con 1-15 capillari. Le fibrille prodotte sono raccolte su un mandrino rotante per realizzare le protesi tubolari o su un nastro trasportatore per lamine piane. La porosità (70%) è inferiore a quella dei nontessuti spunbonded, ma le dimensioni dei pori possono essere superiori (fino a 300 µm).

2.4. Filatura in solvente di falde di microfibre

La tecnologia della filatura in solvente di falde di microfibre, inventata per produrre protesi vascolari di piccolo calibro [5], è la più adatta per qualsiasi impianto tubolare o sagomato, ma è ristretta ai polimeri trattabili in solvente. La soluzione del polimero passa attraverso un particolare ugello nel quale il solvente è evaporato grazie al vuoto prodotto dal getto dell'iniezione stessa. Le fibrille sono raccolte su un mandrino rotante.

Le quantità lavorate sono basse e questo consente la realizzazione anche di strutture complicate. Le dimensioni dei pori possono essere molto piccole (1 µm) con porosità del 60%.

3. Materiali

Il requisito fondamentale per i polimeri in discussione è la loro biocompatibilità. I polimeri devono essere termoplastici. Gli spunbonded e di fibre in fiocco richiedono polimeri cristallini mentre la filatura in solvente funziona meglio con polimeri amorfi (Tavola 1).

3.1. Polimeri non riassorbibili

Per i processi a fusione il polietilentereftalato (PET) e il polipropilene (PP) sono i polimeri più adatti così come per le applicazioni tecniche.

Strutture estremamente duttili si producono dai poliuretani segmentati sia per fusione che per filatura in solvente di falde di microfibre.

3.2. Polimeri riassorbibili

È una caratteristica affascinante quella di avere materiali riassorbibili che vengono allontanati dal cor-

Tavola 1. Lavorabilità di polimeri per nontessuti. Processability of polymers to nonwovens.

	Spunbonded	Fibre in fiocco Staple fibre	Fusione Melt blown	Soluzione Solution
Non riassorbibili - Non resorbable				
Polietilentereftalato PET Polyethyleneterephthalate	+	+	+	
Polipropilene PP Polypropylene	+	+	+	+
Poliuretani TPU Polyurethanes	-	-	+	
Riassorbibili - Resorbable				
Acido poliglicolico PGA Polyglycolic Acid	+	+	+	
Polilattidi (cristallini) PLA Polylactides (crystalline)	+	+	+	+
Polilattidi (amorfi) PLA Polylactides (amorphous)	-	-	+	+

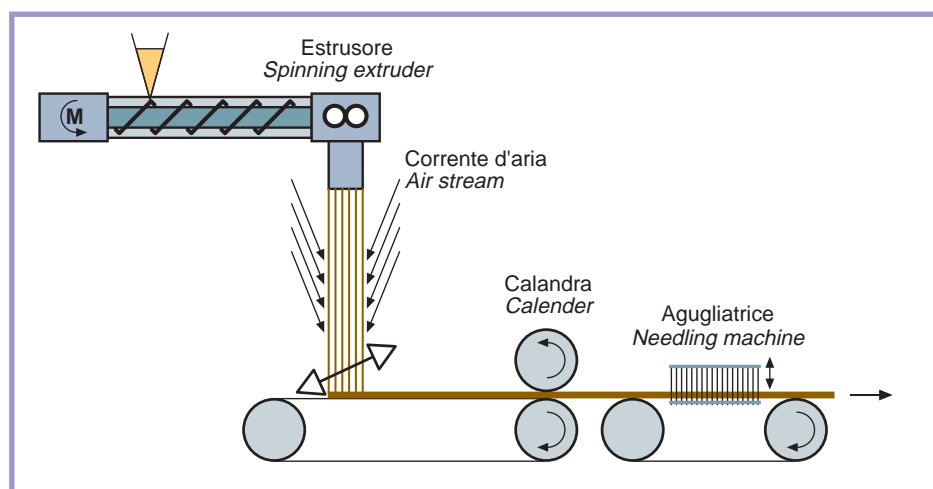


Figura 1. Processo in linea per nontessuti spunbonded. Online spunbonded nonwoven process.

po - o anche dalla cultura cellulare in vitro - quando è cresciuto un nuovo tessuto funzionale.

In preferenza si utilizzano poliesteri idrolizzabili di acidi α-idrossicarbonici: acido poliglicolico (PGA) (Figura 2) e acido polilattico (PLA) ed anche vari copolimeri. L'acido poliglicolico non è indicato per filatura in solvente.

La velocità di degradazione (perdita di resistenza) di questi polimeri varia da 2 settimane per l'acido poliglicolico ➤

Tavola 2. Caratteristiche dei processi per nontessuti. Features of the different nonwoven processes.

Tecnologia - Technology	Vantaggi - Advantages	Svantaggi - Disadvantages
Spunbonded agugliato Spunbonded needle punched	Economico - Economic Nessun finissaggio - No spin finish Alta porosità - High porosity Moderata resistenza - Moderate strength	Ritiro - Shrinkage Una sola fibra - One fibre material only Solo polimeri cristallini - Only crystalline polymers
Fibre in fiocco agugliate Staple fibre needle punched	Nessun ritiro - No shrinkage Alta porosità - High porosity Miscela di fibre - Mixing of fibres Moderata resistenza - Moderate strength	Stiratura delle fibre - Fibre stretching Meno economico - Less economic Finissaggio di filatura - Spin finish Solo polimeri cristallini - Only crystalline polymers
Fusione Melt blown	Economico - Economic Nessun finissaggio - No spin finish Molti polimeri - Many polymers Innesti elastici - Elastic implants Innesti tubolari - Tubular implants	Ritiro - Shrinkage Limitata porosità - Limited porosity Materiale di una sola fibra - One fibre material only
Soluzione Solution sprayed	Nessun ritiro - No shrinkage Innesti elastici - Elastic implants Innesti tubolari - Tubular implants Innesti sagomati - Shaped implants	Solo polimeri solubili - Only soluble polymers Smaltimento del solvente - Solvent disposal Limitata porosità - Limited porosity Non economico - Uneconomic

► ad oltre 1 anno per l'acido poli-levo-lattico (P-L-LA). Questo tempo si può ridurre con irraggiamento γ , lo stesso utilizzato nella sterilizzazione.

La Figura 3 mostra l'andamento della degradazione.

4. Caratteristiche dei diversi processi

Ciascun processo offre vantaggi e svantaggi dei quali si deve tener conto nella scelta del metodo e nella progettazione dell'impianto.

La Tavola 2 elenca le caratteristiche dei vari processi.

Un problema importante nella produzione di nontessuti per impalcature tissutali è il ritiro specialmente per polimeri riassorbibili. La temperatura di

transizione vetrosa di questi polimeri è intorno alla temperatura corporea [6].

Il ritiro riguarda le fasi amorfe del materiale polimerico ed è dovuto alle tensioni residue che si producono nella filatura delle fibre. Questo accade quando il materiale è scaldato oltre la tem-

peratura di transizione vetrosa poiché i legami intermolecolari secondari diventano deboli. Non accade invece nei materiali cristallini dove le forze di legame della fase cristallina sono sufficientemente forti.

Quindi: il ritiro non si può evitare con polimeri amorfi; i polimeri fortemente orientati (alta cristallinità) non si ritirano; nei polimeri pre-orientati il ritiro può essere evitato mediante trattamento termico.

Il ritiro riduce la porosità e la dimensione dei pori ed inoltre modifica le dimensioni, e questo deve essere evitato per innesti sagomati.

Le proprietà del nontessuto dipendono dal processo e dal polimero. I polimeri si classificano in base alla capacità di formare cristalli a parte la loro stabilità o degradabilità nel corpo umano.

Le proprietà dei nontessuti in funzione del processo di fabbricazione sono riportate nella Tavola 3.

5. Applicazioni

Fra le diverse applicazioni nell'ingegneria tissutale dove possono essere utili i nontessuti ci si può riferire a tre esempi che danno un'idea dei campi di applicazione: riparazione cartilaginea, un dispositivo di soccorso per il fegato, protesi della trachea.

5.1. Riparazione della cartilagine: supporti per ibridazione in vitro

Nelle culture cellulari le cellule crescono solo come monostrato sulla superficie della capsula di cultura. Se si adattano a crescere nelle tre dimensioni mancano comunque le informazioni per conferire alla parte da trapiantare la voluta forma e le volute dimensioni. Il nontessuto fornisce queste informazioni oltre ad una superficie (di fibre) molto estesa.

I polimeri riassorbibili sono lavorati come nontessuti spunbonded che offrono un alto volume dei pori e fibre fini. La agugliatura conferisce poi la consistenza necessaria.

Un numero sufficiente di cellule cartilaginee è collocato nella struttura del nontessuto dove si attaccano alle fibre e iniziano a produrre collagene e matrice extracellulare (Figura 4).

Quando la nuova cartilagine è formata il polimero viene fatto riassorbire

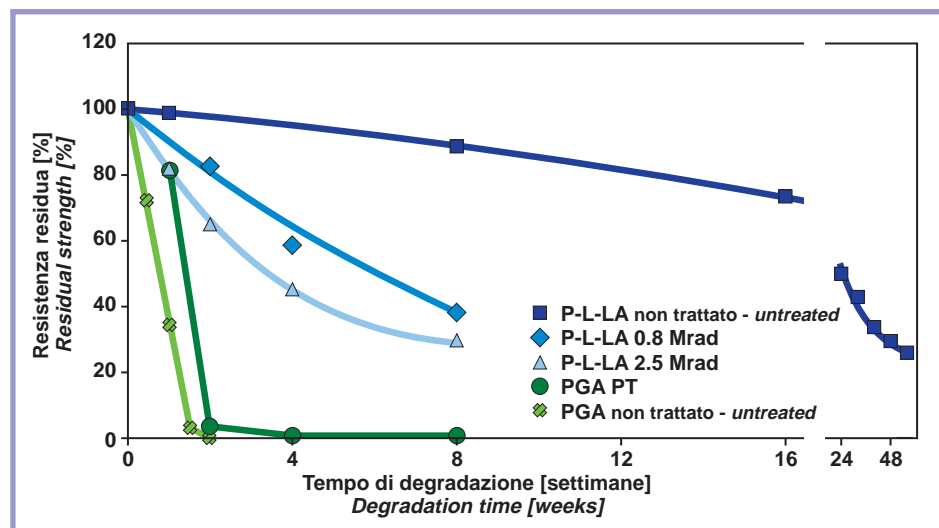
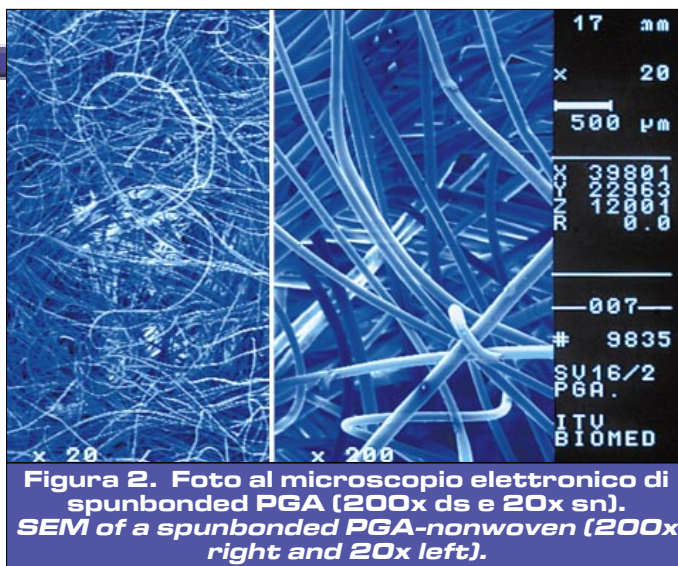


Figura 3. Tempo di degradazione di nontessuto spunbonded in PGA e P-L-LA. Resistenza misurata dopo immersione in soluzione salina tamponata (pH 7.4) a 37°C. Degradation time of spunbonded nonwovens of PGA and P-L-LA. Strength measured after immersion in buffered saline solution (pH 7.4) at 37°C.

Tavola 3. Proprietà dei nontessuti in funzione del processo di fabbricazione. Properties of nonwovens related to the manufacturing process.

	Spunbonded Spunbonded	Fibre in fiocco Staple fibre	Fusione Melt blown	Soluzione Solution sprayed
Polimero cristallino Crystalline polymer	++	++	+	o
Polimero amorfo Amorphous polymer	o	-	+	++
Ritiro Shrinkage	-	+	o	o
Porosità (vol. %) Porosity	80 - 95	80 - 98	65 - 90	60 - 80
Dimensione pori [µm] Pore size	20 - 300	20 - 300	30 - 300	1 - 30
Economicità Economic	+	o	++	-

re prima di proceder al trapianto della cartilagine.

5.2. Dispositivo bioibrido per soccorrere il fegato

Il fegato ha una certa capacità di rigenerarsi. In caso di malattia acuta un dispositivo di soccorso temporaneo dà all'organo il tempo necessario a recuperare le sue funzioni oppure a trovare un fega-

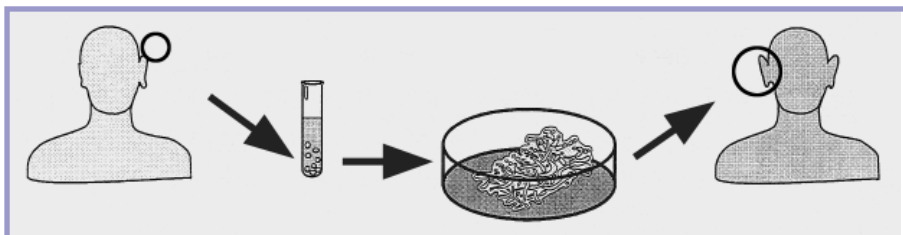


Figura 4. Realizzazione di un innesto di padiglione auricolare.
Manufacturing of a biohybrid auricle implant.

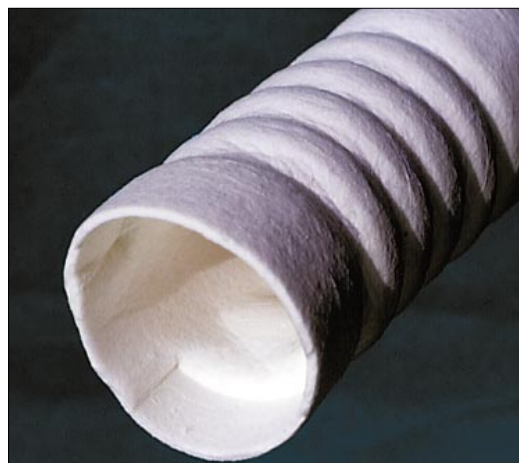


Figura 5. Protesi della trachea.
Tracheal Prosthesis.

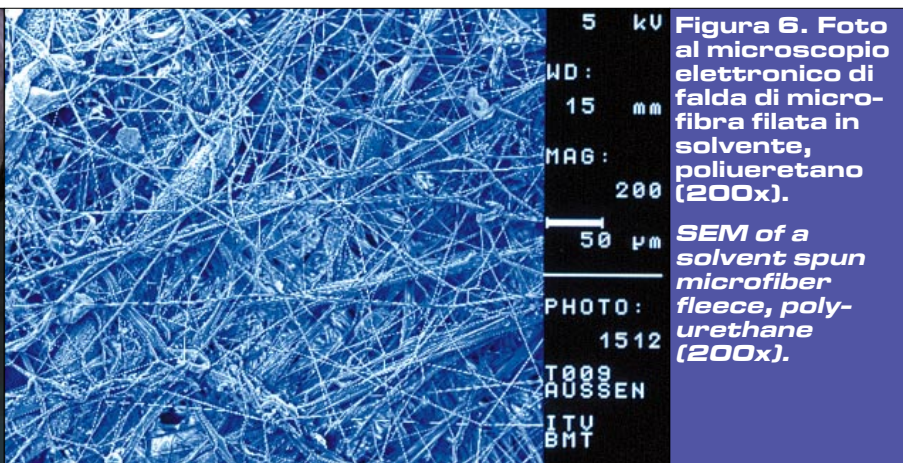


Figura 6. Foto al microscopio elettronico di falda di microfibra filata in solvente, poliuretano (200x).

SEM of a solvent spun microfiber fleece, polyurethane (200x).

to da trapiantare. La purificazione del sangue è fatta per via extracorporea, come una dialisi renale, solo con mezzi tecnici. Le più importanti funzioni del fegato nella purificazione del sangue, la sintesi delle proteine ed altre attività metaboliche, non possono essere simulate con tecniche artificiali.

È stato progettato un sistema extracorporeo con cellule di fegato che realizzano l'eliminazione e/o la fusione dei metaboliti. Si prepara un dializzatore con un nontessuto in microfibre contenente delle cellule di fegato. Il flusso sanguigno passa nel nontessuto e viene a contatto con le cellule che possono metabolizzare le sostanze del sangue.

Si è trovato che un nontessuto di microfibre con pori larghi ($> 150 \mu\text{m}$) è il più adatto alla coltivazione di cellule di fegato [7].

5.3. Protesi tubulari

Si sono prodotte protesi della trachea (Figura 5) con la tecnologia della filatura di microfibre in solvente (Figura 6). La falda di microfibre è rinforzata mediante l'inserimento di ganci a forma di ferro di cavallo tipo la trachea naturale. Le dimensioni dei pori consentono la crescita, oltre al tessuto, anche di piccoli vasi sanguigni.

L'ibridazione della protesi richiede che venga impiantata in un'area ben vascolarizzata del corpo. Dopo lo sviluppo del tessuto che deve coprire la superficie interna della protesi, si iniettano nel lumen cellule epiteliali ciliate coltivate in vitro che sementano sulla superficie interna. Non appena le cellule sono attecchite la protesi sarà collocata a rimpiazzare il segmento tracheale danneggiato [8]. ■

Zusammenfassung

Vliesstoffe für biomedizinische Anwendungsbereiche

Vliesstoffe sind durch eine hohe Porosität gekennzeichnet, die 3-dimensionale Besiedelung mit Zellen in vitro, oder auch das Einwachsen von Gewebe in vivo ermöglicht. Es wurden unterschiedliche Verfahrenstechniken aufgebaut, um hochporöse Vliesstoffe aus der Schmelze oder aus Lösung zu herzustellen. Die Strukturen hängen ab von dem eingesetzten Verfahren und bis zu einem gewissen Grad von den Verfahrensparametern. Aus ökonomischen und ökologischen Gründen wird die Verarbeitung aus der Schmelze bevorzugt.

Einige wichtige Polymere, wie z.B. Polyethylenterephthalat und Polyglykolsäure, können nur aus der Schmelze verarbeitet werden. Die Polymere selbst haben einen Einfluß auf die Struktur. So sind hochporöse Strukturen oder geringe Faserdurchmesser nur mit kristallinen Polymeren herzustellen.

Riferimenti • References

- [1] M. Sittinger; D. Reitzel; M. Dauner; H. Hierlemann; C. Hammer; E. Kastenbauer; H. Planck; G.R. Burmester; J. Bujia; J. Biomed. Mat. Res. 2,33 (1996) 57-63.
- [2] L. E. Freed, G. Vunjak-Novakovic, R.J. Biron, D.B. Eagles, D.C. Lesnoy, S.K. Barlow, R. Langer; Bio/Technology 12 (1994) 689-693.
- [3] J.P. Vacanti, M. A. Morse, W. M. Saltzman, A.J. Domb, A.Perez-Atayde, R. Langer; J. Pediatric Surgery 23,1 (1988) 3-9.
- [4] H. Planck, in: H. Planck, H. (Ed.):

- Kunststoffe und Elastomere in der Medizin. Stuttgart, Kohlhammer, 1993. 65-82.
- [5] H. Planck; Dissertation, Universität Stuttgart, 1980.
- [6] M. Dauner, H. Hierlemann, C. Linti, H. Planck; DVM Arbeitskreis Biowerkstoffe, Berlin 24.-25. April 1998.
- [7] M. Dauner; H. Hierlemann; M. Doser; H. Planck; 1st Smith & Nephew Int. Symp.: Advances in Tissue Engineering and Biomaterials, York, 20 - 23 July 1997.
- [8] O. Kaschke, H.J. Gerhardt, K. Böhm, M. Wenzel, H. Planck; Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 43, (1995), S. 80-88.

Relazione presentata a...

Simposi **TECHTEXTIL1998**