



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900562252
Data Deposito	10/12/1996
Data Pubblicazione	10/06/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	B		

Titolo

DISPOSITIVO DI IMPIANTO E CORREDO CHE LO COMPRENDE
--

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Dispositivo di impianto e corredo che lo comprende"

di: SORIN BIOMEDICA CARDIO S.p.A., nazionalità italiana, Strada per Crescentino, 13040 SALUGGIA VC

Inventori designati: BERNACCA Giuliana, CURCIO Maria, DELLA CIANA Leopoldo, MASSAGLIA Anilla

Depositata il:

10 DIC. 1996
* * *

5096A00 1002

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un dispositivo di impianto, al suo procedimento di produzione e ad un corredo che lo comprende.

L'invenzione è stata sviluppata con particolare attenzione alla possibile applicazione ai cosiddetti stent per angioplastica. L'invenzione è però applicabile ai dispositivi di impianto in generale e non deve quindi intendersi limitata allo specifico settore applicativo cui si farà esteso riferimento nel seguito della presente descrizione.

Con la denominazione stent per angioplastica si intendono indicare in generale quei dispositivi destinati ad una applicazione endoluminale (ad esempio all'interno di un vaso sanguigno, in associazione ad un intervento di angioplastica coronarica transluminale percutanea o PTCA) attuata di solito tramite ca-

teterismo in corrispondenza di un sito stenotico. Il successivo dispiegamento in loco dello stent determina una espansione del lume con conseguente eliminazione della stenosi, il cui tasso è molto elevato (circa il 40%) nel caso di sola PTCA.

L'azione di sostegno locale del lume attuata dallo stent, che viene lasciato sul sito trattato con posizione spiegata, evita la ricostruzione di un sito stenotico nel luogo trattato per effetto di un successivo collabimento della parete del vaso. E' già stato proposto nella tecnica l'impiego di strutture sostanzialmente analoghe per conseguire il dispiegamento e l'ancoraggio in sito di graft vascolari: naturalmente anche questa possibile estensione del campo di applicazione è da intendersi ricompresa nella portata dell'invenzione.

Per una generale rassegna sugli stent vascolari si può fare utilmente riferimento all'opera "Textbook of Interventional Cardiology" a cura di Eric J. Topol, W. B. Saunders Company, 1994 ed in particolare alla sezione IV del vol. II, intitolata "Coronary stenting".

All'argomento è stato anche dedicato un numero elevato di documenti brevettuali, così come testimoniato, ad esempio, da US-A-4 776 337, US-A-4 800 882,

US-A-4 907 336, US-A-4 886 062, US-A-4 830 003,
US-A-4 856 516, US-A-4 768 507, US-A-4 503 569 e
EP-A-0 201 466.

L'impianto di tali dispositivi, che è determinante nel trattamento di varie patologie cardiache, può peraltro indurre fenomeni patologici secondari necessitanti una cura, ad esempio una trombosi acuta, che richiede un'addizionale terapia antitrombogenica somministrata usualmente per via sistemica.

Per contrastare tali fenomeni negativi sono già state proposte in passato soluzioni diverse.

Un primo filone di indagine prevede in generale di contrastare i suddetti fenomeni negativi ricorrendo a stent radioattivi. Questo primo filone è documentato ad esempio dai lavori:

"Intracoronary Radiation Before Stent Implantation Inhibits Neointima Formation in Stented Porcine Coronary Arteries" di Ron Waksman et al., Circulation, 1995; 92; 1383-1386;

"Radioactive Stents for the Prevention of Neointimal Hyperplasia" di Tim A. Fischell, da "The new manual of interventional cardiology", Physician's Press, Birmingham, cap. 18 (1996), p. 134 ss;

"Pure β -Particle-Emitting Stents Inhibit Neointima Formation in Rabbits", di Cristoph Hehrlein et al.,

Circulation 1996; 93; 641-645;

"Inhibition of Neointimal Proliferation With Low-Dose Irradiation From a β -Particle-Emitting Stent" di John R. Laird et al., Circulation; 1996; 93; 529-536; e "The Beta-Particle-Emitting Radioisotope Stent (Iso-stent): Animal Studies and Planned Clinical Trials" di Tim A. Fischell et al., Am. J. Cardiol. 1996; 78(suppl. 3A); 45-50.

In modo indipendente dalla sua efficacia ultima-
tiva, questa soluzione si scontra con una difficoltà
essenziale di ordine pratico, dovuta al fatto che,
nell'ampia maggioranza dei casi, l'applicazione di un
tale stent assume i tratti tipici della radioterapia
e/o della medicina nucleare. Da ciò deriva la neces-
sità di operare in strutture specificatamente attrez-
zate ed autorizzate; fattore, quest'ultimo che fini-
sce per assorbire molti dei vantaggi intrinseci degli
stent, quale, in prima linea, quello di ricondurre
interventi un tempo circoscritti all'area della car-
diochirurgia a metodiche di intervento molto più sem-
plici (cateterismo) attuabili a livello quasi ambula-
toriale.

Un altro filone di indagine è in sostanza ricon-
ducibile alla somministrazione e/o al rilascio loca-
lizzato di sostanze attive nella zona dello stent.

Quest'ultimo filone è documentato ad esempio dai lavori:

"Local Drug Delivery: The Development of a Drug Delivery Stent" di Richard Stack, The Journal of Invasive Cardiology, Vol. 8, No. 8, Ottobre 1996 pag. 396-397;

"Local Intraluminal Infusion of Biodegradable Polymeric Nanoparticles" di Louis A. Guzman et al., Circulation, 1996; 94; 1441-1448;

"Local Angiopeptin Delivery Using Coated Stents Reduces Neointimal Proliferation in Overstretched Porcine Coronary Arteries" di Ivan De Schreerder et al., J. Invas. Cardiol. 1996; 8; 215-222.

I problemi applicativi ingenerati da tale modo di operare sono numerosi, in massima parte legati alle specifiche soluzioni adottate, che sono comunque accomunate dal fatto di garantire una scarsa, se non addirittura nulla, flessibilità in relazione alla tempistica di associazione allo stent della sostanza attiva e/o alla possibilità di variare la natura di quest'ultima. Ad esempio sussiste il problema di evitare che l'agente o gli agenti destinati ad essere somministrati nella zona dello stent possano essere erogati o trasportati in zone diverse, dove possono avere effetti negativi o dannosi. Altre difficoltà

possono nascere, ad esempio, nell'assicurare la permanenza ed il graduale rilascio, prolungato nel tempo, di sostanze attive suscettibili di essere, per così dire, lavate via dal sangue che passa attraverso lo stent (o il dispositivo d'impianto in generale). Ci sono poi casi in cui si vorrebbe poter erogare sul sito del dispositivo d'impianto, in tempi successivi, sostanze attive che, in tutta evidenza, non possono essere applicate simultaneamente sul dispositivo prima del suo impianto a causa della loro restrizione nella chimica di legame.

Per completezza di trattazione, si possono ancora citare gli stent biodegradabili, così come illustrati, ad esempio, nel lavoro "Biodegradable Stents: The Future of Interventional Cardiology?" di M. Labinaz et al. Journal of International Cardiology, Vol. 8, No. 4, 1995 pp. 395-405. L'inconveniente principale di questa soluzione risiede evidentemente nel fatto che, almeno nel lungo termine, quando lo stent si sia completamente o sostanzialmente degradato, finisce per venire meno l'azione di sostegno meccanico della parete del vaso contro il rischio di collabimento.

Scopo della presente invenzione è quindi quello di fornire un dispositivo di impianto che consenta

una somministrazione di principi attivi di vario genere al paziente sul quale è effettuato l'impianto, avendo caratteristiche di elevata versatilità sia in termini del principio da applicare che del momento della sua associazione al dispositivo di impianto ed essendo suscettibile di evitare gli inconvenienti delle soluzioni note descritte in precedenza.

Tale scopo viene raggiunto grazie ad un dispositivo di impianto caratterizzato dal fatto che almeno una porzione della superficie del corpo di detto dispositivo è rivestita da un ligante suscettibile di legarsi con un ligando formato dall'unione di un principio attivo con una sostanza atta a legarsi al ligante.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione un corredo comprendente un dispositivo di impianto rivestito del tipo sopra menzionato ed una preparazione contenente detto ligando, che è suscettibile di essere posta in contatto, quando desiderato, con detto dispositivo.

Secondo l'invenzione il suddetto principio attivo, che ha una qualunque funzionalità desiderata, ad esempio terapeutica, diagnostica o migliorante le caratteristiche di biocompatibilità dello stent, è unito, senza comprometterne la funzionalità e sfruttando

reazioni chimiche di per sé note, alla sostanza in grado di legarsi al ligante, formando il ligando.

Quest'ultimo è poi incorporato in una preparazione idonea alla somministrazione, ad esempio per via transdermica o sistemica, ad un paziente, in cui sia stato impiantato uno stent rivestito dal ligante. A seguito di tale somministrazione si formano legami ligante-ligando che determinano la fissazione sulla superficie dello stent del principio attivo, che può così esplicare la sua azione.

Tale somministrazione può avvenire in tempi diversi a seconda delle specifiche esigenze del caso. La preparazione contenente il ligando, infatti, può essere somministrata al paziente ed andare quindi in contatto con lo stent sia durante l'intervento di impianto che in fasi successive, quali post-operatorie o ambulatoriali, anche per fronteggiare eventuali emergenze o complicazioni occorse.

La preparazione contenente il ligando può anche essere posta direttamente in contatto con lo stent prima dell'intervento di impianto, in modo tale che sulla superficie dello stent da impiantare sia già fissato il principio attivo.

La presente invenzione consente quindi di ottenere una notevole flessibilità applicativa, sia in

relazione alla tempistica di somministrazione delle preparazioni che alla varietà di queste ultime, che possono essere associate ad uno stesso stent rivestito da un dato ligante.

Il ligante ed il componente del ligando atto a legarsi al ligante possono ad esempio essere scelti dal gruppo consistente delle coppie streptavidina - biotina, avidina - biotina, antigene-anticorpo e lectina-glicoproteina.

Fra queste coppie le preferite sono quelle streptavidina - biotina ed avidina - biotina. Queste interazioni sono infatti le più intense interazioni biologiche conosciute di tipo non covalente ($K_a = 10^{15} M^{-1}$) fra una proteina ed un ligante ed il legame che si forma resta stabile in ampi intervalli di pH e temperatura ed è resistente a solventi organici e ad altri agenti denaturanti. Nello stesso tempo tale legame richiede per la sua formazione condizioni relativamente blande e tempi brevi. Ulteriori dettagli relativi al legame avidina - biotina sono riportati in Avidin-Biotin Chemistry - A Handbook, AAVV, Pierce Publishing Company 1992, il cui contenuto è incorporato per citazione nella presente descrizione.

Il ligante può rivestire direttamente o indirettamente (ad esempio con l'interposizione di uno stra-

to intermedio) e totalmente oppure in parte la superficie del corpo, di materiale sia polimerico che metallico, del dispositivo di impianto.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione un procedimento di produzione di un dispositivo di impianto del tipo sopra descritto, caratterizzato dal fatto che prevede di trattare almeno una porzione della superficie del corpo del dispositivo con una soluzione contenente un ligante o un derivato di detto ligante, in modo tale per cui a detta porzione si fissano il ligante o il suo derivato.

Preferibilmente tale procedimento prevede che detta porzione della superficie del corpo del dispositivo sia sottoposta ad un trattamento preliminare alla messa in contatto con detta soluzione, atto a facilitare il fissaggio del ligante o del suo derivato.

Ad esempio tale trattamento è un trattamento al plasma ammoniacale o un trattamento con una sostanza atta a fissarsi a detta superficie e a costituire un sito di ancoraggio per detto ligante o suo derivato.

Nella definizione di "principio attivo" sono comprese tutte le sostanze suscettibili di poter esplicare una qualche funzione in campo medicale, ad esempio terapeutica o diagnostica, con azione sia i-

stantanea che prolungata nel tempo.

In linea di massima e purché ovviamente non esistano specifiche controindicazioni connesse alla loro natura, differenti principi attivi possono essere utilizzati, oltre che singolarmente, anche in miscela in una stessa preparazione. La composizione di quest'ultima si rifletterà nella composizione dei principi attivi fissata sulla superficie dello stent.

Principi attivi applicabili secondo l'invenzione possono ad esempio essere agenti antitrombogenici, promotori di endotelizzazione, isotopi radioattivi, agenti antiaggreganti piastrinici, agenti fibrinolitici, agenti antiinfiammatori, agenti antiproliferativi, sostanze radiopache, agenti di terapia genica, inibitori e/o promotori della adesione e/o crescita cellulare.

Principi attivi applicabili sono in generale quelli suscettibili di migliorare le caratteristiche di biocompatibilità, ed in particolare di emocompatibilità, del dispositivo di impianto e di inibire le reazioni che conducono nel medio termine al fenomeno dell'iperplasia della neointima, con la conseguente riduzione od occlusione del lume vasale.

La possibilità offerta dall'invenzione di scegliere il momento di applicazione al paziente della

preparazione contenente il ligando risulta decisamente vantaggiosa nel caso in cui il principio attivo sia una sostanza instabile o radioattiva. Come già accennato, infatti, tali sostanze sono preferibilmente somministrate in speciali reparti di medicina nucleare, il che rende poco praticabile la loro somministrazione contemporaneamente all'effettuazione dell'impianto.

Grazie all'invenzione, invece, le operazioni di impianto e di associazione a quest'ultimo di una sostanza radioattiva possono essere scisse temporalmente, cosicché l'operazione di impianto può essere effettuata anche in reparti non provvisti di specifiche attrezzature di medicina nucleare.

Ulteriori vantaggi e caratteristiche della presente invenzione risulteranno evidenti dai seguenti esempi di realizzazione, forniti a titolo non limitativo.

ESEMPIO 1

1A) Preparazione di uno stent rivestito con Streptavidina (ligante)

I) Uno stent di acciaio AISI 316 L viene ossidato mediante immersione in una soluzione 2g/l di KMnO_4 in H_2SO_4 per 2 minuti.

II) Dopo lavaggio con acqua distillata, lo stent vie-

ne immerso per 30 minuti a temperatura ambiente in una soluzione di polietileneimmina (PEI, Basf) al 2% in acqua, quindi lavato con acqua distillata e messo in stufa a 60°C per una notte, cosicché sulla sua superficie sono presenti gruppi $-NH_2$.

III) Lo stent è quindi trattato per 1 ora, a temperatura ambiente e sotto agitazione con una soluzione $4 \cdot 10^{-3}$ M di biotina-N-idrossisuccinimide-estere sciolta in dimetilformammide (essiccata su setacci molecolari) e diluita 1:100 al momento dell'uso in tampone borato 50 mM di pH 8,5.

IV) Dopo lavaggi ripetuti dello stent con tampone borato di pH 8,5, si tratta la sua superficie biotinata per 3 ore, a temperatura ambiente e sotto agitazione con una soluzione di streptavidina 1 μ g/ml in tampone fosfato 50 mM a pH 7,4 contenente BSA 0,1%.

V) Dopo lavaggio con tampone fosfato 50 mM di pH 7,4 si tratta per 1 ora staticamente la superficie dello stent rivestita da streptavidina con una soluzione di saccarosio 4% e PVP 2% in tampone fosfato 10 mM, pH 7,4, al fine di formare un sovrarivestimento protettivo della streptavidina. Successivamente si toglie lo stent dalla soluzione e, senza lavare, si essicca a temperatura ambiente in essiccatore sotto vuoto.

VI) Lo stent così rivestito con streptavidina (ligan-

te) viene stoccato in blister e sterilizzato.

1B) Ottenimento di eparina biotinata (ligando)

I) Si scioglie 1 g di eparina in 300 ml di acqua distillata a 0° C, si aggiungono poi sotto agitazione alla miscela così formata 10 mg di NaNO_2 e si porta il pH a 2,7 per addizione di HCl diluito (1M).

II) Si agita la miscela per 2 ore a 0°C e quindi si aggiusta il pH a 7,0 con NaOH 1 M.

III) Si dializza la miscela con acqua distillata utilizzando 3 cambi di acqua ognuno da 1 l.

IV) Si concentra la miscela dializzata a piccolo volume e la si liofilizza.

V) Il prodotto liofilizzato così ottenuto viene ripreso con tampone acetato 0,1 M di pH 5,5 in modo da avere una soluzione 0,5 mM in eparina parzialmente degradata. Si addiziona un volume equivalente di una soluzione 5 mM di biotina-LC-idrazide (Pierce) disciolta in tampone acetato 0,1 M di pH 5,5. La reazione è lasciata procedere per 3 ore a temperatura ambiente sotto agitazione.

VI) La miscela così ottenuta viene dializzata con acqua distillata con 3 cambi di acqua.

VII) Si concentra a piccolo volume la miscela dializzata e la si liofilizza, ottenendo eparina biotinata (ligando) che viene conservata a secco a 4 °C.

1C) Associazione dell'eparina biotinata allo stent rivestito

Sciogliendo l'eparina biotinata (ligando) in tampone fosfato 50 mM pH 7,4 salino (PBS), si realizza, al momento del suo impiego, una preparazione contenente il ligando.

Tale preparazione può essere posta a contatto in vitro con lo stent rivestito da streptavidina (ligante), immediatamente prima dell'intervento chirurgico di impianto dello stent, per 30 minuti affinché si formino legami ligante-ligando. In tal modo l'eparina viene preventivamente associata alla superficie dello stent, che viene successivamente impiantato.

Alternativamente la suddetta preparazione può essere somministrata per via sistemica ad un paziente, in cui sia già stato impiantato lo stent rivestito da streptavidina, determinando ugualmente la formazione dei legami ligante-ligando in situ e, conseguentemente, l'associazione dell'eparina alla superficie dello stent.

Ancora alternativamente la suddetta preparazione può essere somministrata per via percutanea ad un paziente contemporaneamente o successivamente all'intervento di impianto di uno stent rivestito di streptavidina, determinando ugualmente la formazione

dei legami ligante-ligando e l'associazione dell'eparina alla superficie dello stent.

ESEMPIO 2

E' analogo all'esempio 1 ad eccezione delle fasi 1A-(I-II-III), che vengono sostituite dalle seguenti:
I') Si riveste uno stent metallico con uno strato di parilene o acido polilattico e suoi copolimeri con acido glicolico o ϵ -caprolattone.

II') Lo stent rivestito viene incubato a temperatura ambiente per 10 minuti con una soluzione contenente 1 mg/ml di biotina fotoattivabile (Pierce) in assenza di luce, quindi irradiato per 15 minuti con radiazioni elettromagnetiche di lunghezza d'onda compresa nel campo 300-460 nm (preferibilmente 350 nm).

III') Si lava lo stent così trattato con tampone borato 50 mM di pH 8,5.

ESEMPIO 3

E' analogo all'esempio 1 ad eccezione delle fasi 1A-(I-II), che vengono sostituite dalla seguente:

I'') Uno stent di materiale metallico o polimerico viene trattato con plasma all'ammoniaca, al fine di introdurre gruppi $-NH_2$ sulla sua superficie.

ESEMPIO 4

E' analogo all'esempio 1 ad eccezione delle fasi 1A-(I-II-III-IV), che vengono sostituite dalle se-

guenti:

I''') Uno stent di materiale metallico o polimerico viene trattato con plasma all'ammoniaca al fine di introdurre gruppi $-NH_2$ sulla sua superficie.

II''') Lo stent così trattato viene posto in contatto con streptavidina-N-idrossisuccinimide-estere.

I successivi esempi 5-8 si riferiscono alla preparazione di ligandi differenti da quello descritto nell'esempio 1B. Tali ligandi possono essere incorporati in preparazioni da utilizzare in associazione ad uno stent del tipo di uno qualunque dei precedenti esempi 1A, 2, 3 e 4 e con modalità analoghe a quelle indicate nel paragrafo 1C dell'esempio 1.

ESEMPIO 5

I) Si sciolgono 2 mg di urokinasi in 100 ml di tampone bicarbonato 50 mM di pH 8,5, formando una prima soluzione.

II) Si prepara, immediatamente prima dell'impiego, una seconda soluzione di 30 mg di sulfo-NHS-LC-biotina (Pierce) in 10 ml di acqua distillata e la si aggiunge alla prima soluzione. Si incuba la miscela risultante a 0°C per 2 ore.

III) La sulfo-NHS-LC-biotina che non ha reagito ed è idrolizzata viene rimossa per filtrazione su gel o dialisi.

IV) La soluzione risultante viene concentrata, ottenendo urokinasi biotinata che è conservata a -20°C.

ESEMPIO 6

Si utilizza come biotina 1,1-ddATPα[³²P] una preparazione fornita su richiesta da Amersham.

ESEMPIO 7

Si utilizza come D-⁹⁰Y-LC-DOTA-biotina una preparazione fornita su richiesta da European Institute of Oncology - Milano / Sorin Biomedica Diagnostics S.p.A. - Saluggia VC.

ESEMPIO 8

I) Si fa reagire un eccesso di 10 volte di sulfo-NHS-LC-biotina sciolta in acqua distillata con il peptide -RGD immobilizzato su di una resina Merrifield contenente un gruppo -NH₂ terminale e con i gruppi laterali protetti.

II) Dopo la reazione con la sulfo-NHS-LC-biotina, il peptide -RGD biotinato viene rilasciato dalla resina a seguito di un trattamento di idrolisi.

III) Il peptide -RGD biotinato viene desalinizzato per filtrazione su gel, liofilizzato e conservato a 4°C.

Naturalmente si intende che, fermo restando il principio dell'invenzione, i particolari di realizzazione e le forme di attuazione potranno ampiamente

variare, rispetto a quanto sopra descritto, senza per questo uscire dall'ambito della presente invenzione.

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo di impianto, in particolare stent, caratterizzato dal fatto che almeno una porzione della superficie del corpo di detto dispositivo è rivestita da un ligante suscettibile di legarsi con un ligando formato dall'unione di un principio attivo con una sostanza atta a legarsi al ligante.
2. Dispositivo di impianto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto ligante è scelto dal gruppo consistente di avidina, streptavidina, antigeni e lectina.
3. Dispositivo di impianto secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che l'intera superficie del dispositivo di impianto è rivestita da detto ligante.
4. Dispositivo di impianto secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detto ligante riveste direttamente la superficie del corpo del dispositivo.
5. Dispositivo di impianto secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni 1 a 3, caratterizzato dal fatto che fra detto ligante e la superficie del corpo del dispositivo è interposto uno strato intermedio.
6. Procedimento di produzione di un dispositivo di

impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che prevede di trattare almeno una porzione della superficie del corpo del dispositivo con una soluzione contenente un ligante o un derivato di detto ligante, in modo tale per cui a detta porzione si fissano il ligante o il suo derivato.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detta porzione della superficie del corpo del dispositivo è sottoposta ad un trattamento preliminare alla messa in contatto con detta soluzione, atto a facilitare il fissaggio del ligante o del suo derivato.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detto trattamento è un trattamento al plasma ammoniacale.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detto trattamento è un trattamento con una sostanza atta a fissarsi a detta superficie e a costituire un sito di ancoraggio per detto ligante o suo derivato.

10. Corredo comprendente un dispositivo di impianto rivestito secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni 1 a 6 ed una preparazione contenente detto ligando, che è suscettibile di essere posta in contatto, quando desiderato, con detto dispositivo.

11. Corredo secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che detto ligante e detta sostanza del ligando atta a legarsi al ligante sono scelti dal gruppo consistente delle coppie streptavidina - biotina, avidina - biotina, antigene-anticorpo e lectina-glicoproteina.

12. Corredo secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni 10 e 11, caratterizzato dal fatto che detto principio attivo è scelto dal gruppo consistente di agenti antitrombogenici, promotori di endotelizzazione, isotopi radioattivi, agenti antiaggreganti piastrinici, agenti fibrinolitici, agenti antiinfiammatori, agenti antiproliferativi, sostanze radiopache, agenti di terapia genica, inibitori e/o promotori della adesione e/o crescita cellulare.

13. Corredo secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni 10 a 12, caratterizzato dal fatto che detta preparazione è idonea alla somministrazione per via sistemica o transdermica.

PER INCARICO


Ing. Giuseppe QUINTERNO
N. Iscriz. ALBO 257
(la proprio e per gli altri)

