RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **236613**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **423865**

(22) Data zgłoszenia: **13.12.2017**

(51) Int.Cl.
***A61F 2/06 (2013.01)***
***A61L 27/18 (2006.01)***
***A61L 27/58 (2006.01)***

(54) **Biodegradowalny stent zewnętrzny przeznaczony do nakładania na naczynia krwionośne oraz sposób jego wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
**17.06.2019 BUP 13/19**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
**08.02.2021 WUP 03/21**

(73) Uprawniony z patentu:
**INSTYTUT PODSTAWOWYCH PROBLEMÓW TECHNIKI POLSKIEJ AKADEMII NAUK, Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:
**GRZEGORZ SUWALSKI, Warszawa, PL**
**PAWEŁ SAJKIEWICZ, Otrębusy, PL**
**JUDYTA DULNIK, Busko-Zdrój, PL**
**PIOTR DENIS, Kobyłka, PL**

(74) Pełnomocnik:
**rzecz. pat. Anna Grzelak**

PL 236613 B1

# Opis wynalazku

***Dziedzina techniki***

Przedmiotem wynalazku jest biodegradowalny stent zewnętrzny, przeznaczony do nakładania na naczynia krwionośne, hamujący przerost ściany żyły zastosowanej jako pomost, w szczególności w operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego, który to stent dodatkowo wspomaga proces korzystnej przebudowy żyły w kierunku jej arterializacji, wspiera dostosowanie średnicy implantowanej żyły do średnicy docelowej (pomostowanej tętnicy wieńcowej) oraz zabezpiecza przed zaginaniem pomostu aortalno-wieńcowego, które mogłoby ograniczać przepływ krwi przez naczynie żylne. Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych przeznaczonych do nakładania na naczynia krwionośne oraz biodegradowalny stent zewnętrzny, przeznaczony do nakładania na naczynia krwionośne, otrzymany sposobem według wynalazku.

Biodegradowalny stent zewnętrzny według wynalazku lub otrzymany sposobem według wynalazku może być zastosowany jako wzmocnienie każdego pomostu stosowanego w medycynie, który wykonywany będzie z zastosowaniem własnej żyły pacjenta.

***Stan techniki***

Pomostowanie tętnic wieńcowych jest najczęściej wykonywaną operacją kardiochirurgiczną i stanowi leczenie z wyboru u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych. Jednym z czynników mających wpływ na odległe rokowanie pacjentów po takiej operacji jest utrzymanie drożności wykonanych pomostów do tętnic wieńcowych. Najczęściej wykorzystywanym materiałem jest własna (pacjenta) żyła odpiszczelowa wszczepiana między aortą a zwężoną tętnicą wieńcową. Taki pomost żylny pracując w warunkach wysokiego ciśnienia tętniczego ulega przebudowie, która jest przyczyną odległego zamykania pomostu. Adaptacja wszczepionego naczynia polega na przyroście jego masy, przeroście struktur wewnętrznych ściany, który ma charakter współśrodkowy i zawęża światło pomostu, prowadząc do jego zamykania. Rozrost ściany i w rezultacie zwężanie światła żyły jest przyczyną poważnych komplikacji następstw zabiegów nawet u 50% pacjentów. Tego typu przebudowa i zawężanie światła wykonanych żylnych pomostów aortalno-wieńcowych nazywa się chorobą degeneracyjną pomostów żylnych. Jednym ze sposobów ograniczenia naprężenia ściany pomostu żylnego jest wzmocnienie go od zewnątrz na całej długości za pomocą stentu zewnętrznego (obudowy zewnętrznej).

Dotychczasowe publikacje dotyczące materiałów mających zapobiec chorobie degeneracyjnej pomostów żylnych lub w znaczącym stopniu ją ograniczyć wykazują duże zróżnicowanie struktury oraz właściwości [1–11].

Znane są wzmocnienia zewnętrzne wykonane np. z dakronu [1], przylegające zbyt luźno do żyły, co prowadzi w konsekwencji do niewłaściwego przenoszenia obciążeń, zbyt dużego rozprężenia żyły i ostatecznie do przerostu ściany naczynia.

Znane są inne stenty wykonane z materiałów niebiodegradowalnych. Przykładem powszechnie stosowanego materiału niebiodegradowalnego jest nitinol. Dotychczas ukazały się publikacje weryfikujące zastosowanie stentów nitinolowych w krótszych próbach czasowych, 5-dniowej i uśrednionej, 7-miesięcznej [15, 16], z których płynęły wnioski aprobujące zastosowanie tego typu stentów w operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego. Wyniki analizy długoterminowej (rocznej) opublikowane w 2015 roku [17] sugerowały jednak, że takie wzmocnienie zewnętrznym stentem nitinolowym nie poprawia drożności żyły, a nawet może ją pogarszać. W rezultacie produkt wykonany z siatki nitinolowej został wycofany z rynku. Jeden z patentów amerykańskich dotyczył stentu będącego zewnętrznym wsparciem żylnym [18], wytworzonym z osnowy włóknistej deformowalnej plastycznie. Nacisk położono na możliwości odkształcania takiego stentu w wyniku rozciągania, skręcania lub zginania. Przykładowe materiały jakie przedstawiono to materiały metaliczne (np. stop kobaltu i chromu, nitinol, stopy magnezu, tantalu i wielofazowe) lub biozgodne materiały polimerowe (np. silikon, nylon, polietylen, poliamid, aramid, polipropylen, PTFE i PET). Alternatywnie stent może być utworzony z materiału biodegradowalnego, takiego jak tlenek magnezu, poliglikolid, polilaktyd, poli(Ɛ-kaprolakton), poli(dioksanon), poli(laktyd-ko-glikolid), polihydroksymaślan i polihydroksywalerianian.

Istotną rolę na rynku stentów żylnych zdają się mieć firmy Vascutek i Braun. Produkty firmy Vascutek są jednak wykonane z materiałów niebiodegradowalnych, o czym świadczy chociażby możliwość stosowania ich jako samodzielnych stentów zastępujących odcinki żylne. Braun oferuje produkt ProVena będący biozgodną, lecz również niebiodegradowalną, zewnętrzną siatką nakładaną na żyłę.

Celem wynalazku jest dostarczenie udoskonalonego, biodegradowalnego stentu zewnętrznego, ulepszonego sposobu wytwarzania biodegradowalnego stentu zewnętrznego przeznaczonego do nakładania na naczynia krwionośne oraz biodegradowalnego stentu zewnętrznego, przeznaczonego do nakładania na naczynia krwionośne wytworzonego takim sposobem.

Biodegradowalny stent zewnętrzny będący przedmiotem wynalazku charakteryzuje się szeregiem cech, które pozwalają uniknąć problemów napotykanych przy zastosowaniu dotąd opisanych rozwiązań.

Przedmiotem wynalazku jest biodegradowalny stent zewnętrzny, przeznaczony do nakładania na naczynia krwionośne, w postaci cylindrycznej rurki, który obejmuje żebrowanie zarówno zewnętrznej jak i wewnętrznej powierzchni ściany stentu, przy czym w przekroju podłużnym stentu żebrowanie ściany jest zbliżone profilem do sinusoidy, której dwa grzbiety są w odległości odpowiadającej skokowi nawoju sprężyny na walcu,

przy czym średnica żebra mieści się w zakresie od 6,5 do 13,5% średnicy wewnętrznej stentu, skok nawoju żebrowania mieści się w zakresie od 200 do 800% średnicy żebra, a kąt nawoju jest zasadniczo taki sam na całej długości nawoju,

przy czym ściany stentu wykonane są z materiału włóknistego zawierającego włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny i biopolimer białkowy,

przy czym włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny ma czas biodegradacji *in vivo* nie krótszy niż 6 miesięcy, przy czym korzystnie produkty jego rozkładu nie wywołują reakcji zapalnej.

W korzystnym przykładzie wykonania biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku, poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton, poli(sebacynian glicerolu) lub polilaktyd o czasie biodegradacji *in vivo* nie krótszym niż 6 miesięcy lub ich kopolimery.

W korzystnym przykładzie wykonania biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku, biopolimer białkowy zawiera w swojej sekwencji aminokwasowej sekwencje RGD, wiążące integryny, przy czym korzystnie polimerem białkowym jest kolagen i/lub żelatyna.

W szczególnie korzystnym przykładzie wykonania biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku, poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton, a biopolimerem białkowym jest żelatyna i/lub kolagen.

W szczególnie korzystnym przykładzie wykonania biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku, polikaprolakton jest w zakresie 85%–97,5% wag., a żelatyna i/lub kolagen jest w zakresie 2,5%–15% wag.

W korzystnym przykładzie wykonania biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku, średnica wewnętrzna stentu mieści się w zakresie od 3 do 7 mm, korzystnie od 3 do 6 mm, w szczególności od 4 do 6 mm, korzystnie 4 mm.

W korzystnym przykładzie wykonania biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku, grubość ściany stentu mieści się w zakresie od 50 do 180 mikrometrów.

Przedmiotem wynalazku jest także sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych przeznaczonych do nakładania na naczynia krwionośne, który obejmuje etapy:

a) przygotowania roztworu włóknotwórczego, biodegradowalnego poliestru alifatycznego oraz biopolimeru białkowego w rozpuszczalniku organicznym,

przy czym włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny ma strukturę semikrystaliczną, ma czas biodegradacji *in vivo* nie krótszy niż 6 miesięcy, przy czym korzystnie produkty jego rozkładu nie wywołują reakcji zapalnej,

b) elektroprzędzenia roztworu włóknotwórczego z pkt. a), z wykorzystaniem niskoprądowego generatora wysokiego napięcia, pompy dozującej wymieniony roztwór włóknotwórczy, kolektora obrotowego, przy czym aktywną funkcję zbierania włókien pełni walec z żebrowaną w sposób spiralny powierzchnią, przy czym średnica żebra mieści się w zakresie od 6,5 do 13,5% średnicy walca i skok nawoju żebrowania mieści się w zakresie od 200 do 800% średnicy żebra i przy czym kąt nawoju jest zasadniczo taki sam na całej długości nawoju.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu według wynalazku, poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton, poli(sebacynian glicerolu), lub polilaktyd o czasie biodegradacji *in vivo* nie krótszym niż 6 miesięcy, lub ich kopolimery.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu według wynalazku, biopolimer białkowy zawiera w sekwencji aminokwasowej sekwencje RGD, rozpoznawane przez integryny.

W jednym z korzystnych przykładów wykonania sposobu według wynalazku, biopolimerem białkowym jest kolagen.

W innym z korzystnych przykładów wykonania sposobu według wynalazku, biopolimerem białkowym jest żelatyna.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu według wynalazku, poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton, a biopolimerem białkowym jest żelatyna i/lub kolagen.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu według wynalazku, polikaprolakton jest w zakresie 85%–97,5% wag., a żelatyna i/lub kolagen jest w zakresie 2,5%–15% wag.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu według wynalazku, rozpuszczalnikiem organicznym jest heksafluoroizopropanol lub kwas octowy, lub kwas mrówkowy, lub mieszanina kwasów octowego i mrówkowego.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu według wynalazku, średnica walca mieści się w zakresie 3–7 mm, korzystnie 3–6 mm, w szczególności od 4 do 6 mm, korzystnie 4 mm.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu według wynalazku, grubość warstwy wytworzonej włókniny mieści się w zakresie 50–180 mikrometrów.

Opisany jest również biodegradowalny stent zewnętrzny, przeznaczony do nakładania na naczynia krwionośne, otrzymywany sposobem według wynalazku.

Jedną z kwestii stanowiących o sukcesie pomostowania tętnic wieńcowych jest właściwe dopasowanie wewnętrznej powierzchni stentu zewnętrznego do przeszczepianej żyły stanowiącej pomost. Znane w stanie techniki wzmocnienie zewnętrzne wykonane np. z dakronu [1] przylegające zbyt luźno do żyły, powadzi w konsekwencji do niewłaściwego przenoszenia obciążeń, zbyt dużego rozprężenia żyły i ostatecznie do przerostu ściany naczynia. Biodegradowalny stent zewnętrzny według wynalazku oraz biodegradowalny stent zewnętrzny otrzymywany sposobem według niniejszego wynalazku, o dopasowanej odpowiednio do przeszczepu autologicznego średnicy wewnętrznej, przylega dokładnie na całej powierzchni. Struktura niezorientowanych nano i mikrowłókien powstałych w wyniku procesu elektroprzędzenia stentu (o stopniu porowatości co najmniej 80%) sprawia, że nie ulega on też radialnemu rozprężeniu nawet przy zastosowaniu ciśnienia wypełniania 240 mmHg, ani nie podlega przy takim ciśnieniu dezintegracji.

Sposób wytwarzania według wynalazku wykorzystuje metodę elektroprzędzenia roztworów stanowiących mieszaninę polimerów syntetycznych i biopolimerów z użyciem obrotowego kolektora z odpowiednio ukształtowaną powierzchnią. Specyficzna topografia powierzchni kolektora powoduje, że stent w postaci rurki o średnicy odpowiedniej do naczynia krwionośnego, na które będzie zakładany, wykazuje po zdjęciu z kolektora odpowiednie właściwości mechaniczne ze szczególnym uwzględnieniem podatności na zginanie bez lokalnej utraty stateczności. Ważną właściwością stentu otrzymywanego sposobem według niniejszego wynalazku jest fakt, iż ma on strukturę porowatą. Jest dzięki temu przepuszczalny dla substancji odżywiających tkanki samej żyły oraz dla nowych populacji komórek osiedlających zewnętrzną i wewnętrzną powierzchnię stentu. Porowatość pozwoli z czasem na penetrację komórek w głąb stentu, przerastanie go, a tym samym wraz z równocześnie zachodzącą biodegradacją materiału tworzenie na zewnątrz pomostu warstwy nowej tkanki. Stent jest wykonany z materiałów biodegradowalnych, co względem innych znanych rozwiązań eliminuje długookresową, niekorzystną reakcję tkanek na ciało obce [12, 13, 14]. W czasie między 6-tym a 12-tym miesiącem, gdy w wyniku biodegradacji spodziewany jest spadek wartości parametrów mechanicznych materiału stentu, w jego miejscu będzie się już znajdować nowoutworzona warstwa tkanki, która docelowo całkowicie przejmie jego rolę. Proces ten będzie stopniowy, co zapewni utrzymanie właściwego wzmocnienia pomostu od momentu operacji jak i w dalszej perspektywie po całkowitej biodegradacji stentu.

Stent według wynalazku oraz otrzymywany sposobem według wynalazku to stent aktywnie wspierający naturalną żyłę własną pacjenta, nie zaś zastępujący samą żyłę.

Biodegradowalny stent zewnętrzny według wynalazku ma postać cylindrycznej rurki z żebrowaniem zarówno zewnętrznej jak i wewnętrznej powierzchni ściany. W przekroju podłużnym stentu żebrowanie ściany skafoldu jest zbliżone profilem do sinusoidy której dwa grzbiety są w odległości odpowiadającej skokowi nawoju sprężyny na walcu. W wyniku działania naprężenia zginającego, taki profil umożliwia zgięcie harmonijkowe (fig. 3b i fig. 4), niepowodujące uszkodzenia stentu i idealne dopasowanie do znajdującej się wewnątrz żyły. Średnica żebra mieści się w zakresie od 6,5 do 13,5% średnicy wewnętrznej stentu, skok nawoju żebrowania mieści się w zakresie od 200 do 800% średnicy żebra, a kąt nawoju jest zasadniczo taki sam na całej długości nawoju, przy czym ściany stentu wykonane są z materiału włóknistego zawierającego włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny i biopolimer białkowy, przy czym włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny ma czas biodegradacji *in vivo* nie krótszy niż 6 miesięcy, a korzystnie produkty jego rozkładu nie wywołują reakcji zapalnej.

Biopolimer białkowy korzystnie zawiera w swojej sekwencji aminokwasowej sekwencje RGD, wiążące integryny. W przykładzie wykonania, średnica wewnętrzna stentu mieści się w zakresie od 3 do 7 mm, na przykład od 3 do 6 mm, w szczególności od 4 do 6 mm, korzystnie na przykład 4 mm. W przykładzie wykonania, grubość ściany stentu mieści się w zakresie od 50 do 180 mikrometrów.

W odróżnieniu od znanych w stanie techniki stentów, np. ProVena, biodegradowalny stent zewnętrzny według wynalazku i biodegradowalny stent zewnętrzny otrzymywany sposobem według niniejszego wynalazku charakteryzuje się unikalną dla materiałów elektroprzędzonych mikro i nanoarchitekturą. Jest to cecha wyjątkowo istotna dla wzrostu komórek ze względu na jej podobieństwo (biomimetyzm) do macierzy zewnątrzkomórkowej, stanowiącej ich naturalne środowisko życia. Wynika to z faktu, iż nano i mikrowłókna tworzące stent naśladują strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej składającej się w znacznej mierze z włókien kolagenowych czy przeplatających się ze sobą sieci kwasu hialuronowego i glukozaminoglikanów. Nie ma obecnie dostępnych komercyjnie biodegradowalnych stentów zewnętrznych o strukturze stentu według wynalazku, ani też stentów wykonanych metodą elektroprzędzenia. W rezultacie tego, stenty według niniejszego wynalazku i stenty otrzymywane sposobem według niniejszego wynalazku, łączące biodegradowalność z biomimetyzmem strukturalnym, oferują zupełnie wyjątkową funkcjonalność. W jej wyniku oczekiwane jest całkowite przerośnięcie rusztowania, jakim jest stent, przez komórki pacjenta, prowadzące do utworzenia nowej tkanki, która przejmie rolę mechanicznego wsparcia po biodegradacji włókniny.

Istotne w niniejszym wynalazku jest również to, iż stent zewnętrzny według wynalazku i otrzymywany sposobem według wynalazku jest wykonany z mieszanki polimerów: syntetycznego poliestru oraz biopolimeru (np. żelatyny lub kolagenu). Zastosowanym poliestrem może być polikaprolakton (PCL) lub polilaktyd (PLA) lub poli(sebacynian glicerolu) (PGS) lub ich kopolimery. Odpowiedni do zastosowania w sposobie według wynalazku będzie poliester o czasie biodegradacji *in vivo* nie krótszym niż 6 miesięcy. Produkty jego degradacji nie powinny zmieniać pH bliskich mu obszarów w większym stopniu niż wynika to z samego faktu obecności tam ciała obcego, a więc produkty jego rozkładu korzystnie powinny mieć odczyn obojętny lub bliski obojętnemu i nie wywoływać reakcji zapalnej. Specjalista w dziedzinie z łatwością określi poliester o takich właściwościach. Innym przykładem odpowiedniego poliestru jest kopolimer polilaktydu i polikaprolaktonu o takich proporcjach PLA:PCL użytych w syntezie, które będą warunkować czas biodegradacji otrzymanego kopolimeru nie krótszy niż 6 miesięcy.

Dodatek biopolimeru poprawia właściwości mechaniczne w kierunku lepszej odporności na wpływ ciśnienia odśrodkowego oddziałującego na stent oraz zapewnia hydrofilowość nanowłókien z której wykonany jest stent. Dobra zwilżalność znacząco ułatwia zasiedlanie stentu przez komórki własne pacjenta. Kolagen, naturalnie występujący w tkankach, jest korzystnym biopolimerem, natomiast jego zastosowanie może być niekiedy problematyczne z uwagi na wysoką cenę. Tymczasem żelatyna również jest odpowiednia i znacznie tańsza w proponowanym zastosowaniu dla stentów zewnętrznych. Żelatyna jest pochodną występującego naturalnie w tkankach kolagenu, zawiera podobnie jak kolagen w swej strukturze sekwencje RGD (wiążące integryny, [22]), które są rozpoznawane przez receptory błonowe komórek i poprawiają ich adhezję i rozpłaszczanie. Obecność sekwencji RGD zapewnia większe zbliżenie struktury stentu do struktury macierzy zewnątrzkomórkowej i wpływa korzystnie na zasiedlanie przez komórki i powstawanie nowej tkanki. Oba wymienione czynniki wpływają korzystnie na bioaktywność stentu oraz mogą przyspieszyć przebudowę całego kompleksu „żyła-stent" w kierunku anatomii odpowiadającej strukturze tętnicy (proces arterializacji). Takie rozwiązanie nie było dotąd stosowane w zewnętrznych stentach biodegradowalnych do zastosowań w kardiochirurgii.

W odróżnieniu od ujawnionych już podobnych rozwiązań [19], stent zewnętrzny według wynalazku nie zawiera w swojej strukturze czynników chemicznych ograniczających wzrost komórek (leki antymitotyczne). Ta właściwość stentu zewnętrznego według wynalazku powoduje, że nie jest hamowane zasiedlanie struktury stentu przez nowe komórki i docelowej przebudowy układu w kierunku anatomii odpowiadającej strukturze tętnicy.

Stent zewnętrzny otrzymany sposobem według niniejszego wynalazku spełnia jednocześnie następujące funkcje:

a) ogranicza ryzyko zagięcia żylnego pomostu aortalno-wieńcowego;
b) ogranicza niefizjologiczne rozprężenie wszczepionej żyły, przez co chroni śródbłonek żyły przed uszkodzeniem;
c) poprzez ograniczenie nadmiernego rozprężenia wszczepionej żyły ułatwia bardziej optymalne dopasowanie światła pomostu żylnego względem światła pomostowanej tętnicy wieńcowej;

d) hamuje przerost warstwy środkowej żylnego pomostu aortalno-wieńcowego poprzez redukcję naprężenia w ścianie powleczonej nim żyły i wszczepionej następnie jako pomost aortalno-wieńcowy;
e) umożliwia zasiedlanie nowych komórek na swojej powierzchni i stanowi rusztowanie dla nowej tkanki, która przerastając w stronę odśrodkową symuluje przebudowę żyły w kierunku naczynia tętniczego (arterializacja);
f) ulega stopniowej biodegradacji i jest zastępowany przez tkankę własną pacjenta, co dodatkowo eliminuje odległą odpowiedź organizmu na ciało obce.

Przedstawione działania biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku i otrzymanego sposobem według wynalazku następują w kolejnych etapach czasowych lub równocześnie. W pierwszym etapie pomost żylny wzmocniony stentem wykazuje zdolność prewencji zagięcia bezpośrednio po wszczepieniu. Zagięcie takie zamykałoby jego światło i powodowałoby wczesną niedrożność. Dzięki temu stent ułatwia swobodne układanie wszczepionego pomostu na powierzchni serca względem żyły niepowleczonej. Po nawleczeniu stentu zewnętrznego na żyłę i po jej wypełnieniu ciśnieniem w przedziale 40–240 mmHg możliwa jest zmiana kierunku przebiegu pomostu o ponad 90 stopni bez zjawiska utraty stateczności (zagięcia) ograniczającego światło żyły. Właściwość ta osiągana jest dzięki spiralnemu żebrowaniu powierzchni zarówno zewnętrznej jak i wewnętrznej biodegradowalnego stentu zewnętrznego otrzymanego sposobem według wynalazku. W przekroju podłużnym stentu żebrowanie ściany skafoldu jest zbliżone profilem do sinusoidy której dwa grzbiety są w odległości odpowiadającej skokowi nawoju sprężyny na walcu. W wyniku działania naprężenia zginającego, taki profil umożliwia zgięcie harmonijkowe (fig. 2b i fig. 3), niepowodujące uszkodzenia stentu i idealne dopasowanie do znajdującej się wewnątrz żyły.

Biodegradowalny stent zewnętrzny poprzez blokowanie nadmiernego rozprężenia żyły pozwala na osiągnięcie korzystniejszego stosunku światła pomostu do światła pomostowanej tętnicy. Badania [20, 21] sugerują, że ograniczenie maksymalnego rozprężenia użytej żyły (które zachodzi na skutek ciśnienia krwi) za pomocą stentu o około 24%–27% może poprawiać odległą drożność pomostów. Właściwość ta osiągana jest przez możliwość dostosowania rozmiaru stosowanego stentu do średnicy użytej żyły oraz do średnicy pomostowanej tętnicy wieńcowej ocenianej w badaniu angiograficznym przed operacją kardiochirurgiczną, w sposób znany w dziedzinie. Dlatego konieczne jest wytwarzanie szeregu biodegradowalnych stentów zewnętrznych o kilku średnicach wewnętrznych w zakresie np. od około 3 do około 7 mm, na przykład od około 3 do około 6 mm, w szczególności od około 4 do około 6 mm, spośród których kardiochirurg przeprowadzający operację będzie mógł wybrać ten odpowiedni dla danego pacjenta.

Podczas standardowo wykonywanej operacji pomostowania tętnic wieńcowych z wykorzystaniem żył własnych pacjenta dochodzi do rozprężenia żyły ponad jej wymiar fizjologiczny. Technika ta wiąże się z możliwością uszkodzenia śródbłonka żyły i uruchomienia niekorzystnych procesów skutkujących pogorszeniem wczesnej i odległej drożności pomostów żylnych. Ograniczenie rozprężenia wszczepionej żyły jest mechanizmem zabezpieczającym przed uszkodzeniem śródbłonka wykonanego pomostu. Właściwość ta osiągana jest poprzez zastosowanie wymiarowania biodegradowalnego stentu zewnętrznego i założenie go na żyłę jeszcze przed jej rozprężeniem i wszczepieniem do aorty. Szczelność żyły po jej pobraniu oceniana będzie w warunkach kontrolowanego ciśnienia (max 25 mm Hg) a pełne rozprężenie wykonywane będzie dopiero po zabezpieczeniu żyły biodegradowalnym stentem zewnętrznym.

W kolejnym etapie biodegradowalny stent zewnętrzny ogranicza niekorzystne rozprężenie żyły pracującej w warunkach ciśnienia tętniczego krwi. Zmniejsza to naprężenie w ścianie wszczepionej żyły, co spowalnia przerost dośrodkowy jej ściany i stopniowe, długoterminowe zawężanie światła.

W kolejnym etapie biodegradowalny stent zewnętrzny umożliwia zasiedlanie komórek na jego powierzchni przez co wraz z jego stopniową degradacją zastępowany jest przez tkankę pacjenta. Zjawisko to eliminuje niekorzystną długoterminową odpowiedź tkanek na ciało obce. Biodegradowalny stent zewnętrzny według wynalazku lub otrzymywany sposobem według wynalazku ulega stopniowej biodegradacji, pełniąc efektywnie swoją wzmacniającą funkcję przez okres nie krótszy niż 6 miesięcy, co jest bardzo istotne, bowiem tyle czasu potrzeba, aby wykształciła się w miejsce stentu tkanka, która stopniowo będzie przejmowała jego rolę. Ostatecznie pełne zastąpienie struktury stentu tkanką pacjenta następuje w kierunku odśrodkowym względem światła wszczepionej żyły, co mechanicznie i biologicznie upodabnia taki pomost do struktury tętnicy. Proces upodabniania żyły do tętnicy jest procesem pożądanym, ze względu na fakt, że pomosty wieńcowe wykonane z materiału tętniczego charakteryzują

się istotnie lepszą drożnością odległą oraz wpływają na odległą poprawę przeżycia pacjentów, względem grupy w której zastosowano niepowlekany materiał żylny.

Innowacyjność wynalazku została osiągnięta poprzez zastosowanie odpowiednich materiałów oraz formowania ich do określonej struktury i kształtu. Biodegradowalny stent zewnętrzny otrzymywany sposobem według wynalazku jest wykonany z biodegradowalnej, biozgodnej oraz biologicznie aktywnej mieszaniny polimerów – poliestru alifatycznego i biopolimeru białkowego, korzystnie zawierającego sekwencje aminokwasowe RGD, przy wykorzystaniu metody elektroprzędzenia. Sposób ten umożliwia wprowadzenie biopolimeru do struktury włókien w całej ich objętości, a nie tylko w formie biofunkcjonalizacji powierzchniowej, którą na przykład zapewnia znany stent oferowany przez firmę Vascutek. Dodatek biopolimeru w całej objętości stentu zewnętrznego w tym zastosowaniu jest istotny ponieważ zapewnia ciągłość, w miarę degradacji materiału, hydrofilowości oraz dostępu namnażającym się komórkom do biopolimeru, korzystnie z sekwencjami RGD. Do uzyskania pożądanych właściwości zastosowano mieszaninę odpowiednich poliestrów alifatycznych oraz biopolimeru białkowego, korzystnie zawierającego sekwencje RGD. Dodatek biopolimeru zapewnia dużą aktywność biologiczną względem żywych komórek, będąc atrakcyjnym środowiskiem dla proliferacji komórkowej w czasie pełnienia jego funkcji wzmacniającej, zwiększa hydrofilowość powierzchni oraz wpływa na szybkość biodegradacji materiału. Elektroprzędzenie prowadzone jest z roztworu z użyciem odpowiednich rozpuszczalników, pozwalających na całkowite rozpuszczenie zastosowanych polimerów. W rezultacie, uzyskiwany biodegradowalny stent zewnętrzny ma postać rurek o średnicy zewnętrznej od około 3 mm do 7 mm, zbudowanych z biodegradowalnej, biologicznie aktywnej włókniny. Uzyskanie odpowiednich właściwości mechanicznych, w tym przede wszystkim dużej odporności na lokalną utratę stateczności, wymaga odpowiedniego kształtu stentu, a więc w przypadku wytwarzania z pomocą elektroprzędzenia zastosowania odpowiedniego kolektora, jak opisany poniżej, z ożebrowaną powierzchnią ze spiralnym skręceniem żeber. Skojarzenie odpowiednio dobranych mieszanek materiałowych wraz z odpowiednim sposobem odbierania elektroprzędzonych włókien z zastosowaniem opisanego tu kolektora zapewnia pożądane właściwości mechaniczne, zaś sam stent zewnętrzny jest atrakcyjnym środowiskiem dla proliferacji komórkowej w czasie pełnienia jego funkcji wzmacniającej.

Mieszanka materiałowa do wykonania stentu sposobem według niniejszego wynalazku obejmuje:

- włóknotwórczy poliester alifatyczny, przy czym poliester alifatyczny ma czas biodegradacji *in vivo* nie krótszy niż 6 miesięcy, przy czym korzystnie produkty jego rozkładu nie wywołują reakcji zapalnej. Korzystnym poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton (PCL); inne przykłady poliestrów alifatycznych to np. polilaktyd o czasie biodegradacji nie krótszym niż 6 miesięcy, lub poli(sebacynian glicerolu) lub kopolimery polikaprolaktonu i polilaktydu lub polilaktydu i poli(sebacynianu glicerolu).
- biopolimer białkowy, korzystnie zawierający sekwencje aminokwasowe RGD (wiążące integryny); biopolimerem białkowym korzystnie może być kolagen lub żelatyna.

Elektroprzędzone włókna z mieszanki materiałowej określonej powyżej są odbierane przez walec z żebrowaną w sposób spiralny powierzchnią, przedstawiony schematycznie na Fig. 1. Średnica walca zależy od wielkości wytwarzanego stentu, która z kolei zależy od średnicy naczyń u osobnika, u którego ma być wykonywane pomostowanie. Przykładowo, średnica walca mieści się w zakresie od 3 do 7 mm, na przykład od około 3 do około 6 mm, w szczególności od około 4 do około 6 mm, korzystnie na przykład około 4 mm. Grubość żebra (średnica żebra) mieści się w zakresie od około 6,5 do około 13,5% średnicy walca i skok nawoju żebrowania w zakresie od około 200 do około 800% grubości (średnicy) żebra, a kąt nawoju jest w przybliżeniu taki sam na całej długości nawoju. Grubość włókniny może mieścić się w zakresie od około 50 do około 180 mikrometrów.

Zastosowanie elektroprzędzenia z wykorzystaniem żebrowanego kolektora jak określono powyżej jako metody wytwarzania biodegradowalnego stentu zewnętrznego pozwala na kontrolę morfologii włókniny, umożliwiając osiągnięcie wielkości przestrzeni pomiędzy włóknami (porów), które są korzystne w procesie zasiedlania materiału przez żywe komórki. Obrazy ze skaningowego mikroskopu elektronowego przedstawiające przykładowy biodegradowalny stent zewnętrzny według wynalazku lub otrzymany sposobem według wynalazku, pokazano na Fig. 2.

Sposób otrzymywania biodegradowalnego stentu zewnętrznego, w szczególności stentu hamującego rozrost śródbłonka przeszczepianych żył w operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego, wykorzystujący metodę elektroprzędzenia roztworów stanowiących mieszaninę polimerów syntetycznych i biopolimerów z użyciem obrotowego kolektora z odpowiednio ukształtowaną powierzchnią jak opisano powyżej polega na:

a) przygotowaniu roztworu włóknotwórczego poliestru oraz biopolimeru białkowego w rozpuszczalniku organicznym. Rozpuszczalnik musi dobrze rozpuszczać polimer oraz biopolimer. Przykładowo jako włóknotwórczy poliester można zastosować polikaprolakton (PCL), jako biopolimer żelatynę, zaś jako rozpuszczalnik – heksafluoroizopropanol (HFIP). Innymi przykładami odpowiednich rozpuszczalników są kwas octowy, kwas mrówkowy lub mieszanina kwasu octowego i mrówkowego;

b) elektroprzędzeniu roztworu włóknotwórczego wykorzystując niskoprądowy generator wysokiego napięcia, pompę dozującą roztwór włóknotwórczy, kolektor obrotowy, gdzie aktywną funkcję zbierania włókien pełni walec wykonany z materiału przewodzącego, korzystnie metalu, np. stalowy z żebrowaną w sposób spiralny powierzchnią. Żebrowanie tworzy przykładowo drut spiralnie nawinięty na walec. Średnica walca zależy od wielkości wytwarzanego stentu, która z kolei zależy od średnicy naczyń u osobnika, u którego ma być wykonywane pomostowanie, przykładowo jest w zakresie od 3 do 6 mm, grubość żebra (średnica żebra) jest w zakresie od 6,5 do 13,5% średnicy walca i skok nawoju żebrowania w zakresie 200–800% grubości (średnicy) żebra, a kąt nawoju, czyli kąt tworzony przez żebrowanie względem osi podłużnej walca, jest w przybliżeniu taki sam na całej długości nawoju. Żebra determinują kształt i właściwości otrzymywanego produktu (biodegradowalnego stentu zewnętrznego), np. odporność konstrukcji na lokalną utratę stateczności przy zginaniu, co zostało przykładowo pokazane na Fig. 3. Twórcy niniejszego wynalazku stwierdzili, że średnica drutu (żebra) i rozkład żebrowania poza określonymi powyżej podanymi zakresami wpływają negatywnie na odporność na lokalną utratę stateczności.

Po zakończeniu elektroprzędzenia otrzymany stent jest zdejmowany z kolektora. Żebrowanie powierzchni walca (kolektora) ułatwia zdejmowanie wytworzonego stentu. Zdejmowanie może następować w dowolny odpowiedni, znany w dziedzinie sposób. Przykładowo, gdy żebrowanie kolektora ma postać drutu nawiniętego spiralnie na walec (kolektor), stent może być zsuwany z walca (kolektora) razem z drutem, który nawinięty na walec tworzył spiralne żebrowanie. By tego dokonać, otrzymany stent razem ze znajdującym się wewnątrz kolektorem i drutem umieszczany jest w roztworze o odpowiednio niskiej wartości napięcia powierzchniowego, w skład którego wchodzą ciecze, które nie rozpuszczą polimerów, z których wykonany jest stent, na przykład korzystnie, w roztworze wodnym etanolu o udziale wagowym etanolu nie mniejszym niż 70%, po czym kolektor i drut mogą być wysuwane z wnętrza stentu. Powyżej wskazany opis zdejmowania stentu z kolektora jest przykładowy i nie ma w zamierzeniu stanowić cechy ograniczającej sposób według wynalazku.

Biodegradowalny stent zewnętrzny według niniejszego wynalazku lub otrzymany sposobem według niniejszego wynalazku ma postać cylindrycznej rurki z żebrowaniem zarówno zewnętrznej jak i wewnętrznej powierzchni ściany. W przekroju podłużnym stentu żebrowanie ściany skafoldu jest zbliżone profilem do sinusoidy której dwa grzbiety są w odległości odpowiadającej skokowi nawoju sprężyny na walcu. W wyniku działania naprężenia zginającego, taki profil umożliwia zgięcie harmonijkowe (fig. 3b i fig. 4), niepowodujące uszkodzenia stentu i idealne dopasowanie do znajdującej się wewnątrz żyły. Średnica żebra g mieści się w zakresie od 6,5 do 13,5% średnicy wewnętrznej d stentu, skok nawoju żebrowania s mieści się w zakresie od 200 do 800% średnicy żebra g, a kąt nawoju, czyli kąt tworzony przez żebrowanie względem osi podłużnej stentu, jest zasadniczo taki sam na całej długości nawoju, przy czym ściany stentu wykonane są z materiału włóknistego zawierającego włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny i biopolimer białkowy. W przykładzie wykonania, średnica wewnętrzna d stentu mieści się w zakresie od 3 do 7 mm, na przykład od 3 do 6 mm, w szczególności od 4 do 6 mm, korzystnie na przykład 4 mm. W przykładzie wykonania, grubość ściany stentu mieści się w zakresie od 50 do 180 mikrometrów.

Na Fig. 3b pokazano zdjęcie wytworzonego właściwego przykładowego biodegradowalnego stentu zewnętrznego otrzymanego sposobem według wynalazku, wykonanego z mieszaniny poliestru i biopolimeru, zwilżonego wodą, wykonanego zgodnie z Przykładem 1. Widać poprawne zachowanie się stentu podczas zginania w odróżnieniu od stentu wykonanego tym samym sposobem ale pozbawionego odpowiedniego użebrowania na Fig. 3a.

**Krótki opis figur**

Fig. 1 przedstawia strukturę kolektora do odbierania elektroprzędzionych włókien, przy wytwarzaniu biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku.

Fig. 2 przedstawia obrazy ze skaningowego mikroskopu elektronowego, prezentujące włókniste struktury wewnętrznej strony wytworzonych stentów. Pokazano szersze ujęcie prezentujące rozkład żebrować i różnice w wielkości porów pomiędzy włóknami (a), oraz zbliżenie na fragment obszaru na granicy stref o różnej wielkości porów (b).

Fig. 3 przedstawia zdjęcia prezentujące opisywane stenty zewnętrzne o gładkiej powierzchni, ulegającej załamaniu (lokalnej utracie stateczności) podczas zginania (a) oraz o budowie żebrowanej, nieulegającej załamaniu (lokalnej utracie stateczności) podczas zginania (b).

Fig. 4 to zdjęcie prezentujące zdolność wytworzonego biodegradowalnego stentu zewnętrznego według wynalazku do zginania bez lokalnej utraty stateczności.

Poniżej przedstawiono przykłady wykonania wynalazku. Przykłady te obrazują sposób otrzymywania stentów zewnętrznych, ale w niczym nie ograniczają zakresu ochrony.

**P r z y k ł a d 1**

Do sporządzania roztworów do elektroprzędzenia użyto polikaprolaktonu (PCL, średnia masa cząsteczkowa Mw = 80kDa) oraz żelatyny (Gt, ze skór świńskich, wskaźnik siły żelowania Bloom = 300 g). Przygotowano roztwór PCL i Gt, poprzez rozpuszczenie 0,37g PCL i 0,041 g Gt w 4 ml HFIP (heksafluoroizopropanolu). Tak przygotowany roztwór mieszano 24 h na mieszadle magnetycznym, następnie przędziono z prędkością podawania 1,6 ml/h przez 15 minut. Napięcie generatora HV miało wartość 12 kV, odległość igła–kolektor 15 cm. Używano igły 23 G. Temperatura prowadzenia procesu to 24°C, wilgotność w zakresie 45–55%. Jako kolektor zastosowano pręt stalowy o długości 12 cm, średnicy 4 mm, powleczony stalową sprężyną wykonaną z drutu o średnicy (grubości żebra) 0,4 mm, o skoku nawoju 2,4 mm (600% grubości żebra).

**P r z y k ł a d 2**

Do sporządzania roztworów do elektroprzędzenia użyto polikaprolaktonu (PCL, średnia masa cząsteczkowa Mw = 80 kDa) oraz żelatyny (Gt, ze skór świńskich, wskaźnik siły żelowania Bloom = 300 g). Przygotowano roztwór PCL i Gt, poprzez rozpuszczenie 0,37g PCL i 0,041 g Gt w 4 ml HFIP. Tak przygotowany roztwór mieszano 24 h na mieszadle magnetycznym, następnie przędziono z prędkością podawania 1,6 ml/h przez 15 minut. Napięcie generatora HV 12 kV, odległość igła–kolektor 15 cm. Używano igły 23 G. Temperatura prowadzenia procesu 24°C, wilgotność w zakresie 45–55%. Jako kolektor zastosowano pręt stalowy o długości 12 cm, średnicy 3 mm, powleczony stalową sprężyną wykonaną z drutu o średnicy 0,3 mm, o skoku nawoju 2,1 mm (700% grubości żebra).

**P r z y k ł a d 3**

Do sporządzania roztworów do elektroprzędzenia użyto polikaprolaktonu (PCL, średnia masa cząsteczkowa Mw = 80 kDa) oraz żelatyny (Gt, ze skór świńskich, wskaźnik siły żelowania Bloom = 300 g). Przygotowano roztwór PCL i Gt, poprzez rozpuszczenie 0,39 g PCL i 0,02 g Gt w 4 ml HFIP. Tak przygotowany roztwór mieszano 24 h na mieszadle magnetycznym, następnie przędziono z prędkością podawania 1,6 ml/h przez 15 minut. Napięcie generatora HV 12 kV, odległość igła–kolektor 15 cm. Używano igły 23 G. Temperatura prowadzenia procesu to 24°C, wilgotność w zakresie 45–55%. Jako kolektor zastosowano pręt stalowy o długości 12 cm, średnicy 4 mm, powleczony stalową sprężyną wykonaną z drutu o średnicy 0,4 mm, o skoku nawoju 2,4 mm (600% grubości żebra).

Stenty otrzymane w Przykładach 1–3, dzięki różnym średnicom kolektora mają różne wielkości. Sposób według wynalazku umożliwia więc otrzymanie różnych rozmiarów stentu, odpowiednio do zapotrzebowania i średnicy żyły. Wraz ze zmianą średnicy pręta (walca) odpowiednio zmieniana jest grubość drutu sprężyny owijającej walec i zagęszczenie nawinięcia.

**P r z y k ł a d 4**

Przed standardowo wykonywaną operacją pomostowania tętnic wieńcowych z wykorzystaniem żył własnych pacjenta dokonywany jest pomiar średnicy żyły stosowanej do pomostowania oraz średnicy pomostowanej tętnicy wieńcowej w badaniu angiograficznym.

Wykonywany jest stent w sposób opisany w Przykładach 1–3, o wielkości dostosowanej do średnicy żyły stosowanej do pomostowania oraz średnicy pomostowanej tętnicy wieńcowej.

W czasie operacji pomostowania tętnic wieńcowych sposobem klasycznym nie ma technicznej możliwości dostosowania średnicy żyły użytej jako pomostu do średnicy tętnic wieńcowej. Zakres rozprężenia żyły wszczepionej jako pomost jest różny u różnych pacjentów, zależy od właściwości tkanek konkretnego pacjenta i pozostaje niemożliwy do przewidzenia, aż do chwili rozprężenia pobranej żyły podwyższonym ciśnieniem. Podobnie rozmiar tętnicy wieńcowej w miejscu wykonywania zespolenia jest całkowicie zmienny u kolejnych pacjentów i niemożliwy do ostatecznego przewidzenia na podstawie

badań przedoperacyjnych. Stąd zastosowanie stentu zewnętrznego, który wyjściowo poprzez swój niezmienny wymiar określa maksymalną średnicę rozprężonej żyły użytej do pomostu, ogranicza ryzyko nadmiernego rozprężenia względem pomostowanej tętnicy wieńcowej.

Podczas operacji stent zakładany jest na żyłę stosowaną do pomostowania jeszcze przed jej rozprężeniem i wszczepieniem do aorty. Szczelność żyły po jej pobraniu oceniana jest dopiero po zabezpieczeniu żyły stentem zewnętrznym.

W kolejnym etapie stent zewnętrzny ogranicza niekorzystne rozprężenie żyły pracującej w warunkach ciśnienia tętniczego krwi. Zmniejsza to naprężenie w ścianie wszczepionej żyły, co spowalnia przerost dośrodkowy jej ściany i stopniowe, długoterminowe zawężanie światła.

W kolejnym etapie biodegradowalny stent zewnętrzny umożliwia zasiedlanie komórek na jego powierzchni przez co wraz z jego stopniową degradacją zastępowany jest przez tkankę pacjenta. Zjawisko to eliminuje niekorzystną długoterminową odpowiedź tkanek na ciało obce. Opisywany stent zewnętrzny ulega stopniowej biodegradacji, pełniąc efektywnie swoją wzmacniającą funkcję przez okres nie krótszy niż 6 miesięcy, co jest bardzo istotne, bowiem tyle czasu potrzeba, aby wykształciła się w miejsce stentu tkanka, która stopniowo będzie przejmowała jego rolę. Ostatecznie pełne zastąpienie struktury stentu tkanką pacjenta następuje w kierunku odśrodkowym względem światła wszczepionej żyły, co mechanicznie i biologicznie upodabnia taki pomost do struktury tętnicy. Proces upodabniania żyły do tętnicy jest procesem pożądanym, ze względu na fakt, że pomosty wieńcowe wykonane z materiału tętniczego charakteryzują się istotnie lepszą drożnością odległą oraz wpływają na odległą poprawę przeżycia pacjentów, względem grupy w której zastosowano niepowlekany materiał żylny.

**Cytowana literatura**

[1] Murphy GJ, Newby AC, Jeremy JY, Baumbach A and Angelini GD. A randomized trial of an external Dacron sheath for the prevention of vein graft disease: the Extent study. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134: 504–505.

[2] Vijayan V, Shukla N, Johnson JL, Gadsdon P, Angelini GD, Smith FC, et al. A long-term reduction of medial and intimal thickening in porcine saphenous vein grafts with a polyglactin biodegradable external sheath. J Vase Surg 2004; 40:1011–1019.

[3] George SJ, Izzat MB, Gadsdon P, Johnson JL, Yim AP, Wan S, et al. Macro-porosity is necessary for the reduction of intimal and medial thickening by external stenting of porcine saphenous vein bypass grafts. Atherosclerosis 2001; 155: 329–336.

[4] Jeremy JY, Bulbulia R, Johnson JL, Gadsdon P, Vijayan V, Shukla N, et al. A bioabsorbable (polyglactin) external sheath inhibits porcine saphenous vein graft thickening. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 1766–1772.

[5] Angelini GD, Lloyd C, Bush R, Johnson J and Newby AC. An external, oversized, porous Polyester stent reduces vein graft neointima formation, cholesterol concentration, and vascular cell adhesion molecule 1 expression in cholesterol-fed pigs. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 950–956.

[6] You Q, Duan L, Wang F, Du X and Xiao M. Characterization of the inhibition of vein graft Intimal hyperplasia by a biodegradable vascular stent. Cell Biochem Biophys 2011 ; 59: 99–107.

[7] Parsonnet V, Lari AA and Shah IH. New stent for support of veins in arterial grafts. Arch Surg 1963; 87: 696–702.

[8] Barra JA, Volant A, Leroy JP, Braesco J, Airiau J, Boschat J, et al. Constrictive perivenousmesh prosthesis for preservation of vein integrity. Experimental results and application for coronary bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 330–336.

[9] Zurbrügg HR, Hetzer R. The use of biocompound-grafts together with varicose veins. First clinical experience. J Cardiovasc Surg 1996; 37:143–146.

[10] Rescigno G, Angelini A, D'Alfonso A and Torracca L. Coronary graft use of a new external mesh support. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010; 10: 645–647.

[11] Schoettler J, Jussli-Melchers J, Grothusen C, Stracke L, Schoeneich F, Stohn S, et al. Highly flexible nitinol mesh to encase aortocoronary saphenous vein grafts: first clinical experiences and angiographic results nine months postoperatively. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011; 13: 396–400.

[12] Zilla P, Human P, Wolf M, Lichtenberg W, Rafiee N, Bezuidenhout D, et al. Constrictive external nitinol meshes inhibit vein graft intimal hyperplasia in nonhuman primates. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 136: 717–725.

[13] Zilla P, Wolf M, Rafiee N, Moodley L, Bezuidenhout D, Black M, et al. Utilization of shape memory in external vein-graft meshes allows extreme diameter constriction for suppressing intimal hyperplasia: a nonhuman primate study. J Vasc Surg 2009; 49: 1532–1542.

[14] Zilla P, Moodley L, Wolf MF, Bezuidenhout D, Sirry MS, Rafiee N, et al. Knitted nitinol represents a new generation of constrictive external vein graft meshes. J Vasc Surg 2011; 54:1439–1450.
[15] Genoni M, Odavic D, Loblein H, Dzemali O. Use of the eSVS Mesh: External Vein Support Does Not Negatively Impact Early Graft Patency, Innovations (Phila). 2013 May-Jun; 8(3):211–4.
[16] Klima U, Elsebaey AA, Gantri MR, Bongardt J, Miller G, Emery RW, Computerized tomographic angiography in patients having eSVS Mesh® supported coronary saphenous vein grafts: intermediate term results, Journal of Cardiothoracic Surgery 2014, 9:126.
[17] Inderbitzin DT, Bremerich J, Matt P, Grapow MT, Eckstein FS, Reuthebuch O, One year patency control and risk analysis of eSV-mesh-supported coronary saphenous vein grafts, J Cardiothorac Surg. 2015 Aug 8;10:108.
[18] Patent US US8734503, data pierwszeństwa 2008 (publikacja dokumentu patentowego 2014).
[19] Zgłoszenie patentowe CN102133434A, 2011.
[20] Human P, Franz T, Scherman J, Moodley L, Zila P. Dimensional analysis of human saphenous vein grafts: Implications for external mesh support, J Thorac Cardiovasc Surg 2009, Vol. 137, 5:1101–1108.
[21] Franz T, Human P, Dobner S, Reddy D, Black M, Ilsley H, Wolf M F, Bezuidenhout D, Moodley L, Zilla P. Tailored sizes of constrictive external vein meshes for coronary artery bypass surgery, Biomaterials 2010, Vol. 31,35:9301–9309.
[22] D'Souza SE, Ginsberg MH, Plow EF. Arginyl-glycyl-aspartic acid (RGD): a cell adhesion motif. Trends Biochem. Sci. 1991, 16(7):246–50.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Biodegradowalny stent zewnętrzny, przeznaczony do nakładania na naczynia krwionośne, w postaci cylindrycznej rurki, **znamienny tym**, że obejmuje żebrowanie zarówno zewnętrznej jak i wewnętrznej powierzchni ściany stentu, przy czym w przekroju podłużnym stentu żebrowanie ściany jest zbliżone profilem do sinusoidy, której dwa grzbiety są w odległości odpowiadającej skokowi nawoju sprężyny na walcu,
   przy czym średnica żebra (g) mieści się w zakresie od 6,5 do 13,5% średnicy wewnętrznej (d) stentu, skok nawoju żebrowania (s) mieści się w zakresie od 200 do 800% średnicy żebra (g), a kąt nawoju jest zasadniczo taki sam na całej długości nawoju,
   przy czym ściany stentu wykonane są z materiału włóknistego zawierającego włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny i biopolimer białkowy,
   przy czym włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny ma czas biodegradacji *in vivo* nie krótszy niż 6 miesięcy, przy czym korzystnie produkty jego rozkładu nie wywołują reakcji zapalnej.
2. Biodegradowalny stent zewnętrzny według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton, poli(sebacynian glicerolu) lub polilaktyd o czasie biodegradacji *in vivo* nie krótszym niż 6 miesięcy lub ich kopolimery.
3. Biodegradowalny stent zewnętrzny według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że biopolimer białkowy zawiera w swojej sekwencji aminokwasowej sekwencje RGD, wiążące integryny, przy czym korzystnie polimerem białkowym jest kolagen i/lub żelatyna.
4. Biodegradowalny stent zewnętrzny według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton, a biopolimerem białkowym jest żelatyna i/lub kolagen.
5. Biodegradowalny stent zewnętrzny według zastrz. 4, **znamienny tym**, że polikaprolakton jest w zakresie 85%–97,5% wag., a żelatyna i/lub kolagen jest w zakresie 2,5%–15% wag.
6. Biodegradowalny stent zewnętrzny według dowolnego z zastrz. 1–5, **znamienny tym**, że średnica wewnętrzna (d) stentu mieści się w zakresie od 3 do 7 mm, korzystnie od 3 do 6 mm, w szczególności od 4 do 6 mm, korzystnie 4 mm.
7. Biodegradowalny stent zewnętrzny według dowolnego z zastrz. 1–6, znamienny tym, że grubość ściany stentu mieści się w zakresie od 50 do 180 mikrometrów.
8. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych przeznaczonych do nakładania na naczynia krwionośne, **znamienny tym**, że obejmuje etapy:
   a) przygotowania roztworu włóknotwórczego, biodegradowalnego poliestru alifatycznego oraz biopolimeru białkowego w rozpuszczalniku organicznym,

przy czym włóknotwórczy, biodegradowalny poliester alifatyczny ma czas biodegradacji *in vivo* nie krótszy niż 6 miesięcy, przy czym korzystnie produkty jego rozkładu nie wywołują reakcji zapalnej,

b) elektroprzędzenia roztworu włóknotwórczego z pkt. a), z wykorzystaniem niskoprądowego generatora wysokiego napięcia, pompy dozującej wymieniony roztwór włóknotwórczy, kolektora obrotowego, przy czym aktywną funkcję zbierania włókien pełni walec z żebrowaną w sposób spiralny powierzchnią, przy czym średnica żebra (g) mieści się w zakresie od 6,5 do 13,5% średnicy walca (d) i skok nawoju żebrowania (s) mieści się w zakresie od 200 do 800% średnicy żebra (g) i przy czym kąt nawoju jest zasadniczo taki sam na całej długości nawoju.

9. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według zastrz. 8, **znamienny tym**, że poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton, poli(sebacynian glicerolu) lub polilaktyd o czasie biodegradacji *in vivo* nie krótszym niż 6 miesięcy lub ich kopolimery.
10. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według zastrz. 8 lub 9, **znamienny tym**, że biopolimer białkowy zawiera w sekwencji aminokwasowej sekwencje RGD, rozpoznawane przez integryny.
11. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według zastrz. 10, **znamienny tym**, że biopolimerem białkowym jest kolagen.
12. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według zastrz. 10, **znamienny tym**, że biopolimerem białkowym jest żelatyna.
13. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według zastrz. 10, **znamienny tym**, że poliestrem alifatycznym jest polikaprolakton, a biopolimerem białkowym jest żelatyna i/lub kolagen.
14. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według zastrz. 13, **znamienny tym**, że polikaprolakton jest w zakresie 85%–97,5% wag., a żelatyna i/lub kolagen jest w zakresie 2,5%–15% wag.
15. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według zastrz. 13 lub 14, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem organicznym jest heksafluoroizopropanol lub kwas octowy, lub kwas mrówkowy, lub mieszanina kwasów octowego i mrówkowego.
16. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według dowolnego z zastrz. 8–15, **znamienny tym**, że średnica (d) walca mieści się w zakresie 3–7 mm, korzystnie 3–6 mm, w szczególności od 4 do 6 mm, korzystnie 4 mm.
17. Sposób wytwarzania biodegradowalnych stentów zewnętrznych według dowolnego z zastrz. 8–16, **znamienny tym**, że grubość warstwy wytworzonej włókniny mieści się w zakresie 50–180 mikrometrów.

## Rysunki

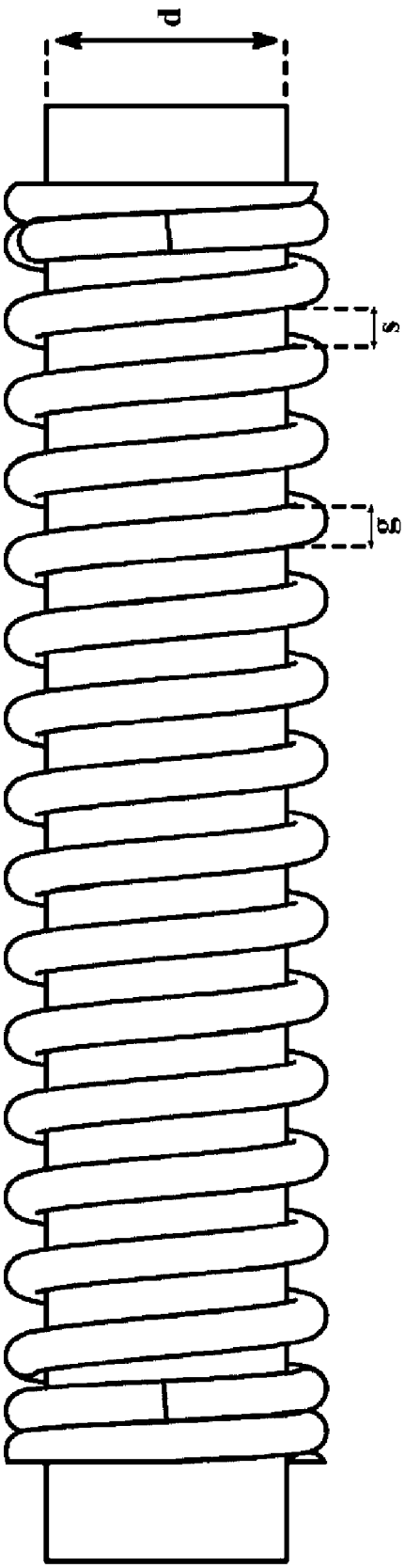
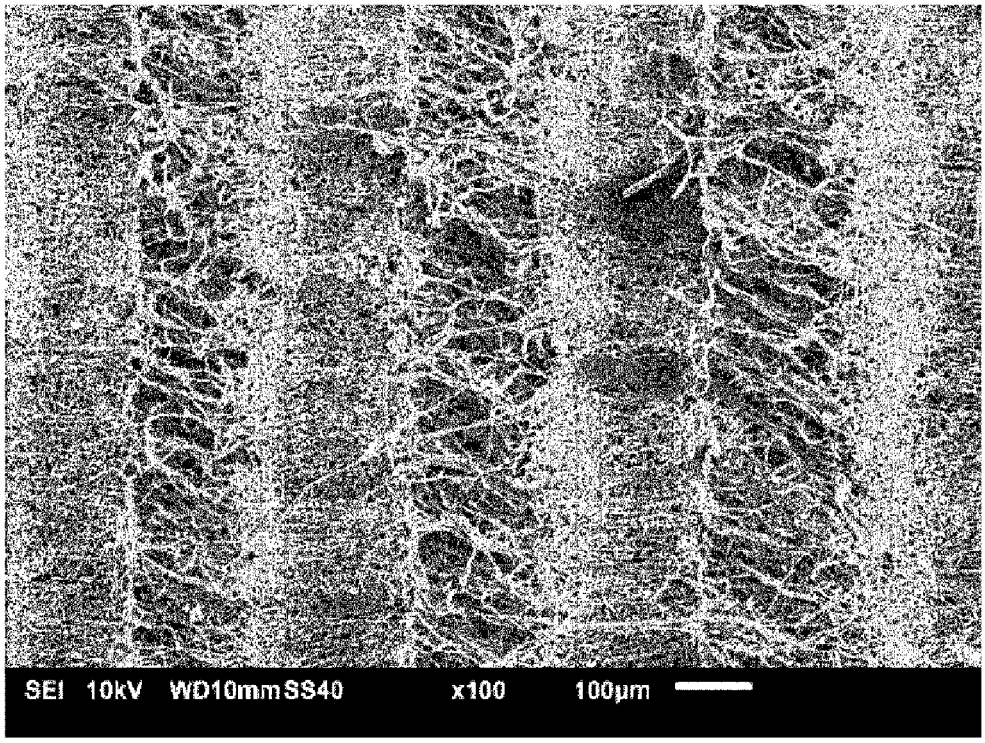
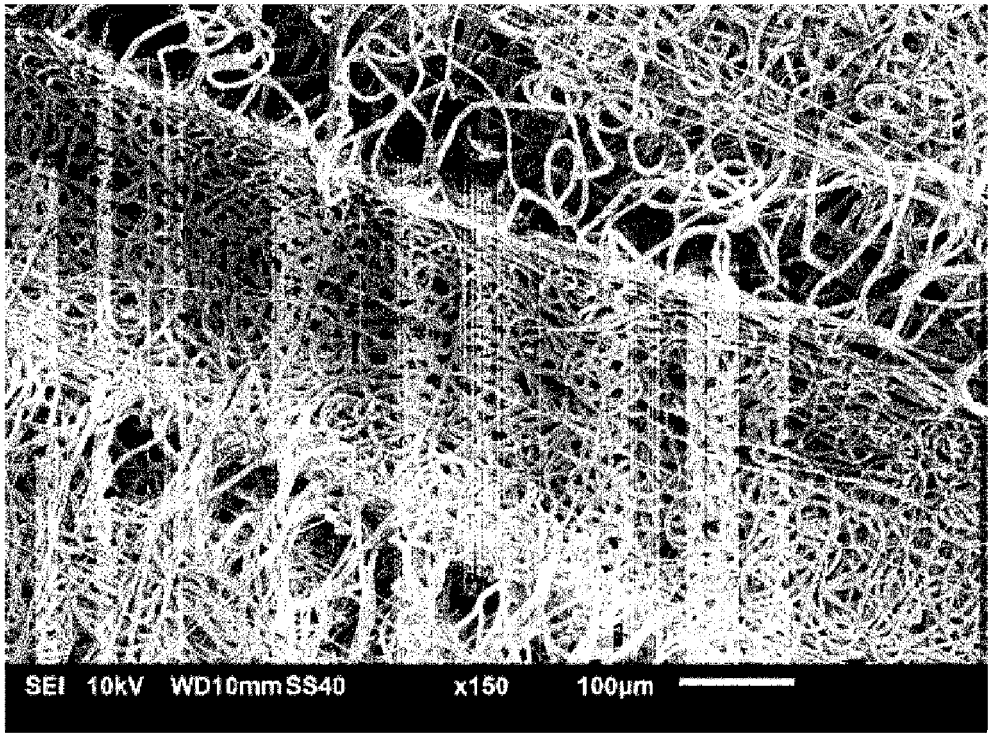



Fig. 1

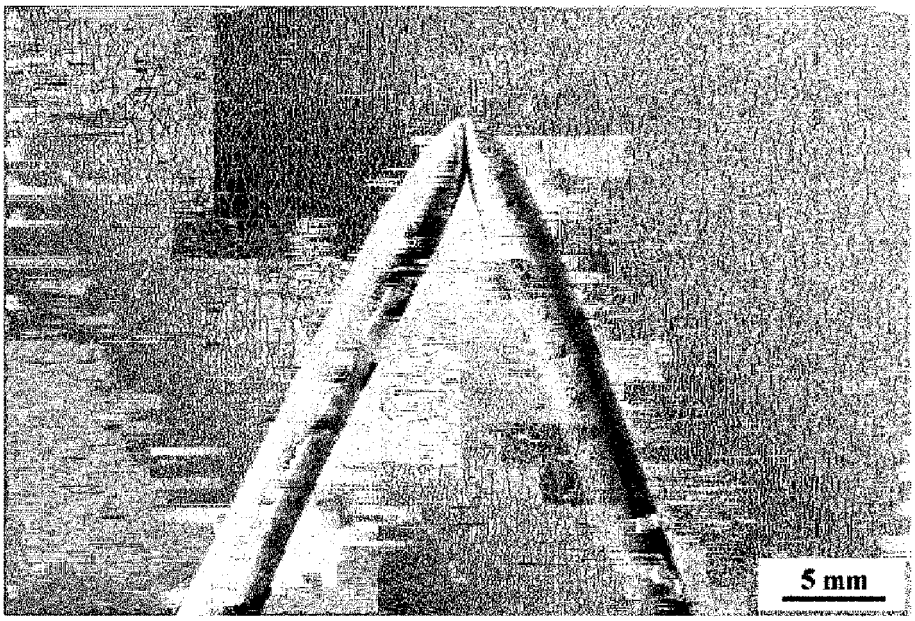

SEI 10kV WD10mm SS40 x100 100µm

a)

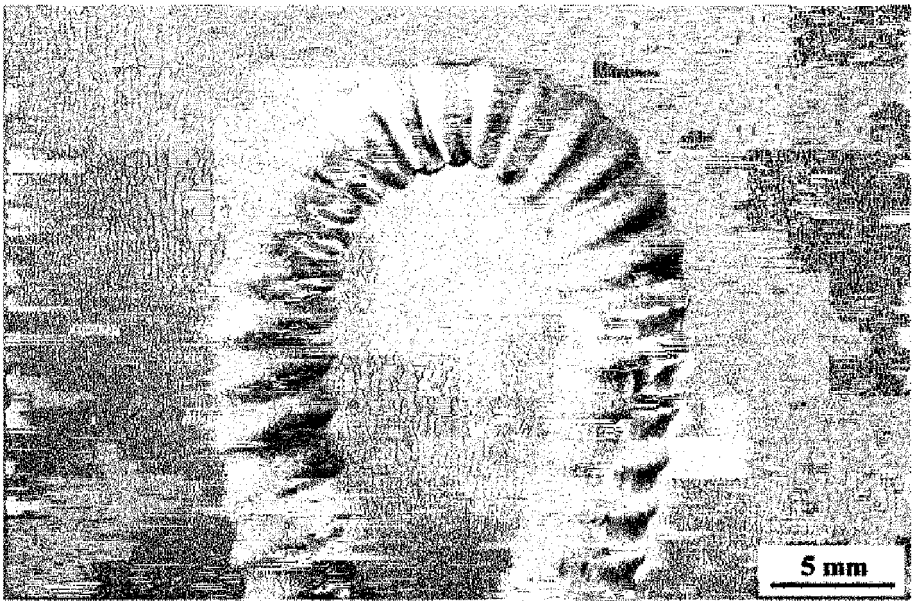

SEI 10kV WD10mm SS40 x150 100µm

b)

Fig. 2




a)




b)

**Fig. 3**

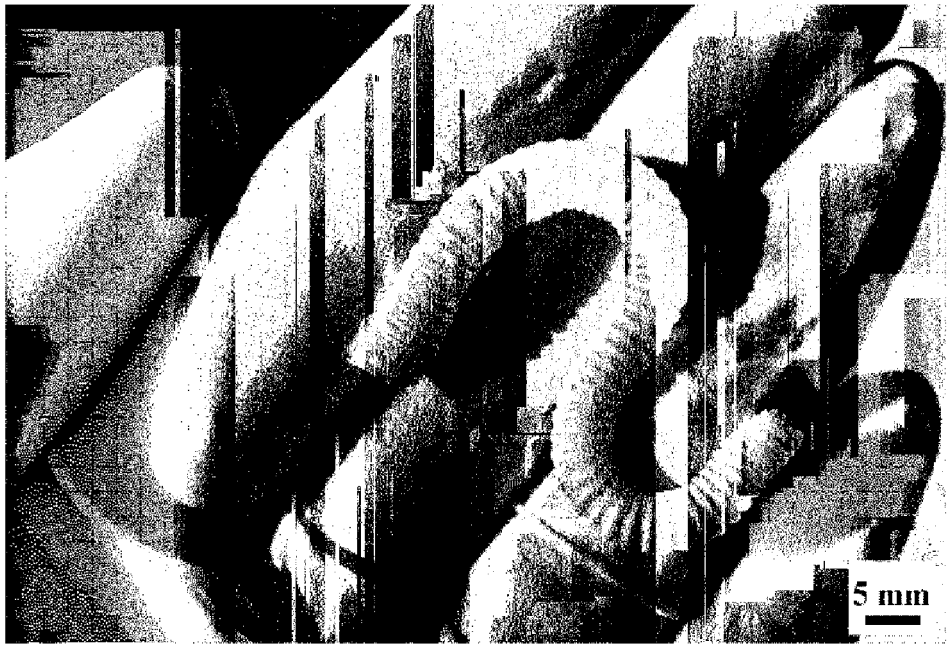



Fig. 4