

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102020000021379
Data Deposito	10/09/2020
Data Pubblicazione	09/12/2020

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	16	H	20	17

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	16	H	50	20

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	16	H	10	60

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	16	H	40	60

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	B	5	11

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	B	5	145

Titolo

Metodo e sistema adattativo per la terapia infusionale personalizzata giornaliera della malattia di Parkinson

Descrizione dell'Invenzione Industriale avente per
titolo:

"METODO E SISTEMA ADATTATIVO PER LA TERAPIA
INFUSIONALE PERSONALIZZATA GIORNALIERA DELLA
5 MALATTIA DI PARKINSON"

a nome: Brain Innovations S.r.l.

di nazionalità italiana, con sede in Via Alvaro del
Portillo 21 - 00128 ROMA

Inventore designato: DI BIASE Lazzaro

10 Depositata il al n.

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un
metodo e ad un sistema adattativo per modulare la
terapia infusione della malattia di Parkinson.

15 L'invenzione si inserisce nel settore tecnico
della medicina, in particolare della neurologia.

La malattia di Parkinson rappresenta la più
frequente patologia neurodegenerativa dopo la
malattia di Alzheimer. La diagnosi di malattia di
20 Parkinson è essenzialmente clinica e basata allo
stato attuale sull'identificazione, obiettiva ed
anamnestica, di segni e sintomi caratteristici
della patologia e sull'esclusione di eventuali
sintomi atipici.

25 I pazienti affetti da malattia di Parkinson

durante la giornata possono subire delle fluttuazioni dello stato motorio passando da una fase OFF, in cui emergono i sintomi parkinsoniani quali la rigidità, il tremore e la bradicinesia, ad una fase ON in cui questi sintomi migliorano in modo marcato, ad una fase caratterizzata da movimenti involontari definiti discinesie (DIS). Tali fluttuazioni sono dovute ad oscillazioni dei livelli di dopamina a livello del sistema nervoso centrale. Il farmaco utilizzato per migliorare i sintomi motori della malattia di Parkinson è la levodopa, che viene convertita nel sistema nervoso centrale in dopamina. Le fluttuazioni motorie consistono in un iniziale beneficio sui sintomi motori dopo la somministrazione di una dose di levodopa (tempo in ON motorio) seguito da un ritorno dei sintomi parkinsoniani, quali rallentamento nei movimenti, rigidità o tremore (tempo in OFF motorio) che perdura fino all'inizio del beneficio della dose successiva. Tali fluttuazioni portano ad una oscillazione continua della performance motoria del paziente durante la giornata, con un alternarsi di stati di ON motorio, in cui i sintomi parkinsoniani sono ben controllati dalla terapia a stati di OFF motorio, in cui i

sintomi parkinsoniani riemergono. Le discinesie sono, invece, dei movimenti involontari indotti dalla levodopa. Un incremento delle dosi Levodopa, può ridurre i tempi di OFF motorio, ma tende ad aumentare le discinesie, mentre una riduzione delle dosi di levodopa può ridurre le discinesie, ma tende ad aumentare il tempo in OFF motorio. In questi pazienti, si possono utilizzare sistemi di somministrazione continua di levodopa o dopaminoagonisti, tuttavia può essere difficile impostare una velocità d'infusione di farmaco, che sia in grado di controllare in modo soddisfacente il tempo totale in OFF motorio senza indurre discinesie.

Sono noti metodi di terapia adattativa che modulano la terapia veicolata attraverso la stimolazione cerebrale profonda (DBS - Deep Brain Stimulation).

La DBS convenzionale consiste nell'impianto chirurgico di due elettrodi all'interno di una specifica zona del cervello (nucleo subtalamico o globo pallido interno). Elettrodi che poi vengono connessi con sottili cavi a un piccolo stimolatore messo sotto la pelle vicino alla clavicola.

Tuttavia, questa metodica ha manifestato

alcuni limiti. In primo luogo la stimolazione viene erogata in modo costante al cervello del paziente, con una intensità, quindi, non sempre aderente alle sue necessità.

5 Questo fatto si verifica perché, nelle fasi avanzate, i sintomi della malattia di Parkinson sono fluttuanti. In pochi secondi si passa dal blocco motorio a movimenti involontari molto invalidanti.

10 Per superare questa limitazione è stata sviluppata una DBS adattativa, cioè una stimolazione che si adatta in modo automatico e in tempo reale allo stato clinico del paziente. In altre parole, lo stimolo elettrico varia in base
15 all'attività cerebrale rilevata istante per istante. In questo modo è sempre calibrata per lo stato del paziente.

Tuttavia la DBS adattativa utilizza il rilievo dell'attività cerebrale come unico parametro per
20 modulare la terapia e questo fatto non consente di identificare correttamente lo stato motorio del paziente. Inoltre è fortemente invasiva, in quanto richiede di inserire degli elettrodi nel nucleo subtalamico o nel globo pallido interno.

25 Scopo della presente invenzione è quello di

fornire un metodo, e un sistema per l'attuazione di detto metodo, rispettivamente conformi alle rivendicazioni 1 e 2, per modulare la terapia infusioneale utilizzando come feedback i dati dello schema terapeutico iniziale.

Il metodo per la gestione della terapia infusioneale della malattia di Parkinson, detta gestione avvenendo tramite l'analisi dello stato motorio di pazienti affetti da detta malattia di Parkinson, in cui detto stato motorio può essere in una delle seguenti fasi:

- fase OFF, in cui emergono i sintomi parkinsoniani quali la rigidità, il tremore e la bradicinesia;
- fase ON in cui detti sintomi migliorano in modo marcato;
- fase DIS in cui emergono movimenti involontari definiti discinesie;

è caratterizzato dal fatto di utilizzare come rilevatori di detti sintomi i seguenti parametri:

- l'analisi vocale e facciale;
- l'analisi del tremore e del movimento;
- i livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine nel liquido interstiziale sottocutaneo di detti pazienti;

essendo previsto un algoritmo che modifichi in automatico la velocità d'infusione del farmaco durante la giornata, detta velocità d'infusione essendo calcolata utilizzando come rilevatori detti
5 parametri.

Il sistema per la gestione della terapia infusione della malattia di Parkinson è caratterizzato dal fatto di comprendere:

- un braccialetto elettronico, provvisto di un
10 accelerometro, un magnetometro e un giroscopio triassiali, utilizzati per raccogliere dati in continuo sul tremore ed il movimento;
- una fotocamera per riprendere le espressioni del viso, da azionare a richiesta del paziente
15 stesso;
- un registratore, per registrare la voce del paziente, da azionare a richiesta del paziente stesso;
- una pompa di microdialisi, collegata con
20 un'unità analizzatrice e con un ago sottocutaneo, atta a raccogliere e analizzare campioni di liquido interstiziale per determinare i livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine in detto liquido interstiziale sottocutaneo;

- un dispositivo di elaborazione, provvisto di idoneo software che, utilizzando un algoritmo di stabilizzazione del movimento, atto a integrare i dati di movimento, di tremore, facciali, vocali e i
5 livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine in detto liquido interstiziale sottocutaneo, calcola la velocità d'infusione del farmaco necessaria a mantenere lo stato motorio ON, utilizzando come feedback i dati dello schema
10 terapeutico iniziale;
- un'interfaccia elettronica, collegata con detto dispositivo di elaborazione, atta a modificare la velocità d'infusione del farmaco con la nuova velocità calcolata da detto algoritmo di
15 stabilizzazione del movimento.

Secondo una forma preferita di attuazione, la fotocamera, il registratore, il dispositivo di elaborazione e il relativo software sono integrati in un palmare/smartphone.

- 20 In pratica, la velocità d'infusione del farmaco viene modificata utilizzando come feedback i dati dello schema terapeutico iniziale, di analisi del movimento, del tremore, facciali, vocali, e dei livelli di levodopa e dei metaboliti
25 delle monoamine nel liquido interstiziale

sottocutaneo.

Il vantaggio di questo dispositivo è che, attraverso un monitoraggio multiparametrico (motorio, tremore, vocale, facciale, biochimico) garantisce al paziente di mantenere una performance motoria ottimale (stato di ON motorio) in modo continuativo, variando la velocità d'infusione del farmaco secondo uno schema terapeutico personalizzato, che varia in base alle fluttuazioni della performance motoria, evitando gli stati di OFF motorio e di discinesie.

Inoltre il sistema è minimamente invasivo.

Risulterà immediatamente ovvio che si potranno apportare a quanto descritto innumerevoli varianti e modifiche (per esempio relative a forma, dimensioni, disposizioni e parti con funzionalità equivalenti) senza discostarsi dal campo di protezione dell'invenzione, come appare dalle rivendicazioni allegate.

Resta inteso che tutte le rivendicazioni allegate formano parte integrante della presente descrizione.

La presente invenzione verrà meglio descritta da una forma preferita di realizzazione, fornita a

titolo esemplificativo e non limitativo, con riferimento ai disegni allegati, nei quali

- la figura 1 mostra un sistema per la gestione della terapia infusione nella malattia di
5 Parkinson, secondo l'invenzione;

- la figura 2 mostra una variante del sistema secondo l'invenzione.

Con riferimento alla FIG. 1, il sistema (1) per la gestione della terapia infusione nella
10 malattia di Parkinson comprende:

- un braccialetto elettronico (2), provvisto di un accelerometro, un magnetometro e un giroscopio triassiali, utilizzati per raccogliere dati in continuo sul tremore ed il movimento;

15 - una fotocamera (3) per riprendere le espressioni del viso, da azionare a richiesta del paziente stesso;

- un registratore (4) per registrare la voce, da azionare a richiesta del paziente stesso;

20 - una pompa di microdialisi (5) collegata ad un'unità analizzatrice (5a) e con un ago sottocutaneo per la raccolta di campioni di liquido interstiziale per determinare i livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine in detto liquido
25 interstiziale sottocutaneo;

- un dispositivo di elaborazione (6), provvisto di idoneo software che, utilizzando un algoritmo di stabilizzazione del movimento atto a integrare i dati di movimento, tremore, facciali, vocali e i livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine in detto liquido interstiziale sottocutaneo, calcola la velocità d'infusione del farmaco necessaria a mantenere lo stato motorio ON, utilizzando come feedback i dati dello schema terapeutico iniziale (100);

- un'interfaccia elettronica (7) che modifichi la velocità d'infusione del farmaco, con la nuova velocità calcolata da detto algoritmo di stabilizzazione del movimento.

A partire da detta terapia iniziale (100), stabilita in base ai sintomi osservati, il funzionamento del sistema (1), per modulare la terapia in funzione dell'andamento della malattia, si articola nelle seguenti fasi.

Fase 1 - Il braccialetto elettronico (2) registra in continuo i dati del movimento (10) e del tremore (11) del paziente.

Fase 2 - Quando il paziente percepisce uno stato di OFF o discinesie (DIS) marcate, utilizza la fotocamera (3) per riprendere le espressioni del

viso (12) e il registratore (4) per registrare la sua voce (13). Contemporaneamente l'unità analizzatrice (5a) rileva i livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine (14) nei campioni di liquido interstiziale prelevato dalla pompa per microdialisi (5) attraverso detto ago sottocutaneo.

Fase 3 - Il dispositivo di elaborazione (6) riceve dal braccialetto elettronico (2), dalla fotocamera (3), dal registratore (4) e dall'unità analizzatrice (5a) collegata con la pompa di microdialisi (5), i dati combinati di movimento (10), tremore (11), immagini facciali (12), voce (13) e livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine (14) e, attraverso l'algoritmo di stabilizzazione del movimento (15), determina la nuova velocità d'infusione del farmaco (101). Infine, attraverso detta interfaccia elettronica (7) viene modificata la velocità d'infusione del farmaco.

Secondo una forma preferita di attuazione (1a), mostrata in FIG. 2, la fotocamera (3), il registratore (4), il dispositivo di elaborazione (6) e il relativo software sono integrati in un palmare/smartphone (8), per cui il braccialetto elettronico (2) e l'unità analizzatrice (5a)

collegata con la pompa di microdialisi (5), inviano i dati di analisi di movimento (10) e tremore (11) e livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine (14) direttamente al palmare/smartphone (8), che invierà all'interfaccia elettronica (7) le istruzioni per modificare la velocità d'infusione del farmaco, con la nuova velocità (101) calcolata da detto algoritmo di stabilizzazione del movimento.

10 La velocità di infusione del farmaco (101), modificata in tempo reale in funzione dell'andamento della malattia, manterrà in modo sostanzialmente costante uno stato motorio di ON, senza OFF motorio o discinesie.

15 Si è descritta una forma preferita di attuazione dell'invenzione, ma naturalmente essa è suscettibile di ulteriori modifiche e varianti nell'ambito della medesima idea inventiva. In particolare, agli esperti nel ramo risulteranno
20 immediatamente evidenti numerose varianti e modifiche, funzionalmente equivalenti alle precedenti, che ricadono nel campo di protezione dell'invenzione, come evidenziato nelle rivendicazioni allegate, nelle quali eventuali
25 segni di riferimento posti tra parentesi non

possono essere interpretati nel senso di limitare le rivendicazioni stesse. Inoltre, la parola "comprendente" non esclude la presenza di elementi e/o fasi diversi da quelli elencati nelle rivendicazioni. L'articolo "un", "uno" o "una" precedente un elemento non esclude la presenza di una pluralità di tali elementi. Il semplice fatto che alcune caratteristiche siano citate in rivendicazioni dipendenti diverse tra loro non indica che una combinazione di queste caratteristiche non possa essere vantaggiosamente utilizzata.

RIVENDICAZIONI

1. Metodo per la gestione della terapia infusione nella malattia di Parkinson, detta gestione avvenendo tramite l'analisi dello stato motorio di pazienti affetti da detta malattia di Parkinson, in cui detto stato motorio può essere in una delle seguenti fasi:
- fase OFF, in cui emergono i sintomi parkinsoniani quali la rigidità, il tremore e la bradicinesia;
 - fase ON in cui detti sintomi migliorano in modo marcato;
 - fase DIS in cui emergono movimenti involontari definiti discinesie;
- caratterizzato dal fatto di utilizzare come rilevatori di detti sintomi i seguenti parametri:
- l'analisi vocale;
 - l'analisi facciale;
 - l'analisi del tremore;
 - l'analisi del movimento;
 - i livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine nel liquido interstiziale sottocutaneo di detti pazienti;
- essendo previsto un algoritmo che modifichi in automatico la velocità d'infusione del farmaco

durante la giornata, detta velocità d'infusione essendo calcolata utilizzando come rilevatori detti parametri.

2. Sistema (1, 1a) per la gestione della terapia
5 infusione della malattia di Parkinson
caratterizzato dal fatto di comprendere:

- un braccialetto elettronico (2), provvisto di un accelerometro, un magnetometro e un giroscopio triassiali, utilizzati per raccogliere dati in
10 continuo sul tremore ed il movimento;

- una fotocamera (3) per riprendere le espressioni del viso, da azionare a richiesta del paziente stesso;

- un registratore (4) per registrare la voce del
15 paziente da azionare a richiesta del paziente stesso;

- una pompa di microdialisi (5) collegata con un'unità analizzatrice (5a) e con un ago sottocutaneo atto a raccogliere e analizzare
20 campioni di liquido interstiziale per determinare i livelli di levodopa e dei metaboliti delle monoamine in detto liquido interstiziale sottocutaneo;

- un dispositivo di elaborazione (6), provvisto
25 di idoneo software che, utilizzando un algoritmo di

stabilizzazione del movimento, atto a integrare i
dati di movimento, di tremore, facciali, vocali e i
livelli di levodopa e dei metaboliti delle
monoamine in detto liquido interstiziale
5 sottocutaneo, calcola la velocità d'infusione del
farmaco necessaria a mantenere lo stato motorio ON,
utilizzando come feedback i dati dello schema
terapeutico iniziale;

- un'interfaccia elettronica (7), collegata con
10 detto dispositivo di elaborazione, atta a
modificare la velocità d'infusione del farmaco con
la nuova velocità calcolata da detto algoritmo di
stabilizzazione del movimento.

3. Sistema (1a) per la gestione della terapia
15 orale della malattia di Parkinson, secondo la
rivendicazione 2 caratterizzato dal fatto che detta
fotocamera (3), detto registratore (4), detto
dispositivo di elaborazione (6) e il relativo
software sono integrati in un palmare/smartphone
20 (8), per cui il braccialetto elettronico (2) e
l'unità analizzatrice (5a) inviano i dati di
analisi di movimento (10), tremore (11) e livelli
di levodopa e dei metaboliti delle monoamine (14)
direttamente a detto palmare/smartphone.

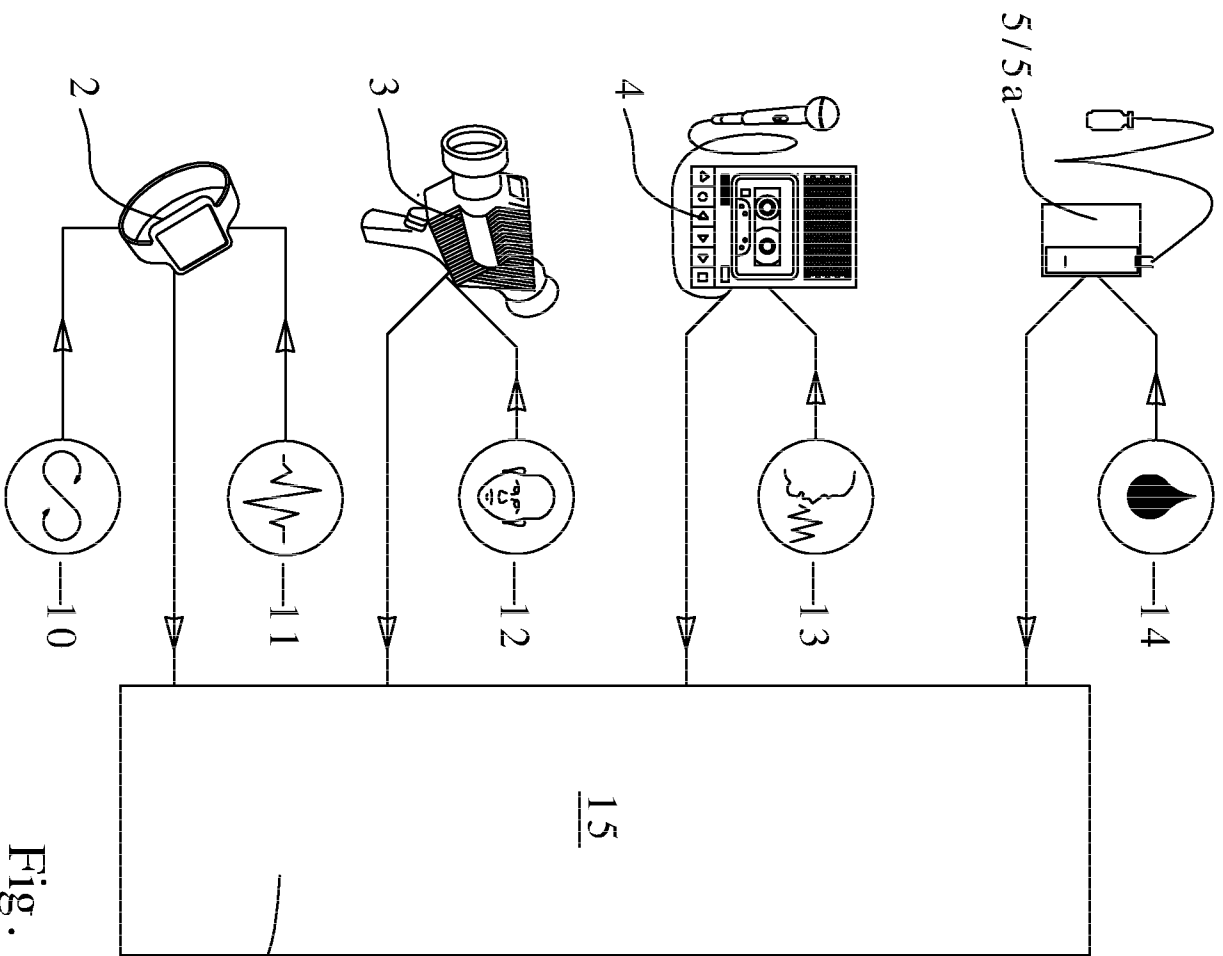
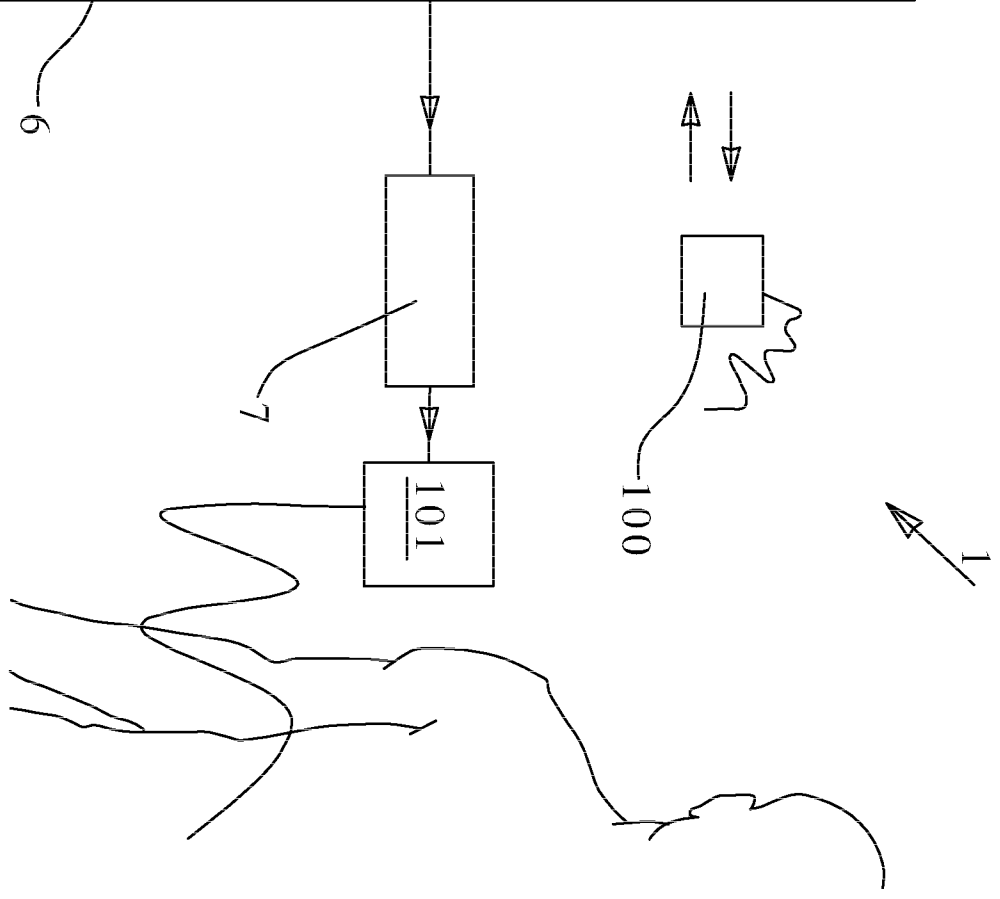


Fig. 1



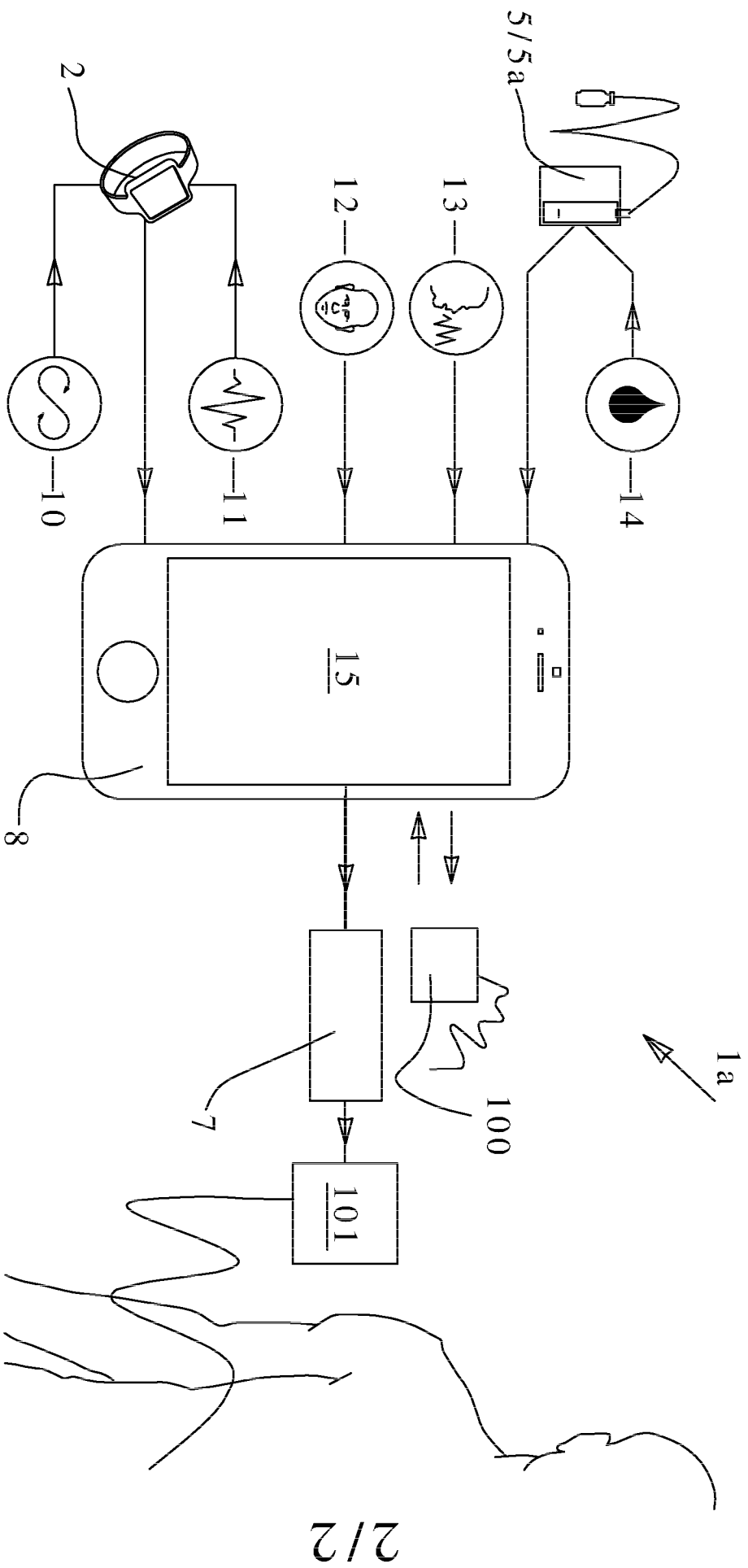


Fig. 2