



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102012902021092
Data Deposito	09/02/2012
Data Pubblicazione	09/08/2013

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSIZIONE PER LA PREVENZIONE DELLE ADERENZE POST-OPERATORIE
--

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

“Composizione per la prevenzione delle aderenze post-operatorie”

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una composizione consistente in miele e/o pappa reale, pectina ed additivi eccipienti farmaceutici o veterinari.

STATO DELLA TECNICA

Dopo un intervento chirurgico, può succedere che si formino le cosiddette “aderenze”: questo rappresenta un problema sia per il medico che per il paziente in quanto è spesso all'origine di complicanze post-operatorie e, a volte, si rende necessario un nuovo intervento chirurgico.

Le aderenze fanno parte del normale processo di riparazione dei tessuti in seguito a un intervento chirurgico, ma quando assumono un'entità rilevante, possono determinare vaste zone di cicatrizzazione con formazione di tessuto fibroso che può inglobare tra loro i diversi tessuti.

In base alla densità del tessuto fibroso le aderenze possano essere classificate in —
lievi (trasparenti e vascolarizzate), senza grandi conseguenze e gravi (dense, tenaci e poco vascolarizzate) spesso all'origine di sintomatologie complesse. Possono essere localizzate al sito chirurgico o interessare più organi ed apparati. La loro incidenza dopo un intervento chirurgico tradizionale supera il 50% dei pazienti sottoposti a intervento pelvico (cioè all'intestino, vescica, retto e alcuni organi genitali) e sembra che anche l'utilizzo di tecniche chirurgiche mini-invasive come la laparoscopia non riduca in maniera sensibile la formazione di aderenze nel sito chirurgico.

Le conseguenze cliniche delle aderenze addominali sono rappresentate da:

- dolore addominale;
- nel caso di aderenze pelviche, per le donne può verificarsi sterilità: infatti è possibile che le aderenze interferiscano con la fecondazione a causa delle alterazioni anatomiche e funzionali che si determinano a carico delle tube di Falloppio;
- costipazione o ostruzione dell'intestino tenue (un blocco intestinale può richiedere un intervento d'urgenza);

- intervento chirurgico successivo: una delle conseguenze più spiacevoli delle aderenze è la necessità di ricorrere ad un intervento chirurgico successivo (detto "adesiolisi") quando la sintomatologia lo giustifichi.

Nelle aderenze peritendinee invece la principale conseguenza, oltre al dolore, è la ridotta mobilità della parte colpita.

Alla formazione di aderenze contribuiscono diversi fattori: il trauma meccanico dovuto all'operazione chirurgica, l'infezione e l'infiammazione che determinano la formazione di fibrina nell'area della lesione e la successiva formazione di tessuto cicatrizzante, così come l'inserimento di materiale protesico (ad esempio nel caso di ernie incisionali).

Le aderenze vengono trattate con l'utilizzo di farmaci antinfiammatori oppure con la chirurgia per separare le superfici che hanno sviluppato aderenza, attraverso il posizionamento di una barriera fisica sulla superficie del tessuto danneggiato al fine di impedire il contatto con organi o strutture adiacenti.

Al fine di prevenire le aderenze post-operatorie, è noto rivestire impianti chirurgici o protesi con sostanze o materiali atte a ridurre gli effetti collaterali, quali, appunto, l'insorgenza di infezioni o aderenze. Queste sostanze o materiali possono però inibire la guarigione e la peritonealizzazione dell'impianto stesso.

È inoltre noto impiegare sostanze quali carbossimetilcellulosa e icodestrina versandole tal quali nella cavità addominale al fine di prevenire le aderenze. Queste sostanze diffondono all'interno della intera cavità addominale, con lo svantaggio di disperdersi.

Scopo della presente invenzione è pertanto quello di trovare un rimedio che consenta di prevenire le aderenze post-operatorie e che sia al tempo stesso perfettamente tollerabile dall'organismo e vantaggioso sia dal punto di vista realizzativo che economico.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Lo scopo sopra indicato è stato raggiunto mediante una composizione consistente in miele e/o pappa reale, pectina, acqua e, facoltativamente, eccipienti accettabili dal punto di vista farmaceutico o veterinario, in cui miele e/o pappa reale e pectina sono in rapporto in volume da 4:1 a 1:4.

Sotto un altro aspetto la presente invenzione concerne l'uso di tale composizione

nella prevenzione delle aderenze post-operatorie.

Sotto un altro aspetto la presente invenzione concerne l'uso topico esterno di tale composizione nel trattamento di lesioni cutanee o ustioni.

Sotto un ulteriore aspetto, la presente invenzione concerne l'uso di miele e/o pappa reale come rivestimento di impianti chirurgici o protesi nella prevenzione delle aderenze post-operatorie.

Le caratteristiche ed i vantaggi della presente invenzione saranno evidenti dalla descrizione dettagliata di seguito riportata e dagli esempi realizzativi forniti a titolo illustrativo e non limitativo.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione concerne dunque una composizione consistente in miele e/o pappa reale, pectina, acqua e, facoltativamente, eccipienti accettabili dal punto di vista farmaceutico o veterinario, in cui miele e/o pappa reale e pectina sono in rapporto in volume da 4:1 a 1:4.

Il miele può essere di nettare o di melata. Sia il miele che la pappa reale possono essere in forma liquida, fluida, cristallizzata, liofilizzata, nebulizzata, o una miscela di queste forme.

Il miele può essere miele di Acacia, Agrumi, Castagno, Cardo, Colza, Corbezzolo, Erba medica, Erica, Eucalipto, Fruttifero, Girasole, Lavanda, Lupinella, Melata di Abete, Millefiori, Millefiori di Montagna, Rododendro, Rosmarino, Stachys, Sulla, Tarassaco, Tiglio, Timo, Trifoglio incarnato, o Trifoglio Ladino.

Le pectine si suddividono in due grandi gruppi: pectine a basso metossile (LM) e pectine ad alto metossile (HM).

Le prime hanno meno del 50% dei gruppi carbossilici esterificati, mentre le seconde hanno più del 50% dei gruppi carbossilici esterificati. Le pectine LM possono essere non amidate o amidate; nel primo caso hanno un grado di esterificazione compreso in genere tra 30 e 40% e chiaramente un grado di amidazione uguale a zero, mentre nel secondo caso il grado di esterificazione può spaziare dal 20 al 45% e quello di amidazione dal 5 al 25%.

Le pectine HM possono variare a loro volta a seconda della maggiore o minore percentuale di gruppi carbossilici esterificati, andando da very slow set (presa molto lenta) con una percentuale di esterificazione attorno al 60% per arrivare a

slow, medium rapid e rapid set (presa rapida), queste ultime con una percentuale di gruppi esterificati che può superare il 76%.

Si è infatti sorprendentemente trovato che questa composizione presenta una significativa efficacia non solo nel prevenire le aderenze post-operatorie, ma anche nel trattamento di lesioni cutanee e ustioni, offrendo una versatilità di impiego estremamente elevata, come di seguito dimostrato.

Il rapporto tra miele e/o pappa reale e pectina è espresso in volume, perché il miele può avere peso specifico molto diverso a seconda del fiore, dell'anno di produzione, del luogo di produzione, delle condizioni ambientali oppure se è miele di nettare o di melata. La stessa variabilità nel peso specifico si osserva per la pappa reale fresca, ma anche per la pappa reale liofilizzata o con diverse % di acqua. Pertanto, è stato scelto di esprimere il rapporto in volume per superare la variabilità dovuta all'origine naturale di miele e pappa reale.

Preferibilmente, nella composizione dell'invenzione, miele e/o pappa reale e pectina sono in rapporto in volume da 3:1 a 1:2. Si è infatti trovato che questo rapporto consente una migliore lavorabilità della composizione.

Preferibilmente, nella composizione dell'invenzione, il miele e/o la pappa reale sono in quantità 25-75% in volume, sul volume della composizione.

Più preferibilmente, nella composizione dell'invenzione, il miele e/o la pappa reale sono in quantità 30-60% in volume, sul volume della composizione.

Per gli scopi della presente invenzione, adatti eccipienti, se presenti, sono silice colloidale, glutaraldeide, gluconato di calcio, calcio fosfato bibasico, sali di calcio, maltodestrine, acido acetico, esteri di zuccheri, cellulosa microcristallina, lattosio, talco, magnesio stearato, calcio stearato, silicato di alluminio o magnesio, e loro miscele.

La composizione dell'invenzione può essere preparata miscelando miele e/o pappa reale, e pectina, mentre per quanto riguarda l'acqua, l'aggiunta di quest'ultima dipende dalla forma in cui sono impiegati miele e pappa reale; infatti, se questi sono in forma liquida o fluida potrebbero già contenere naturalmente adatte quantità di acqua e quindi la miscela potrebbe non necessitare di aggiunte ulteriori. Facoltativamente, la miscela può essere scaldata a temperature tra 30 e 150°C, eventualmente aggiungendo anche gli eccipienti.

Durante la facoltativa fase di raffreddamento a temperatura ambiente, la composizione può essere modellata o formata mediante opportuno stampo o supporto, secondo le esigenze di impiego previste, come di seguito discusso.

La composizione può anche essere sottoposta ad essiccazione o liofilizzazione secondo le esigenze di conservazione o d'impiego previste.

Sotto un altro aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso della composizione nella prevenzione delle aderenze post-operatorie.

In particolare, la composizione può essere in forma di spugnetta, mat, rete, filamento, tessuto, tessuto non-tessuto o rivestimento per impianti chirurgici o per protesi, dove per "impianto chirurgico" si intende qualunque dispositivo che operi la sintesi dei tessuti biologici, come i fili da sutura, oppure la sostituzione di tessuti od organi affetti da patologie che ne impediscano la fisiologica funzione, con materiali inorganici biocompatibili e ben tollerati dall'organismo, allo scopo di vicariare la funzione lesa in maniera permanente o temporanea. I materiali utilizzati per gli impianti chirurgici devono avere proprietà ben precise: devono essere chimicamente inerti, non devono creare reazioni flogistiche od immunitarie nell'organismo, non devono essere modificati od alterati dal contatto con i tessuti, devono essere resistenti alle sollecitazioni meccaniche.

Per "protesi" si intende, invece, qualunque dispositivo usato per sostituire almeno parzialmente una porzione del corpo umano che non sia più in grado di operare correttamente. Le varie protesi realizzabili si possono raggruppare secondo il tipo di funzione che esse compiono in ausilio o in sostituzione di organi la cui funzione è compromessa o perduta. Anzitutto, le protesi possono essere esterne o interne: le prime sono permanenti quando vengono impiantate sul corpo o comunque vengono utilizzate in continuità (per esempio, le protesi sensoriali, gli arti artificiali), oppure temporanee quando sostituiscono la funzione di un organo per un periodo di tempo più o meno breve; le protesi interne, generalmente permanenti, sono passive quando sostituiscono una parte di tessuto (per esempio, vene) o servono a rafforzare una struttura anatomica (per esempio, chiodi o graffe inseriti in ossa fratturate), oppure attive, quando sostituiscono o aiutano la funzionalità di un organo (per esempio, cuore artificiale). Le protesi più diffusamente impiegate sono quelle sensoriali, ortopediche e ortodontiche. Le protesi esterne temporanee sono

dispositivi di diverso genere con funzioni per lo più terapeutiche o legate a particolari momenti degli atti chirurgici. Le protesi interne passive sono costituite da materiali di sostituzione dei tessuti naturali; vi sono ossa artificiali, vasi artificiali e valvole cardiache artificiali. Le protesi interne attive sono quelle di concezione e di realizzazione più complesse in quanto assommano i problemi sia di tollerabilità dei materiali sia di autonomia di funzionamento; in linea di principio devono infatti soddisfare i seguenti principali requisiti: compatibilità biologica, assenza di danneggiamenti a carico dell'organismo, rumorosità contenuta, indipendenza del funzionamento dalla direzione dell'accelerazione di gravità, affidabilità di funzionamento elevata, costi contenuti di costruzione e di inserimento nell'organismo, rispondenza morfologica, se occorre, all'organo sostituito.

Sotto un altro aspetto la presente invenzione concerne l'uso topico esterno di tale composizione nel trattamento di lesioni cutanee o ustioni.

Per gli scopi della presente invenzioni, con "lesioni cutanee" si intendono compresi macchie, papule, vesciche, bolle, pustole, cisti, erosioni, abrasioni, arrossamenti, ulcere, comprese ulcere diabetiche, screpolature, piaghe, telangectasia, desquamazioni, eritemi, croste, lichenizzazioni, escoriazioni, indurimenti, tagli, anche di significativa profondità, lacerazioni, atrofie. Con "ustioni" si intendono ustioni di primo grado oppure ustioni di secondo grado.

Sotto un ulteriore aspetto, la presente invenzione concerne l'uso di miele e/o pappa reale per rivestire impianti chirurgici o protesi al fine di prevenire le aderenze post-operatorie.

Preferibilmente, in detto uso, miele e/o pappa reale sono in miscela con pectina e facoltativamente con almeno un principio attivo scelto tra antibiotici, antinfiammatori, chemioterapici, fattori favorenti o inibenti la crescita cellulare o antibatterici, fitoterapici, propoli e chitosano.

Sotto ancora un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda un impianto chirurgico o protesi, detto impianto essendo rivestito con la composizione sopra descritta, facoltativamente in miscela con almeno un principio attivo preferibilmente scelto tra antibiotici, antinfiammatori, chemioterapici, fattori favorenti o inibenti la crescita cellulare o antibatterici, anche di origine vegetale, quali fitoterapici, ad es. arnica, o animale, quali propoli, e chitosano.

Detti impianto chirurgico o protesi possono essere in forma di spugnetta, mat, rete, filamento, filo da sutura, tessuto, tessuto non-tessuto, di materiale naturale o sintetico.

Preferibilmente, la presente invenzione concerne un filo da sutura comprendente filo in materiale naturale o sintetico rivestito con la composizione sopra descritta.

Con "filo in materiale naturale o sintetico" si intende un filo da sutura riassorbibile o non-riassorbibile mono o multi-filamento composto da materiale naturale (ad es. seta) o sintetico (ad es. nylon), che abbia la proprietà o meno di essere degradato e riassorbito dall'organismo in cui viene inserito.

Più preferibilmente, detto filo comprende filo in materiale naturale o sintetico rivestito con la composizione sopra descritta in miscela con almeno un principio attivo preferibilmente scelto tra antibiotici, antinfiammatori, chemioterapici, fattori favorenti o inibenti la crescita cellulare o antibatterici, anche di origine vegetale, quali fitoterapici, ad es. arnica, o animale, quali propoli, e chitosano.

Si riportano di seguito Esempi di realizzazione della presente invenzione forniti a titolo illustrativo e non limitativo.

ESEMPI

Esempio 1

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
miele (liquido, millefiori)	50
pectina (polvere)	15
acqua	30

Il miele era dapprima mescolato con l'acqua. Alla soluzione così ottenuta si aggiungeva la pectina sotto forma di polvere mescolando continuamente.

La miscela così ottenuta era poi riscaldata fino alla formazione di una schiuma densa, che era poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente.

Esempio 2

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione

consistente in:

	volume (ml)
miele (liquido, melata)	18
pappa reale (tal quale, non diluita)	18
pectina (polvere)	33
acqua	30

È stata seguita la stessa procedura di preparazione dell'Esempio 1.

Esempio 3

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
pappa reale (tal quale, non diluita)	40
pectina (polvere)	30

Pappa reale e pectina erano mescolati a temperatura ambiente a formare una miscela omogenea.

Esempio 4

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
miele (liquido, rododendro)	33
pectina (polvere)	33
acqua	25
acido acetico	10

Il miele era dapprima mescolato con l'acqua. Alla soluzione così ottenuta si aggiungeva la pectina sotto forma di polvere mescolando continuamente. Si

aggiungeva poi l'acido acetico sempre sotto mescolamento.

La miscela così ottenuta era riscaldata fino alla formazione di una schiuma densa; il pH della schiuma era neutralizzato e la schiuma era poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente.

Esempio 5

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
miele (liquido, tiglio)	60
pectina (polvere)	50
chitosano	10
acqua	40

Il miele era dapprima mescolato con l'acqua. Alla soluzione così ottenuta si aggiungeva la pectina sotto forma di polvere e poi il chitosano in polvere mescolando continuamente.

La miscela così ottenuta era riscaldata fino alla formazione di una schiuma densa, che era poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente.

Esempio 6

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
pappa reale (liofilizzata)	45
pectina (polvere)	50
calcio gluconato (sol. 100 mg/ml)	6
acqua	15

La pappa reale era dapprima mescolata con la pectina in polvere. Alla miscela si aggiungeva il calcio gluconato e l'acqua mescolando.

La miscela così ottenuta era lasciata gelificare a temperatura ambiente oppure con blando riscaldamento.

Esempio 7

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
miele (liquido, millefiori)	10
pectina (polvere)	10
acqua	10

Il miele era dapprima mescolato con l'acqua. Alla soluzione così ottenuta si aggiungeva la pectina sotto forma di polvere mescolando continuamente.

La miscela così ottenuta era poi riscaldata fino alla formazione di una schiuma densa, che era poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente.

Esempio 8

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
pappa reale (liofilizzata)	10
pectina (polvere)	10
acqua	20

È stata seguita la stessa procedura di preparazione dell'Esempio 3.

Esempio 9

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
miele (liquido, millefiori)	20
pectina (polvere)	10
acqua	10

È stata seguita la stessa procedura di preparazione dell'Esempio 1.

Esempio 10

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
miele (liquido, melata)	30
pectina (polvere)	30
acqua	30
acido acetico 30%	10

Il miele era dapprima mescolato con l'acqua. Alla soluzione così ottenuta si aggiungeva la pectina sotto forma di polvere mescolando continuamente. Si aggiungeva poi l'acido acetico sempre sotto mescolamento.

La miscela così ottenuta era riscaldata fino alla formazione di una schiuma densa; il pH della schiuma era neutralizzato e la schiuma era poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente.

Esempio 11

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
miele (liquido, tarassaco)	10
pectina (polvere)	10
chitosano	2
acqua	10

Il miele era dapprima mescolato con l'acqua. Alla soluzione così ottenuta si aggiungeva la pectina sotto forma di polvere e poi il chitosano in polvere mescolando continuamente.

La miscela così ottenuta era riscaldata fino alla formazione di una schiuma densa, che era poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente.

Esempio 12

In accordo alla presente invenzione, è stata preparata una composizione consistente in:

	volume (ml)
pappa reale (liofilizzata)	15
pectina (polvere)	15
calcio gluconato 100 mg/ml	2 ml
acqua	5

La pappa reale liofilizzata era dapprima mescolata con l'acqua. Alla soluzione così ottenuta si aggiungeva la pectina sotto forma di polvere mescolando continuamente. Si aggiungeva poi calcio gluconato, sempre sotto mescolamento.

La miscela così ottenuta era lasciata gelificare a temperatura ambiente oppure con blando riscaldamento.

Esempio 13

La composizione dell'Esempio 7, dopo la fase di formazione a caldo della schiuma, era stesa su un adatto supporto piano oppure in uno stampo e lasciata raffreddare a temperatura ambiente, a formare una spugnetta di spessore

uniforme.

Detta spugnetta era poi tagliata a seconda della forma e delle dimensioni desiderate.

Esempio 14

La composizione dell'Esempio 8, dopo la fase di formazione a caldo della schiuma, era applicata su un filo da sutura multi filamento riassorbibile in polyglactin-910 (materiale preparato da un copolimero sintetico assorbibile di glicolide e lattide, derivati rispettivamente da acido glicolico e da acido lattico) e lasciata raffreddare a formare un rivestimento omogeneo e di spessore uniforme.

Esempio 15

La composizione dell'Esempio 9, dopo la fase di formazione a caldo della schiuma, era applicata con spessore costante su una rete di polipropilene e lasciata raffreddare a formare un rivestimento omogeneo e di spessore uniforme.

Esempio 16

La composizione degli Esempi 10 o 12, era applicata su un filo da sutura multi filamento riassorbibile in polyglactin-910 e lasciata a temperatura ambiente a formare un rivestimento omogeneo e di spessore uniforme.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione consistente in miele e/o pappa reale, pectina, acqua e, facoltativamente, eccipienti accettabili dal punto di vista farmaceutico o veterinario, in cui miele e/o pappa reale e pectina sono in rapporto in volume da 4:1 a 1:4.
2. La composizione di rivendicazione 1, in cui miele e/o pappa reale e pectina sono in rapporto in volume da 3:1 a 1:2.
3. La composizione di rivendicazione 1 o 2, in cui il miele e/o pappa reale è in quantità 25-75% in volume, sul volume della composizione.
4. La composizione di rivendicazione 3, in cui il miele e/o pappa reale è in quantità 30-60% in volume, sul volume della composizione.
5. La composizione di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, per l'uso topico esterno nel trattamento di lesioni cutanee o ustioni.
6. La composizione di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, per l'uso nella prevenzione delle aderenze post-operatorie.
7. La composizione di rivendicazione 5 o 6, in forma di spugnetta, mat, rete, filamento, tessuto, tessuto non-tessuto o rivestimento per impianti chirurgici o protesi.
8. Impianto chirurgico o protesi, rivestito con la composizione di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, facoltativamente in miscela con almeno un principio attivo scelto tra antibiotici, antinfiammatori, chemioterapici, fattori favorenti o inibenti la crescita cellulare o antibatterici, fitoterapici, propoli e chitosano.
9. Miele e/o pappa reale per l'uso come rivestimento di impianti chirurgici o protesi nella prevenzione delle aderenze post-operatorie.
10. Miele e/o pappa reale per l'uso di rivendicazione 9, in cui detto impianto chirurgico è filo da sutura.