



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102012902060622
Data Deposito	15/06/2012
Data Pubblicazione	15/12/2013

Classifiche IPC

Titolo

DISPOSITIVO TRANSDERMICO PER LA RILEVAZIONE FLUORIMETRICA DI UN ANALITA IN UN FLUIDO BIOLOGICO E APPARECCHIATURA DI ANALISI ASSOCIATA A DETTO DISPOSITIVO TRANSDERMICO
--

Classe Internazionale: A 61 B 005 / 0000

Descrizione del trovato avente per titolo:

"DISPOSITIVO TRANSDERMICO PER LA RILEVAZIONE
FLUORIMETRICA DI UN ANALITA IN UN FLUIDO BIOLOGICO E
5 APPARECCHIATURA DI ANALISI ASSOCIATA A DETTO
DISPOSITIVO TRANSDERMICO"

a nome HEALTHCARE GLOBAL INITIATIVE FZC (HGI) di nazionalità
EMIRATI ARABI con sede legale in Free Trade Zone, RAS AL KHAIMAH
EMIRATI ARABI

10 dep. il al n.

* * * * *

CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente trovato si riferisce ad un dispositivo transdermico non invasivo
per la rilevazione fluorimetrica di un analita in un fluido biologico all'interno o
15 subito sotto la pelle, quale fluido interstiziale e ad un'associata apparecchiatura
di analisi portatile utilizzabili ad esempio, ma non limitativamente, per la
valutazione della glicemia, o livello di glucosio, nel sangue, in particolare
nell'uomo, ad esempio nei soggetti che soffrono della patologia del diabete,
oppure in generale per l'analisi e monitoraggio di altri parametri biologici di un
20 essere vivente, umano od animale.

STATO DELLA TECNICA

E' noto che la determinazione dello stato di salute fisiologico è spesso
condotta con l'ausilio di analisi chimiche per la presenza o concentrazione di
livelli di analiti nei fluidi biologici. Tale pratica è comune ad esempio nella
25 diagnosi del diabete e nella gestione di tale patologia.

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

Infatti, oltre alla somministrazione di insulina, il monitoraggio regolare del livello di glucosio nel sangue è cruciale per la salute del paziente diabetico.

In particolare, i livelli di glucosio nel sangue possono generalmente variare nel corso della giornata ed a seconda dei periodi, anche in base al regime alimentare.

È noto che le complicazioni derivanti dalla patologia del diabete possono essere ridotte, o addirittura eliminate, mediante verifiche periodiche fai-da-te, nell'arco della giornata, del livello di glucosio, anche detta procedura di "self monitoring glucose". In particolare, si raccomanda che un paziente con diabete di tipo 1 controlli il livello di glucosio almeno 4 volte al giorno, anche se non sono infrequenti casi di 5 - 7 controlli al giorno mentre un paziente con diabete di tipo 2 dovrebbe effettuare almeno 2 controlli al giorno del livello di glucosio.

Attualmente, le procedure di controllo da parte dei pazienti, nella maggioranza dei casi, utilizzano strisce chimiche reattive che prevedono il prelievo di un campione ematico mediante aghi di prelievo, solitamente dalle dita o braccia. Tale procedura si rivela, tuttavia, scomoda, invasiva e dolorosa, costituendo spesso una barriera psicologica al corretto svolgimento della procedure d'analisi, specialmente per i pazienti più giovani o più anziani, e con un alto grado di rischio per i soggetti emofilici, oltre che possibile fonte di diffusione di infezioni di malattie collegate al sangue.

Vi è quindi una forte necessità di semplificare, rendere meno invasiva e dolorosa l'analisi fai-da-te della glicemia.

I documenti US-6,952,263, US-B-6,574,425, US-B-6,503,198 e US-B-7,577,469 descrivono un sistema non invasivo per la rilevazione di un analita

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

in un fluido biologico, che include un cerotto transdermico ed un dispositivo di rilevazione ottica, in particolare basato su rilevazione colorimetrica. Tale sistema noto soffre dell'inconveniente di non essere ripetibile con affidabilità di risultati ottenuti, né su persone differenti, né sulla stessa persona. In
5 particolare, il meccanismo alla base dell'analisi è fortemente dipendente dal tempo di applicazione del cerotto, nonché dalla temperatura basale ed ambientale. Ulteriormente, anche il dispositivo di rilevazione ottica è molto influenzabile da fattori esterni. In aggiunta a ciò, tale sistema noto risente dell'assorbimento del sudore, in cui il livello di glucosio non è correlato al
10 diabete, come invece il glucosio ematico.

Il documento WO-A-2010/013264 descrive un dispositivo portatile noto per la misura laser della glicemia nel sangue.

Uno scopo del presente trovato è quello di realizzare un dispositivo transdermico per la rilevazione fluorimetrica di un analita in un fluido
15 biologico ed un'apparecchiatura di analisi associata a detto dispositivo transdermico che siano affidabili, precisi, non dolorosi e non invasivi nell'effettuare l'analisi e che migliorino, quindi, la "compliance" del paziente.

Per ovviare agli inconvenienti della tecnica nota e per ottenere questo ed ulteriori scopi e vantaggi, la Richiedente ha studiato, sperimentato e realizzato
20 il presente trovato.

Salvo che siano definiti altrimenti, tutti i termini tecnici e scientifici utilizzati qui e di seguito hanno lo stesso significato comunemente inteso da una persona di ordinaria esperienza nel campo della tecnica cui appartiene il presente trovato. Anche se metodi e materiali simili o equivalenti a quelli qui
25 descritti possono essere utilizzati nella pratica o nelle prove di verifica del

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

presente trovato, di seguito sono descritti, a titolo di esempio, i metodi e i materiali. In caso di conflitto prevale la presente domanda, incluse le definizioni. I materiali, metodi ed esempi hanno carattere puramente illustrativo e non devono essere intesi in modo limitativo.

5

ESPOSIZIONE DEL TROVATO

Il presente trovato è espresso e caratterizzato nelle rivendicazioni indipendenti, mentre le relative rivendicazioni dipendenti espongono altre caratteristiche del presente trovato o varianti dell'idea di soluzione principale.

10 In accordo con il suddetto scopo, un dispositivo transdermico non invasivo per la rilevazione fluorimetrica di un analita in un fluido biologico secondo il presente trovato comprende un cerotto transdermico configurato per estrarre una voluta quantità di liquido interstiziale dalla pelle di un paziente per valutare il livello di analita nel fluido biologico.

15 Secondo una forma di realizzazione del presente trovato, il suddetto cerotto comprende:

- una prima superficie esterna, da applicarsi a contatto con la pelle, provvista di una pluralità di microaghi sporgenti dimensionati per penetrare nell'epidermide a sufficienza in modo da estrarre, per effetto di capillarità, la necessaria quantità di liquido interstiziale dallo strato più esterno della pelle, senza
20 raggiungere i recettori del dolore sottopelle;
- almeno un biosensore a fluorescenza interno per la rilevazione del livello di analita nel fluido biologico mediante interazione con il liquido interstiziale estratto dai microaghi.

25 Il presente trovato, grazie ai microaghi che penetrano nell'epidermide senza raggiungere i recettori del dolore, ma in maniera sufficiente da poter prelevare

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

il liquido interstiziale in quantità volute, risulta non invasivo e senza dolore.

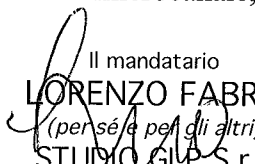
Grazie ai microaghi, inoltre, non si generano ferite multiple durante la ripetizione del monitoraggio giornaliero, che potrebbero essere fonte di infezioni, irritazioni, sanguinamento, critico per i soggetti emofiliaci, e
5 potenziali reazioni allergiche. Né si ha lo sviluppo di processi infiammatori sul tessuto locale dovuti all'impianto di biosensori tradizionali sottopelle. Grazie a ciò, il trovato mette a disposizione un dispositivo per monitorare la concentrazione di un analita, ad esempio il livello di glucosio nel monitoraggio giornaliero dei pazienti che soffrono di diabete, che è
10 confortevole ed adattabile al paziente, migliorandone la compliance.

Inoltre, grazie al biosensore a fluorescenza in esso contenuto, che è progettato con specificità di legame per l'analita, ad esempio il glucosio, il trovato ha alta specificità per la rilevazione del livello di analita cercato.

Inoltre, nel caso in cui l'analita sia il glucosio, vi è un'elevata accuratezza
15 della misura del livello di glucosio nel sangue grazie alla correlazione affidabile con il livello di glucosio nel liquido interstiziale.

In una variante realizzativa, vantaggiosa per assicurare che i microaghi di non raggiungere i recettori del dolore sottopelle, ciascuno dei suddetti microaghi ha una lunghezza tra 200 micrometri e 270 micrometri,
20 preferibilmente tra 240 micrometri e 260 micrometri, ancor più preferibilmente tra 245 micrometri e 255 micrometri. Una forma di realizzazione esemplificativa prevede ciascuno dei suddetti microaghi abbia una lunghezza di circa 250 micrometri.

In un'ulteriore variante realizzativa, ciascun microago comprende un
25 mantello laterale cavo che presenta internamente un microcanale, che può


Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

avere un diametro interno compreso tra 10 micrometri e 100 micrometri, e che termina con un'estremità appuntita di perforazione, essendo prevista sulla superficie del mantello un'apertura laterale che mette in comunicazione il microcanale interno con l'ambiente esterno. La previsione dell'apertura laterale
5 di estrazione del liquido interstiziale, separata e posizionata svincolata dall'estremità appuntita di perforazione, evita l'effetto di intasamento del microcanale e dell'apertura stessa a seguito della perforazione.

In un'ulteriore variante realizzativa, il cerotto è multistrato e comprende una pluralità di strati sovrapposti l'uno all'altro, di cui almeno uno strato esterno
10 che presenta la prima superficie esterna sulla quale sono previsti i microaghi ed un altro strato che include il biosensore a fluorescenza.

In una variante realizzativa, lo strato che include il biosensore a fluorescenza è un componente chimico secco che contiene il biosensore a fluorescenza, oppure è un componente chimico umido che prevede una matrice
15 di idrogel in cui è disperso il biosensore a fluorescenza.

In una variante realizzativa, il cerotto comprende inoltre un ulteriore strato formato da una membrana porosa, intermedio tra lo strato esterno che presenta la prima superficie esterna sulla quale sono previsti i microaghi e lo strato che include il biosensore a fluorescenza.

20 In una variante realizzativa, la membrana porosa è configurata per consentire il passaggio solamente di molecole di dimensioni inferiori a circa 100 – 150 Dalton.

Rientra nel presente trovato anche un'apparecchiatura fluorimetrica di analisi associabile ad un dispositivo transdermico come sopra espresso, che
25 include un contenitore scatolare esterno che comprende una camera di misura

mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

fluorimetrica a cui associare il dispositivo e provvista di un emettitore/ricevitore di radiazione elettromagnetica associato ad un dispositivo di elaborazione elettronica.

In una variante, la camera di misura è contenuta all'interno del contenitore
5 scatolare ed è previsto un vassoio scorrevole per ricevere il dispositivo transdermico ai fini della misura fluorimetrica, mobile tra una posizione esterna ed una posizione completamente inclusa nel contenitore scatolare, all'interno della camera di misura, in modo che il vassoio scorrevole, nella sua posizione chiusa, risulti sovrapposto all'emettitore/ricevitore, sì da portare in
10 cooperazione il dispositivo transdermico con l'emettitore/ricevitore, all'interno della camera di misura.

In un'altra variante, la camera di misura è ricavata su una parete esterna del contenitore scatolare e sono previsti mezzi di chiusura selettiva della camera di misura ed almeno un mezzo schermante collocabile attorno al dispositivo
15 transdermico per impedire il passaggio di radiazione luminosa verso il dispositivo transdermico durante la misura fluorimetrica.

Rientra ulteriormente nello spirito del trovato un kit diagnostico che include un dispositivo transdermico ed un'apparecchiatura fluorimetrica di analisi come sopra espressi.

20 ILLUSTRAZIONE DEI DISEGNI

Queste ed altre caratteristiche del presente trovato appariranno chiare dalla seguente descrizione di una forma preferenziale di realizzazione, fornita a titolo esemplificativo, non limitativo, con riferimento agli annessi disegni in cui:

- la fig. 1 è una vista prospettica schematica di un dispositivo transdermico
25 secondo il presente trovato;

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

- la fig. 2 è una sezione schematica di parte del dispositivo di fig. 1;
- la fig. 3 è un dettaglio ingrandito di parte di fig. 1;
- la fig. 4 è una vista a parti separate di un dispositivo transdermico secondo il presente trovato;
- 5 - la fig. 5 è una vista prospettica schematica di un'apparecchiatura secondo il presente trovato;
- la fig. 6 è una vista prospettica schematica di una variante di un'apparecchiatura secondo il presente trovato.

Per facilitare la comprensione, numeri di riferimento identici sono stati
10 utilizzati, ove possibile, per identificare elementi comuni identici nelle figure.
Va inteso che elementi e caratteristiche di una forma di realizzazione possono essere convenientemente incorporati in altre forme di realizzazione senza ulteriori precisazioni.

DESCRIZIONE DI ALCUNE FORME DI REALIZZAZIONE

15 Con riferimento alla figure allegate, si descrive un dispositivo 10 transdermico non invasivo che funge da biosensore fluorescente per la rilevazione fluorimetrica di un analita in un fluido biologico, ad esempio per la rilevazione del livello di glucosio presente nel liquido interstiziale della pelle per il monitoraggio giornaliero nella patologia del diabete.

20 Il dispositivo 10 comprende un cerotto 12 multistrato (fig. 1) da applicarsi sulla pelle del paziente, per estrarre una voluta quantità di liquido interstiziale, dal quale valutare, come meglio spiegato nel prosieguo, il livello di glucosio nel sangue.

Il cerotto 12 presenta una prima superficie 14 esterna, da applicarsi a
25 contatto con la pelle, provvista di una pluralità di microaghi 16 sporgenti che

penetrano nella pelle. La pluralità di microaghi 16 può essere organizzata in una schiera ordinata, ad esempio 3x3 oppure 4x4.

Per facilità di comprensione, nelle figg. 1 - 4, le dimensioni dei microaghi 16 non rispettano le proporzioni reali rispetto alle altre parti del cerotto 12.

5 I microaghi 16 sono dimensionati per penetrare nell'epidermide a sufficienza in modo da estrarre, per effetto di capillarità, la necessaria quantità di liquido interstiziale dallo strato più esterno della pelle, senza tuttavia raggiungere i recettori del dolore sotto la pelle. In una forma di realizzazione esemplificativa, i microaghi 16 hanno una lunghezza preferita tra 245
10 micrometri e 255 micrometri, ad esempio 250 micrometri, in modo da fermarsi prima dei recettori del dolore sottopelle. In una forma di realizzazione, i microaghi 16 hanno diametro interno tra circa 10 micrometri e 100 micrometri, in modo da garantire il voluto effetto di capillarità.

In una forma di realizzazione, ciascun microago 16 comprende un mantello
15 laterale 60 cavo che presenta internamente un microcanale 62 passante che si sviluppa assialmente e che può avere un diametro interno tra 10 micrometri e 100 micrometri (figg. 2 e 3). Il mantello laterale 60 ha una base inferiore 61 e termina superiormente con un'estremità appuntita 64 di perforazione, che può essere sagomata con sezione curvilinea, convessa, oppure concava, oppure con
20 andamento lineare tipo conico od altra forma appuntita desiderata, per 64 perforare la pelle consentendo l'ingresso del microago 16. Poco sotto l'estremità appuntita 64, sulla superficie del mantello laterale 60, è presente un'apertura laterale 66 passante che mette in comunicazione il microcanale 62 interno con l'ambiente esterno, per consentire il passaggio del liquido
25 interstiziale verso l'interno del cerotto 12, una volta che il microago 16 ha

perforato la pelle grazie all'estremità appuntita 64. La realizzazione dell'apertura laterale 66 sulla superficie laterale, sotto l'estremità appuntita 64, è vantaggiosa in quanto evita che l'apertura laterale 66 venga occlusa od intasata in modo indesiderato dalla pelle che viene perforata durante
5 l'inserimento del microago 16.

In una variante, l'apertura laterale 66 giace su un piano ortogonale all'asse del microcanale 62. In un'altra variante, l'apertura laterale 66 giace su un piano inclinato, ma non ortogonale, all'asse del microcanale 62.

Il cerotto 12 include internamente un biosensore a fluorescenza 13 che
10 comprende un composto substrato specifico reattivo per il glucosio legato ad una sostanza fluorescente, o fluoroforo, che, quindi, a contatto con il glucosio, cambiano intensità di fluorescenza. Tale cambio di intensità viene letto da un fluorimetro che fornisce, quindi, il valore del livello di glucosio desiderato.

La sostanza fluorescente può essere una qualunque sostanza che emette
15 radiazioni subito dopo essere stata eccitata da una radiazione elettromagnetica con lunghezza d'onda differente, in particolare che lavora nell'intervallo di lunghezza d'onda della radiazione incidente tra 180 nm e 900 nm. Ad esempio, può essere impiegata una sostanza che assorbe una lunghezza d'onda nell'intorno di circa 360 nm.

20 Esistono vari sistemi per la rilevazione dei livelli di glucosio utilizzando la fluorescenza, di cui il più comune è un saggio competitivo reversibile FRET (Forster resonance energy transfer) tra glucosio ed un polimero marcato con una sostanza fluorescente, o fluoroforo, tipo fluoresceina, per il sito di legame di una proteina, ad esempio della concanavalina A. Di conseguenza, l'analita
25 compete con una concentrazione nota di polimero marcato per il sito di legame

Il mandatarario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedale, 6/2 - 33100 UDINE

della proteina, ad esempio la concanavalina A. Di conseguenza, cala il valore di FRET tra il sito di legame e il polimero, che rappresenta il ligante in competizione, quando aumenta la concentrazione di analita.

Il composto substrato specifico può essere quindi un sistema proteina-polimero marcato, ad esempio concanavalina A-destrano, in cui il glucosio compete con il polimero destrano marcato con il fluoroforo per occupare i siti di legame con la concavanalina A.

Il biosensore a fluorescenza 13 può essere fissato su un supporto inerte 15, ad esempio microsfere di polimero, tipo polipropilene, generalmente utilizzate allo scopo nella tecnica.

In particolare, vantaggiosamente il composto substrato specifico è fissato, ad esempio adsorbito, sulla superficie del supporto inerte 15, mentre la sostanza fluorescente è fissata al polimero marcato del composto substrato specifico.

Di conseguenza, il fluido interstiziale prelevato dai microaghi 16 porta l'eventuale glucosio in esso contenuto a contatto con detto substrato specifico reattivo per il glucosio. La sostanza fluorescente, a seguito dell'interazione del glucosio con la proteina, che libera il polimero marcato, cambia il proprio comportamento in emissione di radiazione elettromagnetica quando eccitato da una sorgente di luce opportuna.

La quantità di glucosio che si lega al substrato specifico reattivo per il glucosio può, quindi, essere letta otticamente mediante un fluorimetro che correla la differente emissione di radiazione elettromagnetica al livello di glucosio presente nel sangue, fornendo in uscita tale valore.

In particolare, l'analita, ad esempio il glucosio, si lega preferenzialmente

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

alla proteina, tipo la concavanalina A, rispetto al polimero marcato con il fluoroforo, tipo destrano-fluoresceina. Quindi, la presenza di analita causa un aumento di polimero libero marcato con il fluoroforo, che risulta in un aumento di emissione di intensità di fluorescenza rilevabile dal fluorimetro. Quindi,
5 l'intensità della fluorescenza emessa viene usata come misura della concentrazione del glucosio e risulta proporzionale a quest'ultima.

Vantaggiosamente, la lettura fluorimetrica, essendo basata su un meccanismo substrato-specifico, non dipende né dal tempo, né dalla temperatura basale del paziente o dell'ambiente.

10 In una forma di realizzazione di base, il cerotto 12, in particolare, comprende una pluralità di strati 21, 22, 23 sovrapposti l'uno all'altro, di cui almeno un primo strato 21 esterno ed un terzo strato 23 disposto sul lato opposto al primo strato 21 (figg. 2 e 4). In un'ulteriore forma realizzativa, è previsto inoltre, un secondo strato 22 interno, intermedio tra il primo strato 21
15 ed il terzo strato 23.

Per facilità di comprensione, nelle figg. 1 - 4, le dimensioni degli strati 21, 22, 23 rispetto ai microaghi 16 non rispettano le proporzioni reali.

Il primo strato 21 esterno è lo strato che va a contatto con la pelle del paziente per estrarre il liquido interstiziale. Il primo strato 21, quindi, presenta
20 la prima superficie 14 esterna sulla quale sono previsti i microaghi 16. Tale primo strato 21 può essere realizzato di pezzo con i microaghi 16, oppure come un corpo separato che viene successivamente vincolato ai microaghi 16.

Ad esempio, nel caso in cui il primo strato 21 ed i microaghi 16 siano realizzati in materiale plastico polimerico, quale policarbonato,
25 polimetilmetacrilato, silicone, teflon, è vantaggioso realizzare mediante

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

stampaggio unico il primo strato 21 comprensivo dei microaghi 16, realizzando un corpo unico. In altre soluzioni, il primo strato 21 ed i microaghi 16 possono essere realizzati in materiale metallico, tipo acciaio o tungsteno rivestito con materiale biocompatibile, oppure materiali compositi, ad esempio a base di fibre di carbonio, rivestito con materiale biocompatibile. La soluzione che
5 adotta l'uso di un materiale plastico polimerico è vantaggiosa in quanto consente un migliore effetto di capillarità e quindi un'estrazione del liquido interstiziale più efficace.

Il secondo strato 22 è formato da una membrana porosa 27 i cui pori 28
10 sono configurati, dimensionati e realizzati per consentire il passaggio solamente di molecole di dimensioni inferiori a circa 100 - 150 Dalton, in sostanza filtrando e bloccando molecole di dimensioni maggiori, evitando che entrino all'interno del cerotto 12. Ciò permette di far passare all'interno del cerotto 12 solamente determinate molecole o ioni desiderate per l'analisi, per
15 far sì che raggiungano il biosensore a fluorescenza 13 all'interno del cerotto 12.

Il secondo strato 22 può essere vincolato al primo strato 21 mediante uno strato adesivo 19, in particolare ad esempio adesivo a pressione.

Il terzo strato 23 è lo strato coinvolto in modo attivo nella rilevazione del
20 livello di glucosio presente nel liquido interstiziale e che, quindi, viene direttamente sottoposto a lettura ottica mediante il fluorimetro di cui sopra già discusso. A tal fine, il terzo strato 23 include il suddetto biosensore a fluorescenza 13 formato da substrato specifico - sostanza fluorescente.

Il terzo strato 23 può essere configurato come un componente chimico secco
25 che contiene il biosensore a fluorescenza 13, eventualmente vincolato al

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

supporto inerte 15.

Oppure, in una soluzione vantaggiosa per l'effetto di capillarità di cui sopra, assorbire il liquido interstiziale e catturare gli analiti in esso contenuti, il terzo strato 22 può essere configurato come un componente chimico umido che
5 contiene il biosensore a fluorescenza 13 substrato specifico - sostanza fluorescente, eventualmente vincolato al supporto inerte 15, disperso in una matrice di idrogel 17, ovvero una matrice polimerica porosa reticolata riempita con acqua in cui è intrappolato il biosensore a fluorescenza 13, eventualmente fissato al supporto inerte 15. L'intrappolamento può essere ad esempio fisico o
10 chimico.

Possono essere impiegati idrogel a costituente polimerico naturale, tra cui ialuronano, acido alginico, pectina, carragenano, solfato di condroitina, destrano, destrano solfato, chitosano, polilisina, collagene, carbossimetilchitina, fibrina, agarosio, pullulano, oppure idrogel a costituente
15 polimerico sintetico, quale PEG, PEGA, PAC, PLA, PLGA, PCL, PHB, PVA, PVVP, P(HEMA), p(bis-carbossi-fenossi-fosfazene), p(GEMA-solfato) e altri, o ibridi dei due.

In generale, il terzo strato 23 può essere deposto sul secondo strato 22 e vincolato ad esso mediante spalmatura od altra tecnica adatta allo scopo.

20 Il terzo strato 23 è lo strato che viene esposto all'emissione di radiazione elettromagnetica che eccita la sostanza fluorescente nel fluorimetro.

Il cerotto 12, in alcune varianti realizzative, può comprendere un quarto strato 24 che può essere associato, mediante tecniche note, al terzo strato 23 e disposto sul lato opposto rispetto al secondo strato 22. Tale quarto strato 24
25 può essere vantaggiosamente realizzato con materiale trasparente alla

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

radiazione ottica, per consentire la lettura fluorimetrica. Il quarto strato 24 può avere anche una funzione protettiva.

Il cerotto 12, in alcune ulteriori varianti realizzative, può comprendere un quinto strato 25, che può essere associato direttamente al terzo strato 23, oppure può essere applicato sul quarto strato 24, se previsto, in ogni caso sul lato opposto al secondo strato 22. Tale quinto strato 25 risulta, quindi, lo strato più esterno del cerotto 12 che è contrapposto al suddetto primo strato 21 esterno.

Il quinto strato 25 può avere una vantaggiosa funzione strutturale e di supporto e può essere realizzato ad esempio in metallo, quale alluminio, oppure con un materiale fibroso, tipo un tessuto, un tessuto non tessuto od altro materiale impiegato nel settore medicale o dei cerotti allo scopo. Detto quinto strato 25 è preferibilmente di tipo pelabile, ovvero agevolmente removibile, in modo da potere esporre il terzo strato 23, o se previsto il quarto strato 24 trasparente, all'emissione elettromagnetica durante la misurazione fluorimetrica.

Ad esempio, una forma realizzativa, non limitativa dell'ambito del presente trovato, prevede che il cerotto 12 abbia dimensioni di 1 cm x 1 cm x 0,3 cm.

Il presente trovato include anche un'apparecchiatura, o fluorimetro, 30 di analisi portatile ed utilizzabile in associazione a detto dispositivo transdermico 10, per effettuare la misura fluorimetrica in modo da determinare il livello di glucosio nel sangue (figg. 5 e 6).

L'apparecchiatura 30 include un contenitore scatolare, o guscio 32, che comprende, esternamente od internamente, una camera di misura 42 fluorimetrica in cui viene effettuata la lettura fluorimetrica sul cerotto 12.

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

All'interno della camera di misura 42 è previsto un emettitore/ricevitore 34 di radiazione elettromagnetica, ad esempio un fotometro comprendente un fotodiodo a laser.

L'emettitore/ricevitore 34 è associato ad un dispositivo di elaborazione
5 elettronica 36, quale un microchip, una scheda elettronica od analogo
dispositivo atto a ricevere un segnale elettrico correlato alla misura effettuata
dall'emettitore/ricevitore 34 ed a elaborarlo, in funzione di una banca dati di
correlazione tra la quantità di fluorescenza rilevata, l'emissione standard in
fluorescenza del biosensore a fluorescenza 13 e, valutando la differenza
10 nell'emissione in fluorescenza, calcolare la quantità di glucosio presente nel
liquido interstiziale, per fornire in uscita il valore del livello di glucosio che
può venire visualizzato su uno schermo 38, tipo un display a cristalli liquidi od
altro.

L'apparecchiatura 10 è configurata in modo tale che, quando viene
15 effettuata la lettura fluorimetrica sul cerotto 12, la camera di misura 42 sia
oscurata, sì che l'emissione e rilevazione delle radiazioni elettromagnetiche
coinvolte nella misura fluorimetrica non siano disturbate od influenzate da altre
fonti luminose.

Nella variante di fig. 5, l'apparato 30 è utilizzabile una volta che il cerotto
20 12 è stato rimosso dalla pelle del paziente. In particolare, in tale variante la
camera di misura 42 fluorimetrica in cui viene posizionato il cerotto 12 rimosso
è contenuta all'interno del guscio 32.

Inoltre, in tale variante, il guscio 32 comprende un vassoio scorrevole 40 tra
una posizione esterna ed una posizione completamente inclusa nel guscio 32,
25 all'interno della camera di misura 42 fluorimetrica, come indicato dalla freccia

Il mandatario
LORENZO FABRO
per sé e per gli altri
STUDIO GLP S.R.L.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

F di fig. 5.

In tale posizione completamente inclusa del guscio 32, il vassoio scorrevole 40 funge da mezzo di chiusura della camera di misura 42 fluorimetrica, che viene così oscurata durante la misura fluorimetrica.

5 L'emettitore/ricevitore 34 è disposto su una parete interna della camera di misura 42, in modo che il vassoio scorrevole 40, nella sua posizione chiusa, risulti sovrapposto all'emettitore/ricevitore 34. In questo modo, quando il vassoio scorrevole 40 è nella posizione aperta, è possibile collocare il cerotto 12 al suo interno. Movimentando, successivamente, il vassoio scorrevole 40
10 nella posizione chiusa, il cerotto 12 viene portato in cooperazione con l'emettitore/ricevitore 34, all'interno della camera di misura 42 fluorimetrica. La chiusura del vassoio scorrevole 40 determina l'oscuramento della camera di misura 42 fluorimetrica.

Ai fini della precisione, in particolare per far sì che il cerotto 12 sia
15 correttamente posizionato ed allineato all'emettitore/ricevitore 34 all'interno della camera di misura 42 fluorimetrica, il vassoio scorrevole 40 può essere provvisto di una sede di alloggiamento 44 ribassata in cui posizionare stabilmente il cerotto 12 e di forma coniugata a quella del cerotto 12.

La posizione della sede di alloggiamento 44 è ricavata sul vassoio
20 scorrevole 40 in modo che, quando quest'ultimo è nella posizione chiusa, contenuto all'interno del guscio 32, la sede di alloggiamento 44 risulti allineata all'emettitore/ricevitore 34, posizionando, quindi, automaticamente il cerotto in modo corretto nella camera di misura 42.

Per effettuare quest'operazione, è necessario, inoltre, orientare il cerotto 12
25 con la sua prima superficie 14 che presenta i microaghi 16 orientata verso il

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

fondo della sede di alloggiamento 44 ed il terzo strato 23, eventualmente associato al quarto strato 24 trasparente, orientato in verso opposto, generalmente verso l'alto, in modo da potere essere esposto alla radiazione emessa dall'emettitore/ricevitore 34 e, quindi, emettere, una volta che
5 l'eccitazione è terminata, una correlata quantità di radiazione di fluorescenza che viene rilevata dall'emettitore/ricevitore 34 stesso e trasformata in un coniugato segnale elettrico che poi viene elaborato, come sopra discusso, dal dispositivo di elaborazione elettronica 36.

Nella variante di fig. 6, l'apparato 30 è utilizzabile direttamente sulla pelle
10 del paziente, senza rimuovere il cerotto 12 dalla stessa.

In particolare, in tale variante la camera di misura 42 fluorimetrica è ricavata su una parete esterna del guscio 32, in un incavo apposito che è provvisto di mezzi di chiusura 50 selettivamente apribili, ad esempio sportellini o coperchi incernierati, per proteggere l'emettitore/ricevitore 34 alloggiato
15 all'interno della camera di misura 42 quando non in uso, e per consentire l'accesso allo stesso per effettuare la misura fluorimetrica.

Ai fini di oscurare almeno una parte della camera di misura 42 durante la lettura fluorimetrica, in tale variante è previsto un mezzo schermante 52 di forma coniugata a quella del cerotto 12, ad esempio movimentabile o retraibile
20 dalla camera di misura 42, come indicato dalla freccia G di fig. 6, quale un organo schermante flessibile, soffiato, od equivalente, che può essere estratto, manualmente od automaticamente mediante un meccanismo elastico reversibile, in modo da delimitare uno spazio oscurato che avvolge lateralmente il cerotto 12 durante la misura. Con tale variante, è sufficiente
25 aprire i mezzi di chiusura 50 ed appoggiare il guscio 32 sulla pelle nella zona

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

in cui è già stato applicato il cerotto 12, con la previsione di collocare il mezzo schermante 52 attorno al cerotto 12. Quest'ultimo, poichè non è stato rimosso dalla pelle, è a contatto con la pelle con la prima superficie esterna 14 e quindi è già correttamente orientato con il terzo strato 23, eventualmente associato al
5 quarto strato 24, rivolti verso l'emettitore/ricevitore 34. Tale reciproca collocazione determina il completo oscuramento della camera di misura 42, sì che può essere avviata la fase di lettura fluorimetrica.

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo transdermico non invasivo per la rilevazione fluorimetrica di un analita in un fluido biologico, **caratterizzato dal fatto che** comprende un cerotto (12) configurato per estrarre una voluta quantità di liquido interstiziale
- 5 dalla pelle di un paziente per valutare il livello di analita nel fluido biologico, in cui detto cerotto (12) comprende:
- una prima superficie (14) esterna, da applicarsi a contatto con la pelle, provvista di una pluralità di microaghi (16) sporgenti dimensionati per penetrare nell'epidermide a sufficienza in modo da estrarre, per effetto di
 - 10 capillarità, la necessaria quantità di liquido interstiziale dallo strato più esterno della pelle, senza raggiungere i recettori del dolore sotto la pelle;
 - almeno un biosensore a fluorescenza (13) interno per la rilevazione del livello di analita nel fluido biologico mediante interazione con il liquido interstiziale estratto dai microaghi (16).
- 15 2. Dispositivo come nella rivendicazione 1, **caratterizzato dal fatto che** ciascuno dei microaghi (16) ha una lunghezza tra 200 micrometri e 270 micrometri, preferibilmente tra 240 micrometri e 260 micrometri, ancor più preferibilmente tra 245 micrometri e 255 micrometri.
3. Dispositivo come nella rivendicazione 1 o 2, **caratterizzato dal fatto che**
- 20 ciascun microago (16) comprende un mantello laterale (60) cavo che presenta internamente un microcanale (62) e che termina con un'estremità appuntita (64) di perforazione, essendo prevista sulla superficie del mantello laterale (60) un'apertura laterale (66) che mette in comunicazione il microcanale (62) interno con l'ambiente esterno.
- 25 4. Dispositivo come in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti,

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO Q.E.S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

caratterizzato dal fatto che il biosensore a fluorescenza (13) comprende un composto substrato specifico reattivo per detto analita legato ad una sostanza fluorescente.

5. Dispositivo come nella rivendicazione 4, **caratterizzato dal fatto che**
5 l'analita è il glucosio presente nel sangue ed il biosensore a fluorescenza (13) comprende un polimero legato ad una proteina marcata con detta sostanza fluorescente.

6. Dispositivo come nella rivendicazione 5, **caratterizzato dal fatto che** il polimero è destrano e la proteina è la concavanalina A.

10 7. Dispositivo come in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, **caratterizzato dal fatto che** il cerotto (12) è multistrato e comprende una pluralità di strati (21, 22, 23) sovrapposti l'uno all'altro, di cui almeno uno strato (21) esterno che presenta la prima superficie (14) esterna sulla quale sono previsti i microaghi (16) ed un altro strato (23) che include il biosensore a
15 fluorescenza (13).

8. Dispositivo come nella rivendicazione 7, **caratterizzato dal fatto che** lo strato (23) che include il biosensore a fluorescenza (13) è un componente chimico secco che contiene il biosensore a fluorescenza (13), oppure è un componente chimico umido che prevede una matrice di idrogel (17) in cui è
20 disperso il biosensore a fluorescenza (13).

9. Dispositivo come nella rivendicazione 7 o 8, **caratterizzato dal fatto che** il cerotto (12) comprende inoltre un ulteriore strato (22) formato da una membrana porosa (27), intermedio tra lo strato (21) esterno che presenta la prima superficie (14) esterna sulla quale sono previsti i microaghi (16) e lo
25 strato (23) che include il biosensore a fluorescenza (13).

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

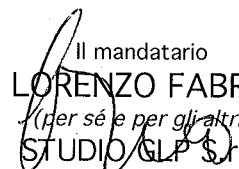
10. Dispositivo come nella rivendicazione 9, **caratterizzato dal fatto che** la membrana porosa (27) è configurata per consentire il passaggio solamente di molecole di dimensioni inferiori a circa 100 – 150 Dalton.
11. Dispositivo come nella rivendicazione 7, 8, 9 o 10, **caratterizzato dal**
5 **fatto che** il cerotto (12) comprende un ulteriore strato (24) realizzato con materiale trasparente alla radiazione ottica, applicato sullo strato (23) include il biosensore a fluorescenza (13) ed un eventuale quinto strato (25) di supporto pelabile.
12. Apparecchiatura fluorimetrica di analisi associabile ad un dispositivo
10 (10) transdermico come in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, **caratterizzata dal fatto che** include un contenitore scatolare (32) esterno che comprende una camera di misura (42) fluorimetrica a cui associare il dispositivo (10) e provvista di un emettitore/ricevitore (34) di radiazione elettromagnetica associato ad un dispositivo di elaborazione elettronica (36).
- 15 13. Apparecchiatura come nella rivendicazione 12, **caratterizzata dal fatto che** la camera di misura (42) è contenuta all'interno del contenitore scatolare (32) ed è previsto un vassoio scorrevole (40) per ricevere il dispositivo (10), mobile tra una posizione esterna ed una posizione completamente inclusa nel contenitore scatolare (32), all'interno della camera di misura (42), in modo che
20 il vassoio scorrevole (40), nella sua posizione chiusa, risulti sovrapposto all'emettitore/ricevitore (34), sì da portare in cooperazione il dispositivo (10) con l'emettitore/ricevitore (34), all'interno della camera di misura (42).
14. Apparecchiatura come nella rivendicazione 12, **caratterizzata dal fatto che** la camera di misura (42) è ricavata su una parete esterna del contenitore
25 scatolare (32), essendo previsti mezzi di chiusura (50) della camera di misura

Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

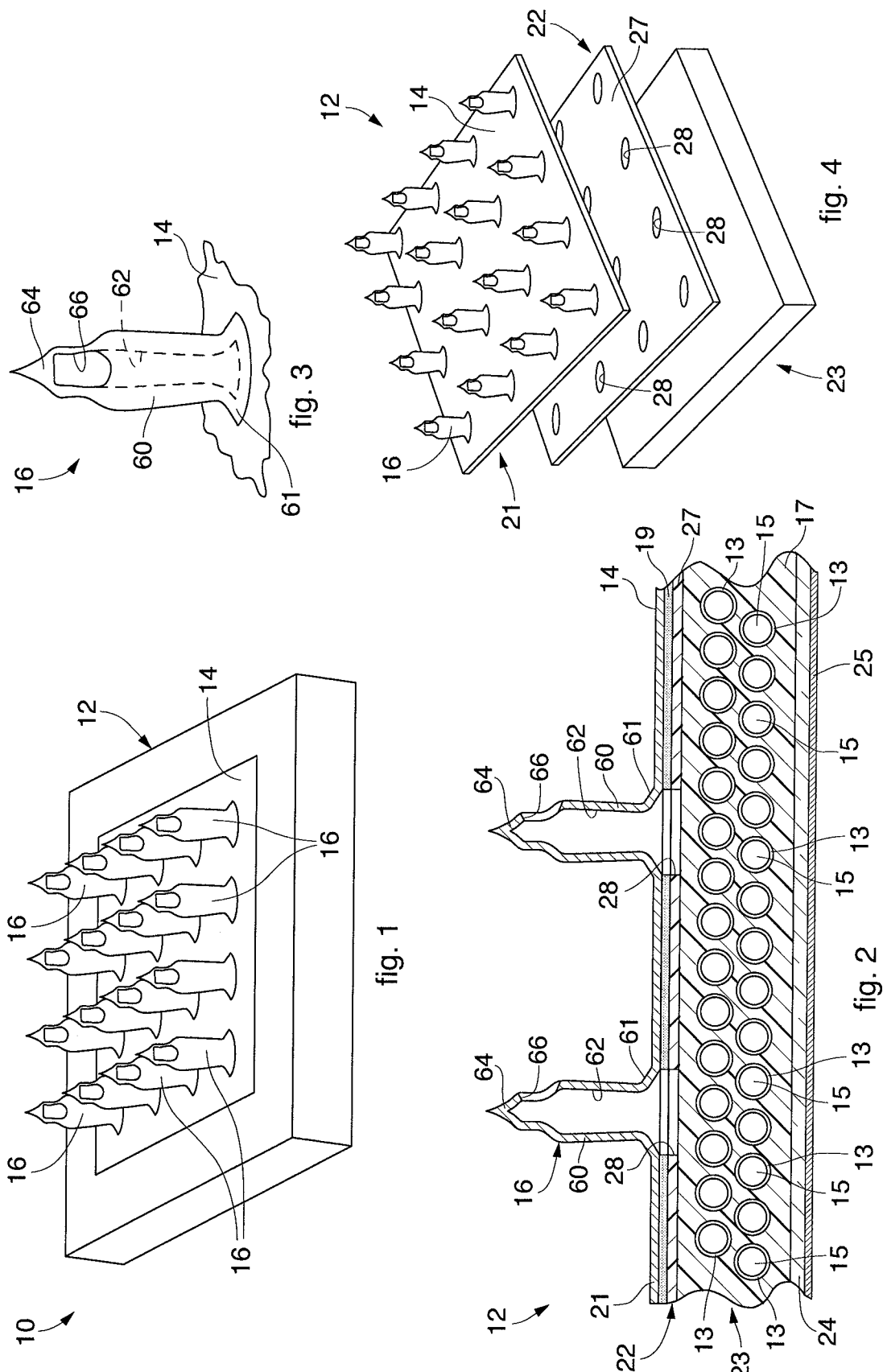
(42) ed almeno un mezzo schermante (52) collocabile attorno al dispositivo (10) per impedire il passaggio di radiazione luminosa verso il dispositivo (10).

p. HEALTHCARE GLOBAL INITIATIVE FZC (HGI)

LF 15.06.2012


Il mandatario
LORENZO FABRO
(per sé e per gli altri)
STUDIO GLP S.r.l.
P.le Cavedalis, 6/2 - 33100 UDINE

1/2



2/2

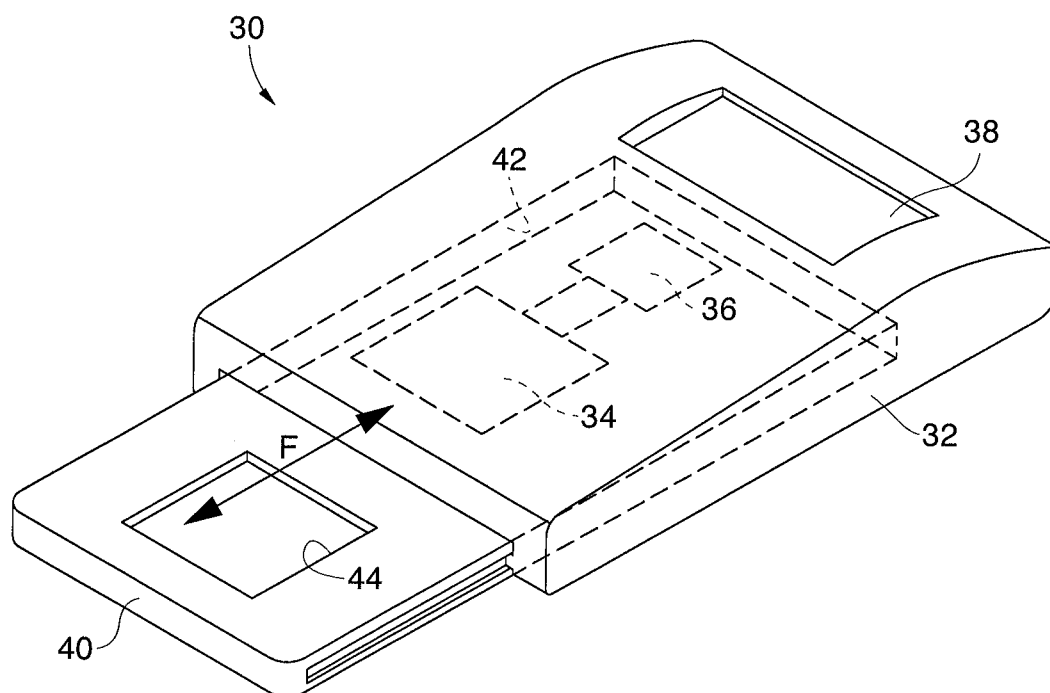


fig. 5

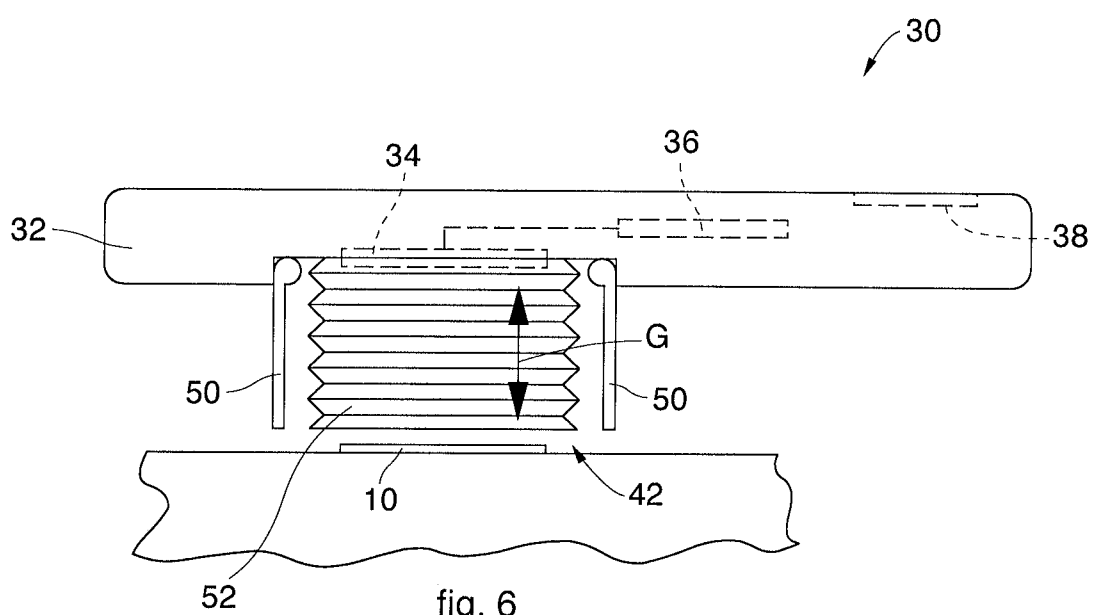


fig. 6