



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102009901761036
Data Deposito	27/08/2009
Data Pubblicazione	27/02/2011

Classifiche IPC

Titolo

DISPOSITIVO MEDICO PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DI CONDROPATIE

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo "DISPOSITIVO MEDICO PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DI CONDROPATIE" a nome di BENEDETTO PINTO, residente a Roma, EROS DINELLI, residente a Mestre (VE) e FABRIZIO
5 RAIMONDI, residente a Castel d'Azzano (VR), tutti di nazionalità italiana.

DESCRIZIONE

Ambito dell'invenzione

La presente invenzione riguarda un dispositivo medico
10 per trattare affezioni della cartilagine articolare, come condropatie traumatiche e degenerative. In particolare, il dispositivo è adatto per curare articolazioni come caviglia, ginocchio, anca, polso, gomito, spalla.

Brevi cenni alla tecnica nota

15 Come noto, la cartilagine articolare ha il ruolo di assistere le articolazioni, evitando l'attrito tra superfici ossee ed attenuando sollecitazioni fisiologiche e traumatiche. Una adatta combinazione delle proprietà di plasticità ed elasticità della cartilagine permette lo
20 svolgimento di tale importante ruolo biomeccanico.

La resistenza alle sollecitazioni di taglio esercitate sulla cartilagine al livello delle articolazioni è garantita dal collagene, che viene rinnovato, con notevole impegno di risorse, dalle cellule della cartilagine, note
25 come condrociti.

Sono note condizioni patologiche, dette condropatie, in cui il rinnovo del collagene non è sufficiente a mantenere le proprietà biomeccaniche della cartilagine e a garantire lo svolgimento del ruolo sopra descritto. Esse
30 sono associate alle comuni affezioni delle articolazioni, come artriti ed artrosi o ad esiti di trauma.

Per curare le condropatie, è nota la somministrazione per via orale di integratori a base di peptidi di collagene idrolizzato a basso peso molecolare medio. È stato infatti dimostrato che tali peptidi hanno la capacità di agire sui condrociti stimolando la sintesi di collagene tipo II e proteoglicani. Tale terapia, chiamata "condrometabolica", ha lo scopo di curare il danno strutturale sulla cartilagine, per ridurre poi sintomatologie dolorose e funzionali delle articolazioni.

I peptidi così somministrati raggiungono per via ematica le articolazioni, dove al tempo stesso stimolano e forniscono materia prima per la sintesi di matrice extracellulare. La stimolazione avviene sfruttando il fatto che la presenza di una concentrazione predeterminata di peptidi in prossimità delle articolazioni viene recepita, con molta probabilità, come esito di degradazione di collagene, e quindi indice di necessità di aumento della fase anabolica di produzione di nuova sostanza.

Tuttavia, la modalità di somministrazione orale dei peptidi di collagene idrolizzato, in genere sotto forma di polvere da sciogliere in acqua, ne limita l'efficacia. Infatti, buona parte dei peptidi somministrati viene metabolicamente scissa in aminoacidi, privi di specifico valore terapeutico, per cui solo una piccola parte dei peptidi raggiunge le articolazioni e risulta efficace per la ricostituzione del collagene.

Pertanto, in caso di somministrazione orale, per ottenere un effetto terapeutico significativo sono necessarie dosi di peptidi largamente eccedenti il reale fabbisogno delle articolazioni lese; tali dosi sono dell'ordine di 10 grammi/giorno, e per periodi prolungati, dell'ordine di 3-6 mesi, ossia 10-20 kg di collagene.

Inoltre, i peptidi residui, che riescono a completare intatti il percorso, raggiungono tutte le articolazioni e

non soltanto quelle da trattare disperdendo il loro effetto anche dove non è necessario, o comunque aumentando il collagene in cartilagini che non lo richiedono.

La somministrazione orale non è quindi la più idonea ed efficace se il danno cartilagineo riguarda un numero limitato di articolazioni o addirittura una sola di esse, come accade per la maggior parte delle condropatie.

Composizioni a base di collagene idrolizzato per assistere la rigenerazione di tessuto connettivo vengono descritte in US6,645,948, US2005/0208114, US2005/0147679, a nome Petito G. e A., ed in altre domande di brevetto degli stessi autori, ivi citate. In tali documenti non si riferisce l'impiego esclusivo e/o specifico di collagene idrolizzato, che è presente, nelle composizioni ivi descritte, come carrier di vari agenti terapeutici. Inoltre, non vi sono riferimenti all'impiego di collagene idrolizzato in chirurgia.

Oltre alla somministrazione per via orale di collagene idrolizzato, di introduzione relativamente recente, per il trattamento delle condropatie degenerative o di origine traumatica è possibile anche una terapia farmacologica di tipo tradizionale, cui sono tuttavia associati effetti secondari e limitazioni di efficacia. In alcuni casi è inoltre possibile un approccio di tipo chirurgico, che prevede l'impiego di membrane al collagene e/o il trapianto di condrociti, con notevoli costi.

È quindi sentita l'esigenza di un dispositivo medico che permetta di sfruttare appieno le potenzialità terapeutiche dei peptidi di collagene idrolizzato nei confronti delle condropatie, in particolare di condropatie monoarticolari ed oligoarticolari, nell'ambito di trattamenti riabilitativi e/o chirurgici.

Sintesi dell'invenzione

È quindi scopo della presente invenzione fornire un dispositivo medico per la prevenzione ed il trattamento di condropatie mediante somministrazione non orale di basse
5 dosi di peptidi di collagene idrolizzato a basso peso molecolare medio.

È inoltre scopo della presente invenzione fornire un siffatto dispositivo medico che permetta di trattare condropatie localizzate in un numero limitato o in una
10 sola articolazione.

È anche scopo della presente invenzione fornire un dispositivo medico che consenta di semplificare gli interventi chirurgici per il trattamento di condropatie traumatiche e/o degenerative.

Questi ed altri scopi sono raggiunti da un dispositivo medico per trattare condropatie traumatiche e degenerative di articolazioni secondo la presente invenzione. Tale dispositivo comprende una composizione iniettabile per via intraarticolare o periarticolare, o impiantabile per via
15 chirurgica; la caratteristica principale di tale composizione è di contenere:

— una soluzione fisiologica;

— peptidi di collagene idrolizzato, che hanno peso molecolare medio inferiore a 10.000 Dalton,

25 in cui i peptidi sono dispersi nella soluzione fisiologica con una concentrazione compresa tra 5×10^{-4} grammi e 10 grammi per millilitro di soluzione fisiologica.

In particolare, la composizione è adatta per una somministrazione intraarticolare o periarticolare ed la
30 concentrazione è compresa tra 5×10^{-4} grammi ed 1 grammo di peptidi per millilitro di soluzione fisiologica.

Preferibilmente, in caso di somministrazione intraarticolare o periarticolare la concentrazione di

peptidi è compresa tra 0.5 e 50 milligrammi per millilitro di soluzione fisiologica, in particolare la concentrazione di peptidi è compresa tra 0.5 e 16 milligrammi per millilitro di soluzione fisiologica.

5 I quantitativi iniettabili sono normalmente dell'ordine di 2 millilitri; con tali concentrazioni si raggiungono quindi dosaggi dell'ordine di alcune decine di milligrammi di collagene, di vari ordini di grandezza inferiori a quelli attualmente richiesti nella
10 somministrazione orale complessiva per ottenere un effetto terapeutico soddisfacente.

In particolare, la composizione è adatta per una applicazione per via chirurgica, e la concentrazione è compresa tra 1 e 10 grammi di peptidi per millilitro di
15 soluzione fisiologica.

Preferibilmente, in caso di applicazione per via chirurgica la concentrazione è compresa tra 1 e 5 grammi di peptidi per millilitro di soluzione fisiologica, in particolare la concentrazione di peptidi è compresa tra 1
20 e 3 grammi per millilitro di soluzione fisiologica.

In ambito chirurgico, i peptidi a basso peso molecolare possono svolgere un ruolo come layer delle comuni membrane collageniche, e/o come filler delle fratture condrali nelle loro varie sedi. In particolare,
25 in quest'ultimo caso, l'uso del collagene a basso peso molecolare come filler è in grado di ridurre i costi degli interventi chirurgici per il ripristino della cartilagine articolare in quanto permette di evitare l'impiego di membrane collageniche, ed il ricorso a trapianti di
30 condrociti.

In particolare, il peso molecolare medio dei peptidi è compreso tra 1000 e 5000 Dalton.

Preferibilmente, il peso molecolare medio è compreso tra 3000 e 3500 Dalton.

Iniettando o applicando per via chirurgica peptidi aventi tali valori di peso molecolare medio si ottiene infatti la massima efficacia del trattamento, come dimostrato in studi in vitro su colture condrocitarie animali ed umane in cui l'aggiunta di peptidi di collagene idrolizzato a basso peso molecolare medio, al medium basale, ha evidenziato un aumento dose-dipendente della sintesi di collagene tipo II e di proteoglicani, fino a 2,5 volte rispetto al gruppo di controllo con solo medium.

10 I peptidi possono essere ottenuti mediante un processo scelto tra:

- sintesi da aminoacidi;
- scissione di collagene, in particolare mediante idrolisi di collagene proveniente dalla cute di esemplari di specie suine, bovine, equine o ittiche. L'uso di collagene di tale origine, oltre che ad essere di facile disponibilità, ha il vantaggio di essere un prodotto estremamente sicuro, ben tollerato e di alta qualità.

Vantaggiosamente, il processo di idrolisi prevede una successiva fase di sterilizzazione, effettuata in particolare mediante un procedimento scelto tra:

- un procedimento chimico;
- irraggiamento con raggi β ;
- irraggiamento con raggi γ ;
- 25 — una combinazione di quanto sopra.

Vantaggiosamente, la composizione, per applicazione chirurgica, comprende anche una ulteriore sostanza scelta tra:

- acido ialuronico;
- 30 — PRP (Platelet Rich Plasma)/PPP (Platelet Poor Plasma)/plasma autologo;
- aspirato/concentrato midollare autologo;
- una combinazione di quanto sopra.

Tali sostanze hanno funzioni specifiche nei confronti di

particolari condizioni patologiche associate alla condropatia. In particolare, essi hanno le seguenti rispettive funzioni:

- acido ialuronico: aumenta la viscosità e migliora la qualità del liquido sinoviale, contrasta l'attività di enzimi litici quali la collagenasi;
- Plasma/PRP/PPP: fattori del sangue che stimolano attivamente la guarigione dei tessuti;
- Aspirato/concentrato midollare autologo: contiene popolazioni cellulari staminali per aumentare il numero di cellule afferenti al sito di impianto accelerando il processo di guarigione.

Preferibilmente, l'ulteriore sostanza è presente, da sola o nella combinazione, secondo un rapporto in volume rispetto ai peptidi compreso tra un ventesimo ed un quinto, in particolare il rapporto in volume è compreso tra otto centesimi e dodici centesimi.

Gli scopi sopra riportati sono altresì raggiunti da un kit per la somministrazione intraarticolare o periarticolare di una siffatta composizione, comprendente un primo contenitore che contiene la soluzione fisiologica ed un secondo contenitore che contiene i peptidi sotto forma di polvere. Il primo contenitore fornito può comprendere, in particolare, una siringa precaricata dei peptidi sotto forma di polvere.

In particolare, il kit comprende 2 millilitri di soluzione fisiologica ed una quantità di peptidi in forma di polvere compresa tra 0,5 e 50 milligrammi.

Secondo un altro aspetto dell'invenzione, i suddetti scopi vengono raggiunti dall'uso di una composizione contenente:

- una soluzione fisiologica;
- peptidi ottenibili per idrolisi del collagene, i peptidi avendo peso molecolare medio inferiore a 10.000

Dalton, in cui i peptidi sono dispersi in detta soluzione fisiologica con una concentrazione compresa tra 5×10^{-4} e 10 g/ml di soluzione fisiologica, come composizione iniettabile per via intraarticolare o periarticolare o come collante chirurgico per trattare condropatie traumatiche e degenerative di articolazioni.

Esempi

L'invenzione verrà di seguito illustrata con la descrizione di suoi esempi, fatti a titolo esemplificativo e non limitativo, con riferimento alle tabelle annesse qui sotto riportate.

Nelle tabelle 1 e 2 vengono riportate due composizioni secondo l'invenzione, adatte per applicazione intraarticolare o periarticolare. In particolare, la composizione di tabella 1 mostrano una significativa efficacia nel trattamento di artrosi avanzate a carico delle articolazioni degli arti inferiori, con significativa riduzione delle associate sintomatologie dolorose e soddisfacente recupero funzionale già al primo mese di trattamento. La composizione di tabella 2 si è invece dimostrata efficace per trattare stati incipienti di sofferenza articolare.

- Tabella 1 -

Soluzione fisiologica	2 ml
Peptidi di collagene idrolizzato	1 mg

- Tabella 2 -

Soluzione fisiologica	2 ml
Peptidi di collagene idrolizzato	100 mg

Nelle tabelle dalla 3 alla 5 vengono invece riportate due composizioni secondo l'invenzione, adatte per un trattamento chirurgico di condropatie conclamate a carico

di articolazioni affette da osteoartrosi. Le modalità di somministrazione prevedono la preparazione di una pasta utilizzata quale filler delle fratture condrali, in modo da evitare l'impiego di membrane collageniche ed il trapianto di condrociti. I valori di concentrazione riportati nelle tabelle 3 e 4 sono impiegabili per il trattamento di lesioni di lieve entità e ad uno stato non avanzato, mentre i valori di tabella 5 sono adatti per casi più gravi.

10

- Tabella 3 -

Soluzione fisiologica	1 ml
Peptidi di collagene idrolizzato	1 gr

- Tabella 4 -

Soluzione fisiologica	1 ml
Peptidi di collagene idrolizzato	5 gr

- Tabella 5 -

Soluzione fisiologica	1 ml
Peptidi di collagene idrolizzato	10 gr

Nelle tabelle 6 e 7 vengono riportate due ulteriori composizioni adatte per gli stessi impieghi delle composizioni delle tabelle 3 e 4, da cui si differenziano per il fatto di comprendere anche acido ialuronico, che ha la funzione di aumentare la viscosità, facilitando la stabilizzazione della pasta nella sede del trattamento, nonché la funzione di difesa contro l'attacco delle collagenasi a danno del collagene.

Analoghi esempi possono prodursi per altri additivi come plasma e aspirato/concentrato midollare autologo.

- Tabella 6 -

Soluzione fisiologica	1 ml
Peptidi di collagene idrolizzato	1 gr
Acido ialuronico	8 mg

- Tabella 7 -

Soluzione fisiologica	1 ml
Peptidi di collagene idrolizzato	5 g.
Acido ialuronico	8 mg

Per quanto si sia parlato di soluzione fisiologica, essa può essere sostituita da acqua o altra soluzione
5 acquosa biocompatibile.

La descrizione di cui sopra di forme realizzative del dispositivo secondo l'invenzione, e delle modalità di utilizzo di tale dispositivo, è in grado di mostrare l'invenzione dal punto di vista concettuale in modo che
10 altri, utilizzando la tecnica nota, potranno modificare e/o adattare in varie applicazioni tali forme realizzative specifiche senza ulteriori ricerche e senza allontanarsi dal concetto inventivo, e, quindi, si intende che tali adattamenti e modifiche saranno considerabili come
15 equivalenti delle forme realizzative specifiche. I mezzi e i materiali per realizzare le varie funzioni descritte potranno essere di varia natura senza per questo uscire dall'ambito dell'invenzione. Si intende che le espressioni o la terminologia utilizzate hanno scopo puramente
20 descrittivo e per questo non limitativo.

RIVENDICAZIONI

1. Un dispositivo medico per trattare condropatie traumatiche e degenerative di articolazioni, detto dispositivo comprendendo una composizione iniettabile per via intraarticolare o periarticolare, o impiantabile per via chirurgica, **caratterizzato dal fatto di** contenere:
 - una soluzione fisiologica;
 - peptidi di collagene idrolizzato, detti peptidi avendo peso molecolare medio inferiore a 10000 Dalton, in cui detti peptidi sono dispersi in detta soluzione fisiologica con una concentrazione compresa tra 5×10^{-4} e 10 g/ml di soluzione fisiologica.
2. Un dispositivo medico come da rivendicazione 1, in cui detta composizione è adatta per una somministrazione intraarticolare o periarticolare e detta concentrazione è compresa tra 5×10^{-4} grammi e 1 grammo di peptidi per millilitro di soluzione fisiologica.
3. Un dispositivo medico come da rivendicazione 2, in cui detta concentrazione è compresa tra 0,5 e 50 milligrammi di peptidi per millilitro di soluzione fisiologica, in particolare detta concentrazione è compresa tra 0,5 e 16 milligrammi di peptidi per millilitro di soluzione fisiologica.
4. Un dispositivo medico come da rivendicazione 1, in cui detta composizione è adatta per una applicazione per via chirurgica e detta concentrazione è compresa tra 1 e 10 grammi di peptidi per millilitro di soluzione fisiologica.
5. Un dispositivo medico come da rivendicazione 4, in cui detta concentrazione è compresa tra 1 e 5 grammi di peptidi per millilitro di soluzione fisiologica, in particolare detta concentrazione è compresa tra 1 e 3

milligrammi di peptidi per millilitro di soluzione fisiologica.

- 5 6. Un dispositivo medico come da rivendicazione 1, in cui detto peso molecolare medio di detti peptidi è compreso tra 1000 e 5000 Dalton.
7. Un dispositivo medico come da rivendicazione 6, in cui detto peso molecolare medio è compreso tra 3000 e 3500 Dalton.
- 10 8. Un kit per la somministrazione intraarticolare o periarticolare di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente un primo contenitore per detta ed un secondo contenitore per detti peptidi sotto forma di polvere, in particolare detto primo contenitore
15 comprendendo una siringa precaricata di detti peptidi sotto forma di polvere.
9. Un kit come da rivendicazione 8, comprendente 2 millilitri di soluzione fisiologica ed una quantità di detti peptidi in forma di polvere compresa tra 0,5 e
20 50 milligrammi.
10. Uso di una composizione contenente:
— una soluzione fisiologica;
— peptidi ottenibili per idrolisi del collagene, detti peptidi avendo peso molecolare medio inferiore a
25 10.000 Dalton, in cui detti peptidi sono dispersi in detta soluzione fisiologica con una concentrazione compresa tra 5×10^{-4} e 10 g/ml di soluzione fisiologica, come composizione iniettabile per via intraarticolare o periarticolare o come collante chirurgico per
30 trattare condropatie traumatiche e degenerative di articolazioni.

p.p. Benedetto PINTO, Eros DINELLI, Fabrizio RAIMONDI