



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900496027
Data Deposito	07/02/1996
Data Pubblicazione	07/08/1997

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	F		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	08	F		

Titolo

RIVESTIMENTO DI PROTESI VASCOLARI CON POLIMERI SINTETICI BIOSTABILI E/O BIODEGRADABILI, LORO MISCELEO IPNS (RETI POLIMERICHE INTERPENETRATE) CAPACI DI FORMARE IDROGELI

TITOLO: RIVESTIMENTO DI PROTESI VASCOLARI CON POLIMERI SINTETICI BISTABILI E/O BIODEGRADABILI, LORO MISCELE O IPNs (RETI POLIMERICHE INTERPENETRATE) CAPACI DI FORMARE IDROGELI.

INVENTORI:

GIUSTI Paolo, nato a Pisa il 14/9/1936, residente a Pisa, via S. Maria 137

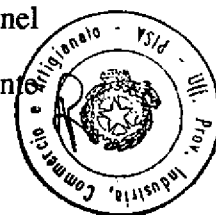
BARBANI Niccoletta, nata a Pisa il 22/8/1958, residente a Pisa, via Oratoio 58

CRISTALLINI Caterina, nata a Roma il 29/10/1967, residente a Collesalveti (LI), via G. Marconi 93

PALLA Maurizio, nato a Pisa il 12/4/1946, residente a Pisa, via l'Arancio 34

STATO DELL'ARTE RELATIVO ALLA PRESENTE INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una protesi vascolare artificiale che presenta importanti vantaggi rispetto alle protesi vascolari artificiali impiegate sino ad oggi per la sostituzione di tratti più o meno lunghi di vasi naturali. Le protesi vascolari attualmente in commercio, con la sola eccezione di quelle in GORETEX, mentre soddisfano pienamente le altre caratteristiche, possiedono un grado elevato di porosità tale da rendere la fuoriuscita di sangue attraverso le protesi inaccettabile almeno nella prima fase dell'intervento. Per ridurre questa elevata perdita di sangue nella fase iniziale, si usava impregnare le protesi prima dell'intervento con sangue in genere dello stesso paziente su cui doveva essere impiantata. Questa operazione ha come effetto di provocare una sufficiente coagulazione del sangue sulla protesi per evitare o ridurre a valori accettabili la perdita di sangue, lasciando contemporaneamente la permeabilità sufficientemente alta da permettere l'inizio e la continuazione della crescita di tessuto dentro la protesi. Con il metodo di impregnazione descritto, le difficoltà ancora presenti sono legate alla perdita di tempo che tale operazione comporta, al fatto che si usa sangue dello stesso paziente e che si può controllare poco o niente la velocità di dissoluzione della fibrina nel sangue che impregna la protesi. Un'ulteriore difficoltà può derivare dal fatto che il paziente

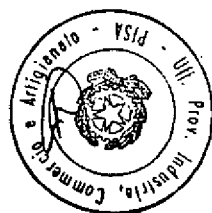


può soffrire di difetti di coagulazione. Sono stati fatti tentativi di produrre protesi vascolari che possono essere impiantate in uno stato sostanzialmente secco ed impermeabile e che immediatamente dopo l'impianto cominciano a diventare impermeabili. Queste proposte consistono in protesi vascolari impregnate di materiali quali collagene o gelatina.

Sono già state proposte, nel brevetto Stati Uniti N. 3272204, protesi vascolari rinforzate con collagene riassorbibile e impermeabile al sangue. Una ulteriore protesi vascolare rinforzata viene descritta nel brevetto Stati Uniti N. 3479670. Ulteriori brevetti sono Gran Bretagna N. 2187463 e Stati Uniti N. 4842575.

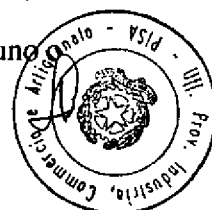
Tutti i brevetti citati usano collagene di diversa origine animale come materiale per rendere le protesi impermeabili. Recentemente sono sorte numerose perplessità sull'uso del collagene di origine animale in contatto con il sistema biologico umano, in seguito al propagarsi, in sempre più casi, della encefalite spongiforme bovina.

Più di recente sono state proposte protesi vascolari rese impermeabili mediante l'impiego di polimeri sintetici biodegradabili e biorassorbibili o di loro miscele o di loro IPNs (domanda di brevetto Italia PI-95A000005) e con materiali bioartificiali (domanda di brevetto Italia PI-95A000006). Un inconveniente di tale protesi è l'irrigidimento dovuto alla presenza del polimero o dei polimeri che vengono utilizzati per renderle impermeabili. La presente invenzione ha come scopo l'eliminazione del collagene e, di conseguenza, dei pericoli connessi con il suo uso, e la realizzazione di protesi impermeabili al sangue, che non richiedano un trattamento di pre-coagulazione. Ciò può essere realizzato mediante l'uso di materiali polimerici biostabili e/o biodegradabili e biorassorbibili capaci di formare idrogeli, sia durante la fase di impregnazione della protesi stessa, sia successivamente all'impregnazione attraverso processi di reticolazione fisica e/o chimica, che non impediscono, durante la loro biodegradazione, la crescita del tessuto biologico.



RIASSUNTO

Una protesi vascolare rivestita da un polimero sintetico biostabile e/o biodegradabile e bioriassorbibile in forma di idrogelo viene formata a partire da una struttura porosa tubolare di un materiale sottoforma di fili biocompatibili avente un rivestimento di questi materiali sintetici mescolati con un plastificante, che rendono la protesi impermeabile al sangue senza la necessità di pre-coagulazione. Il substrato poroso della protesi può essere una protesi vascolare di Dacron (PET), che può essere annodata o tessuta e ricoperta o no da carbonio pirolitico. Il materiale polimerico artificiale può essere un qualunque polimero sintetico, eventualmente biodegradabile e bioriassorbibile, capace di formare idrogeli, preferibilmente alcool polivinilico addizionato di polimeri e/o copolimeri statistici o a blocchi del glicol polietilenico, dell'acido lattico, del caprolattone. A tali miscele possono essere aggiunti anche farmaci diversi e sostanze plastificanti. Dopo il trattamento di impregnazione con la soluzione polimerica descritta, la protesi subisce una serie di cicli di raffreddamento e riscaldamento a temperature comprese tra -60 e +20 °C. Successivamente nella protesi tal quale e dopo essiccamento viene misurata la porosità che risulta sempre inferiore all'1% di quella precedente il trattamento. In accordo a quanto sopra è oggetto dell'invenzione realizzare una protesi vascolare con caratteristiche migliorate. Un ulteriore oggetto dell'invenzione è la realizzazione di una protesi vascolare con caratteristiche migliori rivestita con polimeri biostabili e/o biodegradabili e bioriassorbibili capaci di formare idrogeli. Ancora un oggetto dell'invenzione è la realizzazione di un metodo innovativo per la preparazione di protesi vascolari rivestite di polimeri sintetici che rendono la protesi impermeabile al sangue. Ancora ulteriori oggetti dell'invenzione risulteranno in parte ovvii ed in parte evidenti dalle specificazioni riportate di seguito. La presente invenzione in accordo a quanto detto precedentemente comprende l'oggetto descritto in questo brevetto possedente le proprietà, le caratteristiche e la relazione degli elementi e i molti stadi e le eventuali interrelazioni di uno



Giovanni Loebl

più di tali stadi rispetto a ciascuno degli altri, che sono esemplificati in quanto segue, e lo scopo dell'invenzione sarà indicato nelle rivendicazioni.

DESCRIZIONE DELLA MIGLIORE REALIZZAZIONE DELL'INVENZIONE

Una protesi vascolare 10 costruita e modificata in accordo con l'invenzione è illustrata nella figura 1. La protesi 10 comprende una porzione di substrato tubulare 12 che è formata di un materiale sintetico sottoforma di fili biologicamente compatibili, preferibilmente un polietilentereftalato (PET) come il Dacron. Il substrato 12, costituito da un filo di Dacron tessuto o annodato, è poroso con una superficie interna ed esterna vellutata del tipo descritto nella competente letteratura. Mentre la porzione tubolare 12 è formata di Dacron, ogni materiale sottoforma di fili biocompatibili può essere usato come substrato ammesso che possa essere fabbricato in una struttura porosa che permetta la crescita di tessuto biologico e mantenga il lume aperto per il passaggio del sangue. La porzione tubolare 12 presenta sulla superficie esterna un rivestimento di materiale polimerico sottoforma di idrogel indicato come 14. Il rivestimento 14 è formato da un idrogel costituito da alcool polivinilico e contenente polivinilpirrolidone, un antibiotico ed un opportuno plastificante.

La figura 2 mostra una protesi biforcata rivestita di polimero sintetico 20. La protesi 20 comprende la porzione tubolare principale 22 e due ramificazioni 24. La porzione tubolare principale 22 e le porzioni biforcate 24 sono formate da un substrato 26 di Dacron, tessuto o annodato, portante sulla superficie esterna un rivestimento di polimero sintetico sottoforma di idrogel indicato come 14. Il rivestimento 14 è formato da un idrogel costituito da alcool polivinilico e contenente polivinilpirrolidone, un antibiotico ed un opportuno plastificante. Substrati di protesi vascolari porose suscettibili di essere usati in accordo con la presente invenzione vengono prodotti preferibilmente da fili di Dacron multibava mediante processi di annodamento o tessitura che sono comunemente usati nella realizzazione di questi prodotti. Generalmente la porosità di substrati di Dacron varia fra 2000 e 3000 ml/min-cm² (di acqua purificata a 120 mmHg). Il rivestimento esterno di materiale polimerico sintetico viene



Giovanni Locchi

applicato facendo cadere la soluzione sulla protesi mantenuta in costante movimento e mediante un'azione di compressione-spalmatura la soluzione viene spinta dall'esterno verso l'interno. Nel lume della protesi viene inserito un tubo metallico di dimensione tale da aderire strettamente alla superficie luminale della protesi e tale da impedire la deposizione della soluzione su tale superficie. La protesi rivestita in accordo con la presente invenzione ha una porosità praticamente uguale a zero.

Gli esempi che seguono sono presentati per illustrare il metodo per preparare le soluzioni o le sospensioni di polimero sintetico sottoforma di idrogelo e le protesi rivestite in accordo con l'invenzione. Questi esempi sono proposti al fine di illustrare l'invenzione e non devono essere ritenuti in senso limitativo.

ESEMPIO 1

Una siringa da 50 ml viene riempita con una soluzione acquosa contenente il 5% in peso di alcool polivinilico. La siringa viene posta all'interno di un'estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione di polimero. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. La protesi viene sottoposta a tre cicli di congelamento per permettere la formazione dell'idrogelo, ciascun ciclo prevede l'abbassamento della temperatura a -19°C , permanenza a questa temperatura per 12 ore per il primo ciclo e di un'ora per i successivi; dopo ogni ciclo si effettua uno scongelamento a temperatura ambiente. La protesi viene quindi posta in un contenitore chiuso per impedire un'eccessiva disidratazione dell'idrogelo.

ESEMPIO 2

Viene preparata una soluzione acquosa contenente il 5% in peso di alcool polivinilico. Viene inserito nel lume di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno



Giuseppe Locchi

e di approssimativamente 10 cm di lunghezza un tubo metallico collegato ad un motore in modo tale che la superficie interna della protesi aderisca perfettamente alla superficie del tubo. Mentre la protesi viene sottoposta ad un movimento di rotazione costante, la soluzione che viene gradualmente fatta cadere sulla sua superficie esterna è distribuita meccanicamente mediante compressione-spalmatura in modo uniforme dall'esterno verso l'interno. La protesi, con il tubo metallico ancora inserito all'interno viene sottoposta a tre cicli di congelamento per permettere la formazione dell'idrogelo, ciascun ciclo prevede l'abbassamento della temperatura a -19°C , permanenza a questa temperatura per 12 ore per il primo ciclo e di un'ora per i successivi; dopo ogni ciclo si effettua uno scongelamento a temperatura ambiente. La protesi viene quindi posta in un contenitore chiuso per impedire un'eccessiva disidratazione dell'idrogelo.

ESEMPIO 3

Una siringa da 50 ml viene riempita con una soluzione acquosa contenente il 5% in peso di alcool polivinilico e il 5% in peso di polivinilpirrolidone in rapporto 1:1. La siringa viene posta all'interno di un'estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione di polimero. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. La protesi viene sottoposta a tre cicli di congelamento per permettere la formazione dell'idrogelo, ciascun ciclo prevede l'abbassamento della temperatura a -19°C , permanenza a questa temperatura per 12 ore per il primo ciclo e di un'ora per i successivi; dopo ogni ciclo si effettua uno scongelamento a temperatura ambiente. La protesi viene quindi posta in un contenitore chiuso per impedire un'eccessiva disidratazione dell'idrogelo.



ESEMPIO 4

Viene preparata una soluzione acquosa contenente il 5% in peso di alcool polivinilico e il 5% in peso di polivinilpirrolidone in rapporto 1:1. Viene inserito nel lume di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza un tubo metallico collegato ad un motore in modo tale che la superficie interna della protesi aderisca perfettamente alla superficie del tubo. Mentre la protesi viene sottoposta ad un movimento di rotazione costante, la soluzione che viene gradualmente fatta cadere sulla sua superficie esterna è distribuita meccanicamente mediante compressione-spalmatura in modo uniforme dall'esterno verso l'interno. La protesi, con il tubo metallico ancora inserito all'interno viene sottoposta a tre cicli di congelamento per permettere la formazione dell'idrogelo, ciascun ciclo prevede l'abbassamento della temperatura a -19°C , permanenza a questa temperatura per 12 ore per il primo ciclo e di un'ora per i successivi; dopo ogni ciclo si effettua uno scongelamento a temperatura ambiente. La protesi viene quindi posta in un contenitore chiuso per impedire un'eccessiva disidratazione dell'idrogelo.

ESEMPIO 5

Una siringa da 50 ml viene riempita con una soluzione acquosa contenente il 5% in peso di alcool polivinilico e glicerina in rapporto 1:1. La siringa viene posta all'interno di un'estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione di polimero. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. La protesi viene sottoposta a tre cicli di congelamento per permettere la formazione dell'idrogelo, ciascun ciclo prevede l'abbassamento della temperatura a -60°C e permanenza a questa temperatura per 1 ora; dopo ogni ciclo si effettua uno scongelamento a temperatura ambiente. La protesi viene quindi essiccata in aria per 15 minuti e quindi sotto vuoto per 24 ore.



ESEMPIO 6

Viene preparata una soluzione acquosa contenente il 5% in peso di alcool polivinilico e glicerina in rapporto 2:1. Viene inserito nel lume di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza un tubo metallico collegato ad un motore in modo tale che la superficie interna della protesi aderisca perfettamente alla superficie del tubo. Mentre la protesi viene sottoposta ad un movimento di rotazione costante, la soluzione che viene gradualmente fatta cadere sulla sua superficie esterna, è distribuita meccanicamente mediante compressione-spalmatura in modo uniforme dall'esterno verso l'interno. La protesi, con il tubo metallico ancora inserito all'interno, viene sottoposta a tre cicli di congelamento per permettere la formazione dell'idrogelo, ciascun ciclo prevede l'abbassamento della temperatura a -60°C e permanenza a questa temperatura per 1 ora; dopo ogni ciclo si effettua uno scongelamento a temperatura ambiente. La protesi viene quindi essiccata in aria per 15 minuti e quindi sotto vuoto per 24 ore.

ESEMPIO 7

Una siringa da 50 ml viene riempita con una soluzione acquosa contenente il 5% in peso di alcool polivinilico e lo 0,1% in peso di un antibiotico a largo spettro del tipo gentamicina. La siringa viene posta all'interno di un'estremità di una protesi vascolare della Sorin Biomedica di 10 mm di diametro interno e di approssimativamente 10 cm di lunghezza. La soluzione è iniettata all'interno del lume della protesi che viene massaggiata manualmente al fine di farla venire a contatto completamente con la soluzione di polimero. Ogni eccesso di soluzione viene rimosso attraverso l'estremità rimasta aperta. La protesi viene sottoposta a tre cicli di congelamento per permettere la formazione dell'idrogelo, ciascun ciclo prevede l'abbassamento della temperatura a -19°C , permanenza a questa temperatura per 12 ore per il primo ciclo e di un'ora per i successivi; dopo ogni ciclo si effettua uno scongelamento a temperatura ambiente.



Giuseppe Rocchi

temperatura ambiente. La protesi viene quindi posta in un contenitore chiuso per impedire un'eccessiva disidratazione dell'idrogelo.

ESEMPIO 8

Le protesi vascolari impermeabili al sangue rivestite con polimeri sintetici in accordo con l'esempio 1 vengono testate come segue. Una protesi vascolare di 10 mm di diametro interno e di 10 cm di lunghezza viene attaccata ad un contenitore di sangue alla pressione di 120 mmHg dovuta all'altezza del recipiente. Il sangue stabilizzato viene fatto passare attraverso la protesi. Il sangue raccolto attraverso la protesi viene determinato ed espresso in ml/min-cm^2 . Viene determinata la porosità su 5 prove che risulta uguale a zero. Le protesi vascolari rivestite con polimeri sintetici in accordo con l'esempio 2 vengono testate come precedentemente descritto. In questo caso la porosità media risulta uguale a $0,2 \pm 0,01$. Al fine di confrontare questo risultato con la perdita di sangue di una protesi non trattata, l'esperimento viene ripetuto usando tale protesi. La porosità risulta di 50 ml/min-cm^2 .

Giovanni Hoechi



RIVENDICAZIONI

Con il presente brevetto si intende rivendicare quanto segue:

1) Un processo per la preparazione di una protesi vascolare sintetica impermeabile al sangue rivestita con polimeri sintetici biostabili e/o biodegradabili e biorassorbibili capaci di formare idrogeli, quali alcool polivinilico, polivinilpirrolidone, polimeri dell'acido lattico, acido glicolico, caprolattone e loro copolimeri, statistici e a blocchi, con glicol polietilenico, comprendente:

1) l'approvvigionamento di un substrato protesico sintetico poroso tubolare e flessibile;

l'inserimento sulla superficie esterna e/o interna del substrato, di una soluzione acquosa dei polimeri sintetici descritti sopra, di un plastificante ed eventualmente di un farmaco;

l'eventuale massaggio manuale del substrato per assicurare un mescolamento intimo della soluzione polimerica all'interno della struttura porosa del substrato;

Il ciclo di raffreddamento previsto per formare l'idrogelo;

2) Una soluzione di polimeri sintetici biostabili e/o biodegradabili e biorassorbibili capaci di formare idrogeli, di cui la rivendicazione 1), per formare una protesi vascolare sintetica impermeabile al sangue, comprendente dal 2 al 15% di polimero sintetico, dall'8 al 60% di un plastificante biologicamente compatibile e da un farmaco;

3) La soluzione della rivendicazione 2) dove il plastificante scelto da un gruppo consistente di sorbitolo e glicerina e da loro esteri alchilici.

4) La soluzione della rivendicazione 2) dove il farmaco è scelto tra gli antibiotici ad ampio spettro quali la gentamicina.

5) Il processo della rivendicazione 1) dove il rivestimento della protesi con i polimeri sintetici è fatto solo sulla superficie esterna mediante l'inserimento di un tubo all'interno della protesi tale da impedire la presenza di polimero sulla superficie interna.

6) Il processo della rivendicazione 1) dove il substrato ha una porosità inferiore a circa 3000 ml/min-cm² (l'acqua purificata a 120 mmHg).

7) Il processo della rivendicazione 1) dove la porosità finale delle protesi trattate è praticamente nulla.



Giovanni Locchi

200 000 000

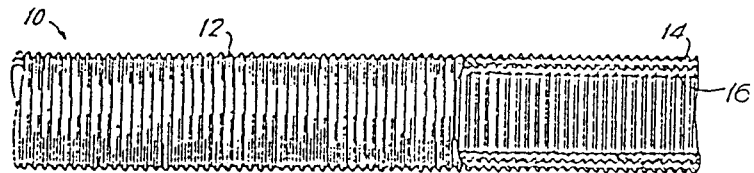


FIG. 1

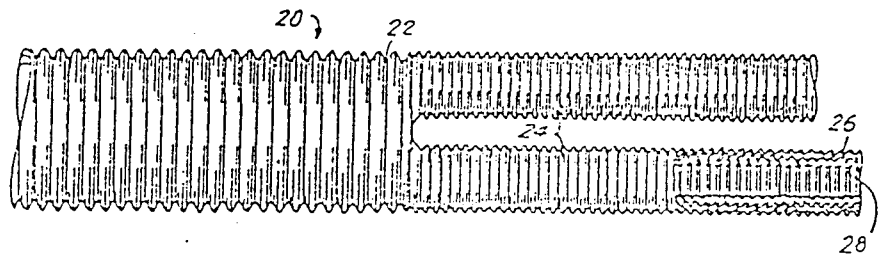


FIG. 2

Giovanni Locchi

