



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

<b>DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO</b>	<b>102011902008912</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>27/12/2011</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>27/06/2013</b>

Classifiche IPC

Titolo

**DISPOSITIVO PER RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACO.**

## **DISPOSITIVO PER RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACO**

### **Campo dell'invenzione**

La presente invenzione si riferisce ad un dispositivo per il rilascio controllato e  
5 selettivo di uno o più farmaci, in particolare un dispositivo medico impiantabile  
idoneo ad essere impiantato in un essere umano o animale.

### **Background dell'invenzione**

Esistono in commercio dispositivi per il rilascio graduale di farmaco, in  
particolare dispositivi impiantabili.

10

E' noto come le procedure chirurgiche che prevedono l'asportazione o la  
sostituzione parziale, o totale, di tessuti e/o parti del corpo comportano spesso  
reazioni infiammatorie soprattutto in corrispondenza di zone di sutura.

Nei casi in cui si rende necessario procedere alla sostituzione di tessuti durante  
15 una operazione chirurgica, è previsto prelevare tessuto dal corpo dello stesso  
destinatario (trapianto autologo), da un secondo donatore (trapianto allogenico),  
oppure, in alcuni casi, da un donatore di un'altra specie (xenotrapianto).

Tutte queste procedure soffrono di una reazione al trauma causato  
dall'intervento con formazione di tessuto cicatriziale o seguente reazione  
20 fibrotica.

E' inoltre frequente in chirurgia intervenire per impiantare protesi, ovvero  
dispositivi medici artificiali o sintetici. Anche in quest'ultimo caso è frequente il  
verificarsi di fenomeni infettivi e/o infiammatori nel corpo ricevente, dovuti  
all'inserimento di un corpo estraneo, con conseguente aumento del tessuto  
25 connettivo o di fibrosi.

In particolare, negli interventi cardiovascolari, l'inserimento di dispositivi sintetici  
aumenta il rischio di trombosi, in quanto la generazione di tessuti di reazione al  
trauma provocano restrizioni nel flusso sanguigno o occlusione cardiovascolare.

30

Le malattie cardiovascolari interessano un ampio segmento della popolazione umana, e sono una causa di significativa morbidità, costi e mortalità nella società.

5 Circa 60 milioni di adulti negli Stati Uniti hanno una malattia cardiovascolare, che è la principale causa di morte. Ci sono un milione di infarto miocardico acuto o di attacchi di cuore all'anno con 200.000 morti all'anno.

La "Claudicatio intermittens" causa significativa morbidità e ogni anno 150.000 amputazioni degli arti inferiori sono necessari per malattia ischemica con una significativa mortalità perioperatoria.

10 Anche le malattie vascolari cerebrali, ictus ed emorragie sono causa di significativa morbidità, costi e mortalità. Ci sono un milione di pazienti in dialisi, e ogni anno sono necessari 200.000 operazioni di fistola artero-venosa.

15 Malattie vascolari coronariche e periferiche sono caratterizzate da ostruzioni nei vasi sanguigni che consentono il fluire del sangue e la nutrizione di organi.

I vasi sanguigni nativi utilizzato come innesti soffrono di una maggiore formazione del tessuto connettivo e aterosclerosi accelerata.

Tali fenomeni provocano un progressivo restringimento del lume del vaso.

20 Altri gruppi di malattie significative sono aneurismi, ad esempio dilatazione dei vasi locale, pseudoaneurisma, e dissezione della parete vasale.

25 Ci sono strategie farmacologiche, chirurgiche e percutanee per il trattamento di queste malattie. Nel trattamento farmacologico della cardiopatia ischemica l'obiettivo è quello di rendere il sangue meno coagulabile, inibire l'accumulo di colesterolo alla parete del vaso per aumentare il flusso sanguigno da dilatazione dei vasi o per ridurre il consumo di ossigeno.

30 In alternativa un vaso sanguigno può essere trattato con l'angioplastica transluminale percutanea (angioplastica), angioplastica laser, aterectomia, roto-ablazione, chirurgia invasiva, trombolisi o una combinazione di questi trattamenti.

L'intervento di angioplastica soffre di due grandi problemi: brusca chiusura e restenosi. La chiusura brusca si riferisce ad una occlusione di un vaso subito dopo o entro poche ore prima della procedura di dilatazione.

La restenosi si riferisce ad un nuovo restringimento di un'arteria successivo ad un intervento di angioplastica. Essa si verifica nel 20-40% dei pazienti entro i primi mesi dopo un intervento andato a buon fine ed è probabilmente dovuto a lesioni dei vasi sanguigni durante il gonfiaggio del palloncino. Quando poi il  
5 vaso sanguigno guarisce, le cellule muscolari lisce proliferano più velocemente rispetto alle cellule endoteliali, provocando un restringimento del lume del vaso sanguigno (Ip et al J Am College of Cardioi 1990; 15: 1667-1687, Faxonj et al J. Am. di Cardiologia: 1987; 60: 5B-9B).

10 La percentuale di pazienti che sviluppano il fenomeno della restenosi precoce dopo angioplastica (ovvero il restringimento dell'arteria successivo ad una procedura di angioplastica) può essere ridotta con l'impianto di dispositivi cosiddetti "stent".

In questa tipologia di intervento è previsto l'inserimento di un impianto  
15 intraluminale, quale ad esempio un supporto regolabile, ad esempio stent strutturali, innesti tubolari o una combinazione di essi dopo aver fatto l'angioplastica.

Tuttavia, gli stent in realtà possono favorire il restringimento del lume a causa di iperplasia intimale, ovvero la crescita di tessuto di nuova formazione all'interno  
20 dello stent stesso.

Pertanto, la percentuale di insuccesso del suddetto intervento chirurgico, dovuto alla presenza del fenomeno della restenosi resta troppo elevata. Il tasso globale di restenosi dello stent è inaccettabilmente alto (Kuntz et al .. Circ 2000; 101: 2130-2133).

25 Questi dispositivi possono causare fenomeni di trombosi quando non sono coperti da cellule endoteliali e provocare complicanze di sanguinamento post-operatorio.

A causa del rischio di trombosi, viene somministrata al paziente operato una terapia anticoagulante fino alla formazione e lo sviluppo delle cellule endoteliali  
30 nella superficie dello stent.

La superficie endoteliale non si sviluppa su innesti tubolari negli esseri umani. Sia gli stent che gli innesti tubolari endovascolari possono anche essere

utilizzati per escludere una dilatazione vascolare locale o dissezione. Il trattamento chirurgico per la malattia cardiovascolare è di bypassare, sostituire o ricostruire un vaso malato con un trapianto vascolare nativo o sintetico.

Inoltre, in tutto il mondo vengono eseguite 1 600 000 procedure di applicazione di stent all'anno, con in media 1,7 stent per paziente.

Gli stent sono dispositivi relativamente semplici costituiti da strutture a rete fine e sono ben noti nell'arte.

Un impianto stent per l'ostruzione di un vaso è di solito in combinazione con l'apertura dell'arteria di dilatazione, ablazione, aterectomia o trattamenti laser. Questi interventi possono causare traumi e lesioni dei tessuti alla parete del vaso, con interruzione del affinamento delle cellule endoteliali.

Generalmente, gli stent sono composti da una rete di materiale, di solito in acciaio inossidabile, che viene trasportato in corrispondenza della zona malata per via percutanea tramite un catetere.

Esistono in commercio varie tipologie di stent, ad esempio, auto-schierabili / pressione espandibile, tubolare / conica / biforcata, permanente / temporanea, non degradabile / biodegradabili, metallo / materiale polimerico, con o senza composto farmaceutico.

Essi vengono impiantati in un vaso sanguigno in diverse sedi anatomiche, come cerebrali, coronariche, renali, altre arterie periferiche e le vene e aorta.

Un dispositivo stent può essere utilizzato in differenti zone del corpo, come albero biliare, l'esofago, intestino, tracheo-bronchiale e del tratto genito-urinario. Il suddetto dispositivo può essere utilizzato ad esempio per il trattamento di aneurismi o stenosi.

Gli stent hanno tipicamente una costruzione aperta in rete, o altrimenti si formano con aperture multiple per facilitare ingrandimenti e riduzioni radiali, nonché per consentire crescita dei tessuti della struttura periferica.

E' noto utilizzare un palloncino con idrogel per la consegna del DNA nudo codificante per VEGF (Riessen, Human Gene Therapy 1993,4: 749-758). Nel brevetto US 5, 830, 879 (van Belle J. Am. Coll. di Cardiol. 1997, 29: 1371-9) viene descritto anche VEGF plasmide attaccato al palloncino con

dispiegamento simultaneo di stent endovascolari per indurre la guarigione del vaso e ridurre la restenosi.

Inoltre, in letteratura è stato anche descritto un palloncino con idrogel e gene per la consegna di farmaco (5, 674, 192, Sahatjian et al.).

5 Inoltre, sono stati usati cateteri per fornire peptidi angiogenici, liposomi e virus con il gene che codifica per la parete vascolare (WO 95/25807, US 5, 833, 651 come sopra).

Sono stati utilizzati cateteri anche per fornire proteine VEGF al fine di fornire una endotelizzazione più veloce degli stent (Van Belle, Circ. 1997: 438-448 95).

10 Inoltre, sono stati descritti stent per la consegna di geni (US 5, 843, 089, Klugherz BD et al; Nat biotecnologia 2000, 18: 1181-84) e stent per la consegna di un gene virale (Rajasubramanian, ASAIO 7 1994, 40: M584-89, US 5, 833, 651).

15 La semina delle cellule endoteliali sullo stent è stata utilizzata come metodo per fornire proteina ricombinante alla parete vascolare, al fine di superare la trombosi, ma come detto sopra, questa tecnologia è complessa e quindi costosa.

20 Innesti stent, noti anche come stent coperti, sono ben noti nell'arte. Tale stent sono una combinazione di due parti, cioè una porzione dello stent e una parte innesto.

In un innesto stent, un innesto compatibile è accoppiato ad uno stent radiale espandibile. Innesti stent sono considerati utilizzabili, formando una barriera completa tra lo stent e il flusso di sangue attraverso il vaso.

25 L'innesto può servire come un rivestimento biologicamente compatibile interno, impedendo il flusso turbolento del sangue sui membri cavi o altri materiali strutturali, di cui è formato lo stent, impedendo reazioni immunologiche al metallo o agli altri materiali di cui è fatto lo stent , e formando una barriera per separare segmenti malati o danneggiati dei vasi sanguigni dal flusso del sangue. Negli esseri umani, il problema principale con gli innesti stent è la  
30 formazione di ispessimento neointima e la mancanza di endotelializzazione completa porta alla occlusione, come discusso in precedenza in relazione ai trapianti.

Un innesto di tipo stent può essere utilizzato in aorta, cerebrali, coronariche, renali, ed altre arterie, vene ed aorte periferiche.

5 Studi sperimentali hanno dimostrato che le lesioni vascolari, che si formano quando un dispositivo endovascolare viene impiantato, inducono l'infiammazione, espressione locale e il rilascio di mitogeni e fattori chemiotattici, che indicano la formazione di una lesione neointimale. Gli innesti del tipo stent possono essere utilizzati anche in altre parti del corpo, come l'albero biliare, l'esofago, l'intestino, l'albero tracheobronchiale ed il tratto  
10 genito-urinario.

Pertanto, al momento, c'è un grande bisogno e interesse per inibire l'iperplasia intimale nel sito di trauma dei tessuti, nella zona di impianto del dispositivo, nel sito di connessione vascolare o in un innesto nativo. Inoltre, al momento, c'è un  
15 grande bisogno e interesse per favorire la endotelializzazione e la guarigione dell'innesto nella pratica clinica.

Tuttavia, finora, in pratica, non è stato ancora sviluppato nessun metodo veramente funzionante.

20 Ogni anno, vengono eseguite circa 100000 operazioni di sostituzione della valvola cardiaca.

Esistono anche numerose tipologie di bioprotesi, ad esempio per quanto concerne le protesi delle valvole cardiache sono ben noti nell'arte. Ci sono quattro tipi di innesti: innesti sintetici, xenotrapianti, trapianti e autoinnesti.

25 Gli Xenotrapianti sono solitamente di origine suina, ad esempio Carpentier-Edwards, Ionescu-Shiley, Hancock, Pericarbon o valvole stentless.

La degenerazione biologica è una delle principali preoccupazioni nelle bioprotesi. valvolari.

La degenerazione è caratterizzata dalla rottura della barriera delle cellule  
30 endoteliali e la mancanza di endotelializzazione, dall' aumento della permeabilità che porta alla diffusione facilitata di proteine plasmatiche circolanti

nel tessuto che ospita la valvola, e una maggiore attività dei processi di infiltrazione, ad esempio la calcificazione e l'accumulo dei lipidi, e la biodegradazione del quadro collagene.

5 Alcuni studi hanno rilevato come anche a seguito della rilevazione di una moderata infiltrazione di cellule infiammatorie (Isomura J. Cardiovasc Surg 1986, 27:307-15), dopo un anno dall'intervento non è stata rilevata alcuna crescita, o comunque molto scarsa, di endotelio sulla superficie della valvola bioprotesi (Ishihara, Am J. carta 1981: 48, 443-454).

10 Tutti questi metodi endovascolari e chirurgici sono complicati da problemi e traumi all'endotelio dei vasi sanguigni, dalla formazione di eccessivo tessuto connettivo e reazione infiammatoria con i seguenti problemi con occlusione a causa di trombosi o restenosi.

Nella chirurgia coronarica il vaso ostruito viene bypassato con un trapianto  
15 autologo vascolare.

L'operazione si chiama CABG, il che significa bypass coronarico. Nella chirurgia delle arterie periferiche un innesto nativo o sintetico è di solito impiantato per aggirare un ostacolo, ad esempio, dall'inguine alla coscia.

In alcuni casi un segmento arterioso può in alternativa essere sostituito con un  
20 innesto di origine sintetica o vascolare. In chirurgia vi è anche la necessità di creare un accesso per pulire il sangue con la macchina di dialisi. Di solito viene costruita una connessione chiamata fistola è tra l'arteria e la vena degli arti superiori per creare il flusso sanguigno necessario per la dialisi.

25 I dispositivi endovascolari e chirurgici impiantabili comportano problemi quali la mancanza di superfici endoteliali in superficie sintetica e / o formazione di eccessivo tessuto connettivo e / o reazioni infiammatorie o ad altri.

Sono state suggerite diverse strategie per migliorare la pervietà dopo interventi vascolari e l'impianto di protesi vascolari sintetiche.

30

Come suddetto, ogni anno in tutto il mondo vengono eseguite circa 1 600 000 interventi di angioplastica e lo stent si inserisce in una vasta maggioranza di queste procedure (8 ° incontro internazionale di so mministrazione di farmaci

cardiovascolari e corso sulle radiazioni e le strategie molecolari, Ginevra, Svizzera, Feb 1, 2002).

Nel caso di interventi di angioplastica, come già anticipato, l'applicazione di un impianto del tipo stent comporta un elevato rischio di formazione del processo  
5 di restenosi.

A seguito del trauma, infatti, si sviluppa una formazione eccessiva di tessuto connettivo che conduce a un restringimento del lume del vaso nel 20-30 per cento dei casi, a distanza di sei mesi dall'impianto (Bittl JA: Advances in angioplastica coronarica N. Engl J Med 1996; 335: 1290-1302, Narins CR,  
10 Holmes DR, Topol EJ; Circulation 1998; 97: 1298-1305).

Il problema della reazione infiammatoria locale causata da ristenosi e / o infezione è stata ben descritta e nello stato dell'arte sono presenti diversi approcci, sia nella letteratura scientifica che nella divulgazione brevettuale.

Attualmente non esiste una strategia sul mercato per ridurre la restenosi dopo  
15 angioplastica semplice, priva di inserimento di un dispositivo.

Negli interventi che prevedono l'impianto di uno stent, è previsto l'impianto di strutture stent rivestite di sostanze farmaceutiche per ridurre il rischio di restenosi.

In quest'ultimo caso non sono però valutabili gli effetti a lungo termine, pertanto  
20 non esiste un metodo verificato che riduce in modo provato la probabilità di restenosi successiva all'impianto di stent o di innestoi stent.

La strategia principalmente utilizzata è l'utilizzo di varie sostanze farmaceutiche con stent per ridurre l'iperplasia dopo il trauma al tessuto, come la rapamicina,  
25 sirolimus, paclitaxel, tacrolimus, desametasone, cytochalasine actinomicina D e C.

Allo stesso tempo sappiamo che questi dispositivi non sono in grado di garantire loro il rilascio del farmaco nel tempo.

Negli interventi di innesto vaso nativo il problema principale è stato iperplasia  
30 intimale.

Lo stesso problema di iperplasia esiste quando si collega la vena nativa con una protesi sintetica vascolare.

Più di 350.000 innesti vascolari sintetici vengono impiantati ogni anno e sono stati sviluppati numerosi biomateriali sintetici come sostituti vascolari. Gli innesti di materiale estraneo sono gli obiettivi per reazione da corpo estraneo e per trombogenicità inclini a coagulare in un grado superiore a quello materiale autologo.

Per superare il fenomeno della trombogenicità, gli studi sono stati focalizzati sull'obiettivo di migliorare la superficie del polimero.

Gli studi hanno dimostrato che i materiali selezionati, per esempio Dacron ePTFE (politetrafluoroetilene espanso), possono essere incorporati con successo in entrambe le arterie di grandi e medie dimensioni (Zdrahala, J. Appl Biomater 1996; 10:.. 309-29).

Tuttavia, il successo è limitato per i vasi sostitutivi inferiori a 6 mm di diametro, a causa del fenomeno dell'iperplasia.

La propensione a sviluppare la crescita eccessiva del tessuto connettivo nella zona in cui sia due vasi nativi o un vaso sintetico ed un vaso autologo sono collegati è causa di trombosi (cioè propensione a sviluppare coaguli) (Nojiri, Artif . Organi 1995 Jan; 19 (1): 32-8). Gli innesti di vasi autologhi soffrono di sviluppo di stenosi, quando impiantati in posizione arteriosa.

La terapia genica è stata usata in arte prima di ridurre lo sviluppo di restenosi, come descritto nei brevetti e nella letteratura scientifica. Strutture impregnate di geni sono state descritte ed utilizzate come dispositivi intorno anastomosi vascolari per inibire l'iperplasia (WO 98/20027, WO 99/55315).

Inoltre, gli studi hanno dimostrato che i rischi di trombogenicità causati dall'impianto sono stati ridotti modificando i materiali o tramite aggiunta di composti chimici all'impianto stesso (ad esempio US 5,744, 515). La sostanza più utilizzata è stata l'eparina, che o è legata al trapianto, o viene dato con un dispositivo locale di consegna del farmaco.

Negli esseri umani, la superficie degli impianti artificiali rimane priva di cellule endoteliali a parte qualche caso (Wu, J Vasc Surg 1995 May; 21 (5): 862-7, Guidon, Biomateriali 1993 Jul; 14 (9): 678 -93).

Negli animali, l'endotelializzazione completa del graft vascolare è stato dimostrato che si verifica in 2-4 settimane a seconda della specie. In questo periodo l'assenza di una superficie endoteliale può portare a effetti indesiderati e problemi dovuti alla e. g. trombogenicità della superficie.

- 5 La mancanza di superficie endoteliale ha portato a prestazioni inferiori degli innesti sintetici rispetto a innesti autologhi (Nojiri, Artif Organi 1995 Jan; 19 (1):. 32-8). (Berger, Ann. di Surg. 1972, 175 (1): 118-27, Sauvage).

10 Come accennato in precedenza, dispositivi impiantabili sono utilizzati anche in ambiti diversi dal settore cardiovascolare.

Vari dispositivi impiantabili sono stati descritti, ad esempio per il sostegno strutturale, supporto funzionale, somministrazione di farmaci, terapia genica, ed allo scopo di incapsulamento di cellule.

15 Nell'arte nota esiste una varietà di dispositivi atti ad essere impiantati in un corpo umano, per la protezione di tessuti o cellule, che producono un prodotto selezionato dal sistema immunitario, come le camere diffusione extravascolare, camere diffusione intravascolare, camere ultrafiltrazione intravascolare, e le cellule microincapsulate.

20 Tuttavia, quando si procede all'impianto di biomateriali estranei al corpo stesso, ha inizia una reazione infiammatoria da corpo estraneo, che porta all'isolamento del dispositivo, e inibisce la diffusione di sostanze nutritive alle cellule all'interno della membrana semipermeabile. La zona viene resa non vascolare. La mancanza di vascolarizzazione è un ostacolo per la diffusione di sostanze. Pertanto, il rilascio a lungo termine del tessuto endocrino incapsulato  
25 diminuisce, e rende anche gli impianti vascolari più suscettibili alle infezioni. La capsula fibrotica senza vascolarizzazione può anche limitare le prestazioni del dispositivo. Nel brevetto statunitense 5, 882, 354, viene descritta una camera contenente cellule viventi costituita da due zone e da un meccanismo estraneo che impedisce l'invasione del tessuto connettivo e aumenta la  
30 vascolarizzazione nei pressi dell'impianto.

Per riassumere, lo svantaggio più importante in questo campo è l'eccessivo sviluppo di tessuto connettivo.

Nella procedure chirurgiche vascolari, con o senza dispositivi impiantati uno dei problemi principali è l'eccessiva formazione di tessuto connettivo nelle aree in cui è avvenuta l'operazione chirurgica che portano ad un restringimento del collegamento arterioso con limitazione del flusso e la disfunzione a seguito  
5 nell'organo forniti da tale vaso. In protesi vascolari, quando vengono utilizzati dei materiali sintetici, i problemi sorgono a causa anche di superfici che vengono aperte trombotici in cui viene eseguito l'impianto, che a loro volta generano prestazioni di coagulazione del sangue ed inferiori.

In impianti di tessuto sintetico, la conseguenza è una non-vascularizzazione  
10 fibrotica, che porta a disfunzioni dell'impianto.

Questo, insieme con la reazione infiammatoria che provoca biocompatibilità del corpo dei mammiferi, in particolare il corpo umano, con dispositivi medici impiantati non può essere realizzata in qualsiasi maniera soddisfacente utilizzando i metodi della tecnica.

15

Il brevetto EP1016726 descrive l'uso di proteine e geni angiogenetici, come fattori di crescita (es. VEGF) o di altri geni (NOS ad esempio) per creare superfici endoteliali a seguito di un danneggiamento dei vasi sanguigni ed all'inserimento di uno stent.

20

Il brevetto EP1153129 descrive l'uso di nucleotidi oligosense per inibire la restenosi. Superossido dismutasi extracellulare (EC-SOD) è un enzima secreto antiossidante, che è ampiamente espresso in tutto il corpo ed è il principale isoenzima SOD nel plasma.

25 E' stato dimostrato come le pareti dei vasi, polmone, rene, e tiroide sono i siti primari per la EC-SOD.

Il brevetto ES2004687 descrive la sequenza di EC-SOD.

Articoli da Li et al. descrivono l'uso di EC-SOD nella protezione miocardica (terapia genica con la superossido dismutasi extracellulare attenua miocardico  
30 mozzafiato nei conigli Circulation 1998; 98: 1438-1448, e la terapia genica con la superossido dismutasi extracellulare protegge conigli contro infarto miocardico Circulation 2001; 103: 1893-1898).

Uno svantaggio dei dispositivi utilizzati nell'arte nota per il rilascio di farmaco è la possibile scomparsa dell'effetto dopo che la sostanza viene rilasciata dalla superficie del dispositivo.

5 Un ulteriore svantaggio è che l'elevata concentrazione di farmaco, localizzata nella parete del vaso sanguigno comporta una vascolarizzazione dei tessuti in un intorno del dispositivo.

10 Un altro svantaggio è che l'agente terapeutico viene rilasciato per diffusione passiva e quindi senza seguire un modello di rilascio che corrisponde alle reali reazioni patologiche.

Un altro svantaggio è che l'applicazione farmaco sistemico non sempre è realmente efficace nella desiderata area di destinazione (non specifici del sito di trattamento) e frequentemente vengono effettuati dei trattamenti su porzioni del corpo che non necessitano di tale trattamento.

#### 15 **Sommario dell'invenzione**

La molteplice letteratura attualmente disponibile evidenzia come il maggior limite dell'efficacia di un trattamento medico farmacologico erogato all'interno di un paziente, come ad esempio il "drug eluting stent" sia quello di non poter controllare, né gestire, in maniera efficace nel tempo la farmacocinetica e l'erogazione della terapia.

Pertanto, il problema tecnico posto e risolto dalla presente invenzione è quello di fornire un dispositivo per il rilascio controllato di farmaco che consenta di ovviare agli inconvenienti sopra illustrati.

25 Tale problema viene risolto da un dispositivo medico impiantabile secondo la rivendicazione 1 e da un sistema per il rilascio controllato di farmaco che lo comprende.

Caratteristiche preferite della presente invenzione sono indicate nelle rivendicazioni dipendenti.

L'oggetto della presente invenzione è di fornire una soluzione per dispositivi medici impiantabili (endotreatment), che risolve il problema di infezione (reazione infettive) e/o infiammazione (reazione infiammatoria).

5 Un altro oggetto della presente invenzione è di fornire un dispositivo medico, che risolve i problemi di reazione di un tessuto traumatizzato vascolare con conseguente iperplasia del tessuto connettivo.

Nella sua accezione più generale, l'invenzione ha ad oggetto un dispositivo impiantabile nel corpo di un paziente per il rilascio controllato di un farmaco, 10 oppure di una pluralità di farmaci, comprendente un elemento di supporto atto a supportare un desiderato quantitativo di farmaco ed un elemento di rivestimento del farmaco. In particolare, l'elemento di rivestimento viene realizzato in un materiale strutturalmente sensibile ad un segnale non invasivo, oppure minimamente invasivo, generabile da una unità sorgente preferenzialmente 15 esterna al corpo del paziente, tale segnale potendo attivare in modo selettivo una degradazione localizzata dell'elemento di rivestimento per la fuoriuscita del farmaco.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione è di fornire un dispositivo 20 medico, che risolve il problema della trombogenica superficiale di un impianto medico con conseguente occlusione.

Un altro oggetto della presente invenzione è di fornire un dispositivo medico, che è meno ingombrante da utilizzare in fase operatoria rispetto ai dispositivi 25 della tecnica per ridurre la restenosi.

Un altro oggetto della presente invenzione è di fornire un dispositivo medico utile negli interventi vascolari, che comporta meno rischi di rigetto a causa di iperplasia del tessuto rispetto ai dispositivi noti ed in grado di migliorare la 30 biocompatibilità tra i materiali estranei e il corpo del paziente operato.

Un altro oggetto della presente invenzione è di fornire un dispositivo utile nella misurazione e controllo delle funzioni metaboliche che è meglio accettata e rispettata nel corpo umano o animale rispetto ai dispositivi della tecnica nota.

5 Vantaggiosamente, la presente invenzione prevede un dispositivo medico rivestito adattato a rilasciare un agente attivo a una velocità desiderata, specifico per la malattia, per un determinato periodo di tempo.

In particolare, l'agente attivo viene rilasciato all'interno del corpo in modo riproducibile e prevedibile in modo da ottimizzare il beneficio del principio attivo  
10 al paziente durante il periodo di tempo desiderato.

Inoltre, il dispositivo medico secondo una forma preferita della presente invenzione consente il rilascio di uno o più agenti attivi in modo selettivo, per un periodo di tempo che si desidera per una o più applicazioni attive, preferibilmente ad un tasso di eluizione ottimale nella zona circostante il sito di  
15 intervento medico, per promuovere un risultato terapeutico desiderabile a seconda della condizione clinica dello specifico paziente.

Per controllare il rilascio dei principi attivi da un dispositivo medico impiantabile possono essere utilizzati diversi approcci. A seconda della specifica patologia da curare, a seconda delle specifiche condizioni del paziente, è possibile  
20 progettare una configurazione più opportuna per favorire il rilascio temporale di un agente attivo dal dispositivo.

Un esempio di rilascio del farmaco da eluire prevede un rilascio di una grande quantità dell'agente (rilascio burst) in un primo periodo di tempo, seguita da un rilascio lento e graduale che porta ad un effetto "plateauing", ovvero un rilascio  
25 costante nel tempo in un secondo periodo.

Un altro esempio di rilascio selettivo, prevede inizialmente il rilascio selettivo di un antibiotico e/o antinfiammatorio, in grado di prevenire e/o contrastare infiammazioni e/o infezioni, seguito poi dal rilascio di un altro farmaco atto ad impedire l'eccessiva proliferazione neo-intimale post-impianto.

30 E' inoltre previsto fornire il dispositivo secondo la presente invenzione di un elemento ad elevata resistenza adatto per resistere alla flessione e l'impatto che accompagnano il trasporto e l'impianto del dispositivo all'interno di un vaso sanguigno.

Un esempio applicativo non vincolante del dispositivo secondo la presente invenzione prevede l'utilizzo dello stesso nel trattamento delle malattie vascolari.

5 Il dispositivo contenente il farmaco da rilasciare può essere applicato a uno stent o valvola impiantabile per curare o mitigare indesiderabili condizioni vascolari, come la formazione di trombosi o la restenosi.

In tali casi, il problema principale è che i farmaci utilizzati, come ad esempio i farmaci antisenso, sono farmaci solubili in acqua e come tali presentano particolari problemi.

10 Il problema principale è che tali farmaci vengono rapidamente eluiti quando sono sottoposti ad un ambiente acquoso presente all'interno del corpo. Di conseguenza, capita spesso che tali farmaci vengano eluiti dal dispositivo medico prima dell' effettivo posizionamento del dispositivo stesso nel sito di destinazione.

15 Sono state studiate particolari mescole polimeriche durevoli, specifiche per il rilascio di farmaci solubili in acqua. Anche se polimeri biodegradabili sono stati considerati come trasportatori di farmaci più adatti per i dispositivi medici, come ad esempio gli stent, i polimeri attualmente utilizzati non sono stati efficaci per controllare il rilascio di farmaci solubili in acqua. Inoltre i materiali polimerici  
20 hanno lo svantaggio di causare trombosi e/o una risposta infiammatoria nel corso del tempo.

Inoltre, è previsto applicare gli agenti attivi ad una protesi impiantabile o ogni altro tipo di dispositivo impiantabile (VAD, pacemaker, defibrillatori impiantabili, protesi ortopediche, etc..) per curare o attenuare indesiderati post-impianto e le  
25 condizioni patologiche in generale.

Un vantaggio della presente invenzione consiste nella gestione dell'erogazione di un farmaco e/o principio attivo presente su un dispositivo impiantabile, in particolare di tipo noto, per mezzo di un segnale non invasivo esterno.

Un ulteriore vantaggio consiste nell'utilizzo di strumentazioni di tipo noto, ad  
30 esempio strumentazioni biomedicali di terapia non invasiva quali HIFU (Hyper Focalized Ultrasound- Insightec LTD), piuttosto che Cyber Knife (acceleratore lineare RX – Acurray) o Novac 2000 (acceleratore lineare Hytesis srl), piuttosto

che qualsiasi altra strumentazione in grado di emettere energia e/o particelle in modo controllato, come sorgenti di segnale focalizzato per il sistema RAMS.

Pertanto, il dispositivo dell'invenzione raggiunge sinergicamente due effetti tecnici importanti, ossia il rilascio graduale del farmaco, nonché la protezione  
5 del farmaco stesso durante il percorso di posizionamento del dispositivo per il rilascio del farmaco.

Altri vantaggi, caratteristiche e le modalità di impiego della presente invenzione risulteranno evidenti dalla seguente descrizione dettagliata di alcune forme di realizzazione, presentate a scopo esemplificativo e non limitativo.

## 10 **Descrizione breve della figure**

Verrà fatto riferimento alle figure dei disegni allegati, in cui:

- la Figura 1 mostra una vista schematica di una prima forma di realizzazione del dispositivo per il rilascio controllato di farmaco secondo la presente invenzione;
- 15 ▪ la Figura 2 mostra una vista schematica di una forma di realizzazione del sistema per il rilascio controllato di farmaco secondo la presente invenzione;
- la Figura 3 mostra una vista schematica di una seconda forma di realizzazione preferita del dispositivo secondo la presente invenzione;
- 20 ▪ la Figura 4 mostra una vista schematica di una ulteriore forma di realizzazione del dispositivo di Figura 3;
- la Figura 5 mostra una vista schematica di una terza forma di realizzazione del dispositivo secondo l'invenzione;
- 25 ▪ la Figura 6 mostra una vista schematica di una forma di realizzazione del sistema secondo la presente invenzione comprendente il dispositivo di Figura 5.

## **Descrizione dettagliata di forme di realizzazione preferite**

Con riferimento alle figure sopra introdotte, un dispositivo biocompatibile per il rilascio controllato di un farmaco secondo una forma di realizzazione preferita

dell'invenzione è complessivamente denotato con 10.

Come mostrato nella Figura 1, il dispositivo 10 comprende un elemento di supporto impiantabile 3 atto a supportare un desiderato quantitativo di farmaco oppure di un agente attivo.

- 5 Il dispositivo 10 comprende inoltre un elemento di rivestimento 1 atto a rivestire il farmaco 2.

In particolare, l'elemento di rivestimento 1 viene realizzato in un materiale strutturalmente sensibile ad un segnale non invasivo generabile da una unità sorgente 5. L'unità sorgente 5 è in grado di generare e/o emettere un segnale in  
10 grado di attivare una degradazione localizzata dell'elemento di rivestimento 1 per la fuoriuscita del farmaco.

Tramite una opportuna progettazione dell'elemento, ovvero tramite la scelta di forma, dimensioni, e materiale in funzione della sorgente 5 è possibile operare tramite un dimensionamento della forza esterna applicata e della struttura  
15 dell'elemento di rivestimento 1 in modo da arrivare alla tensione di crisi e quindi alla rottura ed all'attivazione dell'elemento stesso.

La forza esterna applicata sull'elemento di rivestimento è la risultante di un segnale emesso dalla unità sorgente 5 su una superficie dell'elemento di rivestimento stesso.

20 Tramite una opportuna modulazione del segnale emesso, è possibile generare una tensione per unità di superficie, ovvero una pressione, prodotta dal segnale sulla superficie dell'elemento di rivestimento che può essere variata fino al raggiungimento di un valore di crisi che porta alla rottura dell'elemento di rivestimento.

25 Tale rottura provoca la fuoriuscita del farmaco, tale farmaco potendo essere ad esempio in forma polverulenta o liquida.

In particolare, una prima forma realizzativa della presente invenzione prevede un dispositivo 10 comprendente un elemento di rivestimento 1 realizzato con un materiale bioassorbibile, oppure tramite una miscela comprendente materiale  
30 bioassorbibile ed un agente bioattivo. Tale materiale può ad esempio essere un materiale poroso, in particolare un materiale polimerico.

Ad esempio, può essere previsto realizzare dispositivi medici impiantabili comprendenti un materiale rimovibile e un agente bioattivo, in cui la rimozione del materiale rimovibile da luogo alla formazione di pori attraverso i quali può avvenire il rilascio degli agenti bioattivi.

- 5 Il rilascio del principio attivo può essere influenzato da diversi fattori, ad esempio nel caso di un elemento di rivestimento realizzato in un materiale polimerico, tali fattori comprendono la dimensione molecolare del polimero, la concentrazione dell'agente nella matrice polimerica, il punto di transizione vetrosa ( $T_g$ ) della matrice polimerica, la cristallinità e la solubilità dell'agente bioattivo in vari ambienti, la morfologia e lo spessore del rivestimento.

In generale, le modalità di "attivazione", ovvero di rottura dell'elemento di rivestimento 1 si basano su criteri del tipo noto, riportati per opportuno riferimento in una sezione apposita sotto riportata denominata "appendice".

- 15 Il principio costruttivo per la realizzazione strutturale di forme preferite del dispositivo secondo la presente invenzione è basato sui criteri suddetti provenienti dalla teoria della meccanica della frattura, secondo il quale possiamo gestire, prevedere e provocare la rottura e quindi l'apertura di una determinata struttura dell'elemento di rivestimento 1 potendo gestire, ovvero erogare e misurare, la forza esterna  $F$  applicata sull'elemento di rivestimento.

- 20 E' previsto gestire tale modalità di frattura intervenendo in particolare su:
- le proprietà strutturali, quali ad esempio coefficienti di resistenza e/o modulo di elasticità del materiale dell'elemento di rivestimento;
  - le caratteristiche dimensionali, quali ad esempio lunghezza e/o larghezza e/o spessore dell'elemento stesso;
  - 25 - la forma dell'elemento di rivestimento che può ad esempio essere sotto forma di micro cella, micro bolla, vescicola, microtubulo o membrana.

- In una forma di realizzazione preferita, come mostrato in Figura 1, nel caso in cui la sorgente 5 sia un acceleratore lineare di particelle, posso calcolare la forza esterna applicata sull'elemento di rivestimento 1 conoscendo la velocità, la massa ed il numero delle particelle – ad esempio protoni, elettroni, positroni, che andranno ad incidere (urtare) per unità di tempo e di superficie sull'
- 30

elemento di rivestimento stesso.

In una forma di realizzazione alternativa, il segnale generato dalla unità sorgente 5 è un fascio Laser.

In una ulteriore forma di realizzazione, il segnale generato dalla unità sorgente  
5 5 è una particella sub-atomica.

A titolo di esempio, ipotizziamo di avere sulla superficie del dispositivo di supporto 3 una o più microcelle di forma parallelepipida:

Una cella siffatta, in cui la dimensione (L) è almeno un ordine di grandezza superiore alla (H), fa in modo che la copertura dell'apertura superiore della cella  
10 possa essere assimilata nel suo comportamento ad una trave incastrata in uno o entrambi i suoi estremi, nel suo comportamento strutturale in risposta ad una sollecitazione forza esterna variabile nel tempo  $F(t)$ .

Il microporo (microcella, microsfera) dovrà avere un forma e dimensioni opportune in modo che anche l'elemento di rivestimento 1, che dovrà rompersi  
15 lasciando uscire il principio attivo, abbia caratteristiche dimensionali e strutturali ben precise: lunghezza, larghezza, spessore, quindi frequenza propria di pulsazione ( $\omega_n$ ) a seconda del materiale impiegato.

Nel caso invece non ci siano le condizioni per assimilare la struttura dell'elemento ad una trave, allora si può assimilare il comportamento  
20 dell'elemento a quello di una membrana.

Sarà possibile pertanto prevedere il comportamento dell'elemento secondo questa forma di realizzazione secondo quanto previsto dalla meccanica delle vibrazioni (metodo di Rayleigh - Ritz), come menzionato nella sezione "appendice" di sotto riportata.

25 In Figura 2, è schematizzata una forma di realizzazione del sistema comprendente il dispositivo secondo la presente invenzione in cui la sorgente 5 comprende una macchina per l'emissione di ultrasuoni focalizzati (HIFU) , ad esempio una macchina normalmente utilizzata come tecnica non invasiva di demolizione dei tumori.

Con la sorgente mostrata in Figura 1, si procede alla rottura, apertura ed attivazione di una struttura per la quale è possibile giungere a rottura applicando sulla superficie esterna una pressione o forza di rottura stimabile, dimensionabile ed applicabile sulla base delle caratteristiche strutturali e materiali di resistenza del materiale.

Con la modalità di erogazione mostrata in Figura 2 invece, ci si basa sulla Frequenza di Pulsazione Propria (FPP) di molti sistemi strutturali.

Mediante opportuni software ed algoritmi di cui è dotata, la stessa sorgente di emissione di ultrasuoni focalizzati è in grado di erogare una energia ultrasonica (forza esterna) con specifici valori desiderati di ampiezza, lunghezza d'onda, ed intensità per unità di superficie.

In particolare, l'ampiezza del fronte d'onda è di dimensioni inferiori a quelle della superficie dell'elemento (vale a dire che il fascio ultrasonico è debitamente focalizzato – come noto è possibile grazie ai sistemi di puntamento ed agli algoritmi della sorgente di tipo HIFU).

Con riferimento alle grandezze classiche della fisica, come menzionate nella sezione “appendice” di seguito indicata, indichiamo con  $X(t)$  il segnale inviato dalla sorgente di ultrasuoni con un frequenza fondamentale ( $\omega_f$ ).

Pertanto, lo specifico segnale  $X(t)$  inviato con la sua frequenza fondamentale ( $\omega_f$ ), fungerà per l'elemento “sensibile risonante”, ovvero per l'elemento di rivestimento 1, da forzante esterna che lo solleciterà fino a giungere, a vibrare con la sua propria frequenza di vibrazione ( $\omega_n$ ) e quindi a rompersi, ad esempio a frantumarsi, aprendosi e lasciando uscire il “principio attivo”:

Nel caso in cui il dispositivo impiantabile sia ricoperto dal tessuto il farmaco e/o principio attivo si diffonderanno in questo, nel caso in cui invece sia a contatto con il sangue, il farmaco o il principio attivo potrebbero diffondersi in tutto il corpo, manifestandosi quindi come terapia generale piuttosto che terapia limitata ad una specifica regione.

In tutte le forme realizzative, l'elemento di rivestimento 1 comprende un

materiale biocompatibile ed inerte in grado di mantenere separato il farmaco o il "principio attivo" dal tessuto circostante; tipicamente comprenderà materiali plastici, siliconici, metallici, ceramici o policristallini, polimerici di natura sintetica o derivazione biologica, preferibilmente nanostrutturati.

- 5 In particolare, la forma, le dimensioni e le caratteristiche nano-strutturali della struttura ricevente faranno in modo che il segnale di attivazione possa essere selettivo. In questo modo potranno essere montati sull'impianto una pluralità di farmaci o principi attivi diversi che potranno essere attivati ed erogati in modo specifico e selettivo, appunto in momenti e modi diversi a seconda delle
- 10 esigenze medico patologiche del paziente in oggetto.

E' previsto inserire nei diversi farmaci dei marcanti che permettano (sotto guida RM) di studiare la cinetica dei vari farmaci e principi attivi.

E' previsto utilizzare un farmaco o principio attivo sotto forma di polvere o liquido.

- 15 L'elemento di rivestimento 1 è un elemento stratiforme, ovvero conformato in maniera tale da presentare uno spessore inferiore alle dimensioni laterali.

In particolare, l'elemento di rivestimento 1 è posizionato per aderire al farmaco 3.

- Vantaggiosamente, l'elemento di rivestimento 1 viene realizzato in un materiale
- 20 strutturalmente sensibile ad un segnale non invasivo generato da una unità sorgente. In particolare, il suddetto segnale, anche detto segnale di attivazione, attiva una degradazione strutturale localizzata dell'elemento di rivestimento 1 in almeno una porzione di apertura attraverso la quale può avvenire una fuoriuscita del farmaco.

- 25 E' pertanto possibile regolare e controllare la fuoriuscita del farmaco tramite una opportuna regolazione del segnale di attivazione emesso dalla unità sorgente che interagisce con il dispositivo 10 e, in particolare, con l'elemento di rivestimento 1.

- In una forma di realizzazione preferita, almeno una porzione del suddetto
- 30 elemento di rivestimento 1 è realizzata in un materiale strutturalmente

degradabile in corrispondenza di un raggiungimento di una tensione di crisi del materiale stesso.

In Figura 1, è mostrata una forma di realizzazione preferita del dispositivo secondo l'invenzione in cui un elemento di supporto 3, ad esempio in forma di stent, supporta uno strato di farmaco 2 sul quale è applicato un elemento di rivestimento 2 in forma di strato lamellare.

Vantaggiosamente, il dispositivo secondo l'invenzione può essere trattato in fase di intervento chirurgico, alla stessa maniera del dispositivo di supporto dell'arte nota, ad esempio nel caso di uno stent come dispositivo di supporto, può essere trasportato in corrispondenza della zona desiderata tramite l'ausilio di un catetere.

A seconda della particolare forma di realizzazione, l'elemento di rivestimento 1 può essere realizzato in un materiale differente.

In particolare, l'elemento di rivestimento 1 presenta una struttura micro cellulare, ovvero comprendente delle celle di dimensioni micrometriche

In forme di realizzazione alternative, l'elemento di rivestimento 1 presenta una struttura contenente micro bolle, e/o vescicole, e/o microtubuli.

In una ulteriore forma di realizzazione l'elemento di rivestimento 1 è conformato come una membrana.

A seconda delle zone di intervento, sono previste una pluralità di possibili configurazioni in cui ad esempio una porzione del suddetto elemento di rivestimento 1 è realizzata in un materiale strutturalmente degradabile al raggiungimento di una frequenza di risonanza, oppure al raggiungimento di una temperatura di plasticizzazione, oppure al raggiungimento di una pressione di cavitazione rispettivamente caratteristiche del materiale stesso e/o della conformazione strutturale.

Grazie al dispositivo secondo l'invenzione e con riferimento alle considerazioni teoriche espresse nella sezione "appendice" di seguito indicata, il farmaco 2, contenuto nell'elemento di rivestimento, non fuoriesce dall'elemento di rivestimento prima che questo sia giunto a rottura in almeno una sua porzione.

Come mostrato nelle Figure 3 e 4, è prevista una forma realizzativa in cui il farmaco è in una configurazione sostanzialmente sferica. In tal caso, l'elemento di rivestimento 1 è preferibilmente realizzato in materiale polimerico sintetico, oppure di origine naturale (ad esempio in albumina)

- 5 E' prevista la realizzazione di linee e/o superfici di degradazione principale lungo la superficie/spessore dell'elemento di rivestimento 1.

In Figura 5 e 6 è mostrato un elemento di rivestimento sostanzialmente piano comprendente porzioni cedevoli 7.

- 10 Come mostrato nelle Figure da 4 a 6, l'elemento di rivestimento 1 può comprendere dei punti a maggior cedevolezza 7, ovvero punti a minor resistenza, in corrispondenza dei quali viene favorita una rottura localizzata dovuta al segnale di attivazione.

- 15 In particolare, tali punti a maggior cedevolezza 7 vengono realizzati attraverso la tecnica della fotoincisione, o incisione laser, oppure stampaggio, o incisione chimica.

Una forma di realizzazione del dispositivo secondo l'invenzione prevede un elemento di rivestimento realizzato in materiale polimerico di spessore differenziato in maniera da avere zone a maggiore cedevolezza 7 in corrispondenza di zone a spessore minore.

- 20 Un esempio applicativo comprende un dispositivo impiantabile, ad esempio in forma di protesi d'anca, piuttosto che di stent, realizzato in materiale metallico. In particolare, è prevista la realizzazione di una serie di micro-celle (micropori) create, ad esempio, tramite incisione laser piuttosto che elettro-chimica sulla superficie metallica del dispositivo impiantabile stesso.

- 25 Tali micro-celle sono atte a contenere il farmaco e/o principio attivo e vengono chiuse (ricoperte) tramite l'elemento di rivestimento 1, in particolare realizzato con un materiale biocompatibile, isotropo e inerte (oppure ceramico, policristallino, vetroso, piuttosto che polimerico e/o di derivazione biologica) che non permette al farmaco di fuoriuscire e diffondersi nel tessuto in assenza  
30 del segnale di attivazione.

Pertanto il farmaco, con riferimento ancora una volta alle considerazioni teoriche espresse di seguito nella sezione "appendice" di seguito indicata non fuoriesce dall'elemento di rivestimento prima che questo sia giunto a rottura in almeno una sua porzione.

- 5 La presente invenzione concerne inoltre un sistema 100 per il rilascio controllato di un farmaco, comprendente un dispositivo 10 biocompatibile, ed una unità sorgente 5, in cui almeno una porzione di tale elemento rivestimento 1 risulta sensibile ad un segnale generato dalla sorgente 5. In particolare, l'unità sorgente 5 è in una posizione remota rispetto al dispositivo 10.
- 10 A seconda delle condizioni operative e/o della specifica composizione e conformazione del materiale di realizzazione dell'elemento di rivestimento 1, è previsto l'utilizzo di un segnale opportuno.

In particolare, il segnale generato dall'unità sorgente 5 è una radiazione elettromagnetica.

- 15 Tale radiazione elettromagnetica, a seconda delle applicazioni ha una lunghezza d'onda compresa nell'intervallo caratteristico delle radiofrequenze RF, e/o degli ultrasuoni US e/o delle microonde MW, e/o dei raggi infrarossi IR, e/o dei raggi ultravioletti UV.

- E' previsto causare la rottura dell'elemento di rivestimento 1 tramite una  
20 deformazione, in particolare una deformazione termo plastica dovuta a surriscaldamento localizzato.

- E' di pubblico dominio il fatto che esistono attualmente in commercio tecnologie che permettono mediante una tecnica non invasiva o mini-invasiva di ablate (surriscaldare o bruciare) o congelare i tessuti umani in alternativa della terapia  
25 chirurgica fornendo localmente una determinata forma di energia (ad esempio tramite ultrasuoni focalizzati HIFU, Microonde, RFA Radiofrequenza, Laser).

Questo tipo di tecnologie potranno essere applicate alla presente invenzione quali segnali di attivazione. Con tali tecnologie si possono raggiungere localmente anche temperature dell'ordine dei 100°C (Cauterizzazione),

raggiungendo localmente addirittura il punto di fusione (Melting Point) del materiale scelto.

Costruendo l'elemento di rivestimento 1 con materiali di tipo polimerico / plastico impiantabile; mediante variazione locale di Temperatura [riscaldamento ( $\Delta T > 0$ ) o raffreddamento ( $\Delta T < 0$ ) si può ottenere la deformazione locale e/o rottura dei suddetti materiali.

In particolare materiali termoplastici che rammoliscono cioè acquistano malleabilità sotto l'azione del calore (ad esempio biopolimeri, nanocompositi impiantabili).

10 I polimeri a catena lineare o ramificata, non reticolati, sono termoplastici. L'assenza di legami trasversali forti tra le catene, ne permette lo scorrimento reciproco, favorito dall'aumento di temperatura.

Il surriscaldamento altamente localizzato (focalizzato) ad esempio di un film molto sottile di un materiale polimerico e nella fattispecie termoplastico ne causerà la deformazione plastica fino a rottura.

Può essere quindi previsto progettare materiali idonei all'elemento di rivestimento 1 che non liberano il principio attivo o farmaco per la propria deformazione plastica, ma che sono in grado di diffonderlo a causa della propria sensibilità all'innalzamento o abbassamento della temperatura (fornitura o sottrazione di calore) oltre una certa soglia.

E' previsto causare la rottura dell'elemento di rivestimento 1 tramite il fenomeno della cavitazione, in particolare quando il farmaco o principio attivo rivestiti dall'elemento di rivestimento 1 sono sotto forma di liquido.

E' di pubblico dominio il fatto che esistono attualmente in commercio tecnologie che permettono mediante una tecnica non invasiva di generare localmente fenomeni cavitativi (microbolle generate localmente) nei tessuti umani fornendo localmente una determinata forma di energia ad esempio ultrasonica (ad

esempio Cavitazione Ultrasonica Estetica: tecnologia attualmente in commercio per la Lipolisi della Cellulite).

Questo tipo di tecnologie potranno essere applicate alla presente invenzione quali segnali di attivazione.

- 5 Se l'intensità dell'ultrasuono è abbastanza alta, può causare, la formazione, la crescita, ed una rapida esplosione delle bolle di vapore (cariche di energia) nel liquido: la cavitazione è quindi un fenomeno consistente nella formazione di zone di vapore (cavità o bolle) all'interno del liquido che si caricano di energia aumentano il loro volume, infine esplodono.
- 10 Ciò avviene a causa dell'abbassamento locale di pressione ad un valore inferiore alla tensione di vapore del liquido stesso, che subisce così un cambiamento di fase a gas, formando cavità contenenti vapore.

Il collasso delle bolle da cavitazione genera un urto meccanico molto intenso: può danneggiare pressoché qualunque materiale scavandovi dei fori.

- 15 Il collasso delle bolle provoca onde di shock, ossia onde di pressione che possono essere estremamente intense; inoltre, se l'implosione avviene vicina ad una parete solida, essa genera un microgetto liquido (*impinging jet*) che erode il materiale costituente la parete e forma quelli che vengono chiamati *pits erosivi*.
- 20 La presente invenzione definisce inoltre un metodo di attivazione di un dispositivo per il rilascio controllato di un farmaco comprendente le fasi di posizionare un elemento di rivestimento 1 su un dispositivo impiantabile di tipo noto, attivare l'unità sorgente 5 in maniera tale che emetta un segnale di attivazione diretto ad interagire con l'elemento di rivestimento 1 e provocare un
- 25 degrado localizzato strutturale dell'elemento di rivestimento in maniera tale da consentire la fuoriuscita del farmaco dalla zona degradata.

La presente invenzione è stata fin qui descritta con riferimento a forme preferite di realizzazione. È da intendersi che possano esistere altre forme di realizzazione che afferiscono al medesimo nucleo inventivo, come definito

dall'ambito di protezione delle rivendicazioni riportate a seguito dell'Appendice.

### Appendice

Si riportano a seguire alcuni riferimenti delle teorie sulle quali sono basate le considerazioni sopra riportate in merito ai meccanismi di rottura dei materiali.

#### **ROTTURA PER RAGGIUNGIMENTO DELLA TENSIONE DI CRISI**

- 5 E' noto dalla Meccanica dei Solidi, ed in particolare la Meccanica della Frattura, che uno corpo e/o in generale una struttura sollecitata mediante una Forzante esterna arriva a rottura al raggiungimento della cosiddetta "tensione (o pressione) di crisi", anche espressa come "tensione limite" o "massima tensione": sopportabile dalla struttura.
- 10 Tale valore limite dipende dalla conformazione del solido e direttamente dal materiale di cui è costituita la struttura sottoposta a sollecitazione.

Se indichiamo con  $\sigma_0^f$  e  $\sigma_0^c$ , rispettivamente per la trazione e per la compressione, la tensione limite di elasticità, oppure di snervamento, oppure la resistenza del materiale, ossia, se in generale indichiamo con  $\sigma_0^f$  e  $\sigma_0^c$  le  
15 tensioni di crisi a trazione ed a compressione, possiamo scrivere le seguenti condizioni:

*a) condizione di crisi*

$$\sigma_x^f = \sigma_0^f ; \quad |\sigma_x^c| = \sigma_0^c$$

in cui

20  $\sigma_x^f$  = massima tensione (di trazione, positiva)

$\sigma_x^c$  = minima tensione (di compressione, negativa)

$\sigma_0^f$  = tensione di crisi in trazione

$\sigma_0^c$  = tensione di crisi compressione (è consuetudine esprimerla con un numero positivo)

Consideriamo ora per semplicità uno Stato Tensionale Monoassiale in cui in tutti i punti del materiale si abbia uno stato di tensione monoassiale  $\sigma_x$  con tensione principale variabile da punto a punto:

$$\sigma_x = \sigma_x(\underline{x}, \lambda)$$

- 5 Chiamando la Forzante esterna  $\lambda * F$ , ove  $\lambda$  è una costante di proporzionalità ed F è una forza esterna applicata, presa a piacere:

$$\sigma_x = \lambda \sigma_x(\underline{x})$$

essendo  $\sigma_x(\underline{x})$  la soluzione per  $\lambda = 1$ .

- 10 Facciamo ora crescere  $\lambda$  da  $\lambda = 0$  a  $\lambda = \lambda_1$  in corrispondenza del quale in uno o più punti x (ma non in tutti) si raggiunga la condizione di crisi:

Se il materiale è *fragile* ciò provoca la rottura in quei punti  $\underline{x}$  nei quali si verifica  $\sigma'_x = \sigma'_o$  oppure  $|\sigma''_x| = \sigma''_o$ ; a ciò corrisponde in genere l'inizio di un fenomeno progressivo di rottura che rende la struttura incapace a resistere al carico  $\lambda_1 F_1$ ,  $\lambda_1 F_2$ ,  $\lambda_1 F_3$ .

- 15 Si può quindi dire che nei materiali fragili il raggiungimento della crisi in un solo punto implica la crisi dell'intera struttura.

- 20 Se il materiale è *duttile*, viceversa, la  $\sigma'_x$  (o la  $|\sigma''_x|$ ) può restare al valore di snervamento  $\sigma'_0$  (o  $\sigma''_0$ ) senza che si abbia rottura, ma solo deformazione plastica. Al raggiungimento della crisi (snervamento) in un punto non segue in genere la crisi dell'intera struttura; anzi la struttura è in grado di sopportare ulteriori incrementi di carico (ridistribuzione delle tensioni).

Se il materiale è *elastico* si arriva alla rottura quando la  $\sigma'_z$  (o la  $|\sigma''_z|$ ) supera il limite elastico del materiale, ed al raggiungimento della crisi in un punto segue in genere la crisi dell'intera struttura; la struttura è in grado di sopportare ulteriori limitati incrementi di carico fino alla deformazione irreversibile poi la

5 rottura.

Abbiamo analizzato il caso di Tensione Monassiale (semplificato) che è poi quello che prendiamo in esame facendo delle prove di trazione e compressione per un certo materiale scelto. Sappiamo però che il raggiungimento della condizione di crisi in un punto è influenzato da tutte e tre le tensioni principali,

10 ossia dall'intero stato di tensione (Stato Tensionale Triassiale).

Non è possibile pertanto utilizzare i risultati delle prove di trazione (o di compressione), né è pensabile tuttavia condurre sperimentazioni specifiche per ogni singolo stato di tensione. Tale difficoltà può essere superata soltanto riconducendo gli infiniti stati tensionali di crisi di un dato materiale, alle due

15 tensioni di crisi  $\sigma_0^f$  e  $\sigma_0^c$  rispettivamente a trazione ed a compressione, della prova monoassiale.

Occorre quindi poter dedurre dallo stato di tensione triassiale due tensioni ideali

$$\sigma_{id}^f \text{ e } \sigma_{id}^c$$

rispettivamente riconducibili ad uno stato di tensione monoassiale ugualmente

20 pericoloso.

Si tratta, in altre parole, di istituire un confronto fra stati di tensione sulla base del raggiungimento dello stato di crisi.

$$\begin{vmatrix} \sigma_1 & & \\ & \sigma_2 & \\ & & \sigma_3 \end{vmatrix} \quad \text{confronto} \quad \begin{vmatrix} 0 & & \\ & 0 & \\ & & \sigma_0 \end{vmatrix}$$

Strettamente correlati ai criteri di resistenza sono quelli di fessurazione che fanno specifico riferimento alla *Meccanica della frattura*.

Avvalendoci di questi criteri possiamo stabilire se in qualche punto del solido si sia superata la tensione di crisi del materiale. Quest'ultima, come abbiamo visto a proposito della prova di trazione, può coincidere di volta in volta con la tensione limite di elasticità, con la tensione di snervamento oppure con la tensione di rottura (a seconda che si sia scelto un materiale fragile, duttile oppure elastico).

Nel seguito consideriamo lo stato di tensione di riferimento monoassiale dedotto da una prova di trazione:

$$\sigma_{ij} = \begin{vmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_0 \end{vmatrix}$$

dove  $\sigma_0$  indica la tensione di crisi; ovvero da una prova di trazione e da una di compressione che, in condizione di crisi, forniscono i valori:

per la trazione:  $\sigma_{ij} = \begin{vmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_0' \end{vmatrix}$

15 e per la compressione:  $\sigma_{ij} = \begin{vmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_0'' \end{vmatrix}$

dove  $\sigma_0'$  e  $\sigma_0''$  sono le due tensioni di crisi rispettivamente a trazione ed a compressione. L'espressione più generale che si può attribuire ad un qualunque criterio è perciò una funzione di 6 variabili

$$f(\sigma_{ij}) = k_\sigma$$

essendo  $k_\sigma$  una appropriata costante. Il numero delle variabili di questa funzione si riduce a 3 se si ammette che il materiale sia isotropo nei confronti del raggiungimento della crisi e pertanto in tal caso si potrà scrivere:

$$f(\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3) = k$$

- 5 dove  $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3$  sono le tensioni principali e  $k$  una costante che si determina, come vedremo nel seguito, applicando il criterio al caso monoassiale, ossia:

$$f(0, 0, \sigma_0) = k$$

Esistono molteplici criteri per poter valutare, stimare e prevedere o generare la rottura dei diversi tipi di materiali, utilizzando diversi tipi di sollecitazioni.

- 10 Si riportano di seguito alcuni esempi, non vincolanti, dell'utilizzazione di un materiale isotropo, omogeneo, elastico o fragile.

**1 - Criterio della massima tensione (o pressione) normale**

- 15 Esso afferma che lo stato di tensione  $\sigma_{ij}$ , le cui tensioni principali siano  $\sigma_1, \sigma_2$  e  $\sigma_3$ , con  $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \sigma_3$ , raggiunge la crisi quando è verificata una delle due condizioni:

$$|\sigma_1| = \sigma_0'$$

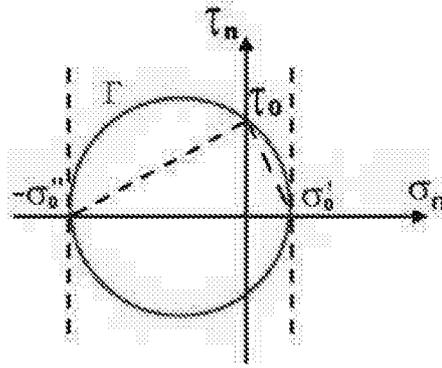
$$|\sigma_3| = \sigma_0''$$

Ciò significa che nel piano di Mohr, i tre cerchi principali devono essere contenuti nella striscia definita dalle due rette

$$\sigma_x = \sigma_0'$$

- 20  $\sigma_x = - \sigma_0''$

S'individua così il massimo cerchio  $\Gamma$  compatibile con la crisi del materiale



È interessante notare che al cerchio  $\Gamma$  corrisponde una  $\tau_{max}$ , non accompagnata da  $\sigma_x$ , data da:

$$\tau_0 = \sqrt{\sigma_0' \sigma_0''}$$

- 5 che, per materiali con ugual resistenza a trazione ed a compressione (Materiali Isotropi) ( $\sigma_0' = \sigma_0'' = \sigma_0$ ), implica

$$\tau_0 = \sigma_0$$

Questo risultato non ha alcun riscontro sperimentale, certamente per i materiali duttili, per i quali la tensione tangenziale limite  $\tau_0$  assume, di solito, valori  
10 alquanto minori.

Il criterio tuttavia trova applicazioni certe e sperimentalmente verificabili come criterio di rottura per materiali fragili quali i materiali vetrosi, ceramici, materiali lapidei e metalli ad elevatissimo contenuto di carbonio.

- Dalle espressioni precedenti si deduce che, nel caso in cui sia  $\sigma_1 \geq 0$  e  $\sigma_3 \leq 0$ ,  
15 introdotte le tensioni ideali:

$$\sigma_{id}' = \sigma_1$$

$$\sigma_{id}'' = |\sigma_3|$$

la condizione di crisi è espressa mediante

$$\sigma_{id}^f = \sigma_0^f$$

$$\sigma_{id}^m = |\sigma_0^m|.$$

Nel caso di materiali con ugual resistenza a trazione ed a compressione, ossia  
 5 quando risulti  $\sigma_0^f = \sigma_0^m = \sigma_0$ , l'espressione della  $\sigma_{id}$  risulta:

$$\sigma_{id} = \max(|\sigma_1|, |\sigma_2|, |\sigma_3|)$$

e la condizione di crisi è espressa mediante:

$$\sigma_{id} = \sigma_0.$$

## 10 **2 - Criterio dell'Energia Potenziale Totale o di Beltrami**

Secondo Beltrami si raggiunge la crisi in un punto quando la densità di *energia potenziale elastica* raggiunge, in quel punto, una certa soglia. Ricordando che la densità di energia ha l'espressione

$$\hat{\Phi}(\sigma_{ij}) = \Phi(\varepsilon_{ij}) = \frac{1}{2} \sigma_{ij} \varepsilon_{ij}$$

15 e che, in considerazione delle equazioni costitutive del solido lineare, elastico, questa in termini di tensioni diviene

$$\hat{\Phi}(\sigma_{ij}) = \frac{1}{2} K_{ijkl} \sigma_{ij} \sigma_{kl}$$

dove  $K_{ijkl}$  è il tensore inverso di elasticità, si verifica immediatamente e che nel caso isotropo la si riduce all'espressione

$$\hat{\Phi}(\sigma_{ij}) = \frac{1}{2} K_{ijkl} \sigma_{ij} \sigma_{kl}$$

$$\hat{\Phi} = \frac{1}{2E} (\sigma_I^2 + \sigma_{II}^2 + \sigma_{III}^2) - \frac{\nu}{E} (\sigma_I \sigma_{II} + \sigma_{II} \sigma_{III} + \sigma_{III} \sigma_I),$$

la condizione di crisi si esprime semplicemente mediante

$$\hat{\Phi} = \hat{\Phi}_0$$

5 essendo  $\hat{\Phi}_0$  il valore di soglia

Con riferimento alla condizione di crisi in compressione semplice

$$\sigma_{ij} = \begin{vmatrix} 0 & & \\ & 0 & \\ & & -\sigma_0'' \end{vmatrix}$$

implica

$$\hat{\Phi}_0'' = \frac{1}{2E} \sigma_0''^2$$

10 e, dovendo essere unica la soglia  $\hat{\Phi}_0$ , si deduce che il criterio di Beltrami è applicabile soltanto a quei materiali aventi eguale resistenza a trazione ed a compressione (Isotropi)

Ossia

$$\sigma_0' = \sigma_0'' = \sigma_0; \quad \hat{\Phi}_0 = \frac{1}{2E} \sigma_0^2$$

15 In tal caso –nella condizione di crisi- la formula diviene:

$$\hat{\Phi} = \hat{\Phi}_e$$

$$\hat{\Phi} = \frac{1}{2E} (\sigma_I^2 + \sigma_{II}^2 + \sigma_{III}^2) - \frac{\nu}{E} (\sigma_I \sigma_{II} + \sigma_{II} \sigma_{III} + \sigma_{III} \sigma_I) = \frac{1}{2E} \sigma_0^2$$

da cui si deduce la seguente espressione della tensione ideale

$$\sigma_{id} = \sqrt{2E\hat{\Phi}}$$

5 ossia:

$$\sigma_{id} = \sqrt{(\sigma_I^2 + \sigma_{II}^2 + \sigma_{III}^2) - 2\nu(\sigma_I \sigma_{II} + \sigma_{II} \sigma_{III} + \sigma_{III} \sigma_I)}$$

Nel caso di uno stato di tensione tangenziale puro

$$\sigma_{ij} = \begin{vmatrix} 0 & 0 & \tau \\ 0 & 0 & 0 \\ \tau & 0 & 0 \end{vmatrix} \rightarrow \begin{vmatrix} \tau & & \\ & 0 & \\ & & -\tau \end{vmatrix}$$

ossia

$$10 \quad \sigma_1 = \tau \quad \sigma_2 = 0 \quad \sigma_3 = -\tau$$

$$\sigma_{id} = \sqrt{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \sigma_3^2) - 2\nu(\sigma_1 \sigma_2 + \sigma_2 \sigma_3 + \sigma_3 \sigma_1)}$$

$$\sigma_{id} = \sqrt{2(1+\nu)} \cdot \tau$$

e questa, in condizione di crisi, si riduce a

$$\sigma_{id} = \sqrt{2(1+\nu)} \cdot \tau_0$$

15 da cui discende

$$\tau_0 = \frac{\sigma_0}{\sqrt{2(1+\nu)}}$$

### ROTTURA AL RAGGIUNGIMENTO DELLA FREQUENZA STRUTTURALE PROPRIA DEL SISTEMA.

È di dominio pubblico nel campo della Fisica applicata il fatto un segnale  
5 emesso da una fonte di energia elettromagnetica, meccanica, o fotonica, piuttosto che acustica possa essere schematizzato come un segnale generico  $X(t)$  variabile nel tempo (o costante) con una certa legge identificabile con la sua ampiezza ( $A$ ), lunghezza d'onda ( $\lambda$ ) e/o frequenza ( $\omega$ ).

Allo stesso modo dalla teoria dei segnali è noto che ogni segnale  $X(t)$  può  
10 essere schematizzato con una sua ampiezza ( $A$ ), lunghezza d'onda ( $\lambda$ ) e/o frequenza ( $\omega$ ) e quindi può essere fatta un'analisi in Frequenza (Trasformata di Fourier) del segnale stesso, ricavandone uno spettro in frequenza. Il segnale apparirà come la somma di coefficienti (pesi) moltiplicati per un certo numero di componenti armoniche (frequenze).

15 La trasformata di Fourier (analisi in frequenza) è una trasformata integrale fra le più importanti della matematica, con innumerevoli applicazioni nelle scienze, in particolare nella fisica (acustica, ottica, cristallografia), e nella matematica stessa. Nella teoria dei segnali, la trasformata di Fourier è lo strumento che permette di scomporre un segnale  $X(t)$  generico (Forzante Esterna) in una  
20 somma di sinusoidi con frequenze ( $\omega$ ), ampiezze e fasi diverse.

Se il segnale  $X(t)$  in oggetto è un segnale periodico, la sua trasformata di Fourier è un insieme discreto di valori (spettro discreto, o a pettine): la  
frequenza più bassa è detta fondamentale ( $\omega_f$ ) ed è pari a quella del segnale stesso mentre tutte le altre frequenze sono multipli della fondamentale e  
25 prendono il nome di armoniche.

Se il segnale ha un valor medio diverso da zero la serie restituisce anche una componente costante che lo rappresenta

Se  $u : t \rightarrow u(t)$  appartiene a  $L^1(\mathbb{R})$  si definisce Trasformata di Fourier la Funzione  $u(\omega)$

$$\mathcal{F}\{u\}(\omega) = \hat{u}(\omega) := \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{\mathbb{R}} e^{-i\omega t} u(t) dt \quad \forall \omega \in \mathbb{R}$$

5 Indicando l'operazione con la lettera F calligrafica, avremo perciò l'operatore funzionale

$$\mathcal{F} : u \mapsto \hat{u}$$

Si può estendere questa definizione anche per funzioni  $u(\mathbf{t}) \in L^1(\mathbb{R}^n)$ :

$$\mathcal{F}\{u\}(\boldsymbol{\omega}) = \hat{u}(\boldsymbol{\omega}) := \frac{1}{\sqrt{2\pi^n}} \int_{\mathbb{R}^n} e^{-i\boldsymbol{\omega} \cdot \mathbf{t}} u(\mathbf{t}) dt \quad \forall \boldsymbol{\omega} \in \mathbb{R}^n$$

dove  $\boldsymbol{\omega} \cdot \mathbf{t}$  rappresenta il prodotto scalare.

10 Allo stesso modo ogni sistema meccanico-strutturale, ogni corpo ha una sua propria frequenza di pulsazione ( $\omega_n$ ).

Ogni sistema, struttura, oscilla liberamente con una propria frequenza che dipende dalle sue caratteristiche geometriche, fisiche e chimiche.

15 Il fenomeno della risonanza si manifesta quando il periodo (frequenza) proprio del sistema, obbligato a seguire il moto imposto da una forza periodica esterna (segnale forzante), è uguale al periodo (frequenza) di quest'ultima.

Verificandosi tale condizione, il sistema riceve continuamente energia dall'esterno fino ad arrivare a distruggersi

20 La risonanza si verifica quando la sorgente che genera la forza (sorgente emittente o risuonatore) e il sistema risonante sono accoppiati da un mezzo elastico che può essere anche l'acqua, un tessuto o l'aria nel caso di risonanza acustica

I risonatori non sono costituiti solo da corpi solidi elastici e capaci di vibrare ma anche da corpi cavi di forma qualsiasi come tubi a sezione circolare o rettangolare, sfere,

È noto che l'equazione di un'onda sinusoidale che si allontana dalla sorgente  
5 ha equazione:

$$s(x,t) = s_m \cdot \sin\left[\omega \cdot \left(\frac{x}{v} - t\right)\right] \quad \text{con } v = \frac{\lambda}{T}.$$

L'equazione precedente si scrive generalmente nella forma equivalente:

$$s(x,t) = s_m \cdot \sin(k \cdot x - \omega \cdot t) \quad \text{con } k = \frac{2\pi}{\lambda}.$$

Considerando due onde sinusoidali, aventi uguali ampiezza e lunghezza  
10 d'onda, che si muovono in versi opposti, la loro interferenza genera un'onda stazionaria:

$$y_1(x,t) = y_m \cdot \sin(k \cdot x - \omega \cdot t) \quad \text{onda trasmessa dal diapason}$$

$$y_2(x,t) = y_m \cdot \sin(k \cdot x + \omega \cdot t) \quad \text{onda riflessa dalla superficie dell'acqua}$$

Con il principio di sovrapposizione si calcola l'onda risultante

$$y(x,t) = y_1(x,t) + y_2(x,t) = y_m \cdot \sin(k \cdot x - \omega \cdot t) + y_m \cdot \sin(k \cdot x + \omega \cdot t)$$

15 Applicando le regole della Trigonometria arriviamo ad ottenere l'equazione dell'ONDA STAZIONARIA

$$y(x,t) = 2 \cdot y_m \cdot [\sin(k \cdot x)] \cdot \cos(\omega \cdot t)$$

dove  $[2y_m \cdot \sin(k \cdot x)]$  è l'ampiezza dell'oscillazione.

L'Ampiezza delle oscillazioni si annulla in corrispondenza dei nodi

$$2y_m \cdot \sin(k \cdot x) = 0$$

E l'equazione è verificata quando vale la condizione

5  $\frac{2\pi}{\lambda} x = n \cdot \pi$  da cui  $x = n \cdot \frac{\lambda}{2}$  con  $n = 0, 1, 2, \dots$

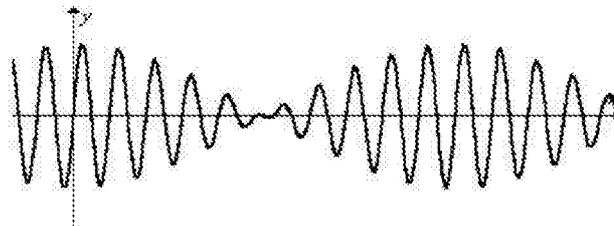
L' ampiezza è invece massima (caso di nostro interesse) in corrispondenza degli antinodi

$$2y_m \cdot \sin(k \cdot x) = 1$$

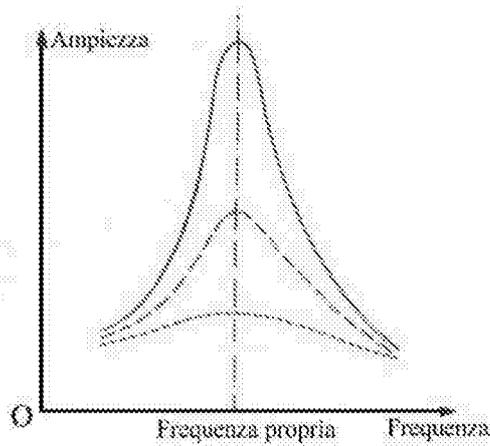
E questa Equazione è verificata quando vale la condizione

10  $\frac{2\pi}{\lambda} x = n \cdot \frac{\pi}{2}$  da cui  $x = n \cdot \frac{\lambda}{4}$

con "n" numero intero dispari preso a piacere

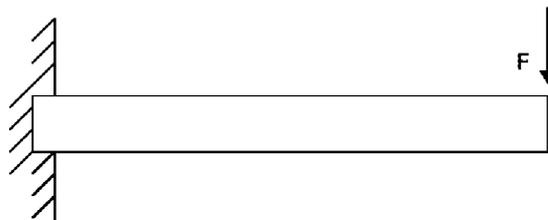


15 Il grafico sotto riportato della curva di risonanza ci mostra molto bene come reagisce un sistema soggetto a varie sollecitazioni aventi Frequenze ( $\omega$ ) diverse: la curva mostra il picco massimo e quindi la risonanza in corrispondenza della Frequenza di Pulsazione ( $\omega_n$ ) propria del sistema.



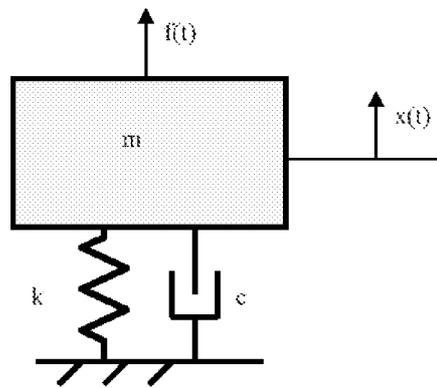
Da tale grafico si nota che l'oscillazione in risonanza e quindi il picco è tanto più grande quanto minore è lo smorzamento del sistema in esame.

- 5 Si analizza di seguito un esempio di trave sottoposta ad una forza esterna  $F(t)$ , in particolare ad una forza periodica variabile con legge sinusoidale. La teoria della meccanica delle vibrazioni permette di poter prevedere ad ottenere la rottura di una struttura utilizzando una sollecitazione impulsiva o variabile secondo una determinata legge temporale  $X(t)$ .
- 10 Nel momento in cui su una trave del tipo di seguito rappresentato – ovvero su una trave incastrata con un estremo libero - cade una massa o si applica un forza molto maggiore della massa della trave stessa, le azioni di inerzia distribuite sulla trave possono essere trascurate ed il sistema si riduce a tutti gli effetti ad un oscillatore armonico, smorzato ad un grado di libertà.



Di questo sistema sappiamo prevedere e controllare il comportamento.

Lo definiamo Oscillatore Armonico Forzato debolmente Smorzato, in quanto lo sollecitiamo con una Forzante Esterna  $F(t)$  che ha una sua pulsazione armonica fondamentale  $(\omega f)$  ed inoltre nessun sistema reale può essere schematizzato con un oscillatore ideale privo di smorzamento. Quindi tutti i sistemi strutturali hanno un loro coefficiente di smorzamento per quanto basso.



Ponendo di usare una forza esterna che abbia un andamento sinusoidale (Il che è possibile utilizzando ad esempio la macchina HIFU ad ultrasuoni focalizzati) l'equazione del moto e quindi dell'oscillazione della trave diventa:

$$F(t) = F_0 [\cos(\omega t) + j \sin(\omega t)]$$

$K = E =$  Coefficiente di Elasticità

$(\omega_n) =$  Pulsazione propria del sistema

$$m\ddot{x} + c\dot{x} + kx = F_0 e^{j\omega t} = F_0 (\cos \omega t + j \sin \omega t)$$

$c =$  Coefficiente di Smorzamento.

Ove il fattore di smorzamento della struttura è

$$\zeta = \frac{c}{2\sqrt{km}} = \frac{c}{2\omega_n m}$$

La soluzione

$$x = Ae^{i\omega t}$$

$$X = \frac{F_0}{-m\omega^2 + jc\omega + k}$$

X(t) è quindi un numero complesso che può essere scritto in termini di modulo e fase:

$$X = \frac{F_0 e^{j\psi}}{\sqrt{(k - m\omega^2)^2 + (c\omega)^2}} = \frac{1}{k} \frac{F_0 e^{j\psi}}{\sqrt{\left(1 - \frac{\omega^2}{\omega_n^2}\right)^2 + \left(2\zeta \frac{\omega}{\omega_n}\right)^2}}$$

Dove la Fase è:

$$\tan \psi = \frac{2\zeta \omega / \omega_n}{1 - (\omega / \omega_n)^2}$$

La soluzione del problema complesso (parte complessa) è:

$$x = |X| e^{j(\omega t + \psi)}$$

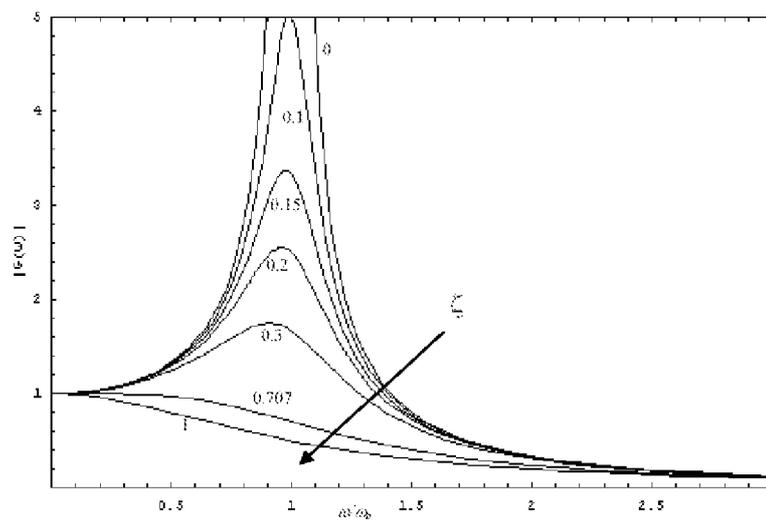
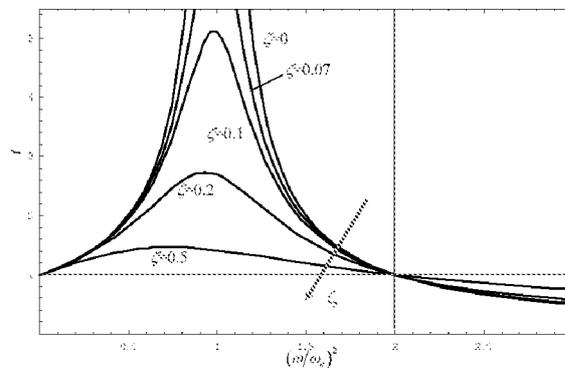
Mentre la soluzione della parte reale (problema reale) è:

$$x = |X| \cos(\omega t + \psi)$$

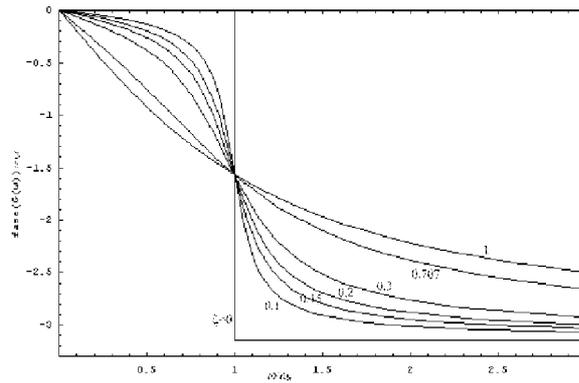
Il modulo della soluzione complessa coincide con l'ampiezza della soluzione reale, così come la fase.

Quindi possiamo definire il fattore di amplificazione  $G(\omega)$  che ci permette di analizzare il comportamento della struttura al variare della fase e della frequenza (pulsazione) della Forzante  $F(t)$ ; due grandezze che possiamo controllare e variare a nostro piacimento (visto che siamo noi ad imporre la forzante e la sua legge di variazione dall'esterno).

$$|G(\omega)| = \frac{1}{\sqrt{\left[1 - \left(\frac{\omega}{\omega_n}\right)^2\right]^2 + 4\zeta^2 \left(\frac{\omega}{\omega_n}\right)^2}}$$



Fattore di Amplificazione (Ampiezza di Oscillazione della Trave)



### Fase della Risposta

Come si vede dal grafico il massimo della risposta, in corrispondenza di smorzamenti molto piccoli o addirittura nulli (condizioni in cui noi ci metteremo, scegliendo il materiale opportunamente) in cui l'oscillazione tende all'infinito ed il sistema arriva a rottura, si ha in corrispondenza della pulsazione propria del sistema, detta anche frequenza di risonanza.

$$x = \frac{F_0}{2\omega_n k} \sin \omega_n t - \frac{F_0}{2k} \omega_n t \cos \omega_n t$$

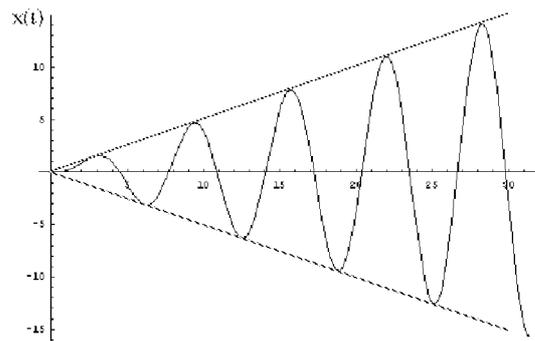
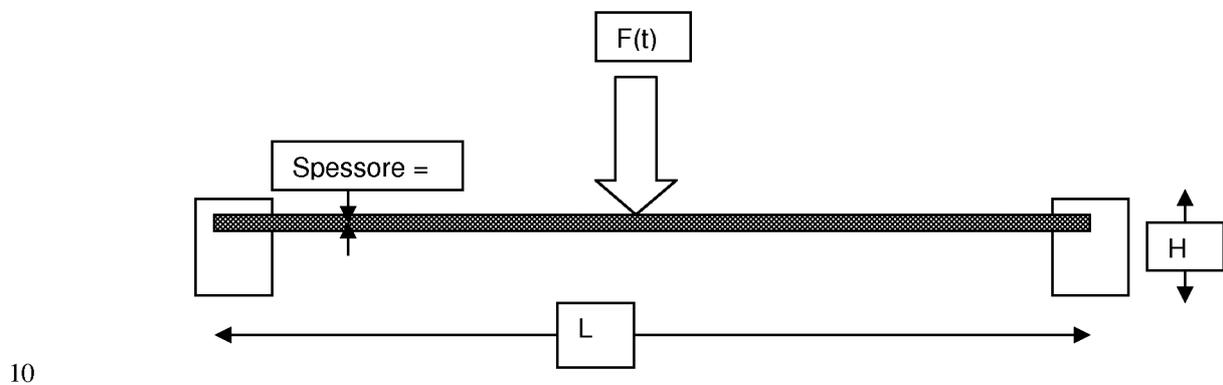


Figura 1.10.  $F_0=1N$ ,  $m=1kg$ ,  $k=1N/m$ .

Molto spesso, per piccoli valori di smorzamento, si può ragionevolmente approssimare la frequenza di risonanza con la frequenza dell'oscillatore libero non smorzato, ottenendo la seguente ampiezza massima:

$$G(\omega_{res}) \approx G(\omega_n) = \frac{1}{2\zeta}$$

Per quanto concerne il caso di una trave con entrambi gli estremi incastrati – come schematizzata di seguito - dovremo utilizzare la Meccanica delle  
5 Vibrazioni applicata ad un corpo continuo:



Per una trave a sezione costante (spessore = larghezza = d) l'equazione che descrive il moto della trave sottoposta a vibrazioni è:

$$\frac{d^2}{dx^2} \left( EI \frac{d^2 y}{dx^2} \right) + \rho A \frac{\partial^2 y}{\partial t^2} = 0$$

Ove :

15 A = Area della sezione trasversale della trave = d<sup>2</sup>

I = Momento d'inerzia della sezione trasversale.

E = Modulo di elasticità di Young.

$\rho = [\text{Kg/m}^3]$  = Densità del materiale.

Consideriamo ora l'equazione precedente nel nostro caso specifico, in cui  $E$ ,  $I$ ,  $A$ ,  $\rho$  siano costanti:

$$EIy^{iv} + \rho Ay'' = 0$$

Oppure

$$\phi^{iv} - \beta^4 \phi = 0$$

5

Ove

$$\beta^4 = \frac{\rho I}{EI} \omega^2$$

La soluzione generale dell'Equazione ci da:

$$\phi = c_1 \sin \beta x + c_2 \cos \beta x + c_3 \sinh \beta x + c_4 \cosh \beta x$$

- 10 Imponendo poi le varie condizioni al contorno, a seconda che la trave sia incastrata in modi diversi ho le varie soluzioni, espresse dalla Tabella qui in basso:

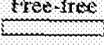
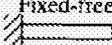
End Conditions of Beam	Frequency Equation	Mode Shape (Normal Function)	Value of $\beta_n l$
 Pinned-pinned	$\sin \beta_n l = 0$	$W_n(x) = C_n[\sin \beta_n x]$	$\beta_1 l = \pi$ $\beta_2 l = 2\pi$ $\beta_3 l = 3\pi$ $\beta_4 l = 4\pi$
 Free-free	$\cos \beta_n l \cdot \cosh \beta_n l = 1$	$W_n(x) = C_n[\sin \beta_n x + \sinh \beta_n x + \alpha_n (\cos \beta_n x + \cosh \beta_n x)]$ where $\alpha_n = \left( \frac{\sin \beta_n l - \sinh \beta_n l}{\cosh \beta_n l - \cos \beta_n l} \right)$	$\beta_1 l = 4.730041$ $\beta_2 l = 7.853205$ $\beta_3 l = 10.995608$ $\beta_4 l = 14.137165$ ( $\beta l = 0$ for rigid body mode)
 Fixed-fixed	$\cos \beta_n l \cdot \cosh \beta_n l = 1$	$W_n(x) = C_n[\sinh \beta_n x - \sin \beta_n x + \alpha_n (\cosh \beta_n x - \cos \beta_n x)]$ where $\alpha_n = \left( \frac{\sinh \beta_n l - \sin \beta_n l}{\cos \beta_n l - \cosh \beta_n l} \right)$	$\beta_1 l = 4.730041$ $\beta_2 l = 7.853205$ $\beta_3 l = 10.995608$ $\beta_4 l = 14.137165$
 Fixed-free	$\cos \beta_n l \cdot \cosh \beta_n l = -1$	$W_n(x) = C_n[\sin \beta_n x - \sinh \beta_n x - \alpha_n (\cos \beta_n x - \cosh \beta_n x)]$ where $\alpha_n = \left( \frac{\sin \beta_n l + \sinh \beta_n l}{\cos \beta_n l + \cosh \beta_n l} \right)$	$\beta_1 l = 1.875104$ $\beta_2 l = 4.694091$ $\beta_3 l = 7.854757$ $\beta_4 l = 10.995541$
 Fixed-pinned	$\tan \beta_n l - \tanh \beta_n l = 0$	$W_n(x) = C_n[\sin \beta_n x - \sinh \beta_n x + \alpha_n (\cosh \beta_n x - \cos \beta_n x)]$ where $\alpha_n = \left( \frac{\sin \beta_n l - \sinh \beta_n l}{\cos \beta_n l - \cosh \beta_n l} \right)$	$\beta_1 l = 3.926602$ $\beta_2 l = 7.068583$ $\beta_3 l = 10.210176$ $\beta_4 l = 13.351768$
 Pinned-free	$\tan \beta_n l - \tanh \beta_n l = 0$	$W_n(x) = C_n[\sin \beta_n x + \alpha_n \sinh \beta_n x]$ where $\alpha_n = \left( \frac{\sin \beta_n l}{\sinh \beta_n l} \right)$	$\beta_1 l = 3.926602$ $\beta_2 l = 7.068583$ $\beta_3 l = 10.210176$ $\beta_4 l = 13.351768$ ( $\beta l = 0$ for rigid body mode)

Tabella 4.1

## RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo impiantabile (10) nel corpo di un paziente per il rilascio controllato di un farmaco comprendente un elemento di supporto (3) atto a supportare un desiderato quantitativo di farmaco (2), caratterizzato dal fatto di comprendere un elemento di rivestimento (1) di detto farmaco, detto specifico elemento di rivestimento (1) essendo realizzato in un materiale strutturalmente sensibile ad un segnale non invasivo, oppure mini-invasivo, generabile da una unità sorgente preferibilmente esterna al corpo del paziente, tale segnale potendo attivare in modo selettivo una degradazione localizzata dell'elemento di rivestimento (1) per la fuoriuscita del farmaco.
2. Dispositivo (10) biocompatibile secondo la rivendicazione 1, in cui la degradazione localizzata è sostanzialmente una rottura.
3. Dispositivo (10) biocompatibile secondo la rivendicazione 1, in cui la degradazione localizzata è sostanzialmente un aumento della dimensione o del numero di pori e/o orifizi.
4. Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui la sorgente del segnale è esterna al corpo umano.
5. Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui la sorgente del segnale è interna al corpo umano.
6. Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui l'elemento di supporto (3) contiene più di tipi di farmaco, ognuno dei quali ricoperto da un diverso tipo rivestimento (1).
7. Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui detto elemento di rivestimento (1) è conformato in maniera stratiforme.
8. Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui detto elemento di rivestimento (1) è sostanzialmente piano.
9. Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui detto elemento di rivestimento (1) è sostanzialmente sferico.
10. Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti,

in cui detto elemento di rivestimento (1) è sostanzialmente tubulare (cilindrico).

**11.** Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui detto elemento di rivestimento (1) presenta porzioni cedevoli (7).

**12.** Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti,  
5 in cui almeno una porzione di detto elemento di rivestimento (1) è realizzata in un materiale strutturalmente degradabile al raggiungimento di una tensione di crisi del materiale stesso.

**13.** Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui almeno una porzione di detto elemento di rivestimento (1) è realizzata in  
10 un materiale strutturalmente degradabile al raggiungimento di una frequenza di risonanza caratteristica del materiale e/o della struttura stessa.

**14.** Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui almeno una porzione di detto elemento di rivestimento (1) è realizzata in un materiale strutturalmente degradabile al raggiungimento di una temperatura  
15 di plasticizzazione caratteristica del materiale stesso.

**15.** Dispositivo (10) biocompatibile secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui almeno una porzione di detto elemento di rivestimento (1) è realizzata in un materiale strutturalmente degradabile al raggiungimento di una pressione di cavitazione caratteristica del materiale e/o della conformazione strutturale  
20 stessa.

**16.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco, comprendente un dispositivo (10) biocompatibile secondo le rivendicazioni da 1 a 9, ed una unità sorgente (5), caratterizzato dal fatto che almeno una porzione di tale elemento rivestimento (1) risulta sensibile ad un segnale generato da detta sorgente.

**17.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo la  
25 rivendicazione 16, in cui detta unità sorgente (5) è in una posizione remota rispetto a detto dispositivo (10).

**18.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo una delle rivendicazioni da 16 a 17, in cui detto segnale generato detta unità sorgente (5)  
30 è una radiazione elettromagnetica.

**19.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo la rivendicazione 18, in cui detta radiazione elettromagnetica ha una lunghezza d'onda compresa nell'intervallo caratteristico delle radiofrequenze RF.

5 **20.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo la rivendicazione 18, in cui detta radiazione elettromagnetica ha una lunghezza d'onda compresa nell'intervallo caratteristico degli ultrasuoni US.

**21.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo la rivendicazione 18, in cui detta radiazione elettromagnetica ha una lunghezza d'onda compresa nell'intervallo caratteristico delle microonde MW.

10 **22.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo la rivendicazione 18, in cui detta radiazione elettromagnetica ha una lunghezza d'onda compresa nell'intervallo caratteristico dei raggi infrarossi IR.

15 **23.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo la rivendicazione 18, in cui detta radiazione elettromagnetica ha una lunghezza d'onda compresa nell'intervallo caratteristico dei raggi ultravioletti UV.

**24.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui detto segnale generato detta unità sorgente (5) è un fascio Laser.

20 **25.** Sistema (100) per il rilascio controllato di un farmaco secondo una delle rivendicazioni precedenti, in cui detto segnale generato detta unità sorgente (5) è una particella sub-atomica.

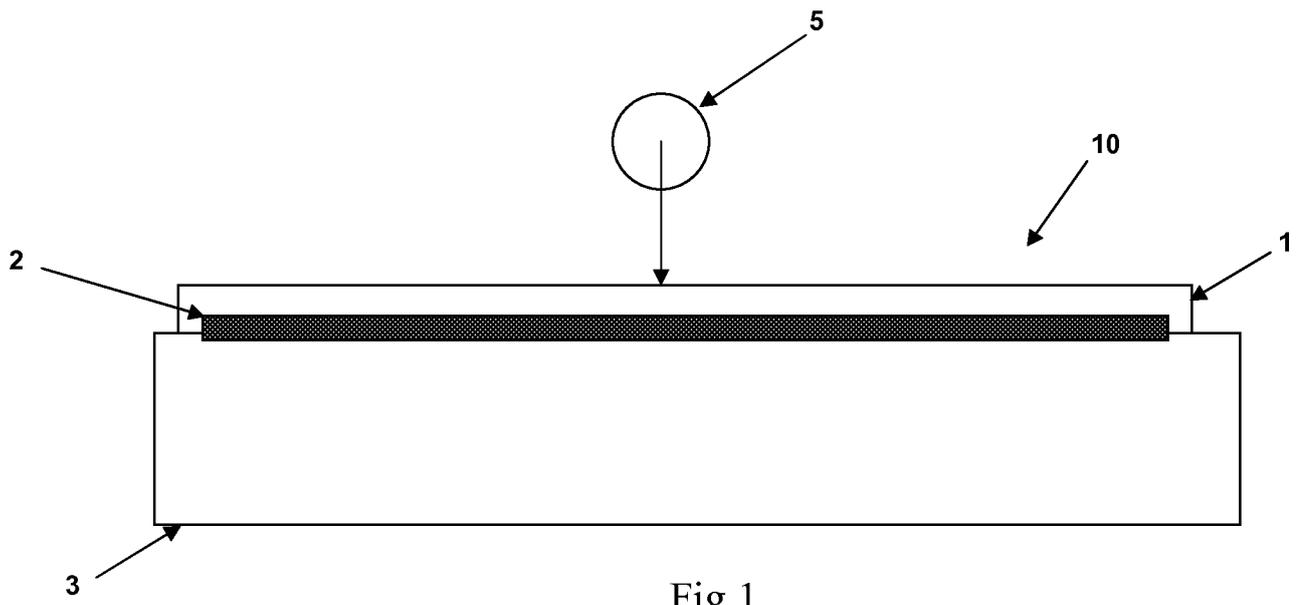


Fig 1

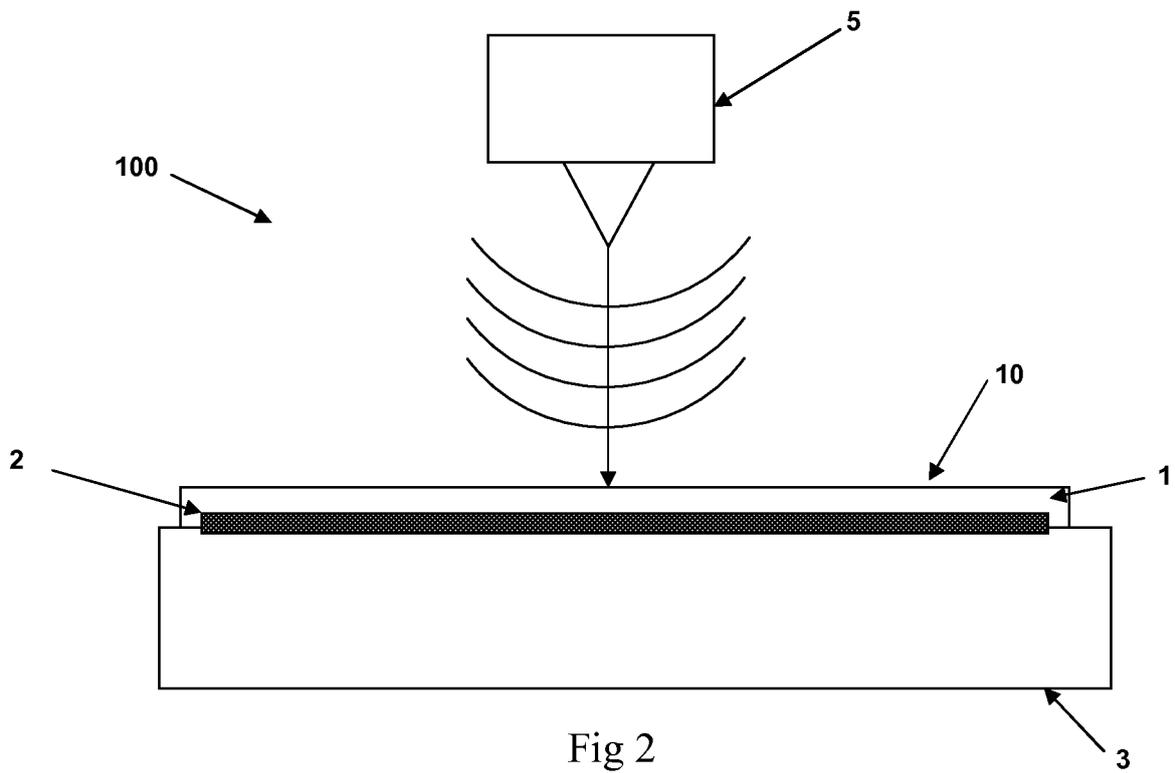


Fig 2

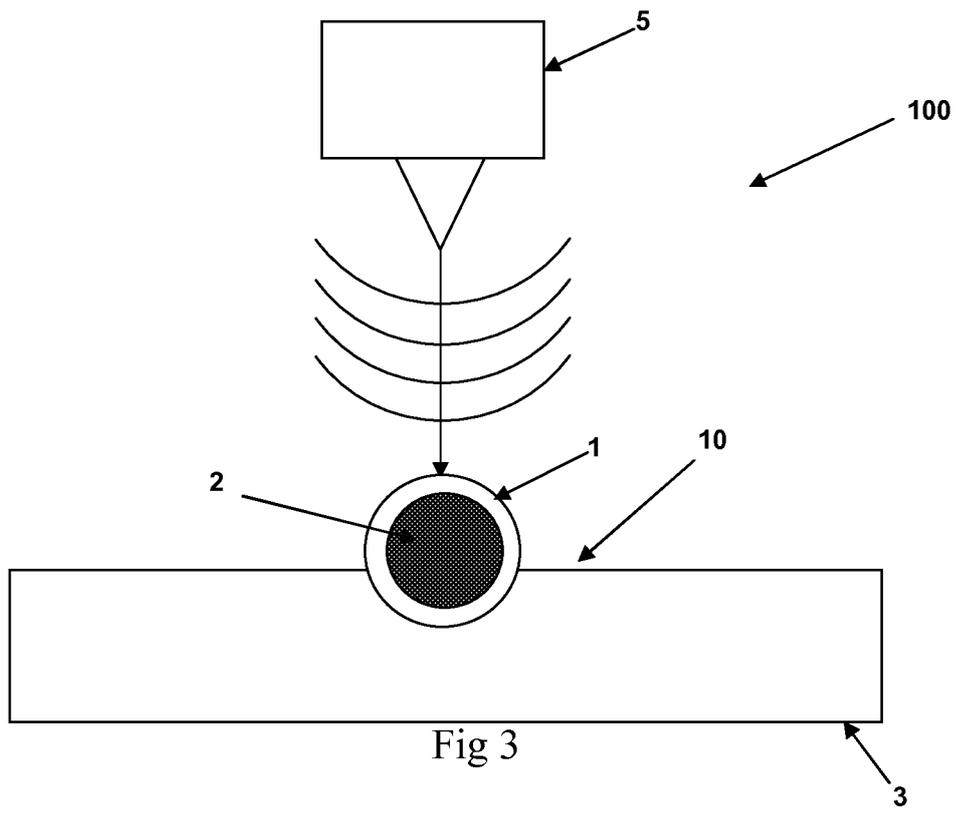


Fig 3

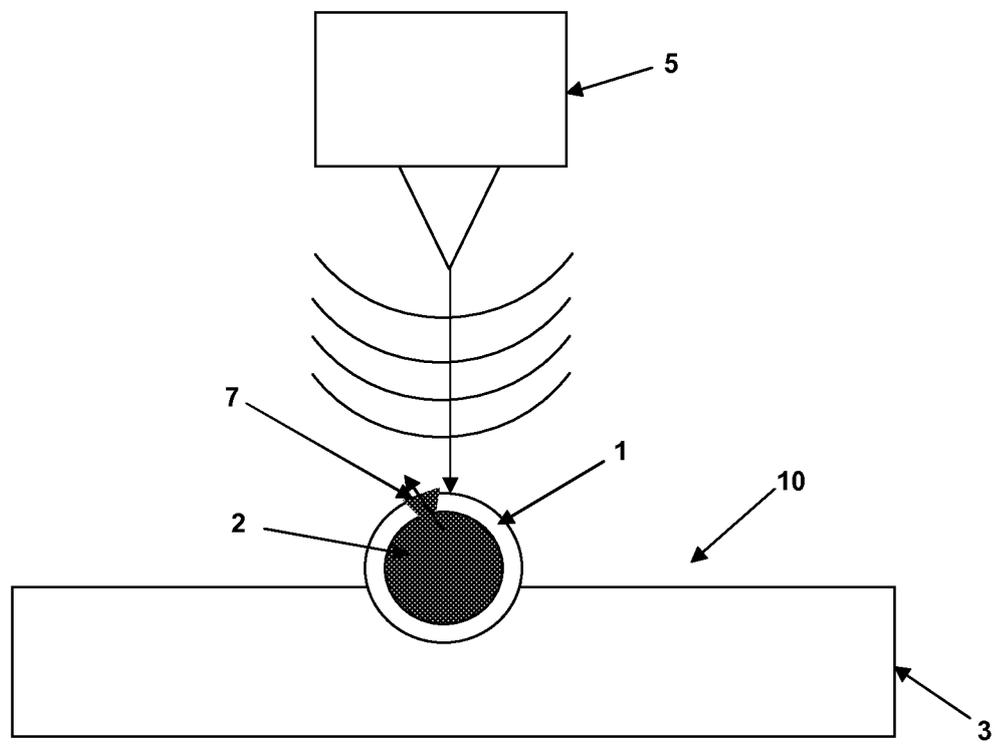


Fig 4

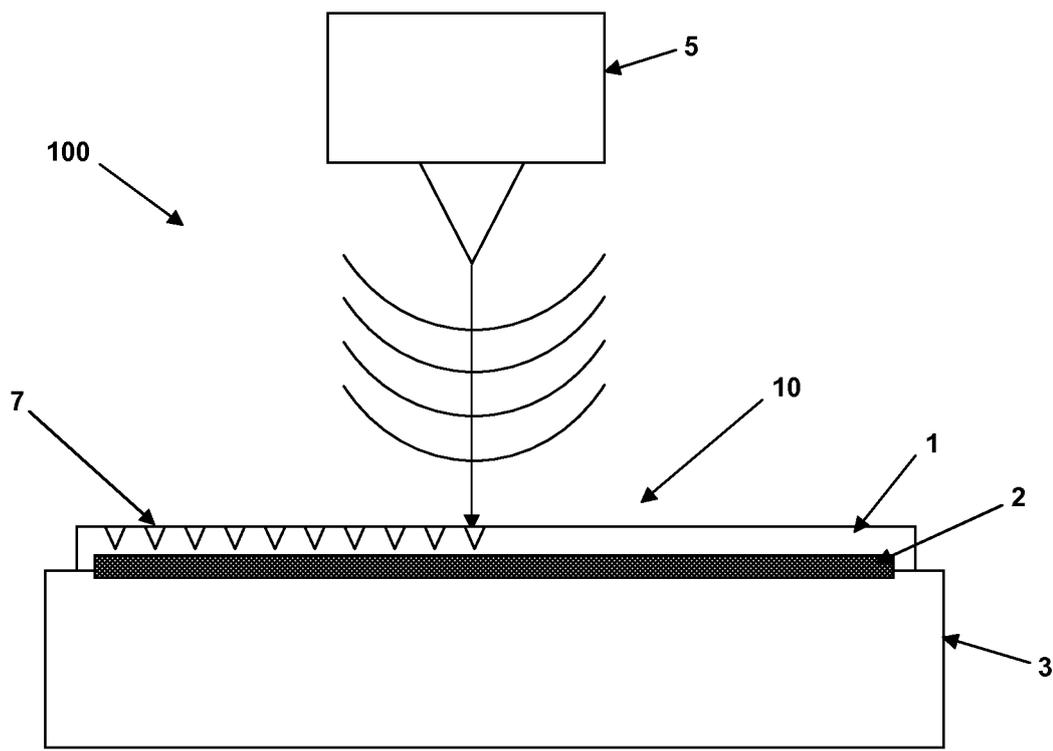


Fig 5

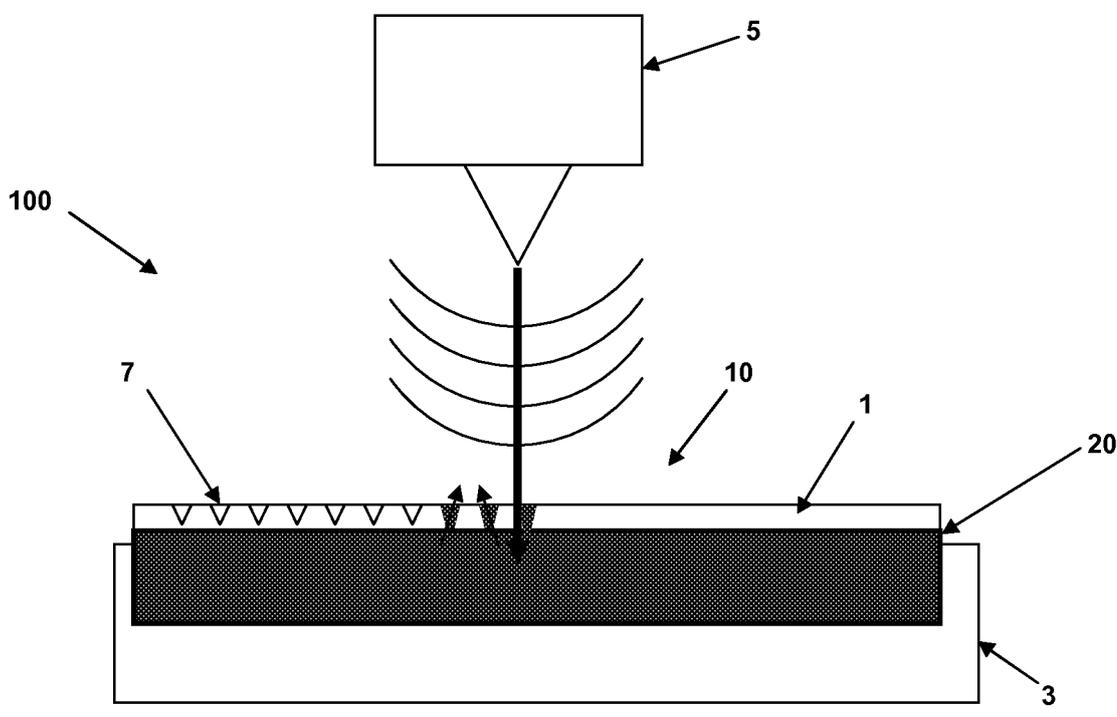


Fig 6