



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102010901877927
Data Deposito	05/10/2010
Data Pubblicazione	05/04/2012

Classifiche IPC

Titolo

DISPOSITIVO MEDICO IMPIANTABILE PER IL RILASCIO CONTROLLATO E SELETTIVO DI
SOSTANZE MULTIPLE.

*"Dispositivo medico impiantabile per il rilascio controllato
e selettivo di sostanze multiple "*

DESCRIZIONE

Settore della Tecnica

5 La presente invenzione si riferisce ad un dispositivo medico impiantabile provvisto di mezzi per la somministrazione di farmaci.

In particolare, la presente invenzione si riferisce ad un mezzo di osteosintesi, ad esempio una placca per
10 osteosintesi, provvisto di mezzi per la somministrazione di farmaci.

Arte Nota

Dispositivi medici impiantabili sono noti e comunemente usati nel trattamento medico-chirurgico di numerose patologie e di
15 numerosi traumi, sia nell'uomo sia in altri mammiferi.

Essi sono utilizzati in molteplici campi medici, fra i quali l'odontoiatria, l'otorinolaringoiatria, l'oftalmologia, la cardiologia e l'ortopedia.

In particolare, mezzi di osteosintesi, come ad esempio le
20 placche per osteosintesi, sono largamente utilizzati sia in campo medico sia in campo veterinario, per il trattamento di fratture, specialmente nel caso di fratture di ossa lunghe, quali il femore o la tibia.

Le placche per osteosintesi sono solitamente collocate
25 longitudinalmente lungo la superficie dell'osso fratturato e presentano fori passanti attraverso i quali delle viti possono essere introdotte attraverso l'osso fratturato per mantenere insieme le diverse porzioni dell'osso e favorire il processo di sintesi.

30 Esempi di placche per osteosintesi sono descritti, a titolo di esempio, in WO 01/91660 e in WO 2004/075766.

Tuttavia, una volta che la placca per osteosintesi è collocata sull'osso fratturato, può essere spesso complicato somministrare al paziente localmente nella regione di detto

osso farmaci o altri agenti terapeutici/profilattici. Talvolta si rende necessario utilizzare un procedimento invasivo, realizzando un'ampia incisione nel paziente in corrispondenza dell'osso fratturato, con il rischio di complicazioni.

I medesimi ostacoli si incontrano, in linea più generale, in caso di necessità di somministrazione di farmaci o altri agenti terapeutici in prossimità di altri dispositivi medici impiantabili.

Esiste pertanto la necessità di poter somministrare farmaci e simili sostanze al paziente senza intervenire in modo invasivo nella regione in cui è impiantato il dispositivo medico.

WO 2007/076490 descrive una placca per osteosintesi configurata per consentire la somministrazione di un farmaco ad un paziente. In particolare, detta placca per osteosintesi comprende, sulla faccia rivolta verso l'osso fratturato, almeno una rientranza, apertura o feritoia che contiene una capsula contenente al suo interno un farmaco o un agente terapeutico o profilattico, detta capsula comprendendo un guscio esterno realizzato in un materiale che può progressivamente sciogliersi nel corpo del paziente, in modo da rilasciare in modo controllato il suo contenuto.

Tale soluzione, anche se consente la somministrazione al paziente di un farmaco senza alcun procedimento invasivo, non è comunque esente da svantaggi e limitazioni.

In particolare una placca siffatta è caratterizzata da una scarsa versatilità, in quanto una volta che la capsula contenente il farmaco è inserita nella placca e la placca è fissata all'osso fratturato, non è possibile effettuare variazioni nel piano di somministrazione farmacologica, né per quanto riguarda il tipo ed il dosaggio di farmaco, né per quanto riguarda la cinetica di somministrazione (che in linea generale è determinata dal tipo di materiale che forma il

guscio esterno della capsula e dal suo spessore).

Inoltre, qualora si intendesse fornire all'utilizzatore finale (cioè al medico chirurgo o al veterinario) la placca per osteosintesi già corredata dalle capsule contenenti
5 farmaci e simili sostanze, occorrerebbe realizzare un numero elevatissimo di placche di tipo diverso, ognuna specifica per dimensioni, per tipo e dosaggio di farmaco o agente terapeutico/profilattico contenuto e per tipo e spessore del materiale che forma il guscio della capsula stessa.

10 Tale necessità comporterebbe un incremento notevole dei costi di produzione di dette placche.

Analoghi inconvenienti si presenterebbero anche nel caso di dispositivi impiantabili di tipo diverso.

Scopo principale della presente invenzione è quello di
15 fornire un dispositivo medico impiantabile che superi gli inconvenienti summenzionati della tecnica nota e, in particolare, che sia caratterizzato da una elevata versatilità.

Questo ed altri scopi sono raggiunti dal dispositivo medico
20 impiantabile come rivendicato nelle unite rivendicazioni.

Descrizione dell'Invenzione

Grazie al fatto che il dispositivo medico impiantabile secondo l'invenzione comprende una matrice formata da una pluralità di capsule diverse, utilizzando un medesimo
25 dispositivo è possibile realizzare un elevato numero di piani di somministrazione farmacologica diversi.

In particolare all'interno della suddetta matrice possono essere comprese:

- capsule di dimensioni diverse;
- 30 - capsule contenenti al loro interno farmaci o agenti terapeutici/profilattici diversi;
- capsule con gusci realizzati in materiali diversi e/o spessori diversi.

Grazie al fatto che, per via delle differenze nella struttura

dei gusci delle diverse capsule, l'apertura di detti ed il rilascio delle sostanze in esse contenute possono essere selettivamente controllati in modo opportuno, è possibile regolare con grande accuratezza il rilascio di farmaci e
5 altre sostanze all'interno dell'organismo del paziente.

Inoltre, il medesimo dispositivo medico impiantabile può essere utilizzato in una vasta gamma di applicazioni diverse per tipo e modalità di sostanze somministrate, a ciascuna di dette applicazione corrispondendo un diverso controllo della
10 "attivazione" delle diverse capsule (intesa come apertura del loro guscio e rilascio del loro contenuto).

Descrizione Sintetica delle Figure

Ulteriori caratteristiche e vantaggi dell'invenzione risulteranno evidenti dalla descrizione che segue di una
15 forma preferita di realizzazione dell'invenzione, data a titolo di esempio non limitativo con riferimento ai disegni allegati, in cui:

- la Figura 1A è una vista in prospettiva di un primo esempio di placca per osteosintesi secondo l'invenzione;
- 20 - la Figura 1B è una vista in prospettiva di un secondo esempio di placca per osteosintesi secondo l'invenzione;
- la Figura 2 è una rappresentazione ingrandita di una capsula della placca per osteosintesi di Figura 1.

Descrizione di una Forma Preferita di Realizzazione

25 Nel seguito sarà descritta una forma di realizzazione preferita dell'invenzione con riferimento ad una placca per osteosintesi.

Tuttavia, è da intendersi che l'invenzione può essere ugualmente incorporata in un qualsiasi dispositivo medico
30 impiantabile, quali ad esempio un chiodo endomidollare, una protesi ortopedica, una ortesi/protesi oftalmologica, una ortesi/protesi otorinolaringoiatrica, uno "stent" e simili.

È inoltre da intendersi che l'invenzione può essere incorporata tanto in dispositivi per uso medico (cioè su

pazienti umani) quanto in dispositivi per uso veterinario (in particolare su mammiferi).

Con riferimento alle Figure 1A,1B sono illustrati due esempi di placca per osteosintesi 10,10' comprendenti ciascuna un
5 corpo 12,12' di forma sottile ed allungata, atto ad essere collocato longitudinalmente lungo un osso lungo fratturato. Detto corpo 12,12' può essere realizzato, ad esempio, in un metallo adeguato per scopi medici (ad esempio titanio), in un opportuno materiale plastico, in materiale riassorbibile o in
10 materiale comunque impiantabile e bio-inerte.

Secondo tecnica nota, sul corpo 12,12' sono realizzati uno o più fori passanti 14,14', opportunamente disposti per il passaggio di viti o perni che assicurano il corretto fissaggio della placca 10,10' all'osso fratturato. Detti fori
15 14,14' possono essere internamente filettati oppure no e possono essere predisposti per accogliere corrispondenti viti direttamente oppure con l'interposizione di un manicotto.

Secondo l'invenzione, la placca 10,10' comprende una matrice formata da una pluralità di capsule 16 contenenti farmaci e
20 simili sostanze, ad esempio agenti terapeutici e/o profilattici; detta matrice occupa almeno una porzione di almeno una faccia del corpo 12,12' della placca 10,10'.

In particolare, nell'esempio della Figura 1A, una sola faccia del corpo 12 della placca 10, ad esempio la faccia rivolta
25 verso l'osso o faccia inferiore 12a del corpo 12, è ricoperta dalla matrice di capsule 16. Nell'esempio di Figura 1B, sia la faccia rivolta verso l'osso o faccia inferiore 12'a del corpo 12' sia la faccia opposta all'osso o faccia superiore 12'b del corpo 12' sono ricoperte con matrici di capsule 16.

30 Negli esempi illustrati, la matrice di capsule 16 ricopre completamente la/e faccia/e del corpo 12,12', ma è evidente che detta matrice potrebbe essere limitata solo ad una porzione di detta/e faccia/e.

Le capsule 16 comprese nella summenzionata matrice e

illustrate in dettaglio in Figura 2 comprendono tutte un guscio esterno 16a ed un nucleo interno 16b, costituito da un farmaco o da un simile agente terapeutico. I gusci esterni 16a di dette capsule sono costituiti in modo da rendere
5 possibile il rilascio della sostanza contenuta al loro interno e costituente il loro nucleo 16b.

Dette capsule 16 possono essere realizzate secondo tecniche note nel settore, quali ad esempio emulsione, evaporazione, microfluidica, eccetera.

10 Analogamente, i farmaci e le altre sostanze che costituiscono i nuclei 16b delle capsule 16 possono essere inglobati o attaccati all'interno dei rispettivi gusci esterni 16a mediante tecniche note, quali dissoluzione in opportuni "oil layers" all'interno delle capsule o incorporazione nel guscio
15 esterno 16a.

Dette capsule possono essere inserite e fissate in apposite rientranze ricavate sulla superficie del corpo 12,12' della placca 10,10' oppure possono essere ancorate alla superficie di detto corpo secondo tecniche note nel settore quali la
20 deposizione per "plasma spraying" o altre tecniche di deposito polimerico.

Per facilitare l'associazione delle capsule 16 alla superficie del corpo 12,12' della placca 10,10', detta superficie può eventualmente presentare un rivestimento, ad
25 esempio di natura plastica o polimerica, particolarmente atto a ospitare dette capsule e favorirne l'ancoraggio.

Sempre secondo l'invenzione, la matrice di capsule 16 comprende due o più capsule o gruppi di capsule comprendenti gusci 16a diversi l'uno dall'altro per il materiale con cui
30 sono realizzati e/o lo spessore di detto materiale e contenenti al loro interno nuclei 16b diversi l'uno dall'altro per la sostanza di cui sono costituiti.

Evidentemente, detta matrice può comprendere un numero qualsivoglia di capsule o gruppi di capsule differenti fra

loro per natura e caratteristiche dei loro gusci e dei loro nuclei, nonché per dimensioni delle capsule stesse.

Dal momento che la cinetica con cui i gusci 16a si disciolgono e liberano il nucleo 16b contenuto al loro interno dipendono dal materiale con cui sono realizzati e dal loro spessore, prevedendo gusci 16a diversi per composizione e struttura, è possibile differenziare il rilascio di farmaci all'interno dell'organismo.

In particolare, come sarà descritto meglio nel seguito, utilizzando appropriati materiali è possibile controllare selettivamente il rilascio delle diverse sostanze contenute nelle diverse capsule 16 e realizzare una pluralità di piani di somministrazione farmacologica diversi.

Ad esempio, è possibile ottenere l'apertura selettiva solo di un certo tipo e di un certo numero di capsule 16, contenenti il farmaco desiderato e nel dosaggio voluto.

Inoltre, è anche possibile controllare in modo accurato la cinetica del rilascio di una o più sostanze all'interno dell'organismo.

Nella forma di realizzazione illustrata, relativa ad una placca per osteosintesi 10,10', i nuclei 16b delle capsule 16 potrebbero ad esempio contenere farmaci, fattori di crescita o biologici, proteine morfogenetiche dell'osso, fattori inibitori di osteoclasti, antinfiammatori steroidei e non, principi attivi antinfiammatori in generale, prodotti contro l'osteoporosi, mezzi per la crescita ossea, prodotti contro l'ossificazione eterotopica e, più in generale, qualsiasi farmaco o agente terapeutico/profilattico la cui somministrazione possa essere ritenuta consigliata durante il processo di osteosintesi. La quantità complessiva di una specifica sostanza nella placca 10,10' dipende dal numero e dalle dimensioni delle capsule 16 riempite con tale sostanza. A tale proposito, le capsule 16 possono avere dimensioni che variano dall'ordine dei nanometri all'ordine dei millimetri e

che possono essere preferibilmente comprese fra 80 nanometri e 500 micrometri.

La quantità di detta sostanza specifica ciascuna rilasciata nell'organismo dipenderà inoltre dalle caratteristiche specifiche dei gusci 16a delle capsule 16 riempite con detta
5 sostanza, con particolare riferimento al materiale ed allo spessore di detti gusci.

Per quanto riguarda i materiali dei gusci 16a, essi possono essere vantaggiosamente realizzati in materiali bio-
10 riassorbibili, in materiali bio-inerti.

I materiali bio-riassorbibili sono materiali che vengono progressivamente assorbiti dall'organismo, causando così lo scioglimento dei gusci stessi ed il rilascio delle sostanze contenute nelle capsule.

15 Nel caso di materiali bio-riassorbibili, la cinetica di rilascio dei farmaci contenuti nelle diverse capsule 16 può essere differenziata utilizzando materiali diversi, con tempistiche di assorbimento diverse, oppure utilizzando gusci con spessore diverso.

20 Nel caso di gusci 16a realizzati in materiali bio-riassorbibili, la cinetica del rilascio - e quindi il piano di somministrazione farmacologica - è stabilita al momento della realizzazione della placca 10,10', mediante la determinazione del tipo di materiali bio-riassorbibili
25 impiegati e dello spessore dei gusci.

A tale proposito, materiali bio-riassorbibili utilizzabili per la realizzazione dei gusci 16a delle capsule 16 sono, ad esempio, il poli(D,L-lactide) (PDLLA), il poli(L-lactide) (PLLA), copolimeri di PDLLA e PLLA, il poliglicolide
30 (PGA) e suoi copolimeri.

Per quanto riguarda lo spessore dei gusci 16a, esso può variare da dimensioni nanometriche a dimensioni micrometriche e può preferibilmente essere compreso fra 10 nanometri e 100 micrometri.

I materiali bio-inerti sono materiali che non subiscono variazioni una volta inseriti nell'organismo umano o animale. Nel caso di gusci 16a realizzati in materiali bio-inerti, la cinetica del rilascio è stabilita da un operatore, che
5 sollecita dall'esterno il materiale bio-inerte per provocarne la rottura. In questo caso, la cinetica di rilascio dei farmaci contenuti nelle diverse capsule 16 può essere differenziata utilizzando materiali diversi, sensibili a sollecitazioni diverse.

10 In particolare, secondo una forma di realizzazione particolarmente vantaggiosa dell'invenzione, la matrice di capsule comprende capsule 16 con gusci 16a realizzati in materiali bio-inerti sensibili a frequenze e/o ampiezze diverse di onde a ultrasuoni; pertanto, inviando ultrasuoni a
15 determinate frequenze e/o a determinate ampiezze, è possibile controllare selettivamente l'apertura dei gusci 16a, ottenendo il rilascio selettivo delle sostanze contenute all'interno di capsule 16 ben determinate.

In alternativa, i gusci 16a potrebbero ad esempio essere
20 realizzati in materiali bio-inerti sensibili a frequenze e/o ampiezze diverse di radiazioni a infrarossi oppure a frequenze e/o ampiezze diverse di onde elettromagnetiche o di campi elettromagnetici.

Materiali bio-inerti utilizzabili per la realizzazione dei
25 gusci 16a delle capsule 16 sono, ad esempio, il polimetilmetacrilato (PMMA), il poli-eter-eter-chetone (PEEK), il polietilene con peso molecolare ultra-elevato (UHMWPE) e il poliuretano.

Anche in questo caso, lo spessore dei gusci 16a può variare
30 da dimensioni nanometriche a dimensioni micrometriche e può influenzare l'apertura dei gusci stessi ed il rilascio delle sostanze contenute al loro interno.

La matrice di capsule 16 applicata al corpo 12 della placca 10 potrebbe comprendere capsule con guscio in materiale bio-

riassorbibile, capsule con guscio in materiale bio-inerte oppure una miscela delle due diverse tipologie di capsule.

In particolare, è possibile prevedere una struttura multi-strato, comprendente uno strato di capsule con gusci in
5 materiale bio-riassorbibile ed uno strato sovrapposto di capsule con gusci in materiale bio-inerte; facendo "esplodere" questo strato soprastante in modo controllato come sopra descritto, è possibile lasciare esposto lo strato sottostante, permettendo lo scioglimento dei gusci in
10 materiale bio-riassorbibile.

È anche possibile controllare la cinetica di rilascio dei farmaci prevedendo capsule 16 o in mix di materiali suddetti. In una forma alternativa di realizzazione dell'invenzione, il rilascio dei farmaci e degli altri agenti
15 terapeutici/profilattici può essere realizzato introducendo nel nucleo 16b delle capsule - unitamente a detti farmaci e agenti - particolari agenti che, se opportunamente stimolati da fonti esterne, rendono i gusci 16a delle capsule stesse porosi, consentendo il rilascio delle sostanze contenute nel
20 nucleo 16b. Detti agenti potrebbero essere, ad esempio, di natura metallica o enzimatica.

È evidente dalla descrizione che precede che l'invenzione consente di raggiungere gli scopi prefissati, in quanto consente di realizzare un dispositivo medico impiantabile
25 comprendente capsule contenenti un gran numero di farmaci e simili sostanze diverse, e quindi applicabile ad un'ampia gamma di applicazioni e piani di somministrazione farmacologica diversi. Dette sostanze possono essere inglobate in capsule di dimensioni diverse e con gusci
30 esterni realizzati con materiali e/o spessori diversi, così da poter essere selettivamente rilasciate nei dosaggi desiderati nell'organismo del paziente. In particolare, nel caso di capsule con gusci realizzati in materiali bio-inerti, il piano di somministrazione farmacologica può essere

controllato dall'esterno mediante opportune sollecitazioni, cosicché può anche essere regolato e variato durante il processo di sintesi in funzione di specifiche esigenze, senza alcun intervento invasivo sul paziente.

- 5 È evidente che l'invenzione non è limitata agli esempi di realizzazione sopra descritti e che numerose modifiche e varianti possono essere applicate, senza per questo uscire dall'ambito di protezione come definito dalle unite rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo medico impiantabile (10;10'), comprendente un corpo (12;12'), ad almeno una porzione di almeno una superficie (12a;12'a,12'b) del quale è applicata una matrice di capsule (16), dette capsule comprendendo un guscio esterno (16a) ed un nucleo interno (16b), in cui detto nucleo interno (16b) contiene un farmaco o una simile sostanza ed in cui detto guscio (16a) è realizzato in un materiale che rende possibile la sua apertura ed il rilascio della sostanza contenuta in detto nucleo (16b), **caratterizzato dal fatto che** detta matrice di capsule (16) comprende due o più capsule o gruppi di capsule che differiscono fra loro:
- per la sostanza contenuta nei loro nuclei (16b); e
 - per il materiale e/o lo spessore dei loro gusci (16a),
- cosicché dette due o più capsule o gruppi di capsule presentano modalità di apertura di detti gusci (16a) e di rilascio delle sostanze contenute in detti nuclei (16b) differenziate.
2. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 1, in cui detta matrice di capsule comprende capsule con gusci (16a) realizzati in materiale bio-riassorbibile.
3. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 2, in cui detta matrice di capsule comprende due o più capsule o gruppi di capsule con gusci (16a) realizzati in materiali bio-riassorbibili diversi.
4. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 2 o 3, in cui detta matrice di capsule comprende due o più capsule o gruppi di capsule con gusci (16a) realizzati in materiale bio-riassorbibile di spessore diverso.
5. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detta matrice di capsule comprende capsule con gusci (16a) realizzati in materiale

bio-inerte.

6. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 5, in cui detta matrice di capsule comprende due o più capsule o gruppi di capsule con gusci (16a) realizzati in materiali bio-inerti diversi.

7. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 6, in cui detti materiali bio-inerti diversi differiscono fra loro per il fatto di essere sensibili a sollecitazioni a onde a ultrasuoni aventi frequenza e/o ampiezza diverse.

8. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 6, detti materiali bio-inerti diversi differiscono fra loro per il fatto di essere sensibili a sollecitazioni a radiazioni a infrarossi aventi frequenza e/o ampiezza diverse.

9. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 6, detti materiali bio-inerti diversi differiscono fra loro per il fatto di essere sensibili a radiazioni o campi elettromagnetici aventi frequenza e/o ampiezza diverse.

10. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo la rivendicazione 1 o 2 o 5, in cui detta matrice di capsule comprende capsule con gusci (16a) realizzati in una miscela di materiale bio-riassorbibile e di materiale bio-inerte.

11. Dispositivo medico impiantabile (10;10') secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto dispositivo è una placca per osteosintesi (10;10').

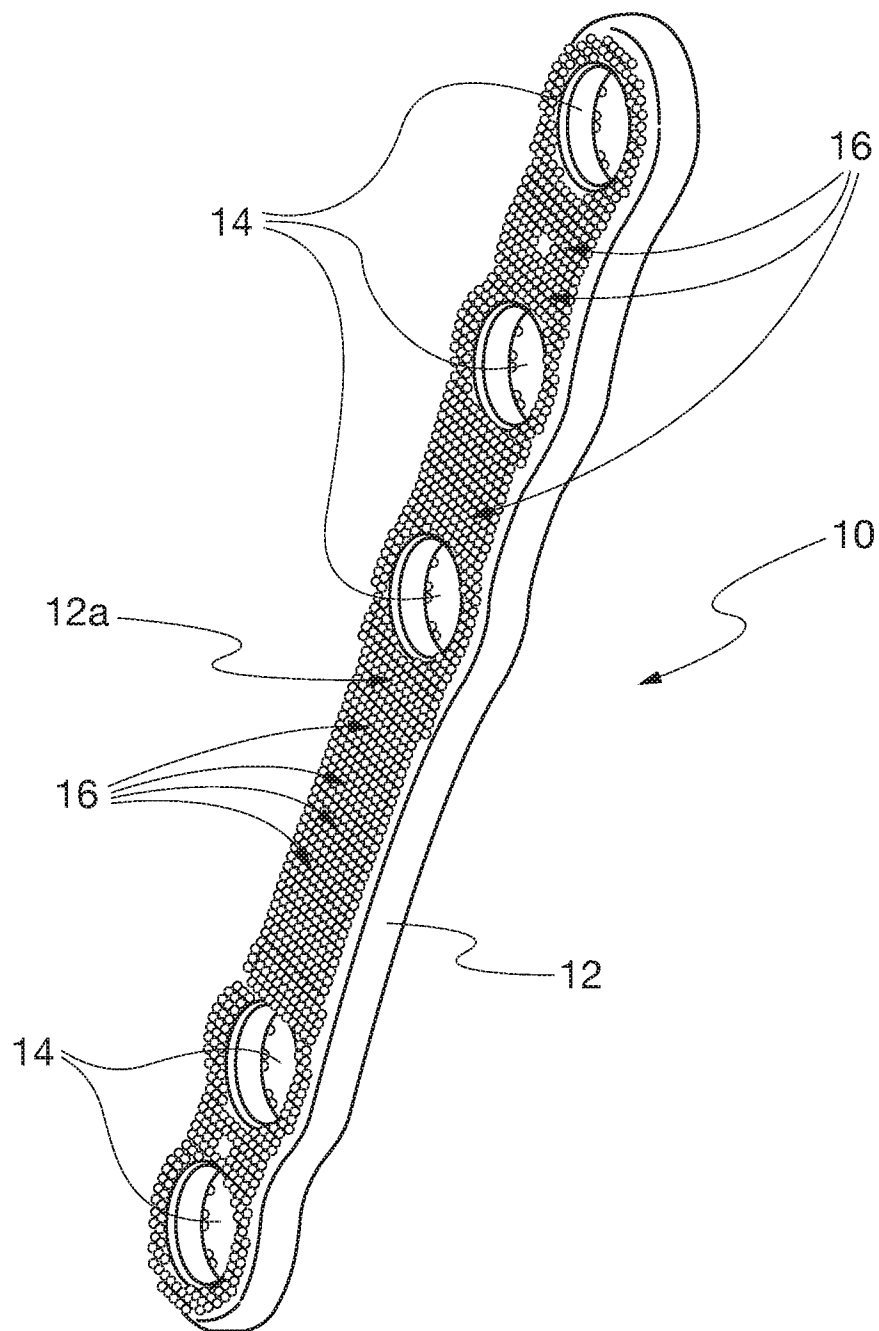


Fig. 1A

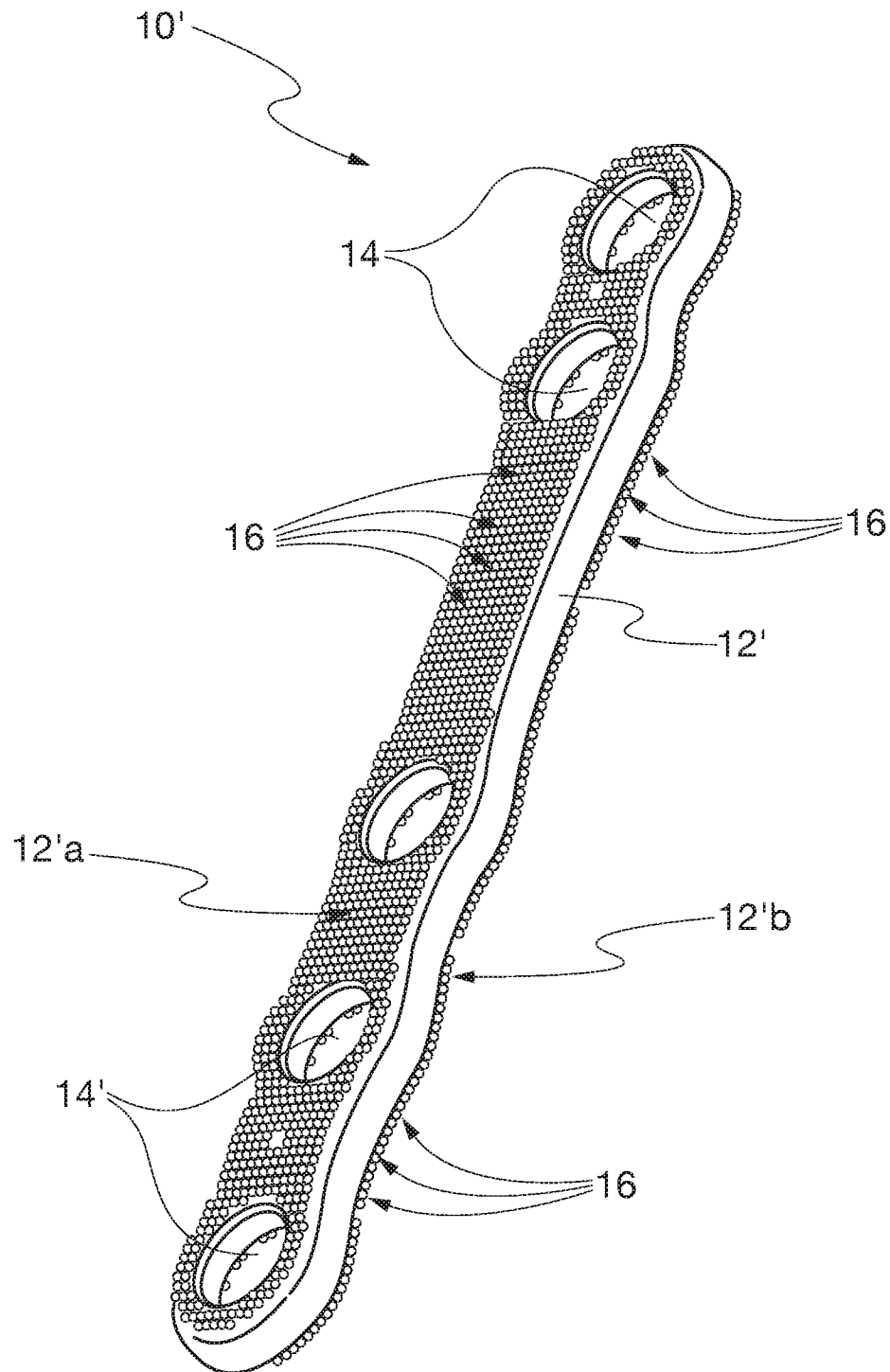


Fig. 1B

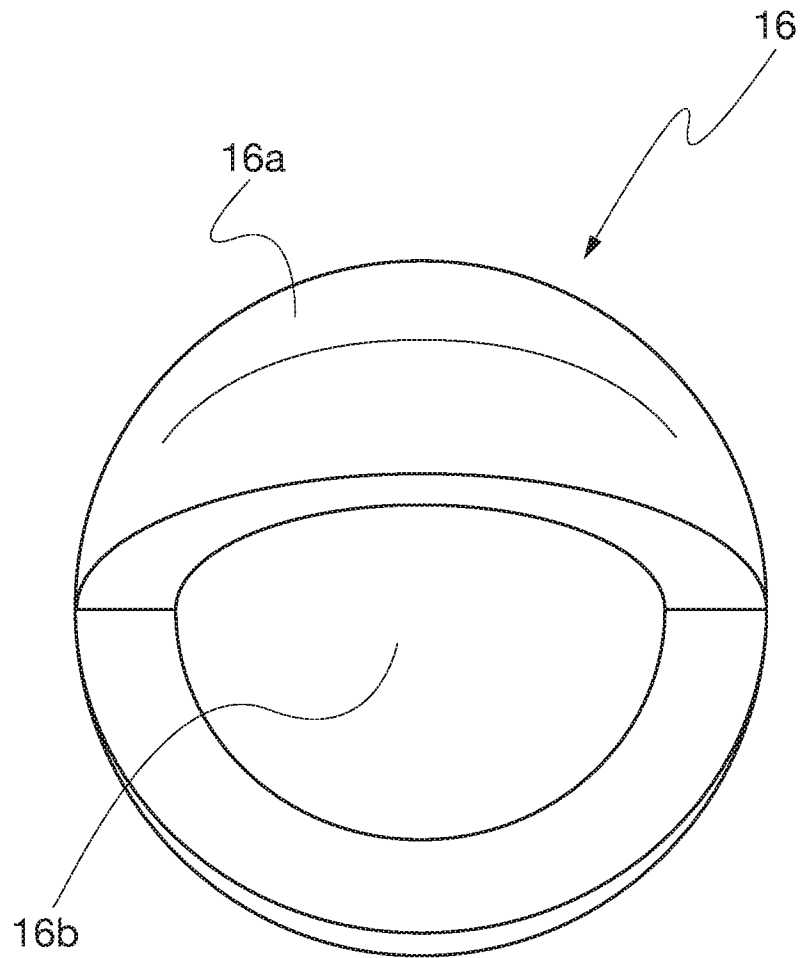


Fig. 3