



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102019000006854
Data Deposito	15/05/2019
Data Pubblicazione	15/11/2020

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	12	M	1	33

Titolo

Dispositivo per disgregare materiale biologico e relativo metodo di disgregazione e preparazioni cellulari
--

“Dispositivo per disgregare materiale biologico e relativo metodo di disgregazione e preparazioni cellulari”

La presente invenzione si riferisce a un dispositivo atto a disgregare materiale biologico e al relativo metodo di disgregazione e preparazioni cellulari.

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si inserisce nel settore tecnico dei dispositivi e dei metodi per disgregare e tritare materiale biologico, quale tessuti animali e vegetali, per molti e diversi scopi e applicazioni.

Allo stato della tecnica è infatti ben noto disgregare un materiale o tessuto biologico per applicazioni per esempio nella ricerca biologica, nella diagnostica clinica e nello screening. I dispositivi disgregatori si impiegano quindi per ottenere campioni e provini di cellule disgregate o nuclei cellulari su cui condurre esami medici, quali per esempio una biopsia, oppure per l'analisi di RNA, DNA, proteine o lipidi, come anche nell'ambito della medicina rigenerativa allo scopo di concentrare cellule staminali e/o multipotenti, come cellule staminali mesenchimali. La medicina rigenerativa mira essenzialmente a fornire elementi necessari per una riparazione *in vivo* del corpo umano, cioè a fornire sostituti e/o aiuti in grado di integrarsi con il corpo umano, oltre a stimolare e supportare la capacità intrinseca del corpo umano di rigenerarsi e guarire. In tale ambito si utilizzano per esempio, cellule staminali, cioè cellule primitive non specializzate, che hanno la capacità di trasformarsi in altri tipi di cellule del corpo. Le cellule staminali possono provenire da soggetti adulti, e in questo caso sono cellule multipotenti non specializzate, cioè cellule capaci di specializzarsi solo in alcuni tipi di cellule. In particolare le cellule staminali mesenchimali umane sono attualmente considerate uno strumento particolarmente interessante per lo sviluppo della medicina rigenerativa in vari contesti, come la riparazione di tessuti ossei e cartilaginei, il tessuto miocardico, il tessuto vascolare e tessuti con funzione endocrina. Queste cellule hanno la capacità di auto-rinnovarsi con una velocità di crescita molto elevata e hanno proprietà differenziative ad ampio spettro. Tali cellule possono essere ottenute dal midollo osseo e da fonti

alternative come, ad esempio, la polpa dentale, il cordone ombelicale e la placenta, il tessuto adiposo.

Più in generale è quindi particolarmente sentita la necessità di dispositivi efficienti che consentano di disgregare materiale biologico e ottenere campioni e provini da
5 esaminare ed analizzare in laboratorio per ottenere dati e informazioni concernenti tale materiale, da utilizzare a scopo di ricerca oppure per stabilire una diagnosi e/o nell'ambito di specifiche terapie mediche, come anche preferibilmente da utilizzare in medicina rigenerativa.

La tecnica nota già descrive sistemi e dispositivi atti a disgregare materiale
10 biologico, tra i quali si citano a titolo esemplificativo il dispositivo trituratore descritto in EP0720513, che comprende un contenitore cilindrico che individua una camera superiore che riceve il materiale biologico da tritare; un organo di taglio, fisso, disposto trasversalmente in tale camera e costituito da una piastra perforata e un rotore, montato nella camera, con un elemento di triturazione a
15 forma di paletta elicoidale. Un altro esempio di sistema disgregatore noto è descritto nel documento WO2016/097960 che prevede un rotore che coopera con una griglia di disgregazione forata, dove l'elemento caratterizzante della griglia sono i microfori con dimensioni o diametro D compreso tra 70 e 80 micron. Tuttavia un dispositivo quale quello descritto in EP0720513 o in
20 WO2016/097960, che realizza la disgregazione mediante la presenza di microfori che "strappano" il materiale biologico oggetto di disgregazione, comporta la formazione di "graft" cellulari, vale a dire spezzoni di materiale biologico non omogenei, con forma e dimensioni differenti. WO2016/097960 ottiene miscele di filamenti e palline di diverse dimensioni (comunque in grado di passare attraverso
25 i fori della griglia) e le sospensioni cellulari ottenute a partire da graft non omogenei, statisticamente, non portano a una elevata percentuale di fuoriuscita di cellule.

Ulteriori dispositivi disgregatori per materiali biologici sono descritti a titolo esemplificativo in US2008/0253223, US2004/0252582 ed EP2220209, tutti
30 comprendenti in ogni caso sistemi di lame che ruotano oppure griglie di disgregazione e che presentano quindi inconvenienti analoghi a quelli riportati per

EP0720513 o WO2016/097960.

Scopo della presente invenzione è quindi quello di individuare un dispositivo che superi gli inconvenienti della tecnica nota e che consenta di realizzare graft di materiale biologico omogenei nella forma e nelle dimensioni.

5 DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Oggetto della presente invenzione è quindi un dispositivo disgregatore quale quello descritto nella rivendicazione 1.

Ulteriore oggetto è un metodo di disgregazione di materiale biologico secondo la rivendicazione 14.

10 Il dispositivo disgregatore, atto a disgregare un materiale biologico per ottenere campioni o provini da analizzare, secondo la presente invenzione è particolarmente vantaggioso in quanto effettua un taglio estremamente preciso, netto e omogeneo, ottenendo graft cellulari di forma e dimensioni sostanzialmente omogenee.

15 I graft cellulari così ottenuti, grazie alla loro omogeneità, permettono d'ottenere preparazioni cellulari formate da un numero di cellule (fuoriuscite dal graft stesso) statisticamente superiore rispetto a preparazioni cellulari ottenute con i dispositivi e i metodi dello stato dell'arte.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi della presente invenzione risulteranno meglio
20 dalla seguente descrizione dettagliata di alcune sue forme di realizzazione preferite, con riferimento ai disegni allegati.

In tali disegni,

- la figura 1 è una vista in prospettiva di un dispositivo disgregatore di materiale biologico secondo l'invenzione disposto su un blocco antirotazione
25 durante il suo uso;

- la figura 2 è una vista in prospettiva di una prima forma di realizzazione di un dispositivo disgregatore di materiale biologico secondo l'invenzione parzialmente spaccato così da mostrarne l'interno almeno parzialmente;

- la figura 3 è una vista in prospettiva del dispositivo disgregatore di figura 2
30 esploso nelle sue due parti principali;

- la figura 4 è una vista in prospettiva secondo una diversa angolazione di

una porzione a elemento cilindrico cavo della parte inferiore di quanto illustrato in figura 3;

- la figura 5 è una vista in prospettiva del dispositivo disgregatore di figura 2 con le sue parti completamente esplose;
- 5 - la figura 6 è una vista in pianta dall'alto del dispositivo disgregatore di figura 2;
- la figura 7 è una vista in sezione del dispositivo disgregatore dell'invenzione secondo la traccia VII-VII di figura 6 in posizione operativa;
- la figura 8 è una vista in sezione del dispositivo disgregatore
10 dell'invenzione secondo la traccia VII-VII di figura 6 in una posizione iniziale non ancora operativa con denti distanziati non impegnati;
- la figura 9 è una vista in sezione ingrandita di un particolare del dispositivo disgregatore dell'invenzione come mostrato in figura 6;
- la figura 10 è una vista in prospettiva secondo una diversa angolazione del
15 solo rotore come illustrato in figura 5;
- la figura 11 è una vista in prospettiva di una seconda forma di realizzazione di un dispositivo disgregatore secondo l'invenzione con le sue parti completamente esplose;
- la figura 12 è una vista in pianta dall'alto del dispositivo disgregatore di
20 figura 11;
- la figura 13 è una vista in sezione del dispositivo disgregatore dell'invenzione secondo la traccia XIII-XIII di figura 12 in posizione operativa;
- la figura 14 è una vista in sezione del dispositivo disgregatore dell'invenzione secondo la traccia XIII-XIII di figura 12 in una posizione iniziale
25 non ancora operativa con denti distanziati non impegnati;
- la figura 15 è una vista in sezione ingrandita di un particolare del dispositivo disgregatore dell'invenzione come mostrato in figura 13;
- la figura 16 è una vista in sezione del dispositivo disgregatore dell'invenzione in una ulteriore forma di realizzazione in una posizione operativa
30 non ancora operativa con denti distanziati non impegnati;
- la figura 17 è una vista in pianta dall'alto di una parte inferiore di un

dispositivo disgregatore;

- la figura 18 è un particolare ingrandito della vista in pianta dall'alto di una parte inferiore di un dispositivo disgregatore di figura 17.

Con riferimento alle figure, viene mostrato un dispositivo disgregatore atto a
5 disgregare materiale biologico, indicato nel suo complesso con 11 in una sua generica forma di realizzazione. Un tale dispositivo usualmente è utilizzato per realizzare la disgregazione di un materiale biologico per poter avere campioni o provini da analizzare per i più svariati usi e viene ad esempio disposto sopra un blocco antirotazione 10, detto anche "base", (che non è un componente
10 strettamente necessario per il funzionamento del dispositivo) durante il suo uso.

Il materiale biologico 11 può essere tessuto connettivale in generale, cartilagineo, adiposo, muscolare, osseo (e periostio), cutaneo, dermico e/o epidermico e/o provenire dal cuoio capelluto con eventuali annessi cutanei, ombelicale, placentare, ecc.

15 Tale materiale biologico 11 può essere, per esempio, prelevato direttamente in sala operatoria, sottoposto a disgregazione nel dispositivo disgregatore secondo la presente invenzione, e quindi veicolato con un opportuno solvente, soluzione salina, acqua isotonica, terreno di coltura, polimero biodegradabile, sintetico, naturale e/o semisintetico, oppure essere utilizzato con colle di fibrina o scaffold
20 di varia natura per un supporto tridimensionale, ecc.

In alternativa, il materiale biologico sottoposto a disgregazione nel dispositivo disgregatore secondo la presente invenzione, può essere messo in coltura anche con l'ausilio di enzimi, in un medium che può contenere specifici fattori trofici atti a favorire il differenziamento delle cellule mesenchimali eventualmente
25 presenti (ciò ovviamente dipende dalla natura del tessuto disgregato) vs uno specifico tessuto cellulare, oppure in un terreno di coltura contenente specifici fattori trofici che stimolano la proliferazione delle cellule che si propagano dal graft e ne assicurano la sopravvivenza, al fine d'ottenere o una preparazione cellulare mesenchimale non differenziata, oppure sottoposta a differenziamento,
30 in alternativa una preparazione di cellule non mesenchimali ma appartenenti a specifico tessuto cellulare, da impiantare nel tessuto stesso.

Prove preliminari eseguite su prelievi di tessuto biologico, sottoposti a disgregazione mediante il dispositivo disgregatore secondo la presente invenzione, dimostrano l'efficacia del dispositivo stesso nel disgregare il tessuto biologico, per esempio cutaneo o dermico, preservando ampiamente la vitalità cellulare
5 nell'ambito dei frammenti disgregati, come dimostrato dalla capacità proliferativa delle cellule così ottenute in coltura.

Il dispositivo disgregatore secondo la presente invenzione può essere monouso oppure può essere riutilizzabile per la preparazione di campioni relativi al medesimo paziente, per esempio per il trattamento di grandi ustioni.

10 Tale dispositivo può avere un volume variabile, preferibilmente da 5 a 15 ml, a seconda della quantità di materiale biologico da disgregare. A titolo esemplificativo un dispositivo disgregatore con un volume da 5 ml può essere impiegato per disgregare tessuto cutaneo da utilizzare in medicina rigenerativa, per il trapianto del cuoio capelluto e la ricrescita dei capelli.

15 Un dispositivo disgregatore da 15 ml, non monouso, può essere impiegato per disgregare materiale biologico per la preparazione di sospensioni cellulari da impiegare nel trattamento di grandi ustioni, nell'healing di ulcere e ferite di vario genere.

Il dispositivo disgregatore secondo la presente invenzione consente di ottenere
20 una disgregazione sia a livello di aggregati cellulari, sia di singole cellule: la presenza delle strutture organizzate di piccoli aggregati cellulari consente in realtà una più rapida rigenerazione del tessuto rispetto alla coltivazione di singole cellule.

Nella seguente descrizione i termini disgregare o tritare, come anche disgregato o tritato, sono usati indifferentemente per definire la stessa operazione e lo
25 stesso trattamento.

In particolare, un tale dispositivo disgregatore 11 comprende un involucro che contiene elementi taglienti fissi e mobili collaboranti tra loro a tritare materiale biologico, in cui tali taglienti fissi e mobili sono disposti al disopra di una parete
30 divisoria che individua una sottostante camera di raccolta del suddetto materiale biologico, una volta tagliato secondo quanto desiderato. Tale camera di raccolta

come detto è disposta al disotto dei sopra citati elementi taglienti fissi e mobili e della suddetta parete divisoria che è dotata di porzioni di parete nelle quali sono previsti fori calibrati per il passaggio del materiale biologico triturato.

In particolare, nelle figure l'involucro comprende un corpo scatolare interno 12 e
5 un corpo scatolare esterno 13, entrambi sagomati in forma essenzialmente cilindrica, associabili l'uno all'altro. In particolare il corpo scatolare interno 12 comprende in una prima parte una base 14, a piatto circolare, provvista centralmente di una bombatura 15 rivolta verso il corpo esterno superiore e verso l'interno. In una seconda parte il corpo scatolare interno 12 comprende un
10 elemento cilindrico cavo 16 dotato anch'esso di una flangia 17, rivolta radialmente verso l'esterno e ricavata ad una estremità dell'elemento cilindrico 16 affacciata alla base 14. La base 14 è associabile alla flangia 17 ed è vincolata ad essa tramite elementi di aggancio a scatto 18 in forma di linguette. Le linguette 18 si estendono dalla base 14 e si inseriscono entro fenditure 19 previste nella flangia
15 17. Attorno alla bombatura 15 della base 14 è ricavato un alloggiamento anulare 20 atto a ricevere una guarnizione ad anello 21 che, quando impegnata da una superficie inferiore della flangia 17, realizza la citata camera di raccolta del materiale biologico, una volta tagliato.

In una prima forma di realizzazione delle figure da 2 a 10, in una porzione interna
20 intermedia dell'elemento cilindrico 16 è disposta una parete o superficie divisoria 22 costituita da settori che prevedono alternativamente settori 23 dotati di una serie di fori calibrati 23' e settori 24 dotati di dentature ad arco di circonferenza 24' concentriche. Sia i settori 23 dotati di una serie di fori calibrati 23' che i settori 24 dotati di dentature ad arco di circonferenza 24' concentriche sono
25 convergenti centralmente verso una sede circolare centrale 25 e sono rivolti verso un rotore 27 alloggiato nel e facente parte del corpo scatolare esterno 13; i bordi delle dentature 24' (ad esempio di forma triangolare oppure trapezoidale oppure ondulata) costituiscono degli elementi taglienti fissi.

Detti fori calibrati hanno un diametro che varia da 100 a 500 μm , preferibilmente
30 che varia da 200 a 400 μm , più preferibilmente uguale a circa 300 μm .

Tale sede circolare centrale 25 individua un alloggiamento per uno spezzone ad

albero 26 che si estende dal suddetto rotore 27. Il rotore 27 prevede in una sua superficie affacciata alla parete divisoria 22 dell'elemento cilindrico 16 una serie di settori 29 dotati di dentature ad arco di circonferenza 29' concentriche ove tali settori 29 sono complementari (o sostanzialmente complementari) in forma ai
5 settori 24 dotati di dentature ad arco di circonferenza 24' della parete divisoria 22 dell'elemento cilindrico 16; i bordi delle dentature 29' (ad esempio di forma triangolare oppure trapezoidale oppure ondulata) costituiscono degli elementi taglienti fissi.

In tal modo, i settori 24 fissi e i settori 29 mobili, precisamente rotanti (con il
10 rotore), sono complementari (o sostanzialmente complementari) tra loro collaborano tra loro e, grazie ai loro elementi taglienti che sono anch'essi complementari (o sostanzialmente complementari) tra loro, triturano il materiale biologico posto anticipatamente in particolare in corrispondenza dei settori 23; la
15 distanza tra gli elementi taglienti fissi e gli elementi taglienti mobili, che tipicamente è di 100-500 μm , determina la dimensione media del materiale biologico triturato che poi può passare attraverso i fori calibrati 23'.

Il disgregatore può essere realizzato utilizzando qualsiasi materiale plastico e superpolimero di grado medicale.

Secondo la forma di realizzazione delle figure 2-10, il rotore 27 con i suoi
20 elementi taglienti è realizzato in un solo pezzo ad esempio di materiale plastico e la parete divisoria 22 con i suoi elementi taglienti è realizzata in un solo pezzo ad esempio di materiale plastico; questa forma di realizzazione si presta in particolare per tritare materiale "molle".

La base 10 può essere realizzata in molteplici materiali, ad esempio plastica,
25 gomma, metallo (in particolare acciaio e/o alluminio).

Il corpo scatolare esterno 13, come detto sagomato in forma essenzialmente cilindrica, può disporsi a circondare almeno parzialmente il corpo scatolare interno 12 che, in una sua prima estremità chiusa da una parete 30, prevede un foro centrale 31 assiale che individua una sede di alloggiamento e rotazione di un
30 codolo 32 del rotore 27.

Inoltre, il corpo scatolare esterno 13 prevede all'altra sua estremità una flangia

sagomata 33 radialmente sporgente verso l'esterno e tale da potersi quasi attestare sulla base 14, a piatto circolare,

Si deve notare che la flangia 17 dell'elemento cilindrico 16 prevede anch'essa elementi di aggancio a scatto 34 in forma di linguette. Tali ulteriori linguette 34 si
5 estendono dalla flangia 17 e si inseriscono entro fenditure 35 previste nella flangia 33 del corpo scatolare esterno 13.

Si deve poi notare che il codolo 32 del rotore 27 è oltre che rotante anche scorrevole assialmente entro il foro centrale 31 assiale del corpo scatolare esterno 13 così da potersi avvicinare alla parete divisoria 22 dell'elemento cilindrico 16
10 facente parte del corpo scatolare interno 12 così da interagire con materiale biologico da tritare. Inoltre che il codolo 32 del rotore 27 prevede assialmente un foro sagomato 36 atto a ricevere una estremità di un elemento di comando, quale una punta sagomata di utensile motorizzato ad esempio un giravite.

Dalla osservazione delle figure, si rileva inoltre come il corpo scatolare esterno 13
15 preveda almeno un foro passante 37, ricavato in direzione parallela all'asse del corpo scatolare esterno 13 medesimo, allineabile ad almeno un canale passante 38 ricavato nell'elemento cilindrico 16 facente parte del corpo scatolare interno 12. Tale almeno un canale 38 realizza un collegamento tra l'esterno del dispositivo della presente invenzione e una camera 39 di raccolta del materiale biologico, una
20 volta triturato secondo quanto desiderato.

In questa prima forma di realizzazione illustrata e descritta, il dispositivo disgregatore 11 viene fornito all'utilizzatore come mostrato in figura 3 con l'involucro aperto ovvero con il corpo scatolare interno 12 (che tipicamente, in uso, è atto a essere disposto inferiormente) e il corpo scatolare esterno 13 (che
25 tipicamente, in uso, è atto a essere disposto superiormente) separati. Naturalmente per quanto riguarda il corpo scatolare interno 12 esso prevede che l'elemento cilindrico cavo 16 sia stato reso solidale alla base 14, a piatto circolare inserendo le linguette 18 nelle fenditure 19 previste nella flangia 17, una volta collocata la guarnizione ad anello 21 nell'alloggiamento anulare 20. Parimenti, il rotore 27
30 deve essere stato alloggiato nel corpo scatolare esterno 13 con il codolo 32 alloggiato nel foro centrale 31.

In una fase successiva, il corpo scatolare interno 12 viene fissato alla base 10.

In una fase ancora successiva, al disopra della parete divisoria 22 dell'elemento cilindrico 16 è disposto il materiale biologico da tritare.

A questo punto, si realizza il bloccaggio reciproco del corpo scatolare esterno 13
5 sul corpo scatolare interno 12.

In una fase ancora successiva, si introduce una soluzione fisiologica con funzione di azione di lubrificazione durante la successiva fase di triturazione del materiale biologico da trattare. Tale soluzione viene introdotta ad esempio tramite una siringa 40 grazie alla presenza del foro passante 37 nel corpo scatolare esterno 13
10 e/o del canale passante 38 ricavato nell'elemento cilindrico 16 e si dispone nella camera 39 di raccolta del materiale biologico. La soluzione è introdotta in una quantità tale da raggiungere e superare l'altezza delle dentature 29' dei settori 29 e delle dentature 24' e dei settori 24 e di bagnare il materiale biologico da tritare; ciò è vantaggioso perché consente allo stesso tempo di evitare il
15 surriscaldamento del materiale biologico e di spinge il materiale tritato verso la camera di raccolta 39.

A questo punto, si inserisce una punta di un utensile motorizzato (non mostrata) nel foro sagomato 36 del codolo 32 del rotore 27 per attuare il comando della rotazione (per un certo tempo e ad una certa velocità).
20 La rotazione determina la disgregazione del materiale biologico, grazie anche alla presenza della soluzione fisiologica, e tale materiale tritato/disgregato, una volta raggiunta la richiesta dimensione, passa attraverso i fori calibrati 23' dei settori 23 della parete divisoria 22.

Ultimato il trattamento di triturazione, è possibile estrarre tale materiale tramite
25 una ulteriore siringa 40 introducendola nel foro passante 37 del corpo scatolare esterno 13 e nel canale passante 38 ad esso allineato e ricavato nell'elemento cilindrico 16. Il materiale biologico trattato e tritato viene così aspirato dalla camera 39 di raccolta per essere usato in successive fasi/applicazioni.

Le figure da 11 a 15 mostrano viste di una seconda forma di realizzazione di un
30 dispositivo disgregatore secondo l'invenzione, in particolare la figura 11 mostra tale dispositivo con le sue parti completamente esplose.

Ove possibile, anche in questa forma di realizzazione parti uguali sono indicate con i medesimi numeri di riferimento.

Si rileva quindi che anche in questo esempio si hanno sostanzialmente un corpo scatolare interno 12 e un corpo scatolare esterno 13 associabili l'uno all'altro.

5 Identicamente il corpo scatolare interno 12 comprende in una prima parte una base 14, a piatto circolare, provvista centralmente di una bombatura 15 rivolta verso il corpo esterno superiore e verso l'interno. In una seconda parte il corpo scatolare interno 12 comprende un elemento cilindrico cavo 16 dotato anch'esso di una flangia 17, rivolta radialmente verso l'esterno e ricavata ad una estremità
10 dell'elemento cilindrico 16 affacciata alla base 14. La base 14 è associabile alla flangia 17 ed è vincolata ad essa tramite elementi di aggancio a scatto in forma di linguette 18. Le linguette 18 si estendono dalla base 14 e si inseriscono entro fenditure 19 previste nella flangia 17. Attorno alla bombatura 15 della base 14 è ricavato un alloggiamento anulare 20 atto a ricevere una guarnizione ad anello 21
15 che, quando impegnata da una superficie inferiore della flangia 17, realizza la citata camera di raccolta del materiale biologico, una volta tagliato.

In questa seconda forma di realizzazione delle figure da 11 a 15, in una porzione interna intermedia dell'elemento cilindrico 16 è disposta una parete divisoria 22 dotata di finestre 50 in forma di settori radiali. Superiormente a tale parete
20 divisoria 22 su una parete interna dell'elemento cilindrico 16 sono ricavate brevi nervature 51 sporgenti radialmente verso l'interno e dirette assialmente. E tali nervature sporgenti 51 si impegnano entro incavature complementari 52 ricavate su una superficie laterale di un disco separato 53 collocabile al disopra della parete divisoria 22. In particolare tale disco 53 è diviso in settori che prevedono
25 alternativamente settori 23 dotati di una serie di fori calibrati 23' e settori 24 dotati di dentature ad arco di circonferenza 24' concentriche. Sia i settori 23 dotati di una serie di fori calibrati 23' che i settori 24 dotati di dentature ad arco di circonferenza 24' concentriche sono convergenti centralmente verso una sede circolare centrale 25 nel disco 53 e sono rivolti verso un rotore 27 alloggiato nel e
30 facente parte del corpo scatolare esterno 13.

In questa forma di realizzazione è importante rilevare che grazie alle nervature 51

e alle incavature 52 collaboranti i settori 23 dotati della serie di fori calibrati 23' si dispongono in corrispondenza delle finestre 50 della parete divisoria 22 per permettere il passaggio del materiale biologico, una volta tagliato, verso la camera 39 di raccolta sottostante come per il primo esempio.

- 5 Secondo la forma di realizzazione delle figure 11-15, il rotore 27 con i suoi elementi taglienti è realizzato in un solo pezzo di materiale metallico (ad esempio acciaio inox o titanio) e la parete divisoria 22 con i suoi elementi taglienti incorporati ad esempio nel disco 53 è realizzata in due pezzi, in particolare la parete è fatta di materiale plastico e gli elementi taglienti sono fatti di materiale
10 metallico (ad esempio acciaio inox o titanio); questa forma di realizzazione si presta in particolare per tritare materiale osseo.

Tutte le restanti altre caratteristiche del dispositivo anche in questa seconda forma di realizzazione sono poi identiche o assai simili.

- Infatti, come per il primo esempio, la citata sede circolare centrale 25 individua un
15 alloggiamento per uno spezzone ad albero 26 che si estende dal suddetto rotore 27. Il rotore 27 prevede in una sua superficie affacciata al disco 53 una serie di settori 29 dotati di dentature ad arco di circonferenza 29' concentriche ove tali settori 29 sono complementari in forma ai settori 24 dotati di dentature ad arco di circonferenza 24' del disco 53 che si colloca sopra la parete divisoria 22
20 dell'elemento cilindrico 16.

Anche in questo caso il corpo scatolare esterno 13 può disporsi a circondare almeno parzialmente il corpo scatolare interno 12 che, in una sua prima estremità chiusa da una parete 30, prevede un foro centrale 31 assiale che individua una sede di alloggiamento e rotazione di un codolo 32 del rotore 27.

- 25 Inoltre, il corpo scatolare esterno 13 prevede all'altra sua estremità una flangia sagomata 33 radialmente sporgente verso l'esterno e tale da potersi quasi attestare sulla base 14, a piatto circolare,

- Si deve notare che la flangia 17 dell'elemento cilindrico 16 prevede anch'essa elementi di aggancio a scatto 34 in forma di linguette. Tali ulteriori linguette 34 si
30 estendono dalla flangia 17 e si inseriscono entro fenditure 35 previste nella flangia 33 del corpo scatolare esterno 13.

Si deve poi notare che il codolo 32 del rotore 27 è oltre che rotante anche scorrevole assialmente entro il foro centrale 31 assiale del corpo scatolare esterno 13 così da potersi avvicinare al disco 53 disposto bloccato sulla parete divisoria 22 dell'elemento cilindrico 16 facente parte del corpo scatolare interno 12 così da
5 interagire con materiale biologico da tritare. Inoltre che il codolo 32 del rotore 27 prevede assialmente un foro sagomato 36 atto a ricevere una estremità di un elemento di comando, quale una punta sagomata di utensile motorizzato ad esempio un giravite.

Dalla osservazione delle figure, si rileva inoltre come il corpo scatolare esterno 13
10 preveda almeno un foro passante 37, ricavato in direzione parallela all'asse del corpo scatolare esterno 13 medesimo, allineabile ad almeno un canale passante 38 ricavato nell'elemento cilindrico 16 facente parte del corpo scatolare interno 12. Tale almeno un canale 38 realizza un collegamento tra l'esterno del dispositivo della presente invenzione e una camera 39 di raccolta del materiale biologico, una
15 volta tagliato secondo quanto desiderato.

In questa seconda forma di realizzazione illustrata e descritta, il dispositivo disgregatore 11 viene fornito all'utilizzatore con corpo scatolare interno 12, corpo scatolare esterno 13 e disco 53.53.

La figura 16 mostra come in una ulteriore forme di realizzazione alternativa, le
20 dentature ad arco di circonferenza concentriche dei settori sia della parete divisoria 22 che del disco 53 possano avere una forma in sezione ad esempio trapezoidale al posto di quella essenzialmente triangolare mostrata nei precedenti esempi. In questo caso tali settori sono stati indicati con 124 e le dentature sono state indicate con 124' per distinguerle dalle precedenti, pur restando i rimanenti
25 numeri di riferimento invariati.

Infine le figure 17 e 18 dettagliano con maggiore chiarezza quale sia la disposizione dei settori sia nel caso vengano realizzati nella parete divisoria 22 che nel caso siano realizzati nel disco 53.

Dispositivi disgregatori come quelli appena descritti realizzano un particolare
30 metodo per disgregare un materiale biologico che è oggetto della presente invenzione.

In generale, tale metodo si basa su un dispositivo disgregatore dotato di elementi taglienti fissi (ad esempio gli elementi 24') ed elementi taglienti mobili (ad esempio gli elementi 29') di forma complementare, e le fasi di:

- 5 A) porre manualmente materiale biologico da tritare tra gli elementi taglienti fissi e gli elementi taglienti mobili distanziati tra loro angolarmente, successivamente
- 10 B) ruotare gli elementi taglienti mobili secondo un senso di rotazione in modo da avvicinare gli elementi taglienti mobili agli elementi taglienti fissi fino all'allineamento reciproco, successivamente
- 15 C) ruotare ulteriormente gli elementi taglienti mobili secondo il medesimo senso di rotazione in modo da distanziare angolarmente gli elementi taglienti mobili dagli elementi taglienti fissi;
- 20 le fasi A, B e C sono ripetute più volte in modo tale da generare materiale biologico tritato;
- 25 nella fase B all'allineamento reciproco, gli elementi taglienti mobili e gli elementi taglienti fissi hanno una distanza predeterminata (che varia ad esempio da 100 a 500 μm , preferibilmente da 200 a 400 μm , e che più preferibilmente è uguale a circa 300 μm) in direzione assiale.
- Il taglio del materiale biologico avviene concettualmente proprio all'allineamento reciproco degli elementi taglienti (taglio molto preciso, netto e omogeneo), ma realmente comincia un po' prima nella fase B quando gli elementi taglienti sono vicini (ad esempio ad 1 o 2 mm di distanza) e finisce un po' dopo nella fase C quando gli elementi taglienti sono vicini (ad esempio ad 1 o 2 mm di distanza).
- Nel caso dei dispositivi disgregatori descritti, durante la fase C, i settori (ad esempio 29) dotati di dentature del rotore (ad esempio 27) si sovrappongono via via sempre più ai settori (ad esempio 24) dotati di dentature della parete divisoria (ad esempio 22).
- 30 Nel caso dei dispositivi disgregatori descritti, grazie alla forma simmetrica dei settori della parete divisoria e del rotore, l'operazione di disgregazione può essere

effettuata ruotando sempre in un primo senso di rotazione oppure ruotando sempre in un secondo senso di rotazione (opposto al primo) oppure alternando il primo senso di rotazione e il secondo senso di rotazione.

- Preferibilmente e come già spiegato, il materiale biologico da tritare, gli
5 elementi taglienti fissi e gli elementi taglienti mobili sono immersi in una soluzione fisiologica durante le fasi B e C. Nel caso dei dispositivi disagregatori descritti, tale soluzione fisiologica viene introdotta nel dispositivo all'inizio di un processo ed estratta dal dispositivo alla fine del processo e la soluzione estratta contiene anche il materiale biologico tritato (o almeno una gran parte).
- 10 Preferibilmente, il materiale biologico tritato grazie all'azione degli elementi taglienti viene fatto passare attraverso fori calibrati (di diametro che varia ad esempio da 100 a 500 μm , preferibilmente da 200 a 400 μm , e che più preferibilmente è uguale a circa 300 μm) di una parete; tali fori fanno in modo che il materiale biologico tritato estratto dal dispositivo disagregatore abbia
15 dimensioni predeterminate.

Secondo un primo aspetto vantaggioso del metodo secondo la presente invenzione, il materiale biologico da tritare viene bagnato e mantenuto bagnato durante la tritazione da una soluzione fisiologica.

- Secondo un secondo aspetto vantaggioso del metodo secondo la presente
20 invenzione, il materiale biologico tritato viene trasportato attraverso i fori calibrati preferibilmente da una soluzione fisiologica.

Secondo un terzo aspetto vantaggioso del metodo secondo la presente invenzione, il materiale biologico tritato viene asportato preferibilmente mediante una soluzione fisiologica.

- 25 Nel caso dei dispositivi disagregatori descritti, questi tre aspetti vantaggiosi si realizzano come segue; una soluzione fisiologica viene introdotta nel dispositivo, poi raggiunge la camera di raccolta e infine attraversa il fori calibrati della parete divisoria raggiungendo il materiale biologico da tritare nonché i settori con i relativi elementi taglienti. In seguito, il rotore viene avviato (si può trattare di un
30 azionamento manuale oppure elettrico), il materiale si tritura gradualmente e grazie alla pressione esercitata dal rotore sul liquido fisiologico durante la

rotazione del rotore, il materiale biologico triturato è trascinato dal liquido fisiologico attraverso i fori calibrati nella camera di raccolta. Infine, il rotore viene fermato, e il liquido fisiologico con il materiale biologico triturato presente nella camera di raccolta (ossia una "preparazione di materiale cellulare disgregato in sospensione nella soluzione fisiologica") viene estratto dal dispositivo.

- 5 Nel caso di alcuni esempi di realizzazione, la velocità di rotazione del rotore è compresa tra 70 e 100, preferibilmente 80 giri al minuto, e il rotore viene fatto ruotare per un tempo che varia da 100 e 200 secondi, preferibilmente per 120 secondi.
- 10 Il dispositivo disgregatore, atto a disgregare un materiale biologico per ottenere campioni o provini da analizzare, secondo la presente invenzione è particolarmente vantaggioso almeno in quanto effettua un taglio molto preciso, netto e omogeneo, ottenendo graft cellulari di forma e dimensioni sostanzialmente omogenee.

15

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo disgregatore di materiale biologico, comprendente un involucro (12, 13) che contiene elementi taglienti fissi (24', 124') ed elementi taglienti mobili (29', 129') collaboranti tra loro a tritare materiale biologico, una
5 camera (39) di raccolta di materiale biologico tritato, una parete divisoria (22) adiacente a detta camera (39) di raccolta, in cui detti elementi taglienti fissi e mobili (24', 124', 29', 129') sono disposti da un primo lato di detta parete divisoria (22) assieme a materiale biologico da tritare, in cui detta camera (39) di raccolta è disposta da un secondo lato di detta parete divisoria (22), in cui detta
10 parete divisoria (22) che è dotata di porzioni di parete (23) nelle quali sono previsti fori calibrati (23') per il passaggio di materiale biologico tritato, detta camera (29) essendo in collegamento con l'esterno di detto involucro (12, 13) tramite almeno un canale (38, 37) per l'introduzione di un liquido e l'estrazione di detto liquido con materiale biologico tritato.
- 15 2. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto involucro comprende un corpo scatolare interno (12) e un corpo scatolare esterno (13), entrambi sagomati in forma essenzialmente cilindrica, ove detti elementi taglienti fissi (24', 124') sono disposti in detto corpo scatolare interno (12) e detti elementi taglienti mobili (29', 129') sono disposti su un rotore
20 (27) disposto libero almeno di ruotare in detto corpo scatolare esterno (13).
3. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che detto corpo scatolare interno (12) e detto corpo scatolare esterno (13) di detto involucro sono impegnati tra loro tramite elementi di aggancio a scatto (34, 35).
- 25 4. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detti elementi taglienti fissi (24') sono disposti su detta parete divisoria (22).
5. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detti elementi taglienti fissi (24') sono disposti su un disco separato (53)
30 collocabile al disopra di detta parete divisoria (22).
6. Dispositivo disgregatore secondo una o più delle precedenti

rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detti elementi taglienti fissi (24', 124') e detti elementi taglienti mobili (29', 129') sono disposti secondo settori (24, 29).

7. Dispositivo disgregatore secondo una o più delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detti fori calibrati (23') sono disposti in
5 settori (23).

8. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detti settori (23) recanti detti fori calibrati (23') sono disposti alternati a settori (24, 29) recanti detti elementi taglienti fissi (24', 124').

9. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal
10 fatto che detto corpo scatolare interno (12) comprende, in una prima parte, una base (14), a piatto circolare, provvista centralmente di una bombatura (15) rivolta verso detto corpo esterno superiore (13) e verso l'interno, e, in una seconda parte, un elemento cilindrico cavo (16) dotato di una flangia (17), rivolta radialmente verso l'esterno e ricavata ad una estremità di detto elemento cilindrico (16)
15 affacciata a detta base (14) e disposta a tenuta rispetto ad essa.

10. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detta base (14) è associabile a detta flangia (17) ed è vincolata ad essa tramite elementi di aggancio a scatto (18, 19).

11. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal
20 fatto che detti elementi di aggancio a scatto sono da un lato linguette (18) e dall'altro fenditure (19).

12. Dispositivo disgregatore secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che attorno a detta bombatura (15) della base (14) è ricavato un alloggiamento anulare (20) atto a ricevere una guarnizione ad anello (21) che,
25 quando impegnata da una superficie inferiore della flangia (17), realizza la citata camera di raccolta (39) del materiale biologico, una volta tagliato.

13. Dispositivo disgregatore secondo una o più delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detta camera di raccolta (39) è collegata all'esterno tramite aperture passanti (37,38) ricavate in detto involucro (12, 13).

30 14. Metodo per disgregare un materiale biologico mediante un dispositivo disgregatore dotato di elementi taglienti fissi (24') ed elementi taglienti mobili

(29'), in cui detti elementi taglienti fissi (24') e detti elementi taglienti mobili (29') hanno forma complementare, comprendente le fasi di:

- 5 A) porre manualmente materiale biologico da tritare tra detti elementi taglienti fissi (24') e detti elementi taglienti mobili (29') distanziati tra loro angolarmente, successivamente
- 10 B) ruotare detti elementi taglienti mobili (29') secondo un senso di rotazione in modo da avvicinare detti elementi taglienti mobili (29') a detti elementi taglienti fissi (24') fino all'allineamento reciproco, successivamente
- 15 C) ruotare ulteriormente detti elementi taglienti mobili (29') secondo detto senso di rotazione in modo da distanziare angolarmente detti elementi taglienti mobili (29') da detti elementi taglienti fissi (24');
in cui le fasi A, B e C sono ripetute più volte in modo tale da generare materiale biologico tritato;
- in cui, nella fase B all'allineamento reciproco, detti elementi taglienti mobili (29') e detti elementi taglienti fissi (24') hanno una distanza predeterminata in direzione assiale.
- 15 15. Metodo secondo la rivendicazione 14, in cui detto materiale biologico da tritare, detti elementi taglienti fissi (24') e detti elementi taglienti mobili (29') sono immersi in una soluzione fisiologica durante le fasi B e C.
- 20 16. Metodo secondo la rivendicazione 14 o 15, in cui detto materiale biologico tritato viene fatto passare attraverso fori calibrati (23') di una parete (22).
- 25 17. Metodo secondo la rivendicazione 16, in cui detto materiale biologico tritato viene trasportato attraverso detti fori calibrati (23') da una soluzione fisiologica.
- 30 18. Metodo secondo la rivendicazione 16 o 17, in cui detto materiale biologico tritato viene asportato mediante una soluzione fisiologica.
19. Metodo secondo la rivendicazione 14 o 15 o 16 o 17 o 18, in cui si utilizza un dispositivo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13.
20. Metodo secondo la rivendicazione 19, comprendente le seguenti fasi:

- introduzione di materiale biologico da disgregare nel dispositivo;
- introduzione di una soluzione fisiologica nel dispositivo;
- disgregazione del materiale biologico immerso nella soluzione fisiologica mediante azionamento del dispositivo a una velocità compresa tra 70 e 100, preferibilmente 80 giri al minuto, per un tempo che varia da 100 e 200 secondi, preferibilmente per 120 secondi;
- prelievo di una preparazione di materiale cellulare disgregato in sospensione nella soluzione fisiologica.

10

15 Bird & Bird

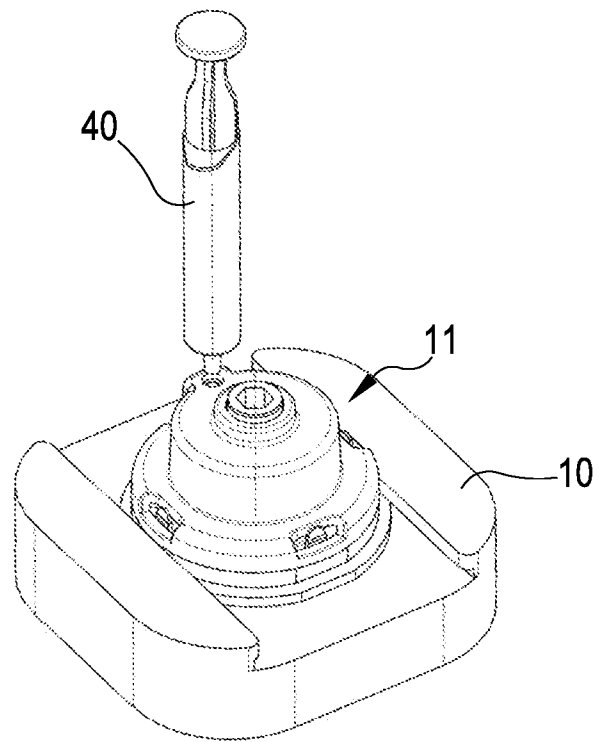


FIG.1

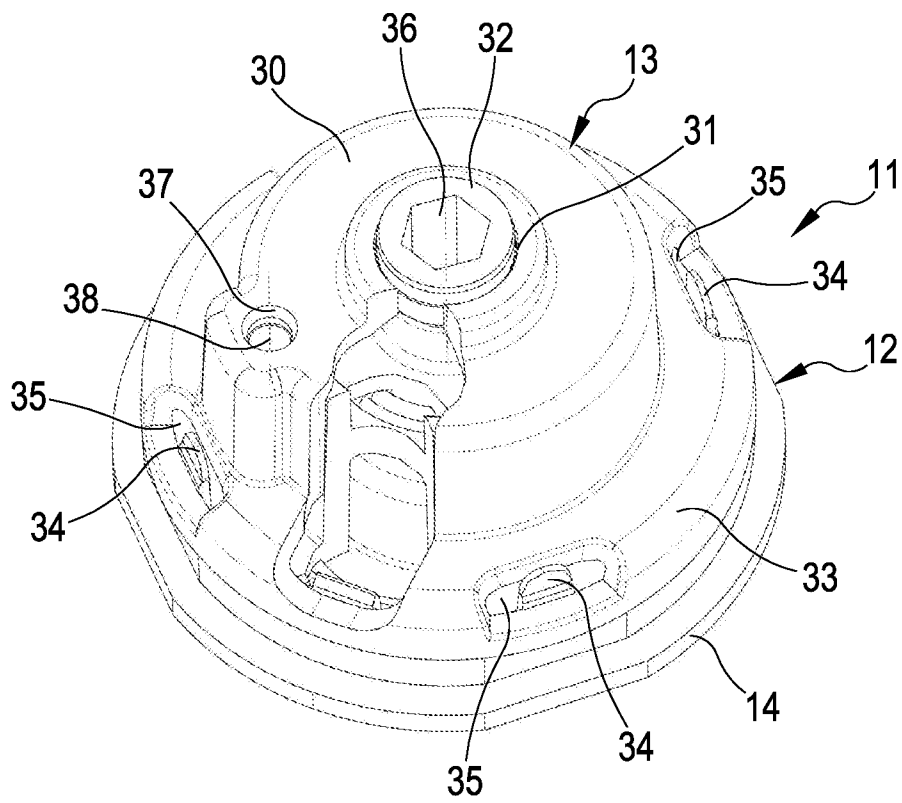


FIG.2

FIG.3

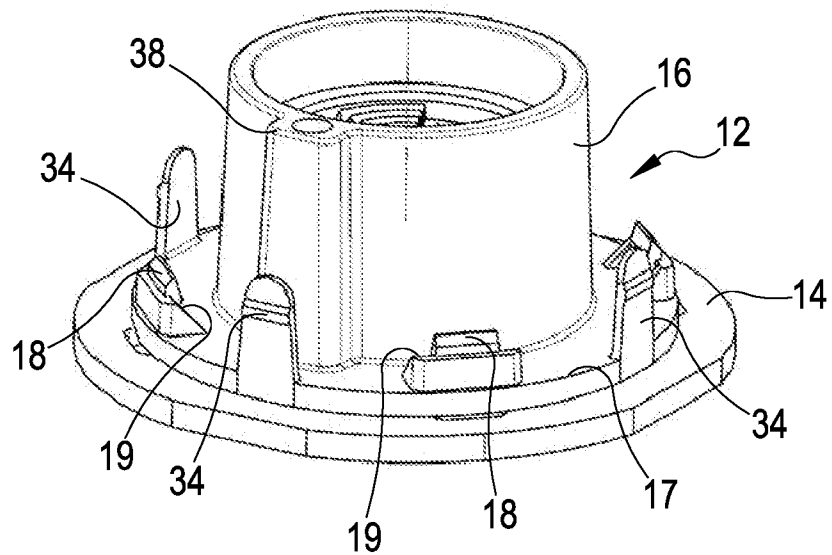
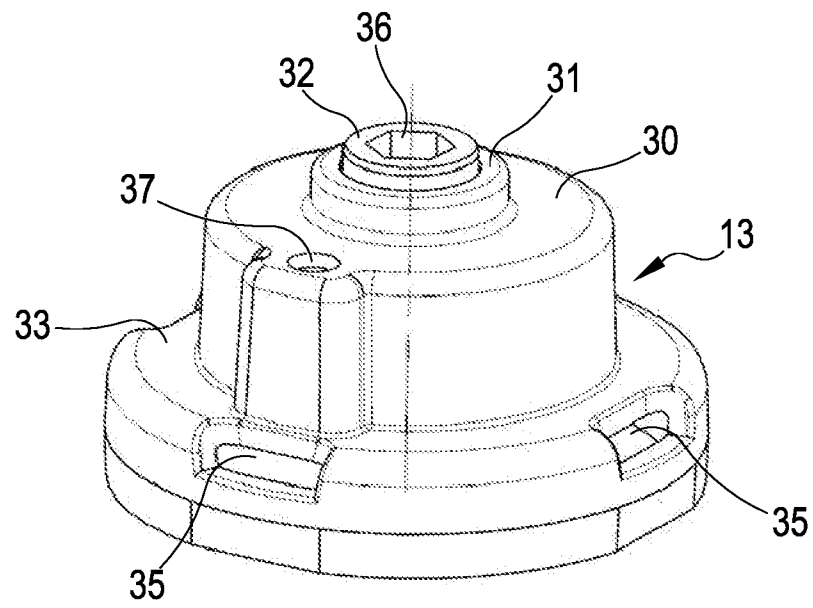
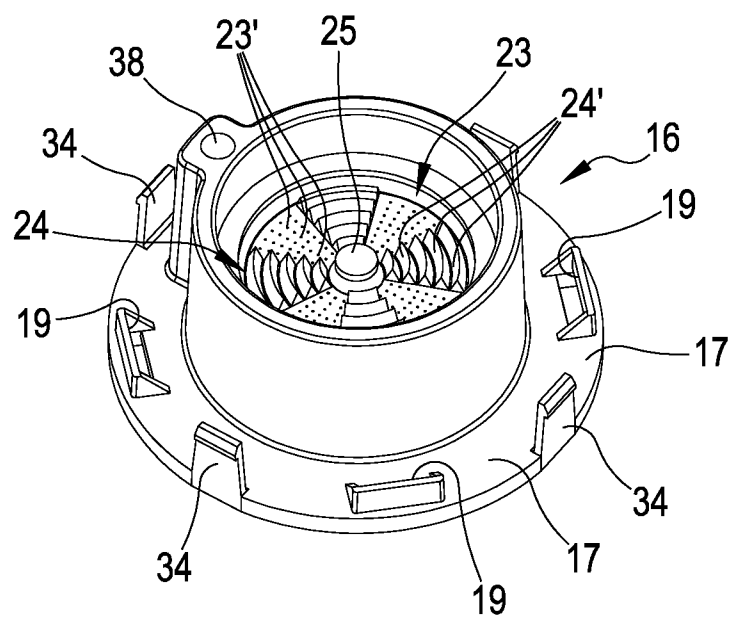


FIG.4



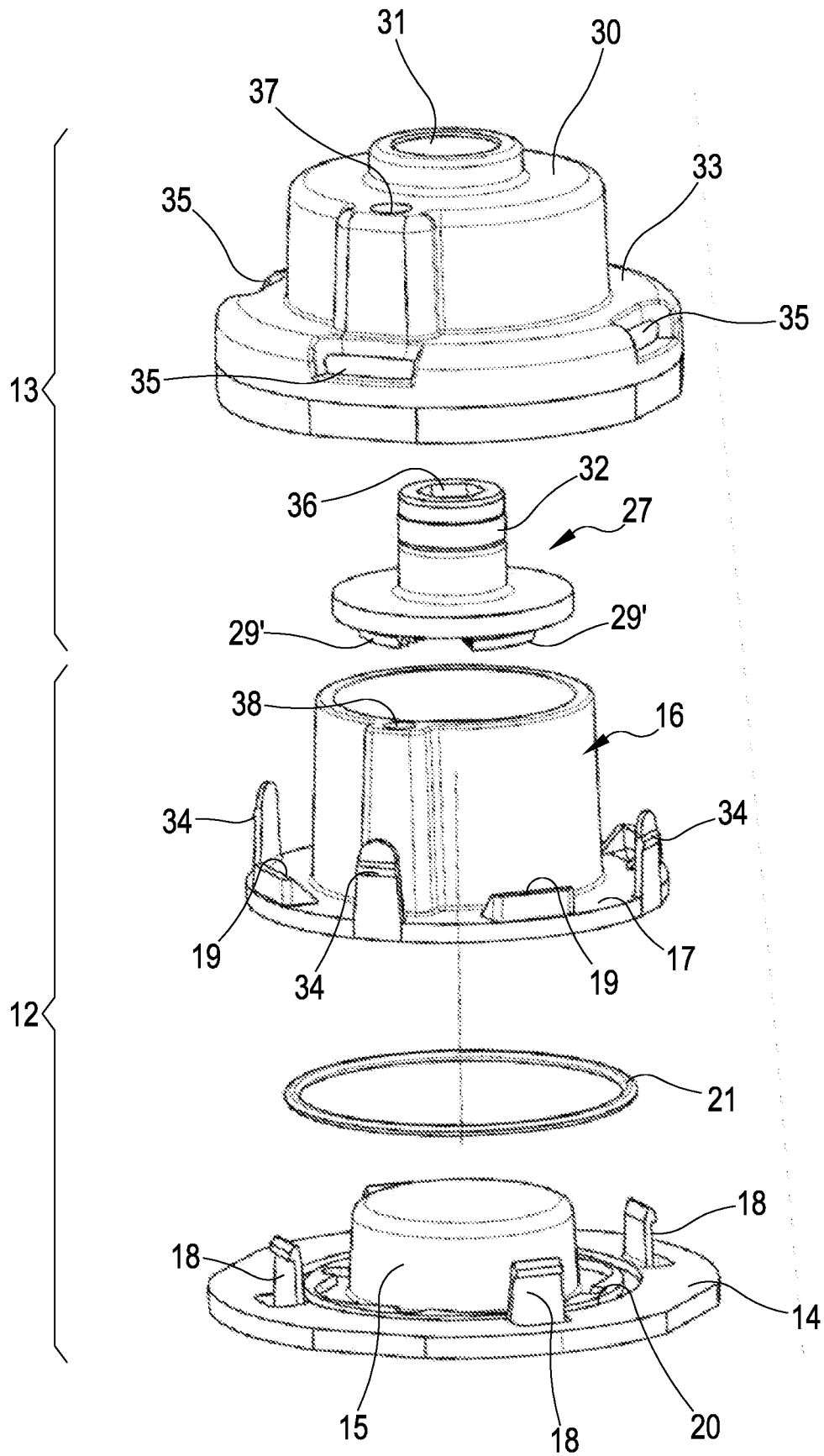


FIG.5

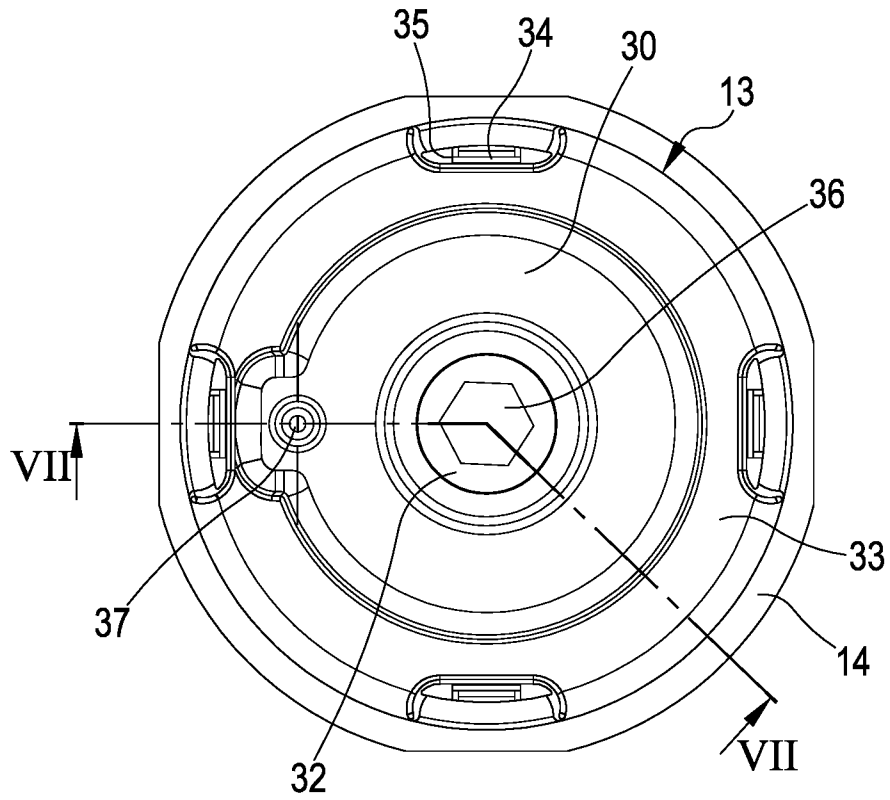


FIG. 6

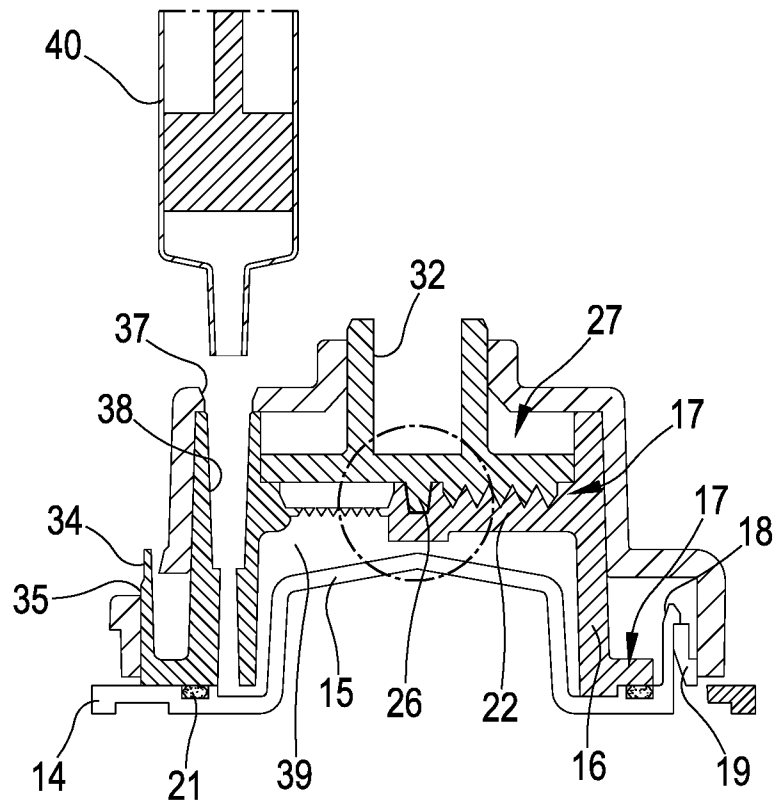


FIG. 7

5 / 10
FIG.8

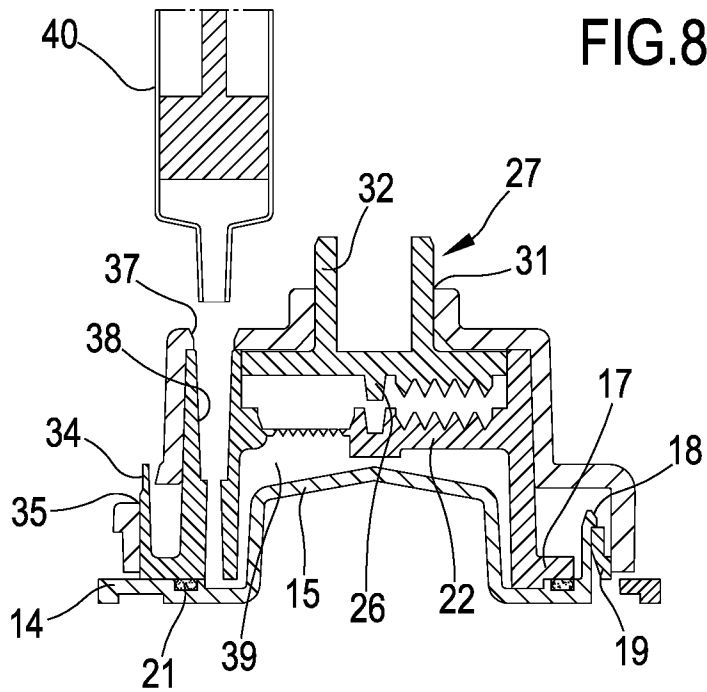


FIG.9

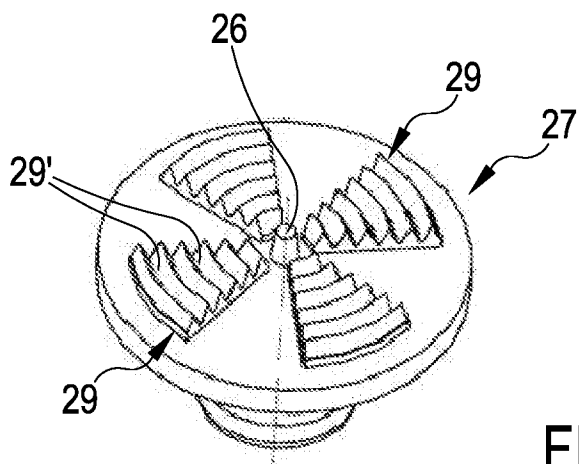
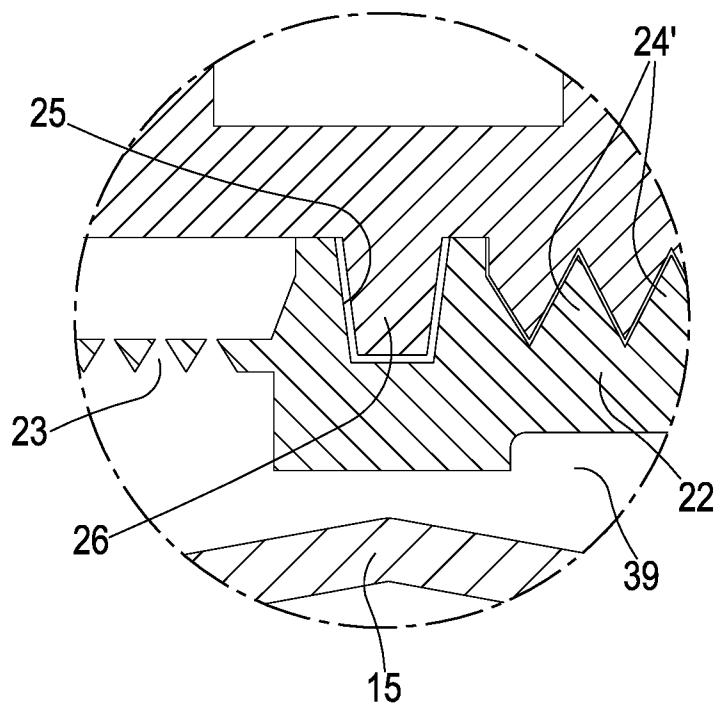


FIG.10

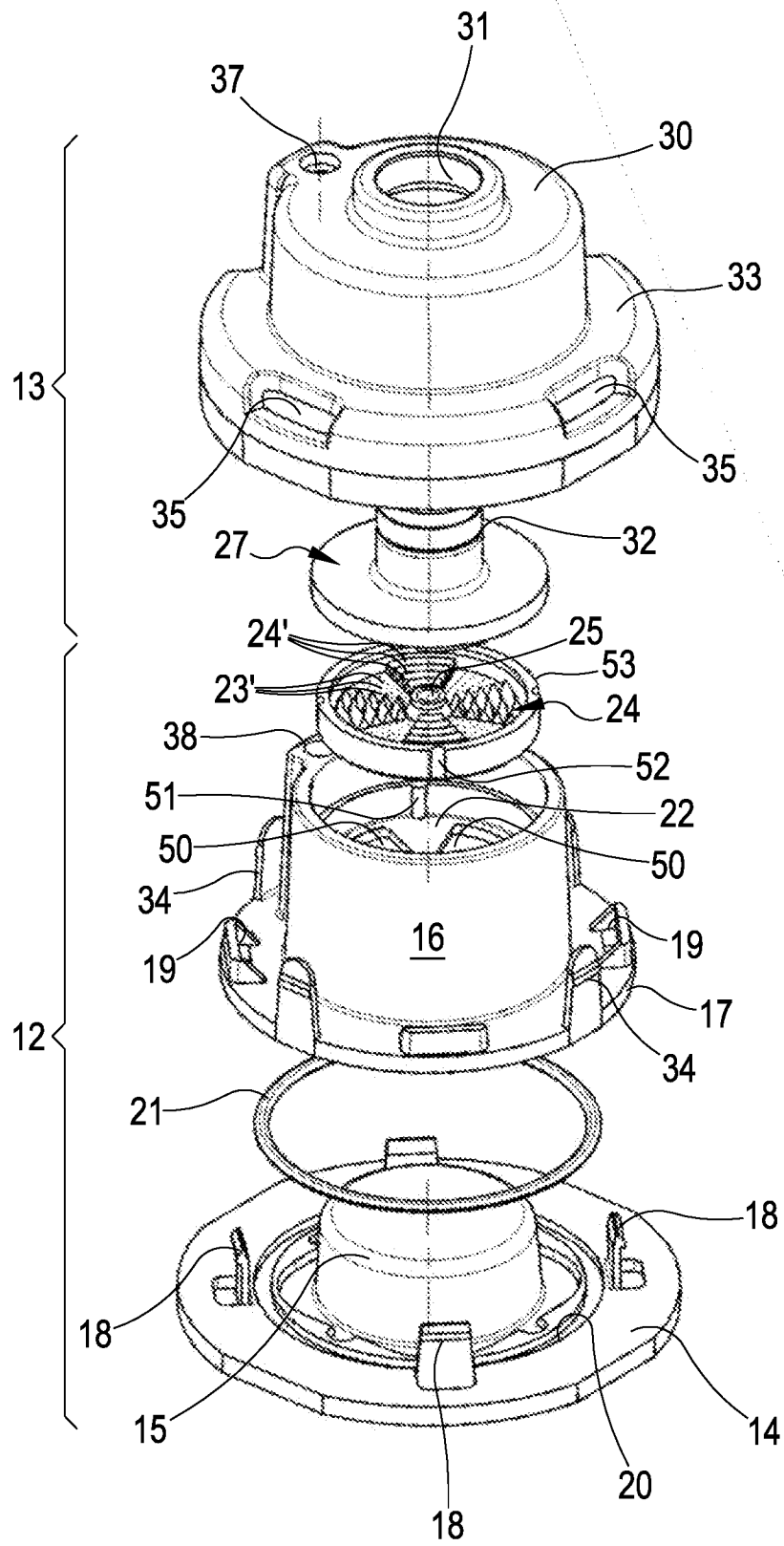


FIG.11

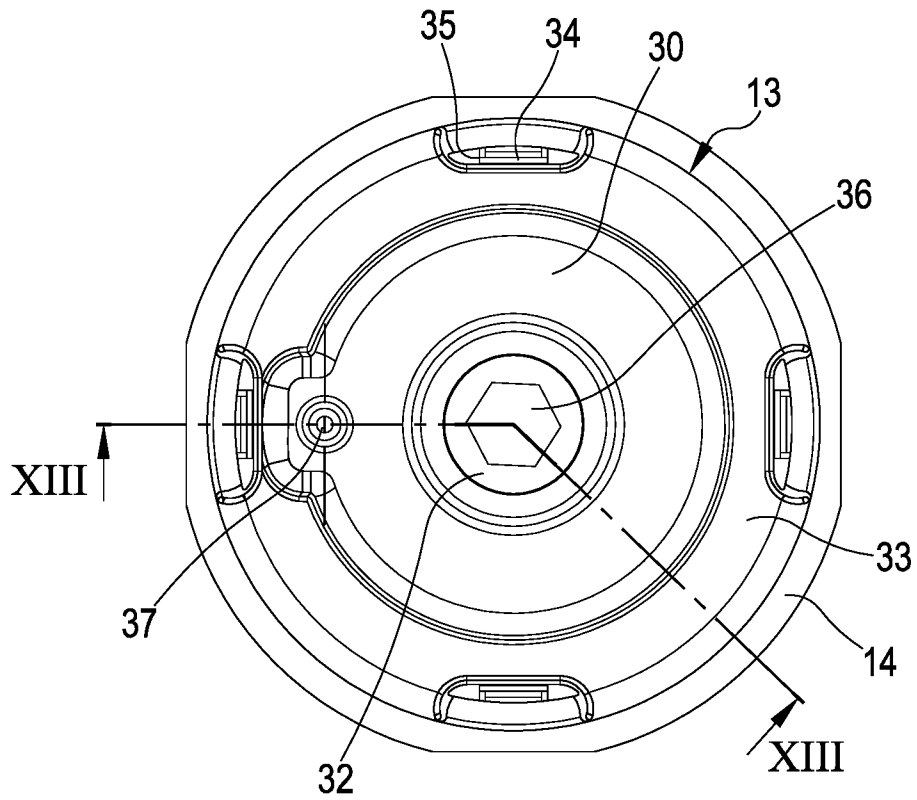


FIG.12

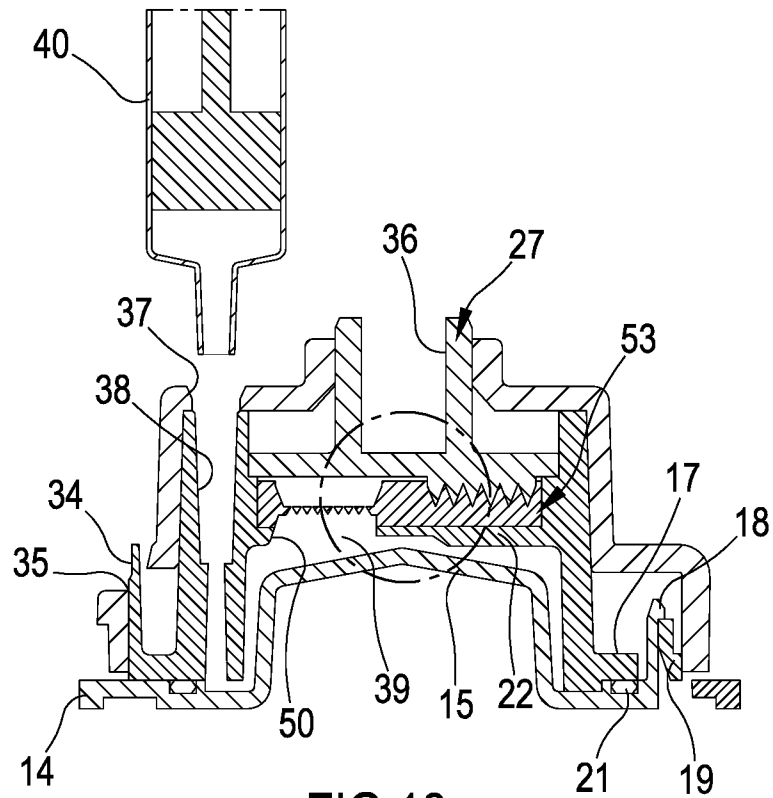


FIG.13

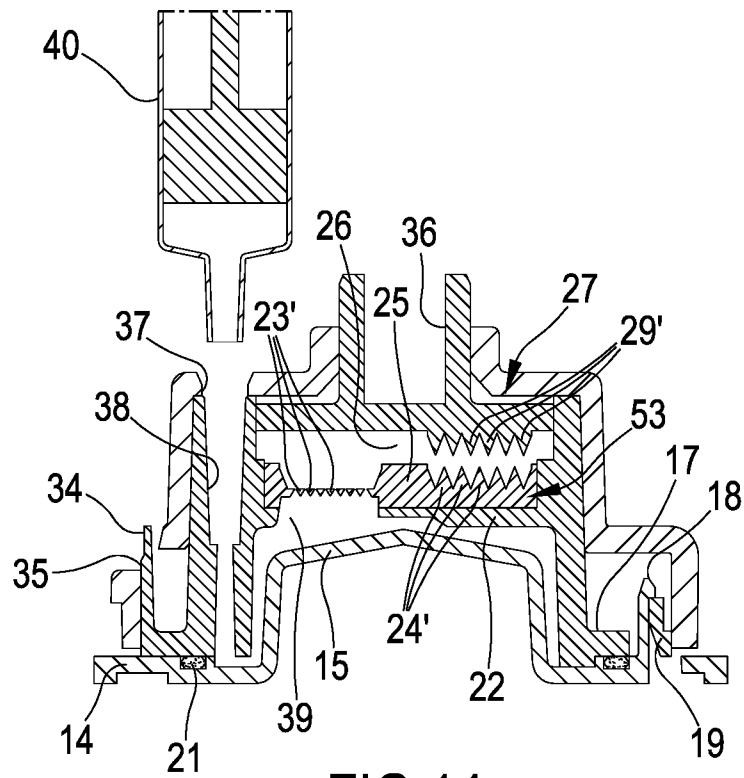


FIG.14

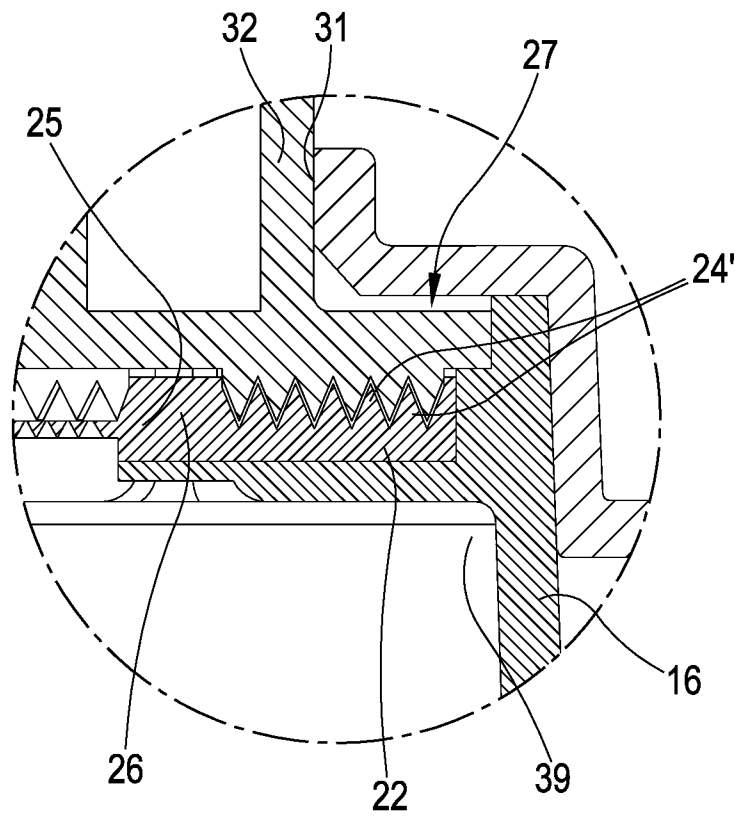


FIG.15

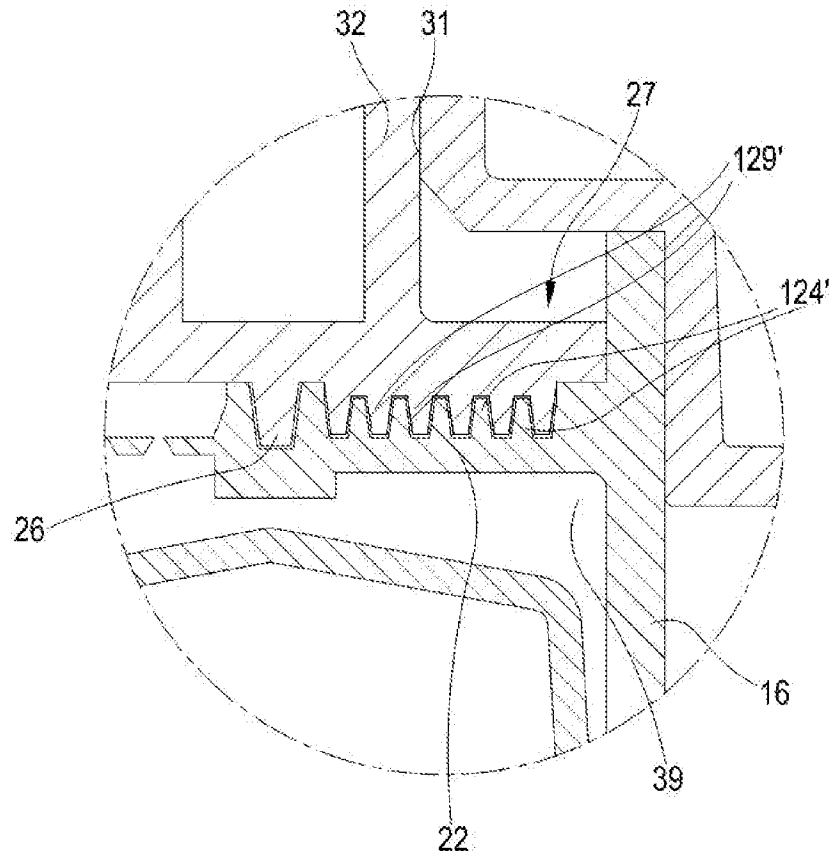


FIG.16

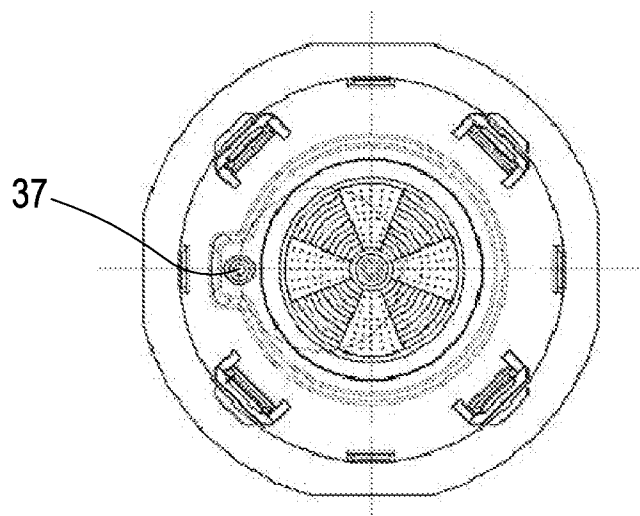


FIG.17

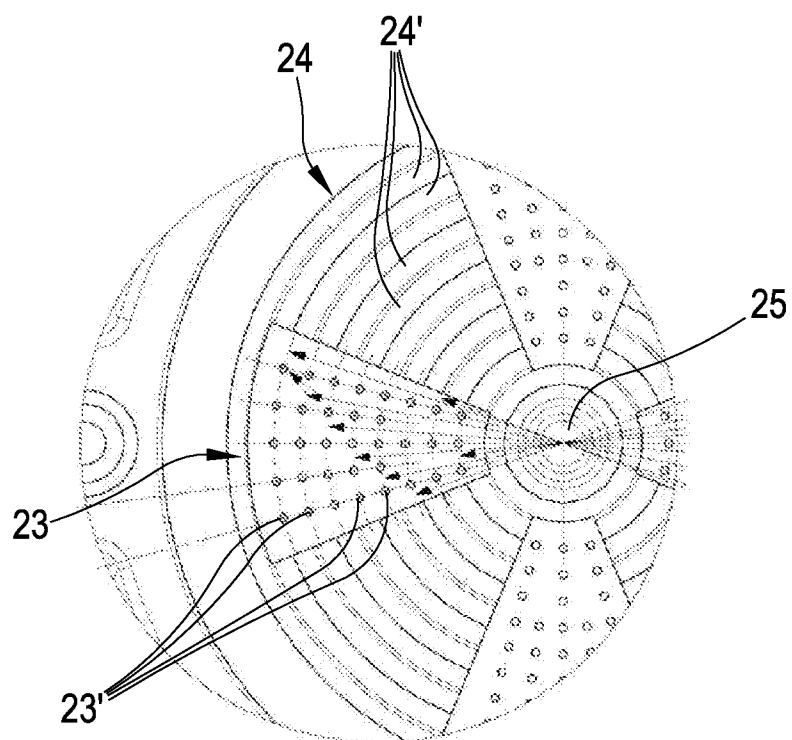


FIG.18