

Un nuovo filler iniettabile di Riempimento per la Riparazione dei difetti alla Cartilagine dovuti ad Osteoartrite o Lesioni Traumatiche

Nicolas DUVAL*, Cyril CHAPUT**, Abdellatif CHENITE**, Amine SELMANI***

*Clinique Nicolas Duval, 1457 Bd des Laurentides, Laval (Quebec) H7M 2Y3 Canada; **Oligo-Medic Inc., CQIB, suite 113, 500 Bd Cartier, Laval (Quebec) H7V 5B7 Canada.

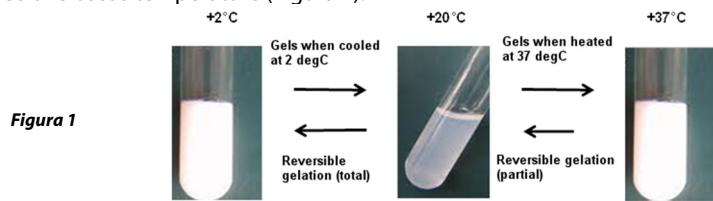
Contatto: A. Selmani; selmani@oligomedic.com

Presentazione

Negli ultimi anni, i sistemi biopolimerici termo-gelificanti hanno suscitato molto interesse per le applicazioni biomediche come riparazione tessuti, sistemi di somministrazione, ingegneria tissutale e matrici per incapsulamento cellulare (1). Una soluzione acquosa di Poliglucosamina (PG) può essere resa neutra adoperando una soluzione tamponante di Carbonato di Glucosamina (GC). Il sistema termogelificante Poliglucosamina/Carbonato di Glucosamina (PG/GC) si ottiene miscelando appropriate quantità di soluzione GC ad una soluzione PG a temperatura ambiente, preferibilmente tra i 5 ed i 20°C, agitando energicamente. Si è riscontrato che la soluzione risultante, persino con pH tra i 6.7 ed i 7.2, è rimasta liquida a temperatura ambiente e diventa rapidamente un idrogel solido quando riscaldato fino a 37°C o più. Questa novità iniettabile basata su composizione in Poliglucosamina (PG/GC), **JointRep™**, è proposta come sostanza del filler di riempimento della Cartilagine per Osteoartrite o Lesioni Traumatiche.

Caratteristiche del sistema termo-gelificante PG/GC, JointRep™

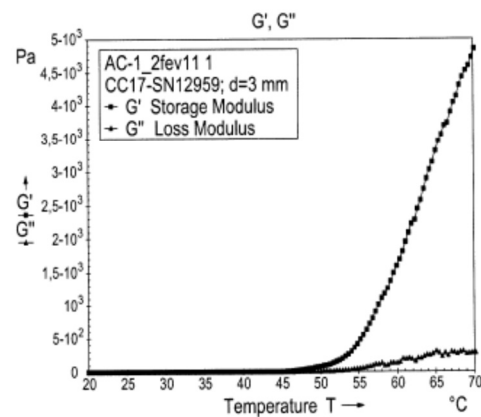
Il sistema PG/GC è una composizione che forma un idrogel con ph-innescato a temperatura stimolata, e come tale, le caratteristiche del termo-gelificante sono principalmente influenzate dal pH finale nella soluzione PG/GC e dalla temperatura gelificante. Tra le molte possibili composizioni PG/GC, abbiamo determinato che una soluzione PG/GC con una concentrazione di 53.3 mM in Glucosamina e 77.6 mM in Carbonato, e con un pH finale tra 6.8 e 7.4 ha caratteristiche termo-gelificanti ideali: quando versato in un tubo per test ed incubato a 37°C, diviene gel entro 1 minuto circa. Inoltre, questo sistema PG/GC ha una doppia proprietà di congelamento: gelifica alle alte ed alle basse temperature (Figura 1).



La **Figura 2** illustra l'evoluzione dei moduli elastici e dei moduli viscosi con la temperatura di una composizione termo-gelificante con un valore del pH intorno a 6.7 (PG, dda=98%) come qui di seguito descritto. In oltre, questo sistema PG/GC ha una doppia proprietà di congelamento: gelifica alle alte ed alle basse temperature (Figura 1).

Il dispositivo **JointRep™** PG/GC è preparato come un kit sterile costituito di 3 componenti, generalmente 3 siringhe componenti sterili: Poliglucosamina (PG), Cloruro di Glucosamina (G) e Sali di carbonato (sodio) (C). Il dispositivo in PG/GC termo-gelificante è ricostituito solo alcuni minuti prima del suo utilizzo di somministrazione.

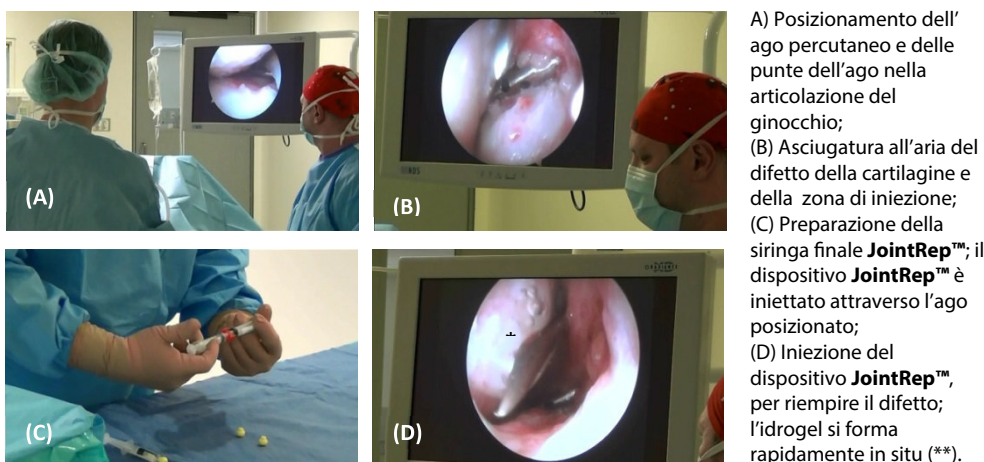
Il dispositivo **JointRep™** PG/GC è stato testato relativamente alla tossicità ed alla biocompatibilità (citotossicità, irritazione, mutagenicità, ipersensibilità cutanea, tossicità sistemica acuta, impianto animale in difetti della cartilagine) in conformità con gli standard internazionali ANSI/AAMI/ISO 10993. Tutti i risultati del test mostrano che il dispositivo **JointRep™** PG/GC è totalmente non-tossico e biocompatibile.



Applicazioni Cliniche del JointRep™ come sostanza del filler di riempimento della Cartilagine per Osteoartriti o Lesioni Traumatiche

L'applicazione clinica del dispositivo **JointRep™** PG/GC per riparare i difetti della cartilagine articolare correlate ad osteoartriti e lesioni traumatiche è stata eseguita sotto controllo da parte delle Autorità di Regolamentazione del Canada, Health Canada (HC), secondo il loro Speciale Programma di Accesso (SAP). Le applicazioni sono state fatte adoperando un dispositivo **JointRep™** PG/GC da somministrarsi in pazienti umani, fornito come un kit di 3 siringhe sigillate sterili ed 1 connettore sigillato sterile (volume prodotto totale 4.2 mL). Nessun criterio di esclusione specifico è stato applicato per questa somministrazione e valutazione clinica, eccetto i criteri di esclusione che normalmente si applicano ad una procedura artroscopica. Una volta trattato con il dispositivo **JointRep™** PG/GC, al paziente era consentito di lasciare il centro clinico, con un programma di riabilitazione fisiologica per 2-3 settimane. Le valutazioni cliniche si focalizzano su parametri come la tecnica di somministrazione, gli eventi avversi in relazione al dispositivo e l'efficacia a breve termine del trattamento. I pazienti e le articolazioni al ginocchio trattate a livello artroscopico con il dispositivo **JointRep™** PG/GC sono state valutate pre-operatorivamente (t = 0) e post-operatorivamente dopo 6 mesi (t = 6), adoperando l'Indice MacMaster per il questionario delle Osteoartriti dell'Ontario Occidentale (WOMAC).

Risultati & Osservazioni



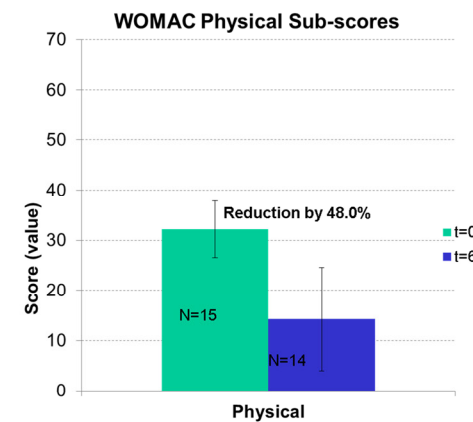
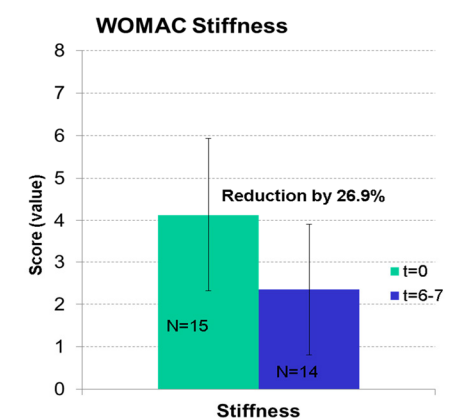
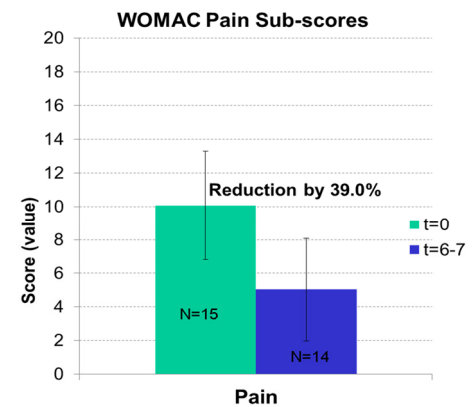
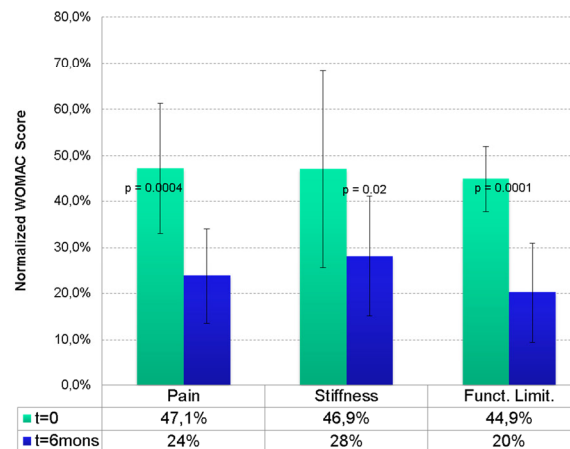
La procedura artroscopica è una normale procedura artroscopica per difetti della cartilagine nell'articolazione del ginocchio. La prima parte della procedura è stata un'artroscopia dell'articolazione del ginocchio in cui i difetti della cartilagine sono esaminati e vuotati come necessario. Poi, durante il corso dell'artroscopia, lo specialista si prepara per la somministrazione del dispositivo **JointRep™**. In breve, lo specialista localizza ogni difetto con un manometro #14, 1½ pollice IV ago: parecchi aghi possono essere disposti per localizzare e trattare parecchi difetti. Poi, l'afflusso dell'irrigazione viene fermato, l'artroscopio è estratto, ma il manicotto è lasciato

all'interno. Una circolazione d'aria è creata all'interno dell'articolazione con un manicotto d'afflusso ed una cannula di aspirazione del deflusso, ed è libero di scorrere per alcuni minuti. L'artroscopio è poi rimosso all'interno. Mentre gli aghi installati sono a doppio controllo, il dispositivo termo-gelificante PG/GC da somministrare viene preparato da un assistente.

Lo specialista inietta il/i volume(i) desiderati del dispositivo **JointRep™** nel/nei difetto(i), partendo dal difetto più grande e sotto una costante visione diretta (immagine artroscopica). Infine, dopo 2-3 minuti con il ginocchio fermo in posizione, la procedura artroscopica è terminata e viene chiusa la pelle dell'articolazione del ginocchio.

Statistiche Paziente		
Numero Totale di Pazienti	N=21	
Pazienti inclusi nella valutazione WOMAC	N=17	
Pazienti con WOMAC	N=17	
Pazienti, età	48.71 ± 10.69	
Pazienti	Maschi	Femmine
	76.5%	23.5%
Ginocchio trattato	Destro	Sinistro
	58.8% (10/17)	41.2% (7/17)
Lesioni associate	Meniscectomia	21.4%
	LCA	21.4%
	Microfratture	11.8%

Punteggio WOMAC e Sotto-punteggi, media (±SD)		
WOMAC, t = 0		
	Valore Medio (±SD)	
WOMAC sotto-punteggio Dolore	10,1±3,24	-
WOMAC sotto-punteggio Rigidità	4,1±1,81	-
WOMAC sotto-punteggio Fisico	32,2±5,65	-
WOMAC Totale	46,4±9,50	-
Punteggio dolore, ginocchio trattato	2,3±0,7	-
WOMAC, t = 6 mesi		
	Valore Medio (±SD)	Riduzione Media, % (±SD)
WOMAC Sotto-punteggio dolore	5,0±3,05	39,0±38,7%
WOMAC Sotto-punteggio Rigidità	2,4±1,55	26,9±42,8%
WOMAC Sotto-punteggio Fisico	14,3±10,3	48,0±35,9%
WOMAC Totale	21,7±14,5	45,1±34,8%
Punteggio dolore, ginocchio trattato	1,2±1,0	20,0±27,1%



Il dispositivo **JointRep™** PG/GC è facilmente e rapidamente somministrato nei difetti nel corso di una normale artroscopia all'articolazione del ginocchio: ci vogliono solo 4-5 minuti per preparare il dispositivo. Il dispositivo è iniettato a livello percutaneo attraverso il manometro dell'ago (o degli aghi) #14, direttamente nel (o nei) difetto/i della cartilagine.

Durante lo studio, non sono stati osservati o riportati dai pazienti eventi avversi o effetti indesiderati. In questo studio, il **JointRep™** è stato somministrato, senza nessun problema, anche nelle articolazioni del ginocchio con lesioni associate: micro-fratture, lesioni ACL (legamento crociato anteriore), meniscectomia.

Dopo un t = 6 mesi, la maggior parte dei pazienti, eccetto due, hanno sperimentato positivi impatti clinici. Per i due pazienti, i punteggi WOMAC sono rimasti quasi inalterati (Q.tà=1) o sono aumentati (Q.tà=1).

I dati clinici preliminari del WOMAC mostrano che il punteggio totale del WOMAC si è ridotto del 45%, il sotto-punteggio del dolore del 39%, il sotto-punteggio della rigidità del 26.9% ed il sotto-punteggio fisico del 48%. Complessivamente, i dati del WOMAC e sui pazienti dimostrano che il dispositivo **JointRep™** PG/GC è una sostanza del filler di riempimento della cartilagine iniettabile molto interessante allo scopo di completare o migliorare le procedure artroscopiche relative ai difetti alla cartilagine.

Conclusione

Il dispositivo **JointRep™** PG/GC è una formula in tre-parti, liquida a temperatura ambiente e solida alla temperatura corporea, con caratteristiche interessanti: Non-tossico e altamente biocompatibile; Preparazione in situ in due (2) minuti; Somministrato nel corso dell'intervento chirurgico artroscopico; Nessuna limitazione circa la dimensione del difetto; Diventa gel in pochi minuti; Applicazione possibile a qualsiasi articolazione.

La valutazione clinica iniziale con WOMAC suggerisce una significativa riduzione del dolore e della rigidità ed una migliorata funzionalità a 6 mesi dal post-operatorio. Comunque dati clinici più completi e ulteriori prove cliniche con il dispositivo **JointRep™** PG/GC dovranno confermare i buoni risultati clinici preliminari per questa sostanza del filler di riempimento della cartilagine per Osteoartriti o lesioni traumatiche.

JointRep™ è un dispositivo con marchio CE protetto da brevetto creato dalla **Oligo-Medic Inc.**, una società certificata ISO 13485 (2).

(1) Chenite A, Chaput C, Wang D, Combes C, Buschmann M D, Hoemann C D, Leroux J C, Binette F and Selmani A. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. *Biomaterials*, 2000; 21 (21): 2155-2161.
(2) US8,506,972, Highly Biocompatible Dual Thermogelling Chitosan/Glucosamine Salt Compositions. Chenite et al.