

Fibra ottica biorisorbibile microstrutturata per il rilascio di fluidi, in particolare farmaci, e la trasmissione di luce

*Original*

Fibra ottica biorisorbibile microstrutturata per il rilascio di fluidi, in particolare farmaci, e la trasmissione di luce / Milanese, Daniel; Janner, Davide; Pugliese, Diego; Boetti, NADIA GIOVANNA; Ceci-Ginistrelli, Edoardo. - (2018).

*Availability:*

This version is available at: 11583/2854379 since: 2020-12-02T14:37:45Z

*Publisher:*

*Published*

DOI:

*Terms of use:*

This article is made available under terms and conditions as specified in the corresponding bibliographic description in the repository

*Publisher copyright*

(Article begins on next page)



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

<b>DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO</b>	<b>102018000021559</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>31/12/2018</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>01/07/2020</b>

Classifiche IPC

Titolo

Fibra ottica biorisorbibile microstrutturata per il rilascio di fluidi, in particolare farmaci, e la trasmissione di luce

## DESCRIZIONE

### **CAMPO TECNICO**

La presente invenzione si riferisce ad una fibra ottica microstrutturata bioriassorbibile per condurre segnali luminosi e consentire, allo stesso tempo, il rilascio e/o prelievo di farmaci o altre sostanze chimiche. La funzione di condurre  
5 segnali luminosi, in particolare da e verso il paziente, consente di applicare protocolli diagnostici; la funzione di rilascio di farmaci o il prelievo di campioni in forma fluida, ad esempio in soluzione, consente di applicare protocolli terapeutici e diagnostici. Entrambi i protocolli sono pertanto applicabili sullo stesso dispositivo dell'invenzione, i.e. la fibra ottica microstrutturata. Inoltre, la bioriassorbibilità è  
10 definita come la capacità di un materiale di dissolversi all'interno di un organismo vivente (in particolare del corpo umano) senza provocare effetti dannosi e/o alterazioni metaboliche significative.

### **STATO DELL'ARTE**

15 E' noto realizzare fibre ottiche bioriassorbibili di vetro fosfato con aggiunte di ossidi di Calcio e Magnesio per la trasmissione di segnali luminosi. L'aggiunta di ulteriori ossidi, e.g. di Boro e Sodio, consente di trovare un compromesso fra bioriassorbibilità, trasmissione della luce e proprietà termo-meccaniche.  
È inoltre noto impiegare una fibra cava bioriassorbibile di vetro fosfato per il rilascio  
20 di alcuni farmaci.

### **SCOPI E RIASSUNTO DELL'INVENZIONE**

Lo scopo della presente invenzione è di realizzare un nuovo componente bioriassorbibile in grado di consentire l'applicazione di protocolli sia diagnostici che  
25 terapeutici definendo un'unica piattaforma operativa.

Lo scopo della presente invenzione è raggiunto tramite una fibra ottica microstrutturata di vetro avente almeno un canale longitudinale, preferibilmente con una sezione trasversale minima di  $300 \mu\text{m}^2$  corrispondente ad un diametro di circa 20

$\mu\text{m}$ , per addurre o prelevare un fluido, comprendente un materiale con ossidi di Fosforo, Magnesio, Calcio, e con una perdita ottica massima di 22 dB/metro misurata mediante la tecnica cut-back utilizzando una sorgente di luce laser avente una lunghezza d'onda di 633 nm quando la fibra è disposta ad un raggio di curvatura di 5 10 cm.

Tale fibra ottica consente di realizzare dispositivi multifunzionali in grado di misurare ad esempio proprietà ottiche di tessuti mediante accoppiamento con spettroscopio ottico; applicare la spettroscopia di fluorescenza per diagnosticare l'insorgenza di patologie quali tumori, arteriosclerosi o stati di infiammazione locale; 10 misurare la temperatura locale alla punta o lungo la fibra mediante l'utilizzo di reticoli di Bragg realizzati nella fibra stessa; rilasciare localmente medicinali, agenti di contrasto o sostanze fotosensibilizzanti; attivare con la luce sostanze fotosensibili utilizzate per la terapia fotodinamica e monitorare lo stato della terapia; effettuare, grazie all'elevata trasparenza nella regione del vicino UV, la sterilizzazione di tessuti 15 o terapia fotodinamica mediante irraggiamento con sorgenti luminose aventi lunghezze d'onde anche inferiori a 400 nm. Infatti, la fibra nella sua composizione base presenta un coefficiente di assorbimento inferiore o uguale a  $1 \text{ cm}^{-1}$  ad una lunghezza d'onda di 200 nm. In questo modo è possibile eseguire e.g. analisi spettroscopiche di fluorescenza.

20 Inoltre, tale fibra presenta prestazioni ottiche buone ad un raggio di curvatura di 10 cm, compatibile con le condizioni di utilizzo più comuni che prevedono ad es. il rilascio di farmaci o sostanze traccianti nel settore delle analisi mediche. In particolare, occorre notare che in tale settore le fibre ottiche per il rilascio dei farmaci non superano i 3 m e, preferibilmente, non superano i 2 m di lunghezza.

25 Secondo una forma preferita di realizzazione, la fibra ottica presenta un raggio di curvatura minimo pari ad almeno 25 volte il diametro esterno della fibra stessa. Tale raggio di curvatura garantisce la manipolazione senza eccessivi rischi di rottura da parte e.g. del personale medico quando la fibra viene manipolata in tutte le fasi dell'applicazione su di un paziente.

30 Secondo una forma di realizzazione preferita della presente invenzione le percentuali

molari dei costituenti della fibra ottica sono pari a: ossido di Fosforo 40-80%; ossido di Calcio 5-55%; ossido di Magnesio 5-55%; ossido di Silicio 0-10%; ossidi di Sodio, Potassio, Litio o altro metallo alcalino-terroso e di Boro in percentuale molare rispettivamente non superiore al 30% ed al 10% per ottenere una o più delle seguenti

5 caratteristiche fisiche/meccaniche grazie alla realizzazione in torre di filatura:

$T_g$ [°C]	400 + 500
$T_x$ [°C]	580 + 720
$T_i$ [°C]	430 + 530
CTE [ $10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ ]	11 + 14
E [GPa]	40 + 60

In particolare, l'ossido di Calcio fornisce un particolare contributo alla biocompatibilità che viene inoltre fornito dall'aggiunta di altri ossidi di metalli alcalino-terrosi come il Potassio, il Sodio e il Litio. Inoltre, la variazione dell'ossido di

10 Magnesio impatta sulla velocità di dissoluzione.

Secondo una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, è inoltre presente ossido di Stronzio in una quantità molare non superiore al 5% per incrementare l'indice di rifrazione e anche indurre, ove necessario, un certo grado di bioattività.

15 Secondo una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, la fibra ottica comprende una o più anime interne (dette nuclei o core) non cave aventi diametro compreso fra 0.1  $\mu\text{m}$  e 2 mm ed un mantello cavo avente diametro compreso fra 20  $\mu\text{m}$  e 9 mm, in cui la cavità per veicolare il fluido è realizzata nel mantello. La percentuale di ossido di Magnesio è maggiore nel mantello rispetto al nucleo in

20 modo che l'indice di rifrazione del nucleo risulti essere maggiore rispetto a quello del mantello. Altre variazioni composizionali sono possibili per ottenere la necessaria differenza di indice di rifrazione per la realizzazione di una fibra in grado di guidare efficientemente i segnali luminosi. In questo modo il segnale luminoso viene veicolato più efficacemente nel nucleo.

25 Inoltre, i nuclei possono essere almeno due e avere una composizione diversa fra loro.

Secondo una forma preferita di realizzazione, la superficie della fibra ottica è rivestita di uno singolo strato auto-assemblato esternamente e/o nel canale di adduzione.

Tale strato formato da entità molecolari che aderiscono alla superficie vetrosa è costituito da molecole che cambiano il carattere della superficie da idrofobico a idrofilico o viceversa a seconda del tipo di molecola impiegata e della composizione specifica del vetro usato. Questa possibilità di variare le proprietà superficiali mediante funzionalizzazione del dispositivo multifunzionale consente di controllare con maggior precisione il movimento del fluido nel canale. A titolo di esempio il canale interno di una fibra ottica multifunzionale può essere funzionalizzato mediante un singolo strato autoassemblato di Octadecil-triclorosilano che cambia la superficie del dispositivo conferendole idrofobicità. Un dispositivo siffatto rilascia un farmaco-ad es. Rosa bengala-in maniera più lenta e controllata rispetto ad un dispositivo che non ha subito tale trattamento, aumentando così notevolmente l'efficacia terapeutica del protocollo di trattamento.

Secondo una forma preferita di realizzazione, la composizione del vetro è tale che la fibra ottica sopporta la pressione di una portata attraverso il canale di 100  $\mu\text{l/h}$  per una sezione trasversale del canale di 1  $\text{mm}^2$ . Tale pressione è ad esempio quella applicata manualmente tramite una siringa collegata fluidicamente alla fibra ottica.

Secondo una forma preferita di realizzazione, è possibile accoppiare in fascio fra loro una pluralità di fibre secondo i paragrafi precedenti.

## 20 BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

La presente invenzione verrà descritta qui di seguito mediante alcune forme di realizzazione preferite, fornite a titolo esemplificativo e non limitativo, con riferimento ai disegni allegati. Questi disegni illustrano differenti aspetti ed esempi della presente invenzione e, dove appropriato, strutture, componenti, materiali e/o elementi simili in differenti figure sono indicati da numeri di riferimento simili.

In particolare:

- la Figura 1 illustra le sezioni trasversali a), b), c), d), e), f) di esempi realizzativi alternativi e non limitativi di una fibra ottica microstrutturata secondo la presente invenzione;
- 30 - La Figura 2a-f illustra, in senso orario, l'angolo di contatto di una goccia di

acqua distillata e la topologia ed il segnale tramite Microscopia a Forza Atomica per una superficie piana di vetro calcio-fosfato secondo una composizione di esempio rispettivamente senza e con la silanizzazione, i.e. funzionalizzazione;

- 5       - Le Figure 3a e 3b mostrano rispettivamente i grafici del coefficiente di assorbimento della potenza luminosa in funzione della lunghezza d'onda e la potenza luminosa di uscita in diverse sezioni della fibra (quadrati); e
- La Figura 4 illustra una prova comparativa del rilascio cumulativo di un farmaco nel tempo per una fibra ottica silanizzata, i.e. funzionalizzata, e non
- 10       silanizzata, i.e. non funzionalizzata.

### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

In Figura 1 sono illustrate alcune alternative non limitative di sezioni trasversali di una fibra ottica microstrutturata biorisorbibile 1 per il trasporto di luce e di farmaci, tramite una cavità longitudinale 2. Tramite la cavità o canale 2 è possibile a

15       seconda delle applicazioni rilasciare o raccogliere sostanze organiche come cellule, e/o batteri, e/o sostanze chimiche come farmaci e reagenti. Il canale 2 presenta una dimensione minima di circa 20  $\mu\text{m}$  ed è tale da rendere la fibra di Figura 1a microstrutturata. La fibra ottica 1 è inoltre in grado di trasportare luce dall'ultravioletto all'infrarosso per eseguire, secondo esempi non limitativi,

20       sterilizzazione, analisi spettroscopiche di fluorescenza, attivazione di sostanze fotosensibilizzanti e.g. per terapie fotodinamiche di tumori o adesione fotochimica di tessuti.

Il vetro calcio-fosfato si è dimostrato essere un materiale adatto ad ottenere un buon compromesso fra biorisorbibilità e le caratteristiche meccaniche e fisiche necessarie

25       per realizzare un condotto flessibile, manipolabile da personale medico e versatile per la trasmissione di uno spettro ampio di frequenze di luce visibile e non visibile.

Secondo un esempio realizzativo della presente invenzione, la fibra ottica microstrutturata comprende, in percentuali molari, 50 di  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 11.5 di  $\text{Na}_2\text{O}$ , 30 di  $\text{CaO}$ , 3 di  $\text{SiO}_2$ , 3 di  $\text{MgO}$  e 2.5 di  $\text{B}_2\text{O}_3$  per ottenere le seguenti caratteristiche:

$T_g$ [°C]	400 ÷ 500
$T_x$ [°C]	580 ÷ 720
$T_s$ [°C]	430 ÷ 530
CTE [ $10^{-6}$ °C $^{-1}$ ]	11 ÷ 14
$E$ [GPa]	40 ÷ 60

In cui:

$T_g$  è la temperatura di transizione vetrosa;

$T_x$  è la temperatura di cristallizzazione;

5  $T_s$  è la temperatura di rammollimento;

CTE è il coefficiente di dilatazione termica;

$E$  è il modulo elastico o modulo di Young.

Inoltre, la fibra ottica microstrutturata secondo la precedente composizione presenta un coefficiente di assorbimento inferiore o uguale a  $1 \text{ cm}^{-1}$  ad una lunghezza d'onda di 200 nm. Questa proprietà può essere modificata tramite l'aggiunta dei seguenti ossidi:  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{Li}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{CuO}$  e  $\text{ZnO}$  rendendo la fibra più o meno trasparente a tale lunghezza d'onda. A titolo di esempio l'aggiunta di una quantità di  $\text{TiO}_2$  superiore all'1% aumenta il coefficiente di assorbimento a 200 nm portandolo a valori maggiori o uguali di  $5 \text{ cm}^{-1}$ . La possibilità di modificare l'assorbimento a tale lunghezza d'onda ha come conseguenza quella di spostare la soglia inferiore di trasparenza, dando la possibilità di usare la fibra ottica microstrutturata come un filtro spettrale. Ad esempio, una fibra multinucleo in cui un nucleo trasporta la luce UV con una relativa composizione ed un altro nucleo raccoglie luce di fluorescenza assorbendo la luce ultravioletta e lasciando passare la lunghezza d'onda a cui sono fluorescenti i tessuti biologici che tipicamente è ad una lunghezza d'onda più elevata (ad es. 500 nm). Tale altro nucleo presenta un'ulteriore composizione, in particolare comprendente  $\text{TiO}_2$  superiore allo 0,5 mol% in aggiunta agli altri ossidi sopra indicati.

25 Inoltre, la fibra di vetro secondo l'esempio è riassorbibile in condizioni fisiologiche [37 °C e pH di 7.4] con un tasso di dissoluzione di circa 2-4  $\mu\text{m}/\text{giorno}$  quando la dimensione massima della sezione trasversale è di 200  $\mu\text{m}$  ed è trasparente a



lunghezze d'onda comprese fra 250 e 2600 nm. Un esempio di geometria ottenibile secondo la Figura 1a è di 220  $\mu\text{m}$  di diametro esterno e 110  $\mu\text{m}$  di diametro del canale

2. Più in generale, le caratteristiche tecniche sono ottenute variando la composizione per ottenere effetti ottici e/o caratteristiche meccaniche desiderati entro i seguenti  
5 limiti (in percentuali molari): 40-80% di  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 0-30% di  $\text{Na}_2\text{O}$ , 0-10% di  $\text{B}_2\text{O}_3$ , 5-55% di  $\text{CaO}$ , 0-10% di  $\text{SiO}_2$ , 5-55% di  $\text{MgO}$ , 0-10%  $\text{SiO}_2$ , 0-30%  $\text{Li}_2\text{O}$ , 0-30%  $\text{K}_2\text{O}$ . È inoltre possibile prevedere ulteriori ossidi in quantità variabile ma inferiori al 30% in percentuale molare.

Ad esempio, è possibile prevedere una quantità di ossido di Stronzio non superiore  
10 al 5% per incrementare l'indice di rifrazione del vetro del nucleo.

Ulteriori composizioni esemplificative e non limitative secondo l'invenzione sono (in mol%): 50  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 30  $\text{CaO}$ , 11.5  $\text{K}_2\text{O}$ , 3  $\text{MgO}$ , 3  $\text{SiO}_2$ , 2.5  $\text{B}_2\text{O}_3$ ; oppure 50  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 30  $\text{CaO}$ , 11.5  $\text{Na}_2\text{O}$ , 3  $\text{MgO}$ , 3  $\text{SiO}_2$ , 2.5  $\text{TiO}_2$ ; oppure 50  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 30  $\text{CaO}$ , 11.5  $\text{Na}_2\text{O}$ , 3  $\text{MgO}$ , 3  $\text{B}_2\text{O}_3$ , 2.5  $\text{TiO}_2$ . Preferibilmente, quando l'ossido di Fosforo scende sotto il 50% è  
15 opportuno introdurre o accrescere gli ossidi di Boro e/o Silicio. Inoltre, una variazione di ossido di Calcio è compensata da un'opposta variazione di ossidi di Magnesio e/o Stronzio.

Inoltre, la fibra ottica realizzata secondo la composizione sopra indicata, presenta una flessibilità relativamente elevata ed adatta alla manipolazione o all'applicazione  
20 sul corpo umano. Occorre notare che la fibra ottica dell'invenzione presenta perdite relativamente basse anche a seguito di flessioni. In particolare, è stato verificato che la perdita ad una lunghezza d'onda di 633 nm non supera i 22 dB per metro lineare di fibra quando sottoposta ad un raggio di curvatura di 10 cm. Inoltre, con la medesima curvatura, la perdita è inferiore o uguale a 15 dB quando misurata ad una  
25 lunghezza d'onda di 1300 nm. Tali valori di perdite rappresentano un limite superiore che è valido nelle numerose configurazioni possibili della sezione trasversale della fibra ottica microstrutturata secondo l'invenzione, come indicato in modo non limitativo dalle Figure 1a-e. Inoltre, tali perdite sono adatte all'impiego nel settore delle analisi mediche in cui la lunghezza della fibra all'interno del corpo  
30 umano non supera i 2 m.

Secondo una variante della presente invenzione, la fibra ottica 1 (Figure 1b-d) può comprendere un nucleo 3 compatto sostanzialmente destinato alla trasmissione della luce ed un mantello 4 definente il canale 2 e inglobante il nucleo 3. Il nucleo 3 presenta una composizione sostanzialmente ottimizzata per la trasmissione della luce visibile e/o non visibile e, a tale scopo, la percentuale di ossido di magnesio nel nucleo 3 è maggiore di quella nel mantello 4, ad esempio maggiore del 5%. Più in generale, il nucleo ed il mantello hanno entrambi composizioni a base di ossido di Fosforo, Calcio e Magnesio ma le percentuali e/o ulteriori ossidi fra quelli elencati in precedenza sono differenti o possono essere aggiunti. Analogamente, in caso di fibre multi-nucleo, le rispettive composizioni sono a base di ossido di Fosforo, Calcio e Magnesio ma le percentuali e/o ulteriori ossidi fra quelli elencati in precedenza sono differenti o possono essere aggiunti.

Le alternative realizzative delle Figure 1c e 1d si riferiscono rispettivamente ad una configurazione del nucleo concentrica rispetto al canale 2, con il nucleo che circonda il canale, ed alla presenza sia di una pluralità di nuclei che di una pluralità di canali.

Le alternative realizzative delle Figure 1e e 1f si riferiscono a configurazioni di fibra a cristallo fotonico in cui la luce viene guidata mediante confinamento ottenuto grazie ad un arrangiamento opportuno dei microcanali 5. Tali microcanali possono essere di vetro (ad es. vetro di nucleo come 3)-essendo ciascun microcanale 5 realizzabile con una composizione di vetro diversa-oppure vuoti come il microcanale 2. I microcanali 5 che sono vuoti possono essere usati anche per il rilascio di liquidi. Un canale di rilascio dedicato 2 può essere previsto oltre ai microcanali 5 come indicato nell'alternativa realizzativa della Figura 1f.

Preferibilmente, la fibra ottica 1 viene realizzata tramite una torre di filatura a partire da uno o più tubi di vetro cavo o pieni realizzati con la tecnica della colata, dell'estrusione o della deposizione chimica in fase di vapore.

Quando la fibra ottica comprende un nucleo ed un mantello, la funzione di guida ottica è più performante e la perdita massima misurata con raggio di curvatura di 10 cm e luce con lunghezza d'onda pari a 633 nm non supera i 7 dB/metro. Il corrispondente valore di perdita quando la radiazione ha una lunghezza d'onda pari

a 1300 nm è di 3 dB/metro.

Preferibilmente, la superficie della fibra ottica 1, in particolare del canale 2, è funzionalizzata per controllare la procedura di rilascio del liquido, e.g. del farmaco.

La funzionalizzazione può essere operata per depositare o uno strato idrofilo o uno  
5 strato idrofobo in modo dipendente dalle caratteristiche del liquido da rilasciare.

Secondo un esempio realizzativo, la fibra ottica microstrutturata 1 con percentuali molari di 50 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 30 CaO, 11.5 Na<sub>2</sub>O, 3 MgO, 3 Si<sub>2</sub>O, 2.5 B<sub>2</sub>O è stata realizzata secondo lo schema di Figura 1a con un diametro esterno di 220 ± 3 µm ed un diametro interno di 110 ± 6 µm.

10 Per determinare il modulo di Young e la resistenza della fibra 1, i test di trazione sono stati eseguiti impiegando una macchina di prova universale secondo la metodologia standard ASTM C1557. Ogni singolo campione è stato incollato su linguette di montaggio tagliate da cartone sottile per facilitare il posizionamento ed il fissaggio alla macchina per i test meccanici. Tutte le prove di trazione sono state  
15 realizzate in condizioni ambientali (T = 23 °C, Umidità Relativa = 50%). Sono stati ottenuti valori medi di 40 GPa di modulo di Young e 250 MPa di carico di rottura, congruenti con un raggio di curvatura minimo a rottura di 2.5 cm.

La capacità di guidaggio della luce da parte della fibra ottica 1 è stata valutata lanciando una luce laser visibile (lunghezza d'onda di 405, 532 e 650 nm) attraverso  
20 una sezione di lunghezza pari a 1 m della fibra microstrutturata 1. La qualità delle facce di estremità delle fibre è stata valutata mediante microscopia ottica della rispettiva sezione trasversale. È stata anche scattata una serie di immagini in prossimità delle facce di estremità utilizzando la luce laser rossa a 660 nm di lunghezza d'onda. La perdita della fibra cava è stata stimata ad una lunghezza  
25 d'onda di 660 nm mediante il metodo di cut-back utilizzando una sorgente diodo laser a fibra pigtailed multimodale (QFLD-660-10S). Il valore di attenuazione è stato calcolato mediante fitting lineare dei dati sperimentali presi a diverse lunghezze della fibra (Figura 3b).

Sono state inoltre eseguite la pulizia della superficie e l'attivazione del vetro  
30 mediante sonicazione in una soluzione basica NH<sub>4</sub>OH + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O per 10 minuti a

temperatura ambiente. La silanizzazione del vetro è stata ottenuta immergendo il campione in una soluzione di 10  $\mu$ l di OTS in 25 ml di esano per 1 ora. Il campione è stato infine accuratamente risciacquato con, in ordine, esano, acetone ed etanolo. In particolare, il trattamento sopra indicato è stato eseguito anche su lastre di vetro planari per eseguire misure dell'angolo di contatto al fine di caratterizzare il monostrato di silano sulla superficie. Le misurazioni tramite Microscopia a Forza Atomica sono state realizzate utilizzando una sonda di silicio Akiyama in modalità a contatto prima e dopo la procedura di silanizzazione. Le misurazioni dell'angolo di contatto sono state eseguite su di un campione silanizzato ed uno non silanizzato (Figura 2). Tre misurazioni per superficie sono state effettuate su diversi punti del campione circolare.

Inizialmente, un test combinato di rilascio di un fluoroforo (isotiocianato di fluoresceina) e la sua eccitazione sono stati effettuati con la fibra cava 1 secondo la composizione sopra indicata. A questo scopo, il rilascio e l'azione di guidaggio della luce sono stati ottenuti allo stesso tempo collegando le fibre ad una siringa ed accoppiando un laser a diodo alla fibra cava da un lato. Il fluoroforo è stato diluito in acqua ed è stato eccitato utilizzando un diodo laser a 405 nm di lunghezza d'onda producendo un'emissione centrata a 520 nm. La soluzione madre per i test di rilascio del farmaco è stata preparata dissolvendo Rosa Bengala in etanolo ad una concentrazione di 9.4 mM. Entrambe le fibre non silanizzata e silanizzata sono state tagliate in sezioni di 20 mm (volume interno  $V = 0.19 \mu$ l), riempite con la soluzione per immersione e infine essiccate sotto vuoto a 40 °C per 24 ore per rimuovere il solvente. Successivamente, per testare il comportamento di rilascio, le fibre caricate con il farmaco sono state poste in provette Eppendorf chiuse contenenti 1 ml di soluzione tampone di fosfato salino (PBS) a pH = 7.4. Durante i test la temperatura è stata costantemente mantenuta a 37 °C. Dopo un tempo di attesa iniziale di 1 minuto, la soluzione contenente il farmaco rilasciato è stata prelevata dalla fibra cava per l'analisi spettroscopica di assorbimento UV e quindi sostituita con lo stesso volume di PBS fresco. La procedura è stata ripetuta ad intervalli di tempo fissi fino al rilascio completo e per ciascun punto sono state prese almeno 3 misurazioni. La

concentrazione del farmaco rilasciato è stata quindi ottenuta interpolando la curva di calibrazione appropriata ( $R^2 > 0.999$ ). Per ottenere la scala temporale caratteristica del processo di rilascio per le fibre cave non silanizzate e silanizzate, i dati sono stati adattati utilizzando la distribuzione di Weibull ed il tempo tipico per un rilascio cumulativo del 62.2% è stato estrapolato dall'interpolazione.

5 Secondo la presente invenzione, è possibile realizzare una fibra ottica microstrutturata a cristallo fotonico, i.e. in cui l'effetto guidante è ottenuto da una pluralità di nuclei cavi per contrasto di indice oppure per la creazione di un 'bandgap' fotonico. In tale caso, uno o più degli stessi nuclei cavi possono fungere da  
10 canale di rilascio ovvero il canale 2 è circondato oppure è adiacente a tali nuclei cavi e presenta un diametro maggiore di tali nuclei.

Con riferimento alla biorisorbibilità, una fibra a cristallo fotonico ha prestazioni sostanzialmente identiche ad una corrispondente fibra secondo le geometrie di figura 1 a parità di proprietà dei modi ottici guidati e diametro del canale.

15 Una fibra microstrutturata a cristallo fotonico ha perdite di potenza della radiazione elettromagnetica mediamente maggiori sia della configurazione di Figura 1a che, soprattutto, delle configurazioni con nucleo e mantello delle figure 1b-d.

In maniera analoga a quanto descritto sopra, la fibra microstrutturata a cristallo fotonico può ricevere un trattamento superficiale per essere funzionalizzata e,  
20 sfruttando il medesimo meccanismo, permettere di rilasciare in maniera più controllata eventuali farmaci o sostanze chimiche quali ad es. agenti di contrasto, nano-cristalli e nano-particelle.

### RIVENDICAZIONI

1. Fibra ottica di vetro biorisorbibile microstrutturata comprendente una composizione con ossido di Fosforo, ossido di Magnesio e ossido di Calcio tale da fornire, quando curvata con una curvatura di 10 cm, una perdita non superiore a 22 dB / m per una radiazione avente una lunghezza d'onda di 633 nm; e avere un canale longitudinale (2) avente un diametro tale da rilasciare e / o assorbire un liquido.
2. Fibra di vetro microstrutturata secondo la rivendicazione 1, in cui il canale (2) ha una sezione trasversale compresa tra  $300 \mu\text{m}^2$  e  $1 \text{ mm}^2$ .
3. Fibra di vetro microstrutturata secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2, in cui la composizione è tale da sopportare la pressione di una portata attraverso il canale (2) di  $100 \mu\text{l/h}$  per una sezione trasversale del canale di  $1 \text{ mm}^2$ .
4. Fibra di vetro microstrutturata secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione è tale che la perdita non è superiore a 15 dB / m per una radiazione avente una lunghezza d'onda di 1300 nm.
5. Fibra di vetro microstrutturata secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione è tale che la velocità di dissoluzione a  $\text{pH} = 7,4$  e  $T = 37^\circ \text{C}$  è compresa tra  $0,1$  e  $20 \mu\text{m} / \text{giorno}$  per una fibra avente una dimensione di sezione trasversale massima di  $200 \mu\text{m}^2$ .
6. Fibra di vetro microstrutturata secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione comprende inoltre un altro ossido di un metallo alcalino in una percentuale molare non superiore al 30% e / o ossido di Boro in una percentuale molare non superiore al 10% e / o Silice in una percentuale molare non superiore al 10%.
7. Fibra di vetro microstrutturata secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione comprende inoltre ossido di stronzio in una percentuale molare non superiore al 5%.
8. Fibra di vetro microstrutturata secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente almeno un nucleo comprendente la composizione e avente un diametro compreso tra  $0,1 \mu\text{m}$  e  $2 \text{ mm}$ ; e un rivestimento cavo comprendente la

composizione; inglobante l' almeno un nucleo; avente un diametro compreso tra 1  $\mu\text{m}$  e 9  $\mu\text{m}$  e in cui una percentuale molare di ossido di magnesio è maggiore nel rivestimento rispetto al nucleo.

- 5 9. Fibra di vetro microstrutturata secondo la rivendicazione 8, in cui l' almeno un nucleo comprende la composizione in modo tale che l'assorbimento non sia superiore a  $1 \text{ cm}^{-1}$  per una radiazione avente una lunghezza d'onda di 200 nm.
- 10 10. Fibra di vetro microstrutturata secondo la rivendicazione 9, in cui la fibra comprende un ulteriore nucleo avente la composizione ulteriormente comprendente ossido di Titanio in modo tale che l'assorbimento dell'ulteriore nucleo sia maggiore di  $3 \text{ cm}^{-1}$  per una radiazione con una lunghezza d'onda di 200 nm.
11. Fibra di vetro microstrutturata secondo la rivendicazione 8, in cui il nucleo è cavo e circonda il canale (2).
12. Fibra di vetro microstrutturata secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la superficie è funzionalizzata per essere sia idrofoba che idrofila.

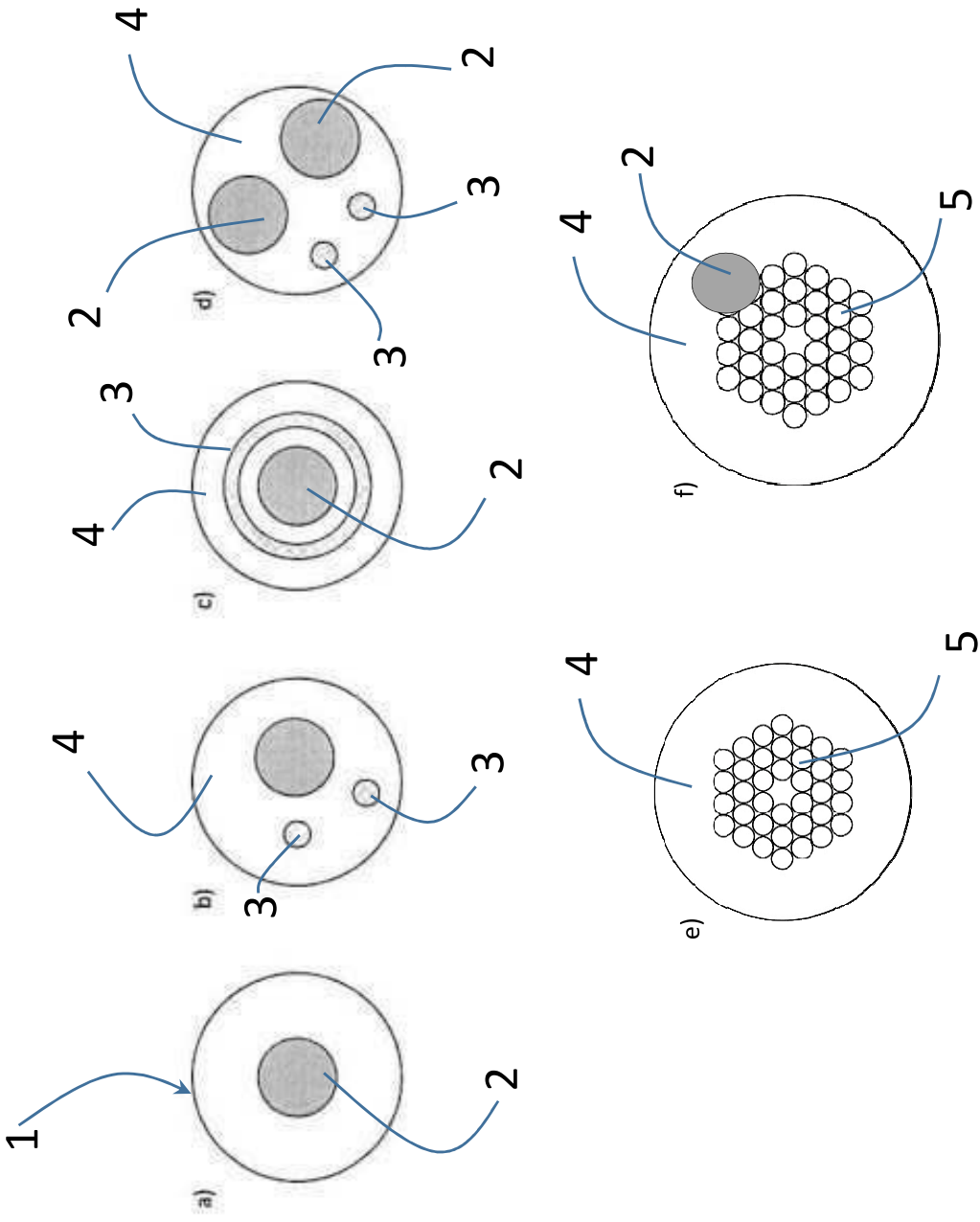
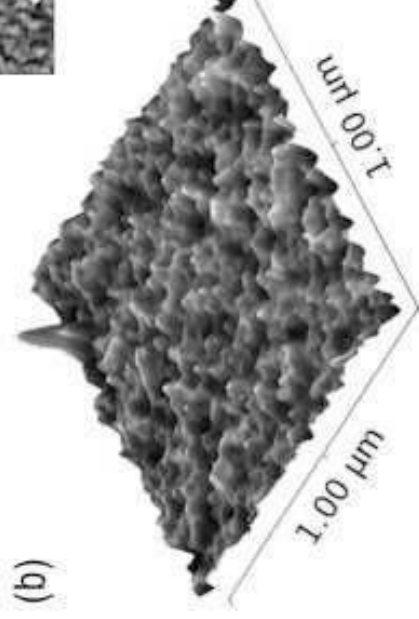
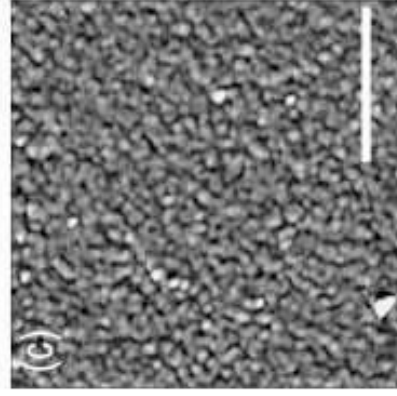
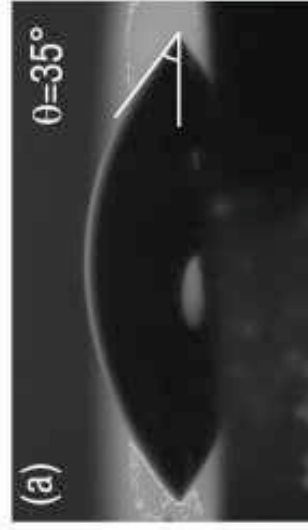
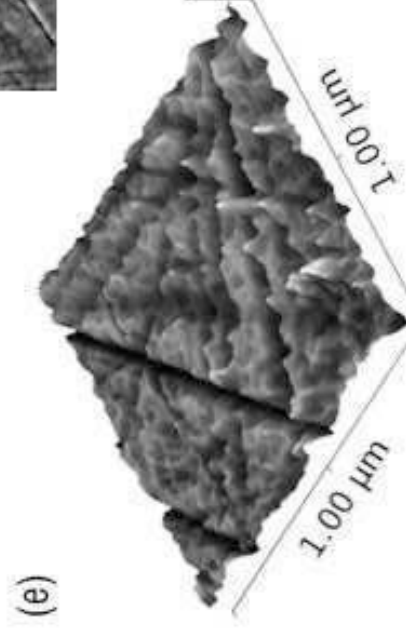
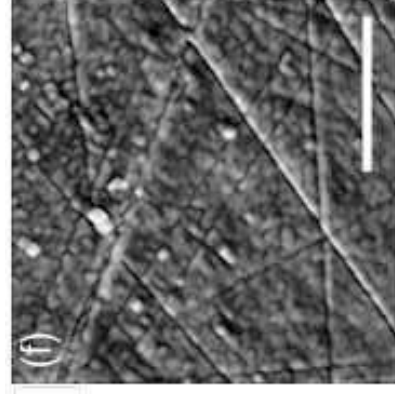
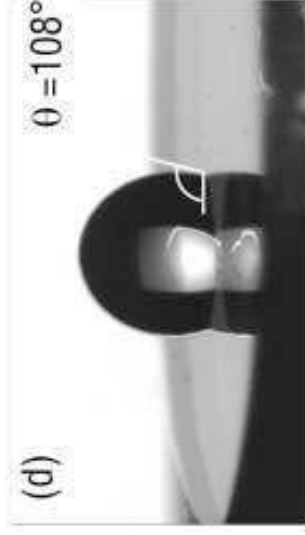


Fig. 1





Non  
Silanizzato



Silanizzato

Fig. 2

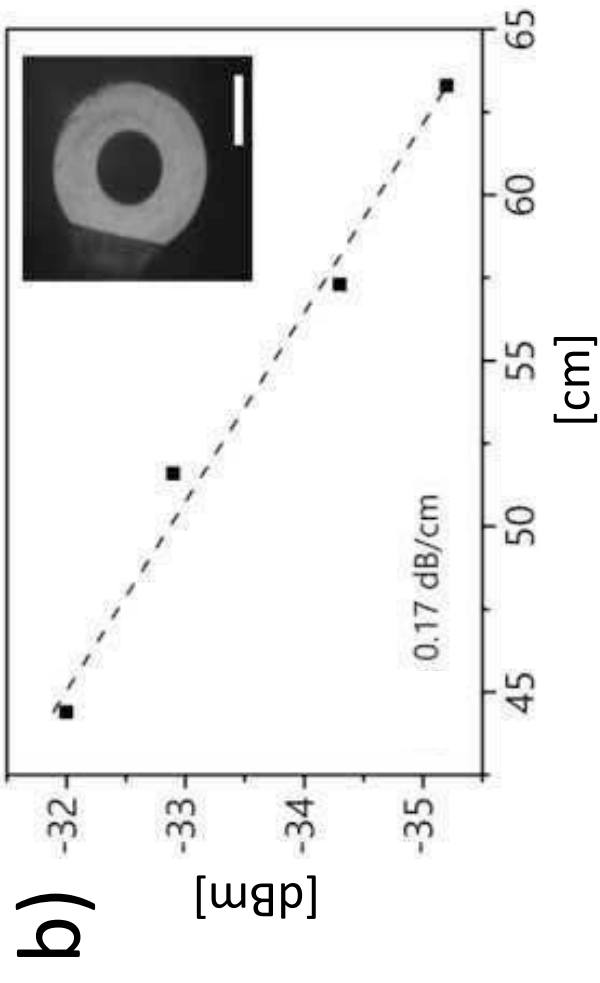
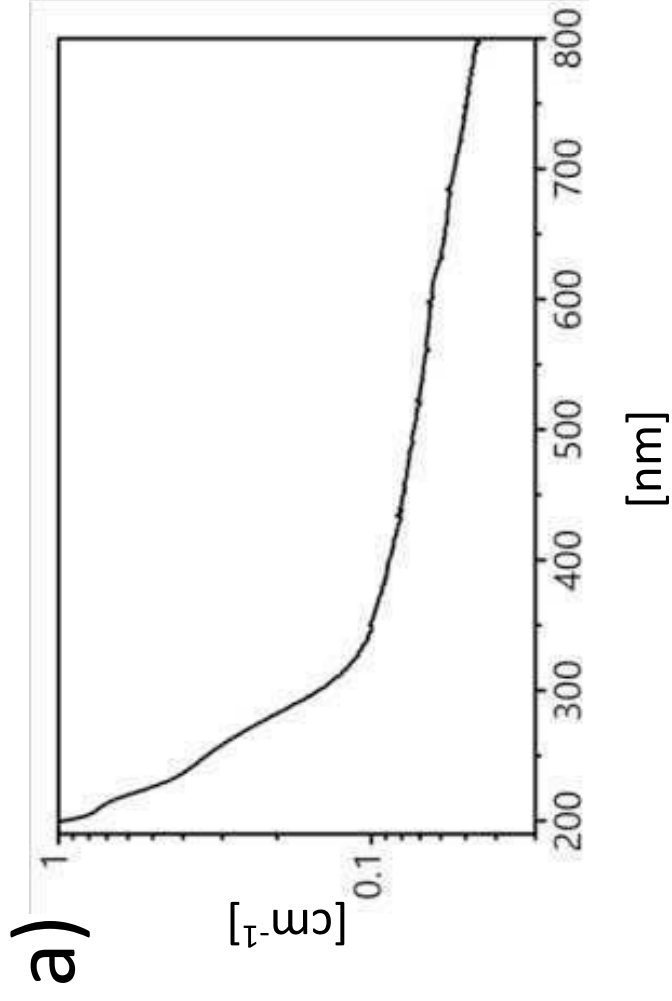


Fig. 3

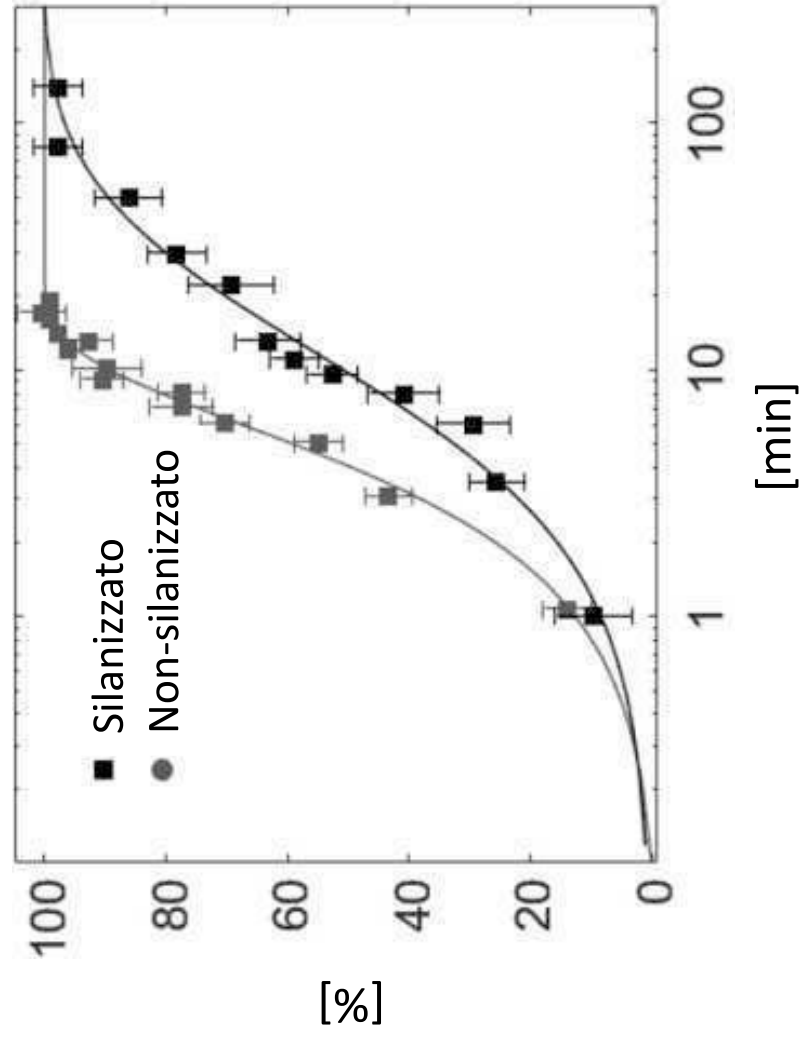


Fig. 4