



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102010901882963
Data Deposito	21/10/2010
Data Pubblicazione	21/04/2012

Classifiche IPC

Titolo

DISPOSITIVO IMPIANTABILE BIOCOMPATIBILE CON PROPRIETA' MECCANICHE VARIABILI NEL TEMPO IN MANIERA CONTROLLATA

TITOLO

Descrizione dell'invenzione avente per titolo:

**“DISPOSITIVO IMPIANTABILE BIOCOMPATIBILE CON PROPRIETA’
MECCANICHE VARIABILI NEL TEMPO IN MANIERA CONTROLLATA”**

a nome di: Biomatica S.r.l.

con sede in Roma, Via Francesco Flora n. 75, 00139 RM

Inventori: Cristiano Spadaccio, Alberto Rainer, Stefano De Porcellinis, Pamela

Mozetic

DESCRIZIONE

Settore della tecnica

La presente domanda di brevetto per invenzione si riferisce in generale a un dispositivo impiantabile e biocompatibile, impiegato come rinforzo, sostegno, supporto o involucro, a cedevolezza programmata, per vasi sanguigni, tessuti molli, organi, siti di sutura o costrutti dell'ingegneria tissutale cellularizzati o non cellularizzati e in grado di seguire o guidare, nel tempo, la variazione

dimensionale o le proprietà meccaniche dei summenzionati vasi sanguigni, tessuti molli, organi, siti di sutura o costrutti dell'ingegneria tissutale, composto da elementi strutturali a degradabilità o assorbibilità differenti e di cui almeno uno completamente assorbibile, in grado di presentare caratteristiche meccaniche variabili nel tempo in maniera controllata. L'invenzione è applicabile a qualsiasi settore, dove un tale tipo di dispositivo può essere vantaggiosamente utilizzato, ma preferibilmente questa riguarda il settore della medicina e più specificatamente della chirurgia.

Tecnica nota

Nel campo della medicina rigenerativa sono stati esplorati numerosi approcci per la realizzazione di costrutti ingegnerizzati le cui proprietà di degradazione potessero essere controllate e modulate al fine di guidare i processi riparativi o rilasciare molecole biologicamente attive. Inoltre, al fine di risolvere problemi relativi alla resistenza meccanica e all'integrazione con i tessuti biologici dei costrutti ingegnerizzati realizzati, l'impiego di combinazioni di diversi materiali

in grado di fornire un rinforzo e un sostegno ai tessuti, è stata ampiamente studiata.

Una struttura reticolare caratterizzata da livelli variabili di organizzazione strutturale è stata oggetto del brevetto WO2009012001, che rivendica una rete costituita da fasci variamente organizzati in materiali riassorbibili e non, per la riparazione di tessuti ossei. I dispositivi descritti possono essere altresì funzionalizzati con molecole bioattive. A differenza della presente invenzione, la funzione di supporto strutturale viene affidata alla organizzazione strutturale dei fasci costituenti il dispositivo.

Il brevetto US2005165468 riguarda l'impiego di dispositivi medici impiantabili costituiti da lamine di metalli diversi organizzate in strutture a geometria controllata per l'applicazione in diversi campi della medicina, quali gli impianti vascolari endoluminali al fine di migliorare le proprietà meccaniche e garantire una efficace endotelializzazione delle protesi vascolari. La presente invenzione si basa invece sull'impiego di materiali polimerici riassorbibili. Analogamente, i

brevetti WO0050103 e WO2009/020797 descrivono dispositivi impiantabili con memoria di forma costituiti da idrogel (WO0050103) o da altri polimeri con temperatura di fusione differenti (WO2009/020797), per aumentare le performance meccaniche dei tessuti e semplificare le procedure di espanto. La finalità precipua della presente invenzione non riguarda il miglioramento delle proprietà meccaniche di un tessuto, bensì la loro modifica progressiva in relazione al dinamismo biologico che caratterizza il tessuto o organo stesso. A tal fine la presente invenzione fa riferimento alla combinazione di materiali con caratteristiche strutturali diverse e ad una loro organizzazione tale per cui i diversi materiali costituenti il dispositivo interagiscono con il sito di impianto.

Analogamente, l'impiego di materiali riassorbibili con degradazione controllata al fine di garantire una graduale integrazione tissutale di protesi impiantabili nell'organismo, è stata rivendicata nel brevetto US200/0036803. In questa invenzione è descritta la realizzazione di un dispositivo costituito da un guscio interno composto da materiali non riassorbibili e di uno esterno composto da

materiali riassorbibili. Questo dispositivo è finalizzato al miglioramento di protesi impiantabili, specialmente mammarie, per aumentarne l'integrazione tissutale. Al contrario, l'invenzione qui proposta, si basa sull'impiego di una combinazione di materiali con caratteristiche meccaniche e velocità di degradazione o assorbimento differenti dalla cui interazione e progressiva vicendevole degradazione si determinano le proprietà meccaniche dell'intero dispositivo e del tessuto o organo al quale esso è applicato. Il dispositivo è progettato inoltre per l'uso in diversi campi della medicina. Nel brevetto US2006/0134211 si descrive un dispositivo multistrato che permette il controllo del rilascio di molecole bioattive in virtù dell'immiscibilità dei solventi in cui i polimeri costituenti il dispositivo sono disciolti, evitando retrodiffusioni di molecole attive negli strati del dispositivo stesso.

Nell'ambito della realizzazione di impianti vascolari endoluminali per la rivascularizzazione di organi e tessuti è stata prodotta una grande varietà di dispositivi sia in metallo che in materiale polimerico, anche con particolari

configurazioni cilindriche o elicoidali (brevetto US6027516). Numerosi metodi per la manifattura di impianti vascolari endoluminali polimerici sono stati proposti (brevetti US5085629, US5510077, US5527337 e US5972027).

Attualmente, gli sforzi della moderna ricerca sono diretti alla realizzazione di particolari strutture o composizioni di materiali in grado di impartire le proprietà desiderate agli impianti vascolari endoluminali. Un approccio iniziale ha visto l'impiego di impianti vascolari endoluminali con memoria di forma cilindrica con un diametro predeterminato ed una memoria di diametro maggiore in modo che il contatto con determinati stimoli (calore, assorbimento di liquido o cambi nel pH) induca il cambio di forma verso cilindri a diametro maggiore (brevetto US5163952 e US5607467). Langer et al. hanno descritto impianti vascolari endoluminali a memoria di forma costituiti da particolari composizioni di polimeri che sono in parte biodegradabili (brevetto WO9942147A1). Il brevetto US2008300675 descrive un impianto vascolare endoluminale polimerico biocompatibile espandibile non a memoria costituito dalla combinazione di

almeno un materiale termoplastico elastomerico e uno non elastomerico che a contatto con i fluidi biologici si espande in misure compatibili con il vaso in cui è inserito e fornisce il supporto meccanico necessario.

In US20080249605 viene fatto riferimento a impianti vascolari endoluminali composti costituiti dalla combinazione di metalli e materiali riassorbibili con geometrie diverse al fine di migliorare le proprietà meccaniche e ottimizzare la distribuzione della forza radiale sulle pareti del vaso. La presente invenzione fa invece riferimento a sistemi non endoluminali costituiti da composizioni di materiali differentemente bioassorbibili con geometrie tubulari cilindriche o elicoidali che influenzano le proprietà meccaniche di un tessuto assistendolo nel suo sviluppo anatomico o variazione morfologica.

Gli attuali approcci nel campo della medicina rigenerativa riguardano l'impiego di costrutti ingegnerizzati biocompatibili e biodegradabili per stimolare le riserve riparative endogene dell'organismo e guidarle verso la rigenerazione tissutale.

Tali supporti biodegradabili possono essere anche combinati con cellule e

realizzati in modo da ottimizzarne le proprietà biologiche al fine di migliorare la guarigione potenziando l'attecchimento e la proliferazione cellulare nelle zone di danno tissutale. Il brevetto EP1949919 descrive un sistema di implementazione di organi cavi che riguarda l'uso di strati di costrutti ingegnerizzati biocompatibili e biodegradabili che vengono applicati su entrambe le facce di tessuti autologhi per promuovere la crescita tissutale. Tale sistema non prevede la combinazione di biomateriali con velocità di degradazione differenti e non è finalizzato alla modifica delle proprietà meccaniche del tessuto ma al miglioramento della crescita tissutale.

Indice delle figure

Nella descrizione che seguirà, si farà riferimento a due figure:

Figura 1: Composta da due pannelli, Fig. 1A e Fig. 1B che rappresentano modi preferiti di realizzazione del dispositivo oggetto del brevetto.

Figura 2: Composta da due pannelli, Fig. 2A e Fig. 2B che rappresentano modi preferiti di realizzazione del dispositivo oggetto del brevetto.

Descrizione dell'invenzione

Il concetto innovativo alla base della presente invenzione, che rappresenta un evidente strumento utile nelle mani del chirurgo, consiste nel disporre di un dispositivo a degradabilità controllata che, impiegato in qualità di rinforzo, sostegno, supporto o involucro su vasi sanguigni, tessuti molli, organi, siti di sutura o costrutti dell'ingegneria tissutale cellularizzati o non cellularizzati, risulta in grado di offrire un effetto di rinforzo o contenimento variabile e controllabile nel tempo. Tale effetto è finalizzato alla modulazione, nel tempo, delle forze o dei vincoli esercitati dal dispositivo sull'oggetto a cui il dispositivo si applica.

Più specificatamente la presente invenzione riferisce di un dispositivo, costituito da due o più elementi strutturali polimerici, con proprietà chimiche e meccaniche differenti tra loro, tali per cui è possibile definire e modulare in maniera programmata l'evoluzione nel tempo delle proprietà meccaniche e

farmacologiche del dispositivo e infine ai possibili metodi di fabbricazione dello stesso.

Ancora più specificatamente la presente invenzione riferisce di un dispositivo costituito da elementi strutturali biocompatibili, ciascuno con proprietà di assorbibilità o bioattività specifiche e di cui almeno uno completamente assorbibile o degradabile, assemblati tra loro in maniera tale che il progressivo assorbimento o degradazione delle componenti strutturali assorbibili o degradabili comporti una variazione, nel tempo, delle caratteristiche del dispositivo, con la conseguente variazione delle forze o dei vincoli esercitati da quest'ultimo sull'oggetto a cui è applicato.

L'unicità di tale invenzione si basa sulla capacità di ottimizzare le caratteristiche meccaniche del dispositivo nei confronti del vaso sanguigno, tessuto molle, organo, sito di sutura o costruito dell'ingegneria tissutale, quali la dimensione, l'elasticità e la resistenza, mediante l'associazione di componenti strutturali distinte che agiscono sull'oggetto dell'impianto ciascuna per un determinato

periodo di tempo. La non-ovvietà deriva da un'architettura del dispositivo costituita da più elementi strutturali associati in modo che a determinati intervalli di tempo, successivi all'impianto, le proprietà meccaniche o dimensionali indotte dal dispositivo sono governate da uno solo degli elementi strutturali, e che la transizione da un elemento governante al successivo avviene per degradazione o assorbimento dell'elemento governante precedente.

Il miglioramento rispetto ai dispositivi impiantabili sviluppati nell'arte nota in qualità di rinforzo, sostegno, supporto o involucro di vasi sanguigni, tessuti molli, organi, siti di sutura o costrutti dell'ingegneria tissutale si basa, principalmente, sulla presenza di almeno due elementi strutturali ad assorbibilità e bioattività differenti e controllabili, la cui architettura complessiva è realizzata in modo da presentare proprietà di rinforzo, sostegno, supporto o contenimento modulabili in funzione del tempo e delle specifiche condizioni fisiologiche nella zona di impianto.

L'invenzione è quindi utile quando si abbia necessità di un dispositivo impiantabile che presenti, dopo un certo periodo successivo all'impianto, delle proprietà meccaniche e di bioattività differenti rispetto a quelle richieste durante le fasi di impianto o immediatamente successive o che debba mostrare una ripetuta variazione delle sue caratteristiche chimiche o meccaniche ad intervalli predeterminati e successivi all'impianto.

Nella realizzazione della presente invenzione, la controllabilità delle proprietà meccaniche o di bioattività nel tempo del dispositivo, rispetto alle caratteristiche mostrate dai comuni dispositivi impiantabili, permettono l'impiego di dispositivi impiantabili anche nelle condizioni in cui, a seguito di variazione dei parametri fisiologici della zona di impianto o delle specifiche dinamiche post-impianto del vaso, tessuto od organo trattato, la sicurezza, l'efficacia terapeutica o l'affidabilità del dispositivo impiantato verrebbero compromesse.

Modi preferiti di realizzazione l'invenzione

Si vuole sottolineare come nel seguito saranno illustrate, a titolo esemplificativo

ma non limitativo, soltanto alcune delle possibili forme di realizzazione della presente invenzione, essendo possibile descriverne molte altre sulla base delle particolari soluzioni tecniche individuate.

In un aspetto più specifico la presente invenzione si riferisce a un sistema di rinforzo, sostegno, supporto o involucro impiantabile in grado di offrire, nel tempo, caratteristiche meccaniche e farmacologiche variabili nel tempo. In un aspetto ancora più specifico, l'invenzione si riferisce a un dispositivo costituito da almeno due componenti strutturali polimeriche, adeguatamente assemblate tra di loro per sovrapposizione, interposizione o intercalamento, al fine di sfruttarne le differenti modalità e velocità di biodegradazione per controllare l'evoluzione nel tempo delle caratteristiche meccaniche complessive dell'architettura del dispositivo. Sotto questo aspetto, le componenti strutturali del dispositivo possono essere costituite da polimeri sintetici, tra cui almeno uno tra i seguenti: poliidrossiacidi quali acido polilattico (PLA), acido poliglicolico (PGA) e policaprolattone (PCL), policarbonato, poligliconato, poli (glicolide-co-

trimetilene carbonato), poli (glicolide-co-trimetilene carbonato-co-diossanone), poliuretano, poli(etere uretano) urea, poli(etere estere uretano) urea, polialcanoati tra cui poliidrossibutirrato e poliidrossivalerato, polidiossanone, poliglattina, polistirene, polipropilene, politetrafluoroetilene, elastomeri a base silicone, elastomeri a base uretano o una loro combinazione in miscela o copolimero, in cui l'impiego di due elementi, uno in PLA e l'altro in PCL, rappresenta la composizione preferita; oppure da polimeri naturali, tra cui almeno uno tra collagene, elastina, chitosano, alginato, agarosio, cellulosa, acido ialuronico e gelatina o una loro combinazione in miscela o copolimero, essendo il collagene la composizione preferita; oppure da miscele contenenti polimeri derivati sinteticamente o naturalmente dai materiali sopra descritti, inclusi anche i copolimeri e copolimeri a blocchi.

In un aspetto ancora più specifico, gli elementi che compongono il dispositivo sono realizzati, impiegando i materiali summenzionati, utilizzando almeno una tra le seguenti tecniche, escludendo le tecniche di tessitura: stereolitografia;

modellazione per deposizione da fuso; estrusione; stampaggio a iniezione; pressofusione; elettrofilatura, impiego di porogeni, separazione di fase, liofilizzazione, fusione, colata, sinterizzazione, fucinatura, forgiatura, laminazione, piegatura, imbutitura, trafilatura, filatura o termoformatura e dove gli elementi sono assemblati tra di loro impiegando almeno una delle seguenti tecniche: incollaggio; calettamento; spinatura; cucitura; chiodatura; aggraffatura; innesto; accoppiatura conica.

In ulteriori aspetti, la presente invenzione si riferisce a un sistema di rinforzo o contenimento, dove almeno uno dei componenti è realizzato con materiali ottenuti dalla combinazione tra i summenzionati polimeri e molecole bioattive o composti con valenza farmacologica, in modo tale che il loro impiego comporti il rilascio di detti composti bioattivi e ove detta combinazione sia realizzata per mezzo di almeno una delle successive tecniche:

- legame chimico che coinvolge gruppi amminici primari, gruppi carbossilici, gruppi tiolici sulla superficie dei materiali di base con gruppi amminici primari,

gruppi carbossilici, gruppi tiolici appartenenti a dette molecole bioattive, in presenza o in assenza di catalizzatori;

- miscelazione normotermica in soluzioni dei polimeri utilizzando solventi organici o inorganici, come diclorometano, tetraidrofurano, cloroformio, acido acetico, acido trifluoroacetico, acido lattico, esafluoropropanolo, etanolo, metanolo, o miscele dei suddetti, e in cui la miscela di clorometano/metanolo (80:20 v/v) rappresenta il solvente preferito;

- assorbimento di dette molecole per mezzo di microspruzzatura o elettrospruzzatura con o senza successivo legame chimico.

In tale realizzazione, gli elementi strutturali del dispositivo possono essere combinati con e non limitatamente a fattori di crescita quali: il fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF), il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), il fattore di crescita trasformante (TGF), le attivine e i loro inibitori, il fattore di crescita insulino-simile (IGF), il fattore di crescita epatocito-simile

(HGF), il fattore di crescita epidermico (EGF), il fattore di crescita neurale (NGF), il fattore di crescita trasformante-beta, le pleiotrofine.

Gli elementi strutturali del dispositivo possono essere combinati anche con e non limitatamente a farmaci tra i quali: farmaci antiinfiammatori non steroidei, antibiotici, fattori inibenti la coagulazione e l'aggregazione piastrinica, immunosoppressori, agenti antiproliferativi, agenti antiangiogenetici, glucocorticoidi e altri ormoni e farmaci antinfiammatori steroidei, farmaci che agiscono sulle citochine, interferoni, proteine che legano il TNF, tassani, statine, composti donatori dell'ossido nitrico, citochine antiinfiammatorie, le proteine antinfiammatorie, gli anticorpi. Tra i farmaci antiinfiammatori non steroidei con i quali il dispositivo può essere combinato si annoverano, e non limitatamente ai seguenti, l'acido salicilico, l'indometacina, l'indometacina triidrato sodica, la salicilamide, il naprossene, la colchicina, il fenoprofene, il sulindac, il diflunisal, il diclofenac, l'indoprofene, la salicilamide sodica. Tra gli agenti inibitori della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica si annovera e non limitatamente a, i

seguenti: l'eparina, il Pebac, l'enoxaparina, l'aspirina, l'irudina, il plavix, il bivalirudin, il prasugrel, l'idraparinux, il warfarin, Coumadin, il clopidogrel, PPACK, GGACK, l'attivatore del plasminogeno tissutale, l'urokinasi, la streptokinasi. Tra gli agenti antiinfiammatori steroidei, e non limitatamente ai seguenti, si annovera: un glucocorticoide, l'idrocortisone, il betametasone, il dexametasone, il flumetasone, l'isoflupredone, il meilpred-nisolone, il prednisone, il prednisolone, l'acetone del triamcinolone. Tra i farmaci immunosoppressori e antiangiogenetici, e non limitatamente ai seguenti, si annoverano, il fluorouracile, il paclitaxel, la doxorubicina, il cisplatino, il metotrexato, la ciclofosfamide, l'etoposide, il pegaptanib, il lucentis, la sintetasi del tryptophanyl-tRNA, il retene, CA4P, AdPEDF, VEGF-TRAP-EYE, AG-103958, Avastin, JSM6427, TG100801, ATG3, OT-551, l'endostatina, la talidomide, il bevacizumab, il neovastat. Tra gli antiproliferativi e non limitatamente ai seguenti, il sirolimus, il paclitaxel, l'alcool di perillyl, gli inibitori della transferasi di farnesyl, FPTIII, L744, fattore antiproliferativo, Van

10/4, doxorubicina, il 5-FU, la Daunomicina, la Mitomicina, il dexametasone, l'azatioprina, il clorambucile, la ciclofosfamida, il metotrexato, il mofetile, la ciclosporina, zotarolimus, everolimus, tacrolimus. Tra gli altri il polipeptide intestinale vasoattivo, gli ormoni tiroidei derivanti dalla tiroxina, l'insulina, gli anticorpi, gli interferoni, una proteina di legame di TNF, i tassani, tra cui e non limitatamente a paclitaxel, docetaxel. Tra le statine e non limitatamente alle seguenti, si annoverano, l'atorvastatina, la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, la fluvastatina, la rosuvastatina. Tra gli altri e non limitatamente ai seguenti, il dispositivo può essere combinato con un donatore dell'ossido nitrico o precursore, i Sali di Angeli, L-Arginina, base libera, dietilammina NONOate, dietilammina NONOate/AM, Glyco-SNAP-1, Glyco-SNAP-2, S-Nitroso-N-ACETYL-PENICILLAMINE, s Nitrosoglutatione, NOC-5, NOC-7, NOC-9, NOC-12, NOC-18, NOR-I, NOR-3, linsidomina cloridrato (SIN-1), nitroprusside del sodio biidrato, spermina NONOate. Tra gli agenti antibiotici che possono essere associati al dispositivo si annoverano, e non limitatamente ai seguenti, la

Streptozotocina, l'aciclovir, l'afloxacina, l'ampicillina, l'anfotericina B, l'atovaquone, l'azitromicina, la ciprofloxacina, la claritromicina, la clindamicina, la clofazimina, il dapsona, il diclazaril, la doxiciclina, l'eritromicina, l'etambutolo, il fluconazolo, i fluorochinoloni, il foscarnet, il ganciclovir, la gentamicina, lo iatroconazolo, l'isoniazide, il ketoconazolo, la levofloxacina, la lincomicina, il miconazolo, la neomicina, la norfloxacina, l'ofloxacina, la paromomicina, la penicillina, la pentamidina, la polimixina B, la pirazinamide, la pirimetamina, la rifabutina, la rifampicina, la sparfloxacina, la streptomycin, il sulfadiazina, le tetracicline, la tobramicina, la trifluorouridina, il trimetoprim solfato, lo Zn-piritione, e i Sali di argento come cloruro, bromuro, ioduro, perioduro o una loro combinazione.

Gli elementi strutturali del dispositivo possono essere combinati anche con e non limitatamente ad agenti bioattivi a base minerale quali: calcio idrossiapatite e calcio apatiti sostituite con carbonato, magnesio, fosfati di calcio come il tricalcio fosfato o una loro combinazione.

Gli elementi strutturali del dispositivo possono essere combinati anche con e non limitatamente ad agenti non bioattivi quali vetri e vetroceramiche.

Gli elementi strutturali del dispositivo possono essere combinati con e non limitatamente ad agenti bioattivi quali emoderivati o estratti di elementi sierici o corpuscolati del sangue.

Nella realizzazione preferita la presente invenzione si riferisce a un dispositivo di forma tubolare, composta da due elementi strutturali calettati e completamente, come illustrato in nel pannello Fig.1A, uno con struttura elicoidale (1) e l'altro con struttura reticolare (2), di cui il primo, realizzato per esempio con PLLA, assorbibile più velocemente rispetto al secondo, realizzato per esempio con PCL.

L'elemento 2 è realizzato in modo da risultare deformabile elasticamente in uno stato di precompressione, cioè presentando un diametro inferiore a quello osservabile a riposo. Lo stato di precompressione dell'elemento 2 viene mantenuto, successivamente al calettamento esterno dell'elemento 1, dalla resistenza opposta dall'elemento 1 il quale, in virtù della sua struttura elicoidale,

risulta pressoché rigido nei confronti di forze applicate radialmente. In questo stato, quindi, il diametro dell'elemento **1** determina il diametro complessivo del dispositivo. Al momento dell'impianto, realizzato sotto le condizioni appena citate, l'elemento **1** rappresenta l'elemento governante. Dopo un certo periodo, successivo all'impianto e determinato dalla velocità di assorbimento dell'elemento **1**, il dispositivo si viene a trovare, una volta assorbitosi l'elemento **1**, in una nuova configurazione. In questa nuova configurazione, osservabile nel pannello Fig.1B, l'elemento governante le caratteristiche del dispositivo risulterà essere l'elemento **2** il quale, non più vincolato dalla presenza dell'elemento **1**, si riporterà in fase di non compressione, determinando un aumento complessivo del diametro del dispositivo.

In un'altra realizzazione preferita la presente invenzione si riferisce a un dispositivo di forma tubolare, composto da due elementi strutturali calettati, come illustrato nel pannello Fig.1A, uno con struttura elicoidale (**1**) e l'altro con struttura reticolare (**2**), di cui il primo assorbibile più velocemente rispetto al

secondo. L'elemento **2** è realizzato in modo da presentare un'elasticità agli sforzi radiali compatibile con le deformazioni e le forze esercitate da un vaso sanguigno, tessuto molle, organo, sito di sutura o costruito dell'ingegneria tissutale sul quale viene impiantato il dispositivo o comunque con un'elasticità auspicabile quando impiantato in dette condizioni.

L'elasticità dell'elemento **2** risulta essere limitata quando, successivamente al calettamento esterno dell'elemento **1**, la resistenza opposta dall'elemento **1** in virtù della sua struttura elicoidale, ne limita le deformazioni radiali. In questo stato, quindi, il dispositivo risulta essere pressoché rigido nei confronti di deformazioni radiali. Al momento dell'impianto, realizzato sotto le condizioni appena citate, l'elemento **1** rappresenta l'elemento governante. Dopo un certo periodo, successivo al impianto e determinato dalla velocità di assorbimento dell'elemento **1**, il dispositivo si viene a trovare, una volta assorbitosi l'elemento **1**, in una nuova configurazione. In questa nuova configurazione, osservabile nel pannello Fig.1B, l'elemento governante le caratteristiche del dispositivo risulterà

essere l'elemento **2** il quale, non più vincolato dalla presenza dell'elemento **1**, risulterà libero di deformarsi radialmente in funzione della sua elasticità strutturale, determinando un nuovo comportamento elastico dell'intero dispositivo.

In un'altra realizzazione preferita la presente invenzione si riferisce a un dispositivo di forma tubolare, composto da due elementi strutturali calettati, come illustrato nel pannello Fig.2A, uno con struttura elicoidale (**3**) e l'altro con struttura reticolare (**4**), di cui il primo assorbibile più velocemente rispetto al secondo.

L'elemento **4** è realizzato in modo da risultare deformabile elasticamente in uno stato di espansione, cioè presentando un diametro maggiore di quello osservabile a riposo. Lo stato di espansione dell'elemento **4** viene mantenuto, successivamente al calettamento interno dell'elemento **3**, dalla resistenza opposta dall'elemento **3** il quale, in virtù della sua struttura elicoidale, risulta pressoché rigido nei confronti di forze applicate radialmente. In questo stato,

quindi, il diametro dell'elemento **3** determina il diametro complessivo del dispositivo. Al momento dell'impianto, realizzato sotto le condizioni appena citate, l'elemento **3** rappresenta l'elemento governante. Dopo un certo periodo, successivo all'impianto e determinato dalla velocità di assorbimento dell'elemento **3**, il dispositivo si viene a trovare, una volta assorbitosi l'elemento **3**, in una nuova configurazione. In questa nuova configurazione, osservabile nel pannello Fig. 2B, l'elemento governante le caratteristiche del dispositivo risulterà essere l'elemento **4** il quale, non più vincolato dalla presenza dell'elemento **3**, si riporterà in fase di non espansione, determinando una diminuzione complessiva del diametro del dispositivo.

In altre realizzazioni, le componenti del dispositivo sono realizzate o assemblate tra loro durante lo stesso evento operatorio durante il quale avviene l'impianto del dispositivo.

In ulteriori realizzazioni il dispositivo qui rivelato può essere utilizzato come rinforzo, sostegno, supporto o involucro di biopsie tissutali, tessuti biologici

autologhi o non autologhi, tessuti non biologici, impianti cardiovascolari, impianti vascolari endoluminali, dispositivi per la rivascolarizzazione vascolare e coronarica, cateterismi, sonde naso-gastriche, bendaggi gastrici, medicazioni interne, medicazioni esterne, bendaggi funzionali, impianti protesici permanenti o impianti protesici temporanei

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo biocompatibile e impiantabile, su esseri umani o animali, impiegato come rinforzo, sostegno, supporto o involucro, a cedevolezza programmata, per vasi sanguigni, tessuti molli, organi, siti di sutura o costrutti dell'ingegneria tissutale cellularizzati e non cellularizzati, e in grado di seguire o guidare, nel tempo, la variazione dimensionale o le proprietà meccaniche dei summenzionati vasi sanguigni, tessuti molli, organi, siti di sutura o costrutti dell'ingegneria tissutale, costituito da due o più elementi strutturali e in cui detti elementi sono associati in modo che a determinati intervalli di tempo, successivi all'impianto, le proprietà meccaniche o dimensionali indotte dal dispositivo siano governate da uno degli elementi strutturali, e che la transizione da un elemento governante al successivo avviene per degradazione o assorbimento dell'elemento governante precedente, e i relativi metodi di fabbricazione.
2. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, dove l'avvicinarsi

dell'elemento governante corrente comporta una variazione delle dimensioni del dispositivo, una variazione dell'elasticità del dispositivo, una variazione della forma del dispositivo o una combinazione degli effetti suddetti.

3. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui detti elementi strutturali sono composti da almeno un composto selezionato tra i seguenti: poliidrossiacidi quali acido polilattico (PLA), acido poliglicolico (PGA) e policaprolattone (PCL), policarbonato, poligliconato, poli (glicolide-co-trimetilene carbonato), poli (glicolide-co-trimetilene carbonato-co-diossanone), poliuretano, poli(etere uretano) urea, poli(etere estere uretano) urea, polialcanoati tra cui poliidrossibutirrato e poliidrossivalerato, polidiossanone, poliglattina, polistirene, polipropilene, politetrafluoroetilene, elastomeri a base silicone, elastomeri a base poliuretano, collagene, elastina, chitosano, alginato, agarosio, cellulosa, acido ialuronico e gelatina o una loro combinazione in miscela o

copolimero oppure miscele contenenti polimeri derivati sinteticamente o naturalmente dai materiali sopra descritti, inclusi anche i copolimeri e copolimeri a blocchi.

4. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui detti elementi sono fabbricati utilizzando almeno una tra le seguenti tecniche, escludendo le tecniche di tessitura: stereolitografia; modellazione per deposizione da fuso; estrusione; stampaggio a iniezione; pressofusione; elettrofilatura, impiego di porogeni, separazione di fase, liofilizzazione, fusione, colata, sinterizzazione, fucinatura, forgiatura, laminazione, piegatura, imbutitura, trafilatura, filatura o termoformatura.
5. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui detti elementi sono assemblati mediante saldatura, brasatura, incollaggio, calettamento, spinatura, cucitura, chiodatura, aggraffatura, innesto, avvitatura, accoppiatura conica, chiavettatura, accoppiamento scanalato o anellatura elastica.

6. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui detti elementi sono ottenuti dalla combinazione dei materiali secondo la rivendicazione 3 e molecole bioattive o composti con valenza farmacologica
7. Dispositivo secondo la rivendicazione 6, in cui predetta combinazione è ottenuta per mezzo di almeno una delle seguenti tecniche, comprendenti il legame chimico che coinvolge gruppi amminici primari, gruppi carbossilici, gruppi tiolici sulla superficie dei materiali di base con gruppi amminici primari, gruppi carbossilici, gruppi tiolici appartenenti a dette molecole bioattive, in presenza o in assenza di catalizzatori, miscelazione normotermica in soluzioni dei polimeri utilizzando solventi organici o inorganici, come diclorometano, tetraidrofurano, cloroformio, acido acetico, acido trifluoroacetico, acido lattico, esafluoropropanolo, etanolo, metanolo, o miscele dei suddetti, e in cui la miscela di clorometano/metanolo (80:20 v/v) rappresenta il solvente preferito, assorbimento di dette molecole per mezzo di microspruzzatura o

elettrospruzzatura con o senza successivo legame chimico.

8. Dispositivo secondo la rivendicazione 7, in cui predetta combinazione può essere realizzata con e non limitatamente a: il fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF), il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), il fattore di crescita trasformante (TGF), le attivine e i loro inibitori, il fattore di crescita insulino-simile (IGF), il fattore di crescita epatocito-simile (HGF), il fattore di crescita epidermico (EGF), il fattore di crescita neurale (NGF), il fattore di crescita trasformante-beta, le pleiotrofine, farmaci antiinfiammatori non steroidei, antibiotici, fattori inibenti la coagulazione e l'aggregazione piastrinica, immunosoppressori, agenti antiproliferativi, agenti antiangiogenetici, glucocorticoidi e altri ormoni e farmaci antinfiammatori steroidei, farmaci che agiscono sulle citochine, interferoni, proteine che legano il TNF, tassani, statine, composti donatori dell'ossido nitrico, citochine antiinfiammatorie, le proteine antinfiammatorie, gli anticorpi. Tra i farmaci antiinfiammatori non

steroidi: l'acido salicilico, l'indometacina, l'indometacina triidrato sodica, la salicilamide, il naprossene, la colchicina, il fenoprofene, il sulindac, il diflunisal, il diclofenac, l'indoprofene, la salicilamide sodica.

Agenti inibitori della coagulazione e dell'aggregazione quali: l'eparina, il Pebac, l'enoxaparina, l'aspirina, l'irudina, il plavix, il bivalirudin, il prasugrel, l'idraparinux, il warfarin, il Coumadin, il clopidogrel, PPACK, GGACK, l'attivatore del plasminogeno tissutale, l'urokinasi, la streptokinasi. Tra gli agenti antiinfiammatori steroidi, e non limitatamente ai seguenti, si annovera: un glucocorticoide, l'idrocortisone, il betametasone, il dexametasone, il flumetasone, il isoflupredone, il meilpred-nisolone, il prednisone, il prednisolone, l'acetone del triamcinolone. Tra i farmaci immunosoppressori e antiangiogenetici, e non limitatamente ai seguenti, si annoverano: il fluorouracile, il paclitaxel, la doxorubicina, il cisplatino, il metotrexato, la ciclofosfamide, l'etoposide, il pegaptanib, il lucentis, la sintetasi del tryptophanyl-tRNA, il retene,

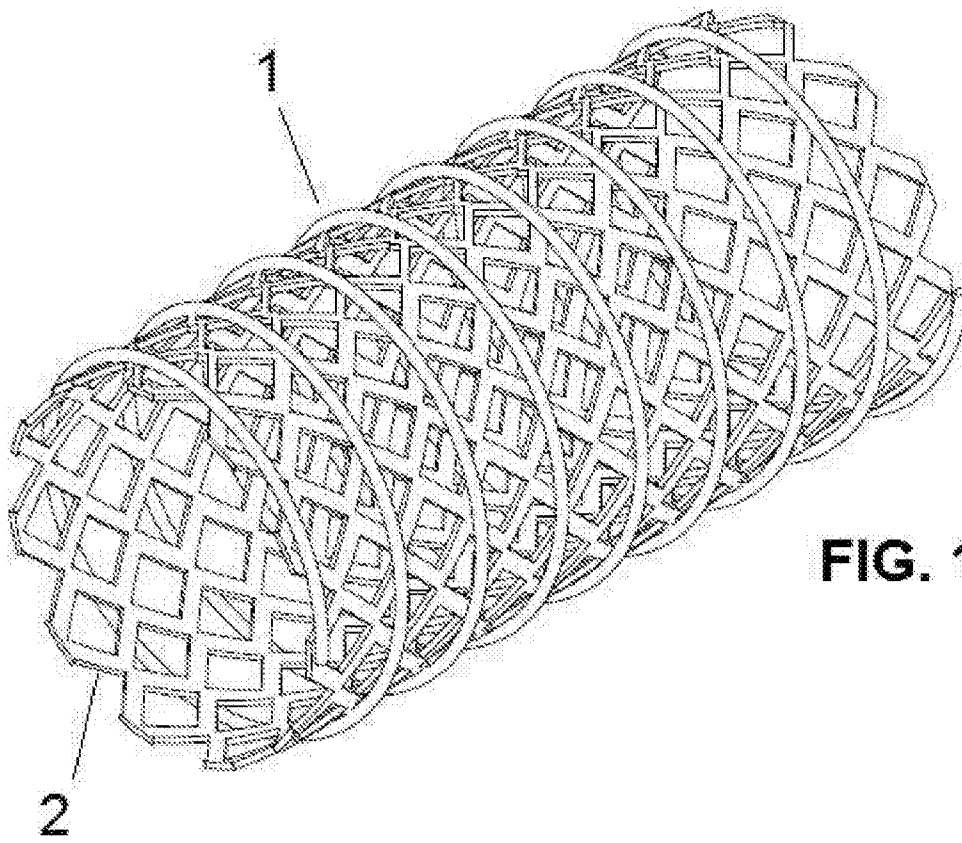
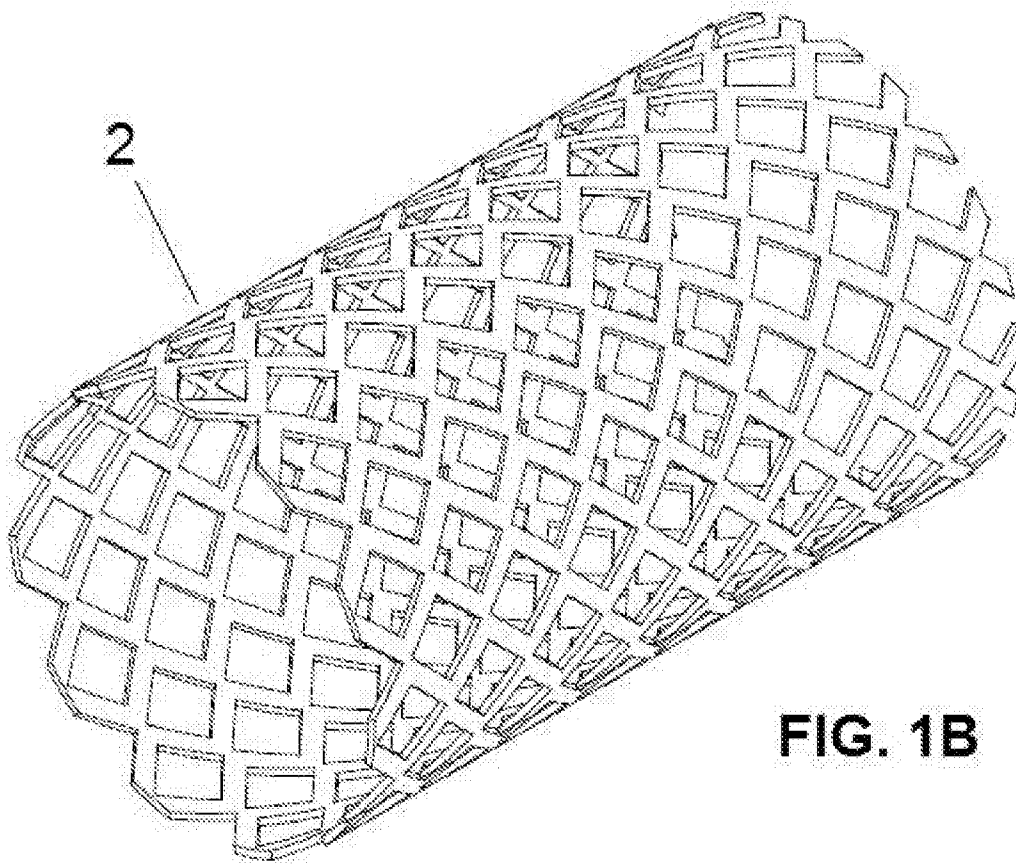
CA4P, AdPEDF, VEGF-TRAP-EYE, AG-103958, Avastin, JSM6427, TG100801, ATG3, OT-551, l'endostatina, la talidomide, il bevacizumab, il neovastat. Tra gli antiproliferativi e non limitatamente ai seguenti, il sirolimus, il paclitaxel, l'alcool di perillyl, gli inibitori della transferasi di farnesyl, FPTIII, L744, fattore antiproliferativo, Van 10/4, doxorubicina, il 5-FU, la Daunomicina, la Mitomicina, il dexametasone, l'azatioprina, il clorambucile, la ciclofosfamide, il metotrexato, il mofetile, la ciclosporina, zotarolimus, everolimus, tacrolimus. Tra gli altri il polipeptide intestinale vasoattivo, gli ormoni tiroidei derivanti dalla tiroxina, l'insulina, gli anticorpi, gli interferoni, una proteina di legame di TNF, i tassani, tra cui e non limitatamente a paclitaxel, docetaxel. Tra le statine e non limitatamente alle seguenti, si annoverano, l'atorvastatina, la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, la fluvastatina, la rosuvastatina. Tra gli altri e non limitatamente ai seguenti, il dispositivo può essere combinato con un donatore dell'ossido nitrico o precursore, i

Sali di Angeli, L-Arginina, base libera, dietilammina NONOate, dietilammina NONOate/AM, Glyco-SNAP-1, Glyco-SNAP-2, S-Nitroso-N-ACETYLPENICILLAMINE, s Nitrosoglutathione, NOC-5, NOC-7, NOC-9, NOC-12, NOC-18, NOR-I, NOR-3, linsidomina cloridrato (SIN-1), nitroprusside del sodio biidrato, spermina NONOate. Tra gli agenti antibiotici che possono essere associati al dispositivo si annoverano, e non limitatamente ai seguenti, la Streptozotocina, l'aciclovir, l'afloxacina, l'ampicillina, l'anfotericina B, l'atovaquone, l'azitromicina, la ciprofloxacina, la claritromicina, la clindamicina, la clofazimina, il dapsona, il diclazaril, la doxiciclina, l'eritromicina, l'etambutolo, il fluconazolo, i fluorochinoloni, il foscarnet, il ganciclovir, la gentamicina, lo iatroconazolo, l'isoniazide, il ketoconazolo, la levofloxacina, la lincomicina, il miconazolo, la neomicina, la norfloxacina, l'ofloxacina, la paromomicina, la penicillina, la pentamidina, la polimixina B, la pirazinamide, la pirimetamina, la rifabutina, la rifampicina, la

sparfloxacin, la streptomycin, il sulfadiazine, le tetracycline, la tobramycin, la trifluorouridine, il trimetoprim sulfate, lo Zn-pyritione, e i Sali di argento come cloruro, bromuro, ioduro, perioduro, il calcio idrossiapatite e calcio apatiti sostituite con carbonato, magnesio, fosfati di calcio come il tricalcio fosfato, vetri, vetroceramiche, emoderivati o estratti di elementi sierici o corpuscolati del sangue.

9. Dispositivo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, utilizzato in combinazione con biopsie tissutali, tessuti biologici autologhi o non autologhi, tessuti non biologici, costrutti dell'ingegneria tissutale cellularizzati e non cellularizzati, impianti cardiovascolari, impianti vascolari endoluminali, dispositivi per la rivascolarizzazione vascolare e coronarica, cateterismi, sonde naso-gastriche, bendaggi gastrici, medicazioni interne, medicazioni esterne, bendaggi funzionali, impianti protesici permanenti o impianti protesici temporanei.
10. Dispositivo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti

realizzato, o le cui componenti o una parte di esse sono realizzate o assemblate, in maniera estemporanea, immediatamente prima della procedura impianto, ovvero durante lo stesso evento che ne determina l'impianto.

**FIG. 1A****FIG. 1B**

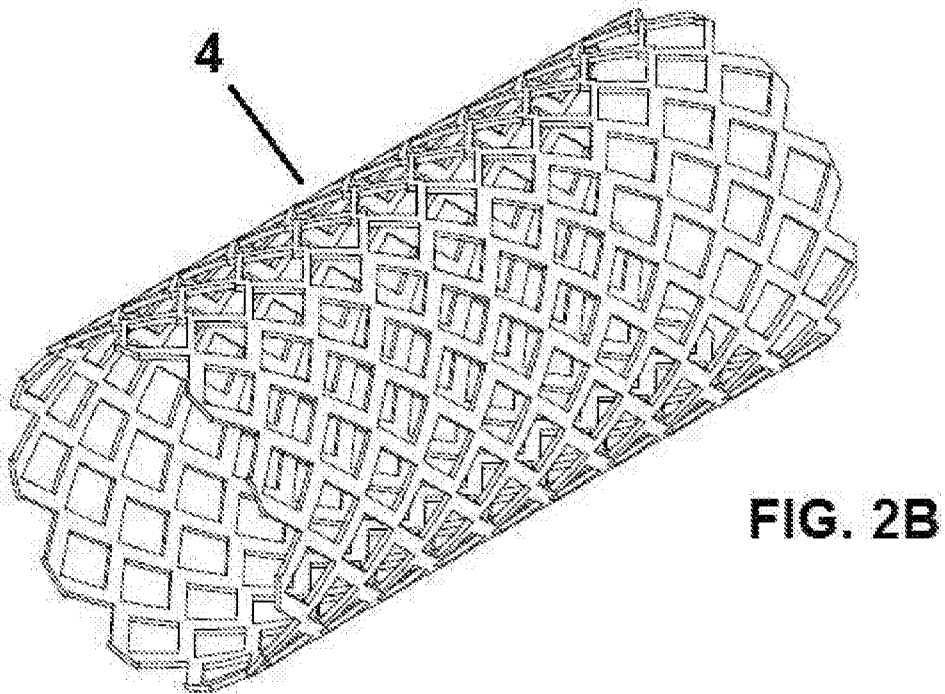
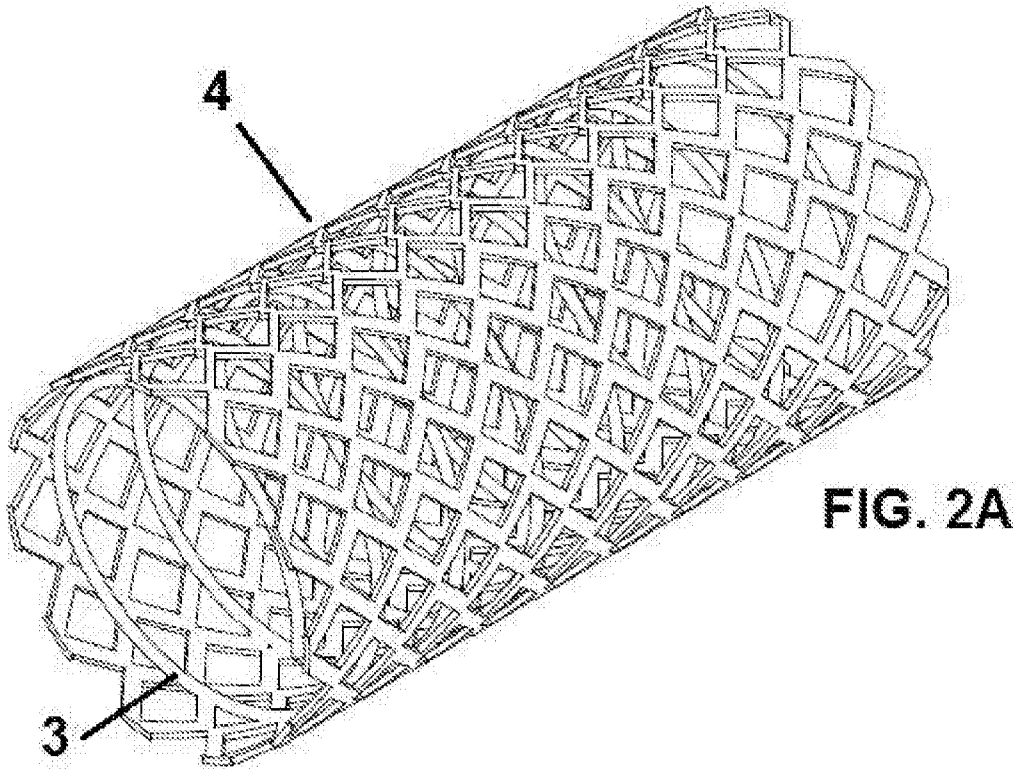


Figura 2