



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

<b>DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO</b>	<b>102019000002697</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>25/02/2019</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>25/08/2020</b>

Classifiche IPC

Titolo

Materiale e sistema per il trattamento terapeutico di articolazioni

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo "Materiale e sistema per il trattamento terapeutico di articolazioni" a nome di Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento Sant'Anna, Bar Ilan University, Istituto Ortopedico Rizzoli, Regentis Biomaterials Ltd., Image Guided Therapy SA, PlasmaChem GmbH, Vimex Sp. z o. o. e H&D Wireless AB.

### DESCRIZIONE

#### 10 Ambito dell'invenzione

La presente invenzione riguarda il trattamento terapeutico di articolazioni.

In particolare, l'invenzione riguarda un materiale composito e un sistema di trattamento per la rigenerazione del tessuto cartilagineo.

#### Descrizione della tecnica nota

Come noto, l'osteoartrosi rappresenta attualmente la più comune malattia reumatologica: è causa di severe disabilità motorie e dolore, che impediscono lo svolgimento delle regolari attività di vita quotidiana. Questa patologia colpisce maggiormente la popolazione anziana oppure obesa, anche se non sono trascurabili i casi riscontrati negli sportivi di giovane età in seguito a traumi articolari.

L'osteoartrosi è una malattia cronico-degenerativa e si manifesta mediante sintomi difficilmente diagnosticabili nelle fasi iniziali, ma che si intensificano velocemente nel

tempo. Se non trattata nei tempi e nelle modalità opportune, il livello di disabilità può gradualmente aumentare nel tempo. A livello dell'articolazione, a causa di questa patologia si possono verificare sia delle lesioni sulla  
5 superficie cartilaginea, sia all'interfaccia osteo-condrale. L'aggravamento delle condizioni può portare velocemente allo stadio finale, che comporta l'impianto di una protesi di articolazione.

In condizioni fisiologiche, la cartilagine articolare  
10 è responsabile del corretto funzionamento delle articolazioni, distribuendone il carico (funzione di "shock absorber") e garantendone la lubrificazione necessaria ad evitare ulteriori problemi da sfregamento tra tessuti. Alterazioni della cartilagine possono provocare dolori  
15 articolari, dati dall'incapacità dell'articolazione di sostenere il carico in modo adeguato.

In queste prime fasi sintomatiche, si rende necessaria una terapia di preservazione della struttura articolare. La grande maggioranza di questa tipologia di terapie si basano  
20 su viscosupplementi o plasma arricchito in piastrine (PRP), che sono in grado di favorire un'azione lubrificante o un effetto anti-infiammatorio all'articolazione compromessa, garantendo così una migliore condizione del paziente.

Tuttavia, sia i viscosupplementi che il PRP devono essere iniettati periodicamente nell'articolazione, dato che le iniezioni alleviano la condizione del paziente solo nel breve periodo. Gli effetti benefici di questi trattamenti sono inoltre molto limitati e altamente dipendenti dal paziente.

Una volta che la degenerazione del tessuto cartilagineo raggiunge un livello di degenerazione non più trattabile con le terapie sopra citate, l'osteoartrosi viene trattata chirurgicamente. Pratiche di uso comune sono la microfrattura, il trapianto di condrociti autologhi, il trapianto osteocondrale autologo e gli "scaffold" sintetici.

Tuttavia, anche questi sistemi risultano perdere la propria efficacia nel tempo, rendendo spesso necessario un intervento assolutamente molto più invasivo, quale l'impianto di una protesi di ginocchio.

Inoltre, sia le iniezioni che i trapianti sopra citati possono comportare infiammazioni difficili da curare.

Un ulteriore svantaggio di queste terapie riguarda i costi molto elevati che il paziente deve sostenere, specialmente in caso di scarsa efficacia del trattamento, per cui si rende necessaria una frequente reiterazione.

Recentemente, alcuni articoli scientifici hanno preso in considerazione la stimolazione ultrasonica di

nanomateriali piezoelettrici per la rigenerazione di cellule, in particolare cellule neuronali e muscolari.

In US2012121712, ed esempio, si descrive un metodo che prevede l'induzione di una stimolazione non invasiva di  
5 cellule neuronali, sia in vitro che in vivo, mediante l'uso di nanovettori piezoelettrici. Nello specifico, questi sono nanotubi di nitruro di boro (BNNT) in grado di essere internalizzati dalle cellule e di convertire uno specifico stimolo esterno non invasivo (ultrasuoni) in input elettrici  
10 in grado di stimolare le cellule stesse. I nanotrasduttori sono eventualmente rivestiti con polimeri specifici. Tale metodo si propone di ridurre l'alta invasività tipica delle metodologie di stimolazione elettrica di cellule (elettroterapia) che fanno uso di elettrodi da inserire in  
15 prossimità dei tessuti cellulari da stimolare.

Tuttavia, nello stato dell'arte non è presente alcuno studio che prenda in considerazione la stimolazione ultrasonica di nanomateriali piezoelettrici al fine di trattare e rigenerare la cartilagine articolare. Pertanto,  
20 tale principio rigenerativo risulta attualmente inapplicabile, sotto forma di terapia, al campo tecnico della presente invenzione.

Sintesi dell'invenzione

È quindi scopo della presente invenzione fornire un materiale composito per il trattamento terapeutico di articolazioni che permetta di rallentare notevolmente o  
5 addirittura invertire il processo degenerativo ed infiammatorio a carico della cartilagine articolare, rallentando o evitando la necessità di ricorrere a una protesi di articolazione.

È anche scopo della presente invenzione fornire un  
10 siffatto materiale composito che permetta di superare gli inconvenienti, in termini di costi ed efficacia, delle terapie articolari di tecnica nota.

È inoltre scopo della presente invenzione fornire un siffatto materiale composito che sfrutti il principio noto  
15 della stimolazione ultrasonica di nanomateriali piezoelettrici per la rigenerazione di tessuti cartilaginei.

È altresì scopo della presente invenzione fornire un metodo per il trattamento terapeutico di articolazioni che preveda l'utilizzo di tale materiale composito.

20 Questi ed altri scopi sono raggiunti da un materiale composito atto al trattamento terapeutico di articolazioni comprendente:

- una matrice polimerica biodegradabile;
- una pluralità di particelle piezoelettriche atte  
25 a generare cariche elettriche locali in risposta

ad una stimolazione esterna effettuata mediante ultrasuoni, detta pluralità di particelle piezoelettriche essendo dispersa in detta matrice;

5 la cui caratteristica principale è di comprendere inoltre una pluralità di cellule staminali non embrionali disperse in detta matrice polimerica biodegradabile.

Quando il materiale composito è stimolato mediante  
10 ultrasuoni, le particelle piezoelettriche generano cariche elettriche che hanno un effetto condrogenico sulle staminali, andando a rigenerare la cartilagine.

In particolare, le cellule staminali sono scelte tra:

- cellule staminali autologhe;
- 15 - cellule staminali eterologhe;
- una combinazione delle precedenti.

In particolare, le particelle piezoelettriche sono nanoparticelle.

Vantaggiosamente, le nanoparticelle piezoelettriche  
20 possono avere forma di tipo "nanotubes", "nanowires", "nanorods", "nanospheres", "nanobelts", "nanowalls", "nanodisks", "nanoplates", "nanotripods", o altre.

In particolare, le nanoparticelle piezoelettriche sono scelte tra:

- particelle di titanato di bario;
- particelle di ossido di zinco;
- particelle di polimeri piezoelettrici, quali PVDF  
o P(VDF-TrFE);
- 5 - particelle di KNN o NKN;
- particelle di alkaline niobate;
- particelle di PZT;
- particelle di nitruro di boro;
- particelle di PMN-PT;
- 10 - una combinazione delle precedenti.

In particolare, la matrice polimerica biodegradabile ha viscosità compresa tra 10 mPa\*s e 10<sup>5</sup> mPa\*s.

In particolare, le particelle piezoelettriche sono precedentemente soggette a funzionalizzazione chimica di  
15 superficie e/o rivestimento con gruppi chimici che facilitano l'inclusione e la dispersione di tali particelle nella matrice polimerica e/o che migliorano la loro biocompatibilità.

In particolare, detta matrice polimerica biodegradabile  
20 è un idrogel.

L'utilizzo di un materiale composito in forma di gel permette il deposito e il mantenimento di particelle piezoelettriche e cellule staminali all'interno di difetti eventualmente presenti sulla superficie del tessuto

cartilagineo, aumentando notevolmente l'efficacia del trattamento rispetto alla tecnica nota.

Vantaggiosamente, in detta matrice polimerica biodegradabile sono inoltre disperse particelle a base di carbonio atte ad aumentare la resistenza meccanica e a diminuire il coefficiente di attrito di detto materiale composito.

Tali particelle permettono inoltre una più efficiente trasmissione delle cariche elettriche generate dalle particelle piezoelettriche.

In particolare, le particelle a base di carbonio possono essere nanotubi di carbonio, particelle a base di grafene, ossido di grafene, ossido di grafene ridotto o altro. Tali particelle possono, inoltre, essere chimicamente funzionalizzate.

In particolare, in detta matrice polimerica biodegradabile sono inoltre dispersi condrociti.

Alternativamente, possono nella matrice essere disperse altre cellule con azione paracrina rispetto a dette cellule staminali.

In particolare, detta matrice comprende biomolecole atte ad indurre dette cellule staminali ad evolversi in condrociti.

Secondo un altro aspetto dell'invenzione, si rivendica inoltre un sistema per il trattamento terapeutico di articolazioni comprendente:

- un materiale composito comprendente:
  - 5           - una matrice polimerica biodegradabile;
  - una pluralità di particelle piezoelettriche atte a generare cariche elettriche locali in risposta ad una stimolazione esterna effettuata mediante ultrasuoni, detta pluralità di  
10           particelle piezoelettriche essendo disperse in detta matrice;
  - una pluralità di cellule staminali dispersa in detta matrice;
- un dispositivo di rilascio atto a depositare detto  
15           materiale composito in una cavità articolare di un'articolazione in corrispondenza di predeterminate aree della cartilagine;
- un dispositivo stimolatore atto ad emettere  
20           ultrasuoni ad una predeterminata frequenza, una predeterminata intensità e per un predeterminato tempo di applicazione, in modo tale che, quando detto dispositivo è posizionato in prossimità di un'articolazione in cui è stato depositato detto materiale composito, detti ultrasuoni stimolino

detta pluralità di particelle piezoelettriche.

Quando il materiale composito è stimolato mediante ultrasuoni, le particelle piezoelettriche generano cariche elettriche che hanno un effetto condrogenico sulle staminali, andando a rigenerare la cartilagine e avendo un effetto anti-  
5 infiammatorio.

In particolare, il materiale composito viene depositato in corrispondenza di degradazioni e/o degenerazioni e/o difetti della cartilagine.

10 Vantaggiosamente, è inoltre compreso un dispositivo indossabile comprendente detto dispositivo stimolatore, detto dispositivo indossabile essendo configurato per disporre detto dispositivo stimolatore in prossimità di un'articolazione.

15 Vantaggiosamente, è inoltre compresa un'apparecchiatura di monitoraggio atta a monitorare lo stato di rigenerazione del tessuto cartilagineo.

In particolare, l'apparecchiatura di monitoraggio comprende un dispositivo per la scansione ad ultrasuoni.

20 Vantaggiosamente, è inoltre compresa un'unità di controllo atta a:

- raccogliere dati che mettano in relazione valori di parametri caratterizzanti detti ultrasuoni con la velocità la qualità di rigenerazione del

tessuto cartilagineo;

- impostare detti parametri caratterizzanti su intervalli di valori che garantiscano una maggiore velocità e qualità di rigenerazione del tessuto cartilagineo.

5

In particolare, detti parametri caratterizzanti sono scelti tra:

- frequenza di detti ultrasuoni;
- intensità di detti ultrasuoni;
- tempo di applicazione di detti ultrasuoni;
- ciclo di lavoro utile di detti ultrasuoni;
- una combinazione dei precedenti.

10

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, si rivendica inoltre un metodo per il trattamento terapeutico di articolazioni comprendente le fasi di:

15

- predisposizione di un materiale composito comprendente:

- una matrice polimerica biodegradabile;
- una pluralità di particelle piezoelettriche atte a generare cariche elettriche locali in risposta ad una stimolazione esterna effettuata mediante ultrasuoni, detta pluralità di particelle piezoelettriche essendo dispersa in detta matrice;

20

- una pluralità di cellule staminali disperse in detta matrice;
- deposizione di detto materiale composito in una cavità articolare di detta articolazione in corrispondenza di predeterminate aree della cartilagine;
- emissione di ultrasuoni in corrispondenza di detta cavità articolare per stimolare detta pluralità di particelle piezoelettriche.

Vantaggiosamente, è inoltre prevista una fase di applicazione di un dispositivo indossabile in corrispondenza di detta articolazione, detto dispositivo indossabile comprendendo almeno un emettitore di ultrasuoni.

In particolare, è inoltre prevista una fase di monitoraggio di detta articolazione per monitorare lo stato di rigenerazione del tessuto cartilagineo.

In particolare, la fase di monitoraggio è realizzata mediante scansione ad ultrasuoni.

Vantaggiosamente, sono inoltre previste le fasi di:

- individuazione di dati che mettano in relazione valori di parametri caratterizzanti detti ultrasuoni con la velocità e la qualità di rigenerazione del tessuto cartilagineo;
- impostazione di detti parametri caratterizzanti

su intervalli di valori che garantiscano una maggiore velocità e qualità di rigenerazione del tessuto cartilagineo.

In particolare, detti parametri caratterizzanti sono  
5 scelti tra:

- frequenza di detti ultrasuoni;
- intensità di detti ultrasuoni;
- tempo di applicazione di detti ultrasuoni;
- ciclo di lavoro utile di detti ultrasuoni;
- 10 - una combinazione dei precedenti.

Breve descrizione dei disegni

Ulteriori caratteristiche e/o vantaggi della presente invenzione risulteranno più chiari con la descrizione che segue di una sua forma realizzativa, fatta a titolo  
15 esemplificativo e non limitativo, con riferimento ai disegni annessi in cui:

- la figura 1 mostra in forma schematica il materiale composito secondo la presente invenzione;
- 20 - la figura 2 mostra il deposito del materiale composito nell'articolazione mediante il dispositivo di rilascio;
- la figura 3 mostra il dispositivo indossabile disposto sulla gamba di un paziente ed un

dispositivo di stimolazione atto ad emettere ultrasuoni;

- la figura 4 mostra un possibile diagramma di flusso delle operazioni realizzate dal sistema secondo la presente invenzione;
- la figura 5 mostra una variante del diagramma di flusso di figura 4, in cui è prevista inoltre una fase di monitoraggio.

Descrizione di alcune forme realizzative preferite

La figura 1 mostra una forma realizzativa del materiale composito 10, secondo la presente invenzione, comprendente una matrice polimerica biodegradabile 11 in cui sono disperse una pluralità di particelle piezoelettriche 12 ed una pluralità di cellule staminali 13.

In figura 4 è mostrato un possibile diagramma di flusso delle operazioni realizzate dal sistema secondo la presente invenzione.

In particolare, con riferimento anche alle figure 2 e 3, dopo aver predisposto il materiale composito 10 [101], il materiale composito 10 è atto ad essere depositato da un dispositivo di rilascio 20, ad esempio per iniezione, in una cavità articolare in corrispondenza di degradazioni e/o difetti della cartilagine dell'articolazione da trattare [102].

Quando il materiale composito 10 è stimolato mediante ultrasuoni emessi dal dispositivo stimolatore 30 previsto dalla presente invenzione, le particelle piezoelettriche sono stimulate e, conseguentemente, generano cariche elettriche  
5 che hanno un effetto condrogenico sulle cellule staminali, andando a rigenerare la cartilagine [103].

Il sistema può inoltre prevedere un dispositivo indossabile 40 che può contenere al suo interno il dispositivo stimolatore 30, in modo da indirizzare gli ultrasuoni verso  
10 la cavità articolare ed effettuare la stimolazione delle particelle piezoelettriche in maniera automatica ad intervalli predeterminati [103'].

Nella forma realizzativa preferita di figura 1, la matrice polimerica biodegradabile 11 è, in particolare, un  
15 idrogel. Questo permette al materiale 10 di avere sufficiente densità e viscosità per mantenere le particelle piezoelettriche 12 e le cellule staminali 13 a distanza ravvicinata in modo da aumentarne l'interazione. Inoltre, la forma di idrogel permette al materiale composito 10 di essere  
20 iniettato nell'articolazione andando a riempire adeguatamente la cavità articolare ed entrando in contatto con ogni lesione della cartilagine, rimanendo poi in posizione in maniera stabile.

In figura 5 è mostrata una variante del diagramma di flusso di figura 4, in cui è prevista inoltre una fase di monitoraggio dello stato di rigenerazione del tessuto cartilagineo, operata da un'unità di controllo. Sulla base di tale monitoraggio, l'unità di controllo può successivamente modificare i parametri caratterizzanti degli ultrasuoni in modo da garantire una maggiore velocità e qualità di rigenerazione del tessuto cartilagineo.

La descrizione di cui sopra di alcune forme realizzative specifiche è in grado di mostrare l'invenzione dal punto di vista concettuale in modo che altri, utilizzando la tecnica nota, potranno modificare e/o adattare in varie applicazioni tale forma realizzativa specifica senza ulteriori ricerche e senza allontanarsi dal concetto inventivo, e, quindi, si intende che tali adattamenti e modifiche saranno considerabili come equivalenti della forma realizzativa specifica. I mezzi e i materiali per realizzare le varie funzioni descritte potranno essere di varia natura senza per questo uscire dall'ambito dell'invenzione. Si intende che le espressioni o la terminologia utilizzate hanno scopo puramente descrittivo e per questo non limitativo.

Per eventuali sperimentazioni in vitro condotte ai fini della presente invenzione sono state usate cellule staminali non embrionali acquistate dalla seguente fonte: ATCC®

*(Manassas, VA, USA), catalog nr. PCS-500-011. Organism: Homo sapiens, human. Tissue: adipose. Morphology: spindle-shaped, fibroblast-like. Growth properties: adherent. Biosafety Level: 1. Product format: frozen, 1 mL.*

5

RIVENDICAZIONI

1. Un materiale composito (10) atto al trattamento terapeutico di articolazioni, detto materiale composito (10) comprendendo:
- 5           - una matrice polimerica biodegradabile (11);
- una pluralità di particelle piezoelettriche (12) atte a generare cariche elettriche locali in risposta ad una stimolazione esterna effettuata mediante ultrasuoni, detta pluralità di particelle
- 10           piezoelettriche (12) essendo dispersa in detta matrice polimerica biodegradabile;
- detto materiale composito (10) essendo **caratterizzato dal fatto** di comprendere inoltre una pluralità di cellule staminali non embrionali (13) disperse in detta matrice
- 15           polimerica biodegradabile (11).
2. Il materiale composito (10), secondo la rivendicazione 1, in cui detta matrice polimerica biodegradabile è un idrogel.
3. Il materiale composito (10), secondo la rivendicazione 1,
- 20           in cui in detta matrice polimerica biodegradabile (11) sono inoltre disperse particelle a base di carbonio atte ad aumentare la resistenza meccanica e a diminuire il coefficiente di attrito di detto materiale composito (10).
4. Il materiale composito (10), secondo la rivendicazione 1,

in cui in detta matrice polimerica biodegradabile sono inoltre dispersi condrociti.

5. Il materiale composito (10), secondo la rivendicazione 1, in cui detta matrice polimerica biodegradabile comprende biomolecole atte ad indurre dette cellule staminali (13) ad evolversi in condrociti.
6. Un sistema per il trattamento terapeutico di articolazioni comprendente:
- un materiale composito (10) comprendente:
    - 10       - una matrice polimerica biodegradabile (11);
    - una pluralità di particelle piezoelettriche (12) atte a generare cariche elettriche locali in risposta ad una stimolazione esterna effettuata mediante ultrasuoni, detta pluralità di particelle piezoelettriche (12) essendo disperse in detta  
15       matrice polimerica biodegradabile;
    - una pluralità di cellule staminali (13) dispersa in detta matrice polimerica biodegradabile;
    - 20       - un dispositivo di rilascio (20) atto a depositare detto materiale composito (10) in una cavità articolare di un'articolazione in corrispondenza di predeterminate aree della cartilagine;
    - un dispositivo stimolatore (30) atto ad emettere

ultrasuoni ad una predeterminata frequenza, una predeterminata intensità e per un predeterminato tempo di applicazione, in modo tale che, quando detto dispositivo è posizionato in prossimità di un'articolazione in cui è stato depositato detto materiale composito (10), detti ultrasuoni stimolino detta pluralità di particelle piezoelettriche (12).

7. Il sistema per il trattamento terapeutico di articolazioni, secondo la rivendicazione 6, in cui è inoltre compreso un dispositivo indossabile (40) comprendente detto dispositivo stimolatore (30), detto dispositivo indossabile (40) essendo configurato per disporre detto dispositivo stimolatore (30) in prossimità di un'articolazione.

8. Il sistema per il trattamento terapeutico di articolazioni, secondo la rivendicazione 6, in cui è inoltre compresa un'apparecchiatura di monitoraggio atta a monitorare lo stato di rigenerazione del tessuto cartilagineo.

9. Il sistema per il trattamento terapeutico di articolazioni, secondo la rivendicazione 8, in cui è inoltre compresa un'unità di controllo atta a:

- raccogliere dati che mettano in relazione valori di parametri caratterizzanti detti ultrasuoni con la velocità la qualità di rigenerazione del tessuto

cartilagineo;

- impostare detti parametri caratterizzanti su intervalli di valori che garantiscano una maggiore velocità e qualità di rigenerazione del tessuto cartilagineo.

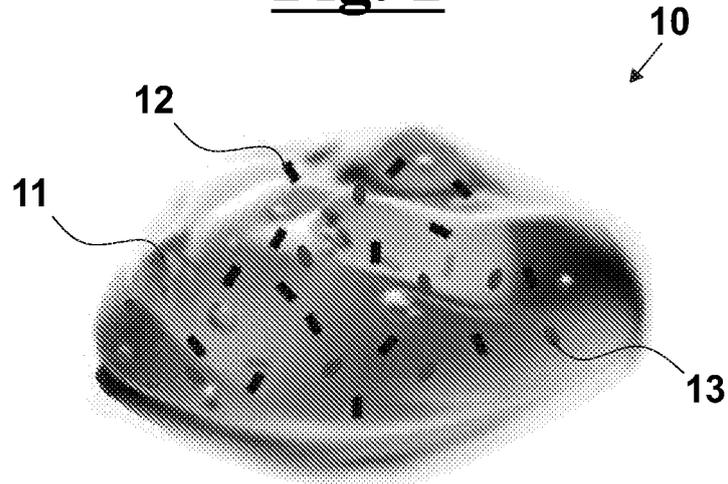
5

10. Il sistema per il trattamento terapeutico di articolazioni, secondo la rivendicazione 8, in cui detti parametri caratterizzanti sono scelti tra:

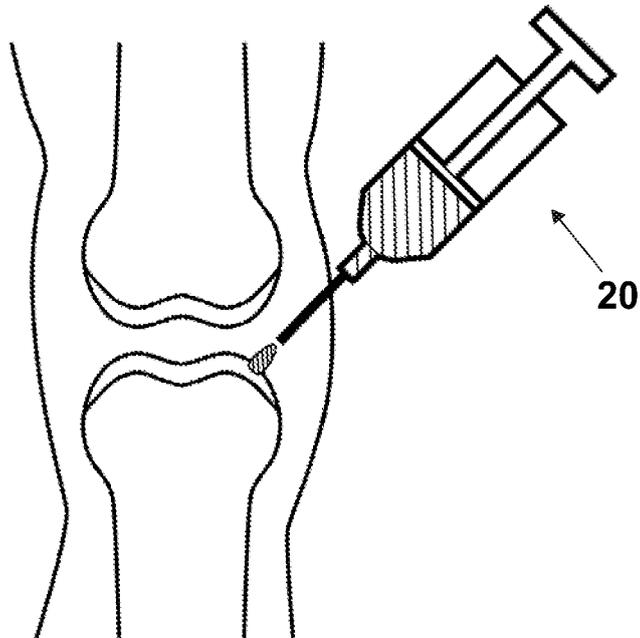
- frequenza di detti ultrasuoni;
  - intensità di detti ultrasuoni;
  - tempo di applicazione di detti ultrasuoni;
  - ciclo di lavoro utile di detti ultrasuoni;
- una combinazione dei precedenti.

10

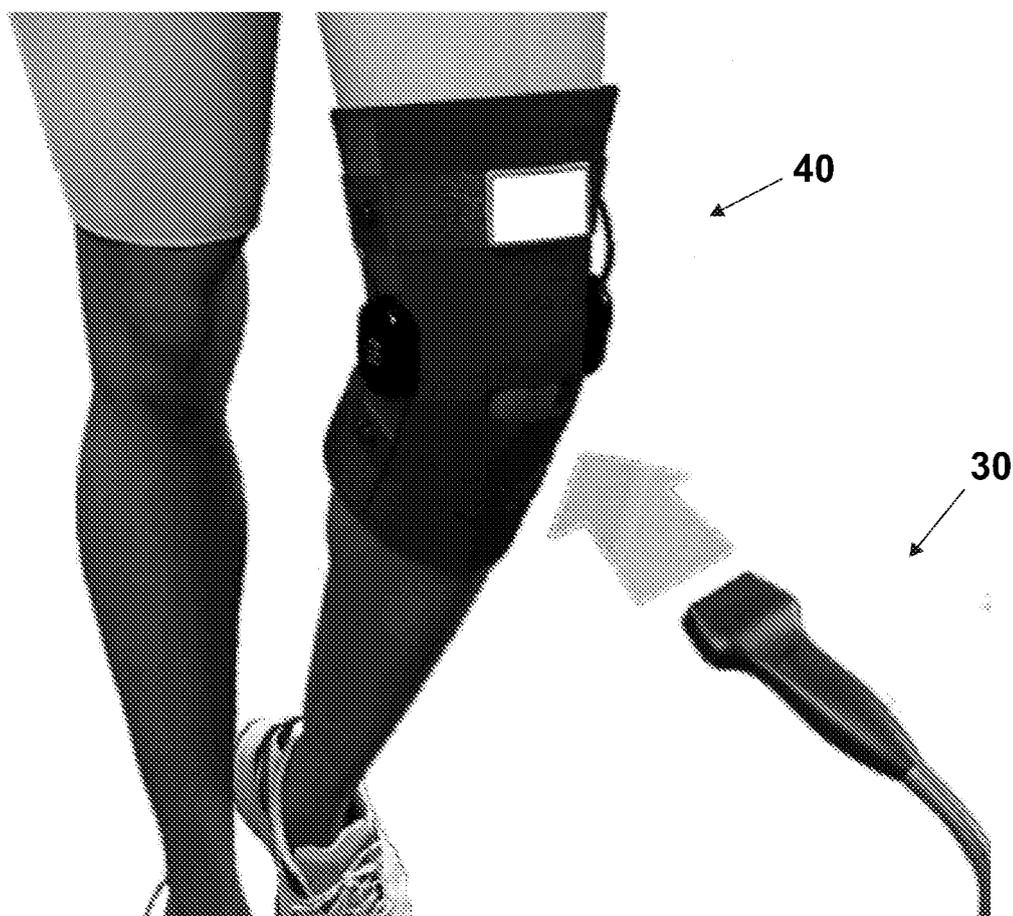
**Fig. 1**



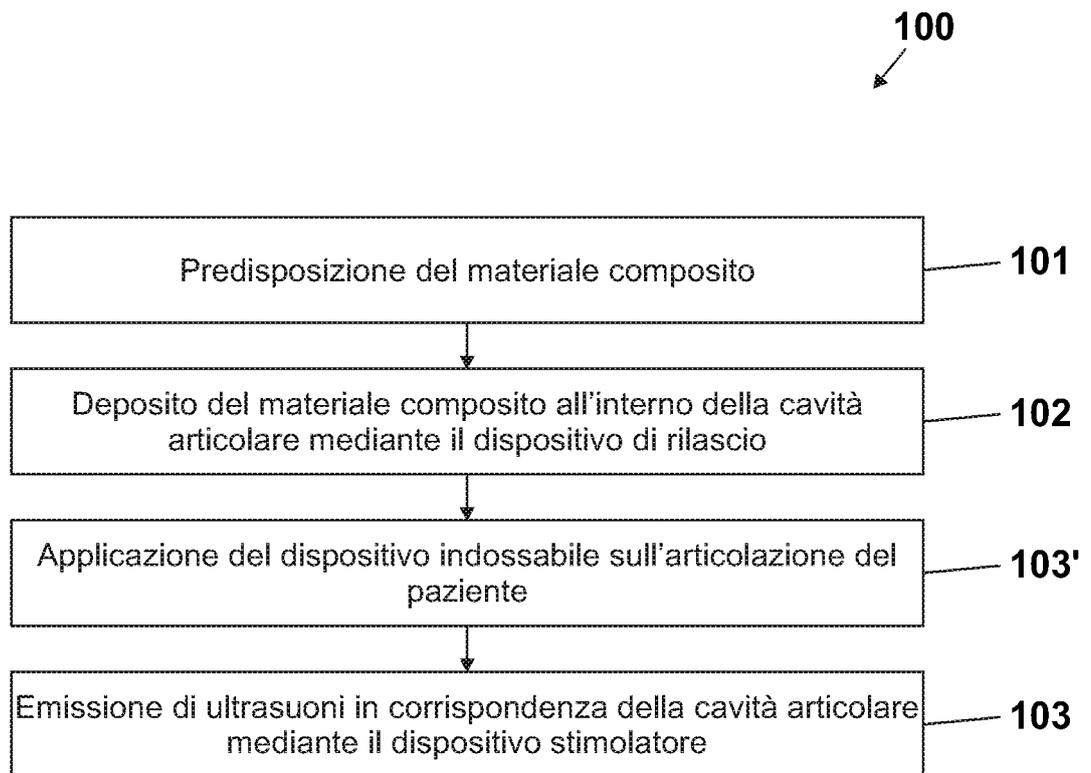
**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**

