

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

306 213

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61F 2/06 (2013.01)
A61L 27/26 (2006.01)
A61L 27/38 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

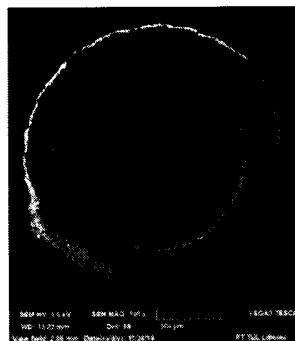
(21) Číslo přihlášky: **2015-159**
(22) Přihlášeno: **06.03.2015**
(40) Zveřejněno: **05.10.2016**
(Věstník č. 40/2016)
(47) Uděleno: **24.08.2016**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **05.10.2016**
(Věstník č. 40/2016)

(56) Relevantní dokumenty:
Wang, Sheng, et al. "Fabrication of small-diameter vascular scaffolds by heparin-bonded P (LLA-CL) composite nanofibers to improve graft patency." International journal of nanomedicine 8 (2013): 2131..
EP 1815820 A1; WO 03/072748 A2; WO 2008/094971 A2; WO 2006/124365 A2.

(73) Majitel patentu:
Technická univerzita v Liberci, Liberec, CZ

(72) Původce:
Mgr. Jana Horáková, Jablonné v Podještědí, CZ
Ing. Petr Mikeš, Ph.D., Mníšek u Liberce, CZ
Ing. Věra Jenčová, Ph.D., Liberec 6, CZ
Ing. Jiří Chvojka, Ph.D., Liberec, CZ
prof. David Lukáš, CSc., Liberec, CZ
Ing. Aleš Šaman, Hrádek nad Nisou, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Dobroslav Musil, patentová kancelář,
Zábrdovická 11, 615 00 Brno



(54) Název vynálezu:
**Cévní náhrada, zejména maloprůměrová
cévní náhrada**

(57) Anotace:
Vynález se týká cévní náhrady, zejména maloprůměrové cévní náhrady, která obsahuje vnitřní vrstvu tvořenou nanovláknny a/nebo mikrovláknny a vnější vrstvu tvořenou nanovláknny a/nebo mikrovláknny, přičemž obě tyto vrstvy jsou tvořeny nanovláknny a/nebo mikrovláknny z kopolymeru kyseliny polymléčné (PLA) a polykaprolaktonu (PCL), s poměrem PLA a PCL 9:1 až 1:9.

CZ 306213 B6

Cévní náhrada, zejména maloprůměrová cévní náhrada

Oblast techniky

5

Vynález se týká cévní náhrady, zejména maloprůměrové cévní náhrady.

Dosavadní stav techniky

10

V současné době se jako cévní náhrady používají hadičky vytvořené z inertních materiálů, jako např. polytetrafluorethylenu (ePTFE), polyesteru (PES, Dacron®) nebo polyuretanu (PUR). Jak se postupně ukazuje v praxi, jsou tyto náhrady dobře použitelné pro náhradu cév s vnitřním průměrem nad 6 mm, ve kterých je dostatečný průtok krve, avšak zcela nevhodné pro náhradu cév s menším vnitřním průměrem, neboť u nich, díky inertnosti a hydrofobicitě použitého materiálu a nízkému průtoku krve, snadno dochází ke vzniku krevních sraženin (trombotizaci), prorůstání hladkosvalových buněk z vnějšku do vnitřního prostoru cévy (intimální hyperplasii) nebo naopak vytváření výdutí (aneurysma).

15

Tyto nedostatky jsou do jisté míry odstraněny cévními náhradami vytvořenými z biodegradabilních materiálů, jako např. poly-ε-kaprolaktonu (PCL) nebo kyseliny poly-L-mléčné (PLLA), apod., které na počátku slouží jako podpora pro zachycení a růst buněk příjemce, přičemž svým postupným rozkladem umožňují těmto buňkám tzv. remodelaci tkáně, resp. postupné vytvoření nové cévy s její přirozenou strukturou a díky tomu i přirozenými vlastnostmi. Při implantaci těchto cévních náhrad u potkanů došlo zcela k odstranění trombotizace, a ke značnému omezení hyperplasie.

20

Nevýhodou těchto materiálů jsou však jejich nedostatečné mechanické vlastnosti způsobené značným podílem krystalické fáze. Navíc degradační produkty PLLA snižují fyziologické pH v okolí náhrady, čímž mohou způsobovat zánět. Společnou nevýhodou PLLA, PCL, ale i jiných polymerů je pak neměnná délka jejich degradace, přičemž PLLA se rozpadá v podstatě najednou, a PCL se naopak rozpadá velmi neochotně.

25

Cílem vynálezu je navrhnout cévní náhradu, zejména maloprůměrovou cévní náhradu, kterou by bylo možné použít okamžitě, bez nutnosti předchozího osazení endotelovými buňkami, a jejíž materiál by umožňoval řídit, resp. předem nastavit dobu rozpadu této náhrady v těle příjemce.

30

Podstata vynálezu

35

Cíle vynálezu se dosáhne cévní náhradou, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje vnitřní vrstvu tvořenou nanovláknem a/nebo mikrovláknem pro zachycení a růst endotelových buněk, a vnější vrstvu tvořenou nanovláknem a/nebo mikrovláknem pro zachycení a růst hladkosvalových buněk, přičemž obě tyto vrstvy jsou tvořeny nanovláknem a/nebo mikrovláknem z kopolymeru kyseliny polymléčné (PLA) a polykaprolaktonu (PCL), s poměrem PLA a PCL dle požadavků 9:1 až 1:9. Tento kopolymer má podstatně lepší mechanicko-elastické vlastnosti než kterýkoliv biologicky degradovatelný polymer a současně umožňuje poměrem PLA a PCL dosáhnout požadované délky rozpadu cévní náhrady.

40

Pro usnadnění adheze endotelových buněk je na vnitřním povrchu cévní náhrady s výhodou navázán alespoň jeden adhezni protein, jako např. fibronectin, apod.

45

V kterékoliv z vrstev cévní náhrady podle vynálezu může být zakomponována alespoň jedna aktivní látka podporující růst endotelových buněk a/nebo omezující růst hladkosvalových buněk a/nebo potlačující srážení krve a/nebo potlačující či tlumící zánět. Tato látka je přitom uložená v

50

55

materiálu nanovláken a/nebo mikrovláken vnější vrstvy a/nebo vnitřní vrstvy cévní náhrady, a/nebo je uložena v kapslích z biologicky kompatibilního a biologicky degradovatelného polymeru, které jsou uloženy mezi nanovláknky a/nebo mikrovláknky vnější vrstvy a/nebo vnitřní vrstvy cévní náhrady.

5

Výhodnou aktivní látkou je přitom například vhodný donor oxidu dusnatého (NO), jako např. S-nitrosothiol nebo N-diazenium diolát, apod.

10

Pro usnadnění zachycení a růstu hladkosvalových buněk na vnější vrstvě cévní náhrady je výhodné, pokud jsou vlákna této vrstvy uspořádána po obvodu cévní náhrady přednostně kolmo nebo v podstatě kolmo k její podélné ose.

15

Ve výhodné variantě provedení cévní náhrady podle vynálezu má její vnitřní vrstva tloušťku 5 až 50 mikrometrů, a její vnější vrstva tloušťku 100 až 300 mikrometrů.

Objasnění výkresů

20

25

30

Na přiložených výkresech je na obr. 1 schematicky znázorněno zařízení pro výrobu cévní náhrady podle vynálezu v první příkladné variantě provedení, na obr. 2 zařízení pro výrobu cévní náhrady podle vynálezu ve druhé příkladné variantě provedení, na obr. 3a SEM snímek vnitřní vrstvy cévní náhrady podle vynálezu při zvětšení 993x, na obr. 3b SEM snímek vnější vrstvy cévní náhrady podle vynálezu při zvětšení 1000x, na obr. 4a až 4c SEM snímky průřezů cévních náhrad podle vynálezu s různými vnitřními průměry při zvětšení 100x, a na obr. 5 křivky měření mechanického napětí cévních náhrad podle vynálezu s vnitřním průměrem 4 mm, na obr. 6a SEM snímek cévní náhrady vytvořené z PCL osazené in-vitro endotelovými buňkami, na obr. 6b SEM snímek cévní náhrady podle vynálezu osazené in-vitro endotelovými buňkami, na obr. 7a snímek cévní náhrady vytvořené z PCL osazené in-vitro endotelovými buňkami dle obr. 6a z fluorescenčního mikroskopu, a na obr. 7b snímek cévní náhrady podle vynálezu osazené in-vitro endotelovými buňkami dle obr. 6b z fluorescenčního mikroskopu.

Příklady uskutečnění vynálezu

35

40

45

50

Cévní náhrada podle vynálezu je vytvořena jako dvou- (viz např. obr. 4a až 4c) případně vícevrstvá cévní náhrada, jejíž vrstva umožňuje přirozenou infiltraci a růst hladkosvalových buněk, a jejíž vnitřní vrstva s menší porózitou a menší tloušťkou (řádově jednotky mikrometrů) než vnější vrstva umožňuje přirozenou infiltraci a růst endotelových buněk - viz např. obr. 3a, na kterém je SEM snímek vnitřní vrstvy cévní náhrady tvořené nanovláknky, a obr. 3b, na kterém je SEM snímek vnější vrstvy cévní náhrady tvořené nanovláknky. Všechny tyto vrstvy jsou přitom tvořeny vlákny (zejména nanovláknky, směsí nanovláken a mikrovláken, nebo mikrovláknky) z biologicky kompatibilního a biologicky degradovatelného materiálu - kopolymeru vytvořeného kopolymerací kyseliny polymléčné (PLA) a polykaprolaktonu (PCL) ve vzájemném poměru 9:1 až 1:9. Tento kopolymer má přitom ve srovnání se samotným PCL nebo PLA vynikající mechanicko-elastické vlastnosti (např. při poměru PLA a PCL 7:3 bylo průměrné napětí v okamžiku nevratné deformace 9,34 MPa a průměrné elastické natažení 618 %, což je zhruba 4x více než pro samotný PCL), přičemž si však zachovává svoji biologickou degradovatelnost. Tu lze navíc řídit poměrem PLA a PCL v kopolymeru (PLA degraduje rychleji než PCL) a morfologií jednotlivých vrstev cévní náhrady. Současně se během in-vitro testování překvapivě ukázalo, že vrstva tvořená nanovláknky z tohoto kopolymeru se lépe a rychleji infiltuje a osídluje endotelovými buňkami než obdobná vrstva vytvořená z PCL nebo PLA (viz např. obr. 6a až 7b), takže je možné cévní náhradu vytvořenou z tohoto materiálu využít v klinické praxi i bez předchozího osazení endotelovými nebo jinými buňkami.

Na obr. 5 je pak graf odezvy na protahování tří stejných vzorků cévní náhrady o vnitřním průměru 4 mm a délce 5 cm podle vynálezu až do přetržení. Tyto vzorky byly uchyceny do trhacího stroje a zatěžovány rychlostí 300 mm/min, přičemž se sledovala silová odezva na zatěžování.

5 Ve výhodné variantě provedení cévní náhrady podle vynálezu, jsou pak všechny její vrstvy tvořeny výhradně nanovlákný, neboť vnitřní struktura nanovláknenných vrstev vytvořených některým ze známých způsobů vytváření nanovláken, je velmi podobná přirozené extracelulární hmotě, což infiltraci a osidlování endotelovými buňkami dále napomáhá. Mezi vnější vrstvou a vnitřní vrstvou přitom může být uložena alespoň jedna oddělovací vrstva vytvořená z nanovláken a/nebo
10 mikrovláken ze stejného kopolymeru.

V další výhodné variantě je tloušťka vnitřní vrstvy cévní náhrady řádově desítky mikrometrů (s výhodou cca 5 až 50 mikrometrů) a tloušťka vnější vrstvy cévní náhrady řádově stovky mikrometrů (s výhodou 100 až 300 mikrometrů), přičemž vnitřní vrstva obsahuje pouze nanovlákná o průměru do 1 mikronu, a vnější vrstva obsahuje vlákna o průměru kolem 1 mikronu, s výhodou
15 cca 0,8 až 1,5 mikronu, případně i více, tj. je tvořená nanovlákný, nebo směsí nanovláken a mikrovláken, případně pouze mikrovlákný.

Všechny vrstvy cévní náhrady mohou být vytvořeny ze stejného kopolymeru PLA a PCL, nebo z odlišné varianty tohoto kopolymeru s odlišným poměrem PLA a PCL.
20

Kterákoli z vrstev cévní náhrady podle vynálezu může v případě potřeby obsahovat alespoň jednu aktivní látku, která podporuje růst endotelových buněk (např. endotelový růstový faktor VEGF (= vascular endothelial growth factor), RGD nebo REDV sekvence apod.) a/nebo omezuje
25 růst hladkosvalových buněk a/nebo potlačuje srážení krve (například heparin) a/nebo potlačuje či utlumí zánětlivou reakci (například látky uvolňující oxid dusnatý), apod. Tato aktivní látka/látky přitom může být uložena přímo v materiálu vláken dané vrstvy (když tvoří např. část průměru a/nebo délky vláken, nebo jsou v materiálu vláken zachyceny její molekuly, shluky molekul, nanočástice nebo mikročástice), nebo může být uložena v kapslích z biologicky degradovatelného
30 polymeru, např. polyvinylalkoholu (PVA), polyvinylpyrolidonu (PVP), polyethylenoxidu (PEO), kopolymeru polymléčné a polyglykolové kyseliny (PLGA), apod., které jsou uloženy mezi vlákna dané vrstvy cévní náhrady, v případě RGD a REDV sekvencí pak může být vázána přímo na povrchu vláken. Ve všech variantách provedení se přitom tato aktivní látka/látky uvolňuje z biologicky degradovatelného polymeru vláken a/nebo kapslí dlouhodobě (po dobu až několik
35 měsíců) a do jisté míry (např. volbou polymeru a/nebo jeho síťováním/nesíťováním, apod.) také řízené. Vhodnou aktivní látkou jsou např. donory oxidu dusnatého (NO), jako např. S-nitrosothioly nebo N-diazonium dioláty, apod., neboť oxid dusnatý působí protektivně na kardiovaskulární systém tím, že tlumí aktivaci a agregaci krevních destiček, čímž zamezuje vzniku trombu, podporuje endotelizaci, tlumí proliferaci hladkosvalových buněk, čímž zamezuje vzniku
40 intimální hyperplazie a současně tlumí zánětlivou reakci, která v těle příjemce nastává vždy po implantaci cizorodého materiálu.

Kromě toho může být vnitřní povrch cévní náhrady opatřen různými adhezními proteiny, např. fibronectinem, apod., které podporují adhezi endotelových buněk. Tyto proteiny se přitom váží k
45 povrchu vláken nevazebnými reakcemi.

Na obr. 6a až 7b je pak srovnán výsledek testu endotelizace nanovláknenné vrstvy z PCL a odpovídající nanovláknenné vrstvy z kopolymeru PLA a PCL. Obě vrstvy přitom byly osázeny endotelovými buňkami (Human Umbilical Vein Endothelial Celis, Lonza) a kultivovány v podmínkách
50 in vitro po dobu jednoho týdne. Po uplynutí této doby se buňky v dané vrstvě zafixovaly a zhodnotily se elektronovou mikroskopií (TESCAN) – viz obr. 6a (pro nanovláknennou vrstvu z PCL) a obr. 6b (pro nanovláknennou vrstvu z kopolymeru PLA a PCL) a fluorescenční mikroskopií po obarvení propidium jodidem – viz obr. 7a (pro nanovláknennou vrstvu z PCL) a obr. 7b (pro nanovláknennou vrstvu z kopolymeru PLA a PCL). Ze snímků jasně vyplývá, že endotelizace nanovláknenné vrstvy z kopolymeru PLA a PCL je podstatně úspěšnější.
55

Cévní náhrada podle vynálezu může mít libovolný vnitřní průměr, dle požadavků, s výhodou se však jedná o maloprůměrovou cévní náhradu s vnitřním průměrem pod 6 mm určenou např. pro bypass.

Výhodný způsob výroby cévní náhrady podle vynálezu bude dále popsán přihlédnutím k obr. 1 a 2, na kterých jsou schematicky znázorněny dvě příkladné varianty zařízení pro výrobu těchto cévních náhrad. Ve variantě znázorněné na obr. 1 obsahuje toto zařízení zvlákňovací elektrodu 1, která obsahuje zvlákňovací prvek tvořený kapilárou 10, a která je uložena pohyblivě vratně (šipky A a B) po horizontální dráze, přičemž je propojená s neznázorněným zásobníkem kopolymeru PLA a PCL, a s neznázorněným zdrojem vysokého stejnosměrného napětí nebo střídavého napětí. Proti ústí kapiláry 10 je pak ve vzdálenosti 10 až 30 cm, rovnoběžně s její dráhou, uspořádán kolektor 2 pro ukládání jednotlivých vrstev cévní náhrady podle vynálezu, který je spřažen s neznázorněným pohonem pro rotaci kolem své podélné osy 20. Tento kolektor 2 je s výhodou válcový, vyrobený z materiálu, ke kterému mají vytvářená vlákna 3 nízkou adhezi, např. nerezové oceli, teflonu či uhlíkového kompozitu, apod., nebo z jiného materiálu s takovou povrchovou vrstvou nebo úpravou. Průměr kolektoru 2 je přitom dán požadovaným vnitřním průměrem cévní náhrady. V případě, kdy je vytvořen z elektricky vodivého materiálu, může být současně propojen s opačným pólem zdroje vysokého stejnosměrného napětí než kapilára 10 nebo v ní uložený, resp. vedený roztok kopolymeru, nebo uzemněn, čímž se mezi ním a kapilárou 10, nebo na jejím povrchu uloženým roztokem kopolymeru vytvoří elektrostatické pole pro zvlákňování. Toto elektrostatické pole pak svým silovým působením vydluhuje z roztoku kopolymeru na hrotu kapiláry 10 jednotlivá vlákna 3 (dle nastavení nanovlákn a/nebo mikrovlákn), která jsou pak tímto polem unášena směrem ke kolektoru 2, na kterém se zachytávají a ukládají. Při rychlosti otáčení kolektoru 2 vyšší než 5000 otáček/min se tato vlákna 3 současně orientují po jeho obvodu kolmo nebo v podstatě kolmo k jeho podélné ose 20, resp. k podélné ose vytvářené cévní náhrady.

V neznázorněné variantě provedení lze pro výrobu vláken 3 využít více kapilár 10, které se pohybují podél alespoň části délky kolektoru 2, nebo jsou statické (pokud jsou upořádány po celé jeho délce, nebo po požadované části jeho délky). V jiné neznázorněné variantě provedení lze však použít i jiný typ zvlákňovací elektrody 1, např. alespoň jednu zvlákňovací elektrodu 1 tvořenou jehlou, tryskou, nebo skupinou jehel, trubiček nebo trysek, lištou, strunou, apod. nebo pohyblivou zvlákňovací elektrodu 1 tvořenou např. rotujícím podlouhlým tělesem dle CZ 294274, rotujícím diskem, spirálou, prstencem, atd., ve směru své délky se pohybující strunou dle CZ 300345, po kruhové dráze se pohybujícími strunami dle CZ 299549, převíjeným pásem dle CZ 2008-529, atd., přičemž se roztok pro zvlákňování zvlákňuje z povrchu této zvlákňovací elektrody 1, resp. jejího zvlákňovacího prvku/prvků. Pokud je délka zvlákňovací elektrody 1 blízká délce kolektoru 2, resp. požadované délce cévní náhrady, případně je větší, nemusí se během zvlákňování pohybovat podél kolektoru 2. Při použití těchto technologií, které jsou komerčně dostupné např. pod označením Nanospider™ (Elmarco) se současně dosahuje nejvyšší rovnoměrnosti vytvářené vrstvy vláken, zejména nanovláken.

V jiné neznázorněné variantě provedení lze namísto elektrostatického zvlákňování, kdy se na zvlákňovací elektrodu 1 přivádí vysoké stejnosměrné napětí určité polarity a případně na kolektor 2 napětí opačné polarity, nebo je kolektor 2 uzemněn, lze využít také způsob dle CZ 304137, kdy se elektrické pole pro elektrostatické zvlákňování vytváří mezi zvlákňovací elektrodou 1, na kterou se přivádí vysoké střídavé napětí, a ionty vzduchu a/nebo plynu vytvořenými a/nebo přivedenými do jejího okolí. Podle aktuální fáze střídavého napětí se pak na zvlákňovací elektrodě 1, resp. jejím zvlákňovacím prvku/prvcích vytváří polymerní vlákna s opačným elektrickým nábojem a/nebo s úseky s opačným elektrickým nábojem, která po svém vzniku v důsledku působení elektrostatických sil vytváří objemový útvar, který se volně pohybuje ve směru gradientu elektrických polí směrem od zvlákňovací elektrody 1, a na kolektor 2, který přitom nemusí být elektricky nabitý, a nemusí být vytvořen z elektrického materiálu, se zachytává mechanicky.

Kromě elektrostatického či elektrického zvlákňování je však možné pro výrobu polymerních nanovláken, mikrovláken nebo jejich směsí použít také odstředivé zvlákňování, kdy se roztok pro

zvlákňování vytlačuje odstředivou silou z otvorů vytvořených v plášti rotujícího tělesa ve tvaru disku (např. ve smyslu DE 102005048939) nebo válce (např. ve smyslu JP 2008127726).

Ve všech variantách pak může být vzájemné prostorové uspořádání jednotlivých prvků daného zařízení jiné než na obr. 1 a 2, přičemž směr zvlákňování může být nahoru, šikmo nahoru, dolů, šikmo dolů, případně do boku, případně se může kombinovat více směrů zvlákňováním. V kterékoliv variantě pak mohou být vytvářená vlákna 3 usměrňována a/nebo urychlována ke kolektoru 2, který může být uspořádán i jinak, než proti zvlákňovací elektrodě 1, resp. jejímu zvlákňovacímu prvku/prvkům, např. proudem vzduchu nebo plynu.

Po uložení vláken 3, která vytvoří vnitřní vrstvu cévní náhrady, se kolektor 2 s výhodou začne otáčet rychlostí alespoň 5000 otáček/min, při které se následně ukládaná vlákna vytvářející vnější vrstvu do značné míry paralelizují a orientují se po obvodu kolektoru, resp. vnitřní vrstvy cévní náhrady kolmo nebo v podstatě kolmo k podélné ose vytvářené cévní náhrady, čímž se dosáhne požadované struktury vnější vrstvy cévní náhrady vhodné pro zachycení a růst hladkosvalových buněk.

Po sejmutí z kolektoru 2 se vytvořená cévní náhrada sterilizuje, např. ethylenoxidem, a za vhodných podmínek se skladuje, přičemž může být bez dalšího okamžitě použita v klinické praxi.

Různé parametry jednotlivých vrstev cévní náhrady, zejména odlišná poréznost vnější vrstvy a vnitřní vrstvy se pak dosáhne použitím kopolymeru s jiným poměrem PLA a PCL a/nebo použitím jiného rozpouštědla/rozpouštědlového systému a/nebo jinými podmínkami zvlákňování při vytváření jednotlivých vrstev – např. vzdáleností zvlákňovací elektrody/elektrod 1 nebo jiného zvlákňovacího prvku/prvků od kolektoru 2 a/nebo velikostí a/nebo charakterem elektrického napětí přiváděného na zvlákňovací elektrodu/elektrody nebo její zvlákňovací prvek/prvky, a/nebo dobou zvlákňování, a/nebo rychlostí otáčení kolektoru 2, atd.

Na obr. 2 je pak znázorněná druhá varianta zařízení pro výrobu cévních náhrad podle vynálezu, u které je zvlákňovací elektroda 1 doplněna zařízením 4 pro dodávání a/nebo vytváření kapslí 5 z biologicky degradovatelného polymeru s alespoň jednou aktivní látkou. To je ve znázorněné variantě provedení tvořeno sprejovací kapilárou 5, která je pohyblivá podél kolektoru 2 společně se zvlákňovací elektrodou 1. V neznázorněných variantách provedení však může být toto zařízení tvořené sprejovací kapilárou 5 nebo jiným známým prostředkem, např. rozprašovačem, resp. sprejovací tryskou, apod., přičemž ve všech variantách provedení může být uspořádáno v prostoru nezávisle na zvlákňovací elektrodě/elektrodách 1. Vytvářené kapsle 4 se přitom nanášejí buď samostatně na kolektor 2, resp. na již na něm uložená vlákna 3, případně do místa ukládání těchto vláken 3 na kolektor 2, nebo se zanáší do proudu vláken 3 a ukládají se na kolektor 2 společně s nimi. V případě potřeby pak může být použito více zařízení 4 pro dodávání a/nebo vytváření polymerních kapslí 5, což umožňuje do struktury cévní náhrady nebo její vrstvy/vrstev ukládat polymerní kapsle 5 z různých polymerů s odlišnou dobou rozkladu a/nebo s odlišnou aktivní látkou/látkami.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Cévní náhrada, zejména maloprůměrová cévní náhrada, **vyznačující se tím**, že obsahuje vnitřní vrstvu s tloušťkou 5 až 50 mikrometrů tvořenou náhodně uspořádanými nanovláknami z kopolymeru kyseliny polymléčné (PLA) a polykaprolaktonu (PCL), s poměrem PLA a PCL 9:1 až 1:9, a na ní uloženou vnější vrstvu s tloušťkou 100 až 300 mikrometrů tvořenou nanovláknami a/nebo mikrovláknami z kopolymeru kyseliny polymléčné (PLA) a polykaprolaktonu (PCL), s poměrem PLA a PCL 9:1 až 1:9, která jsou uspořádána po obvodu cévní náhrady, kol-

mo nebo v podstatě kolmo k její podélné ose, přičemž vnitřní vrstva má menší velikost pórů než vnější vrstva.

5 2. Cévní náhrada podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že na vnitřním povrchu její vnitřní vrstvy je navázán alespoň jeden adhezní protein.

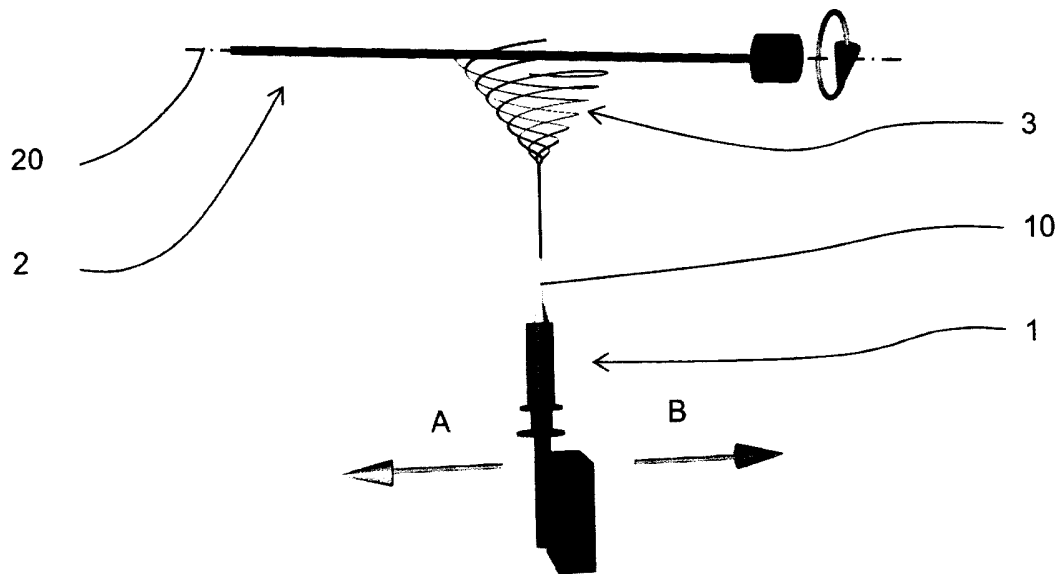
10 3. Cévní náhrada podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v její vnitřní vrstvě a/nebo v její vnější vrstvě je zakomponována alespoň jedna aktivní látka podporující růst endotelových buněk a/nebo omezující růst hladkosvalových buněk a/nebo potlačující srážení krve a/nebo potlačující či tlumící zánět.

15 4. Cévní náhrada podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že alespoň jedna aktivní látka je uložena v materiálu nanovláken a/nebo mikrovláken vnější vrstvy a/nebo vnitřní vrstvy cévní náhrady.

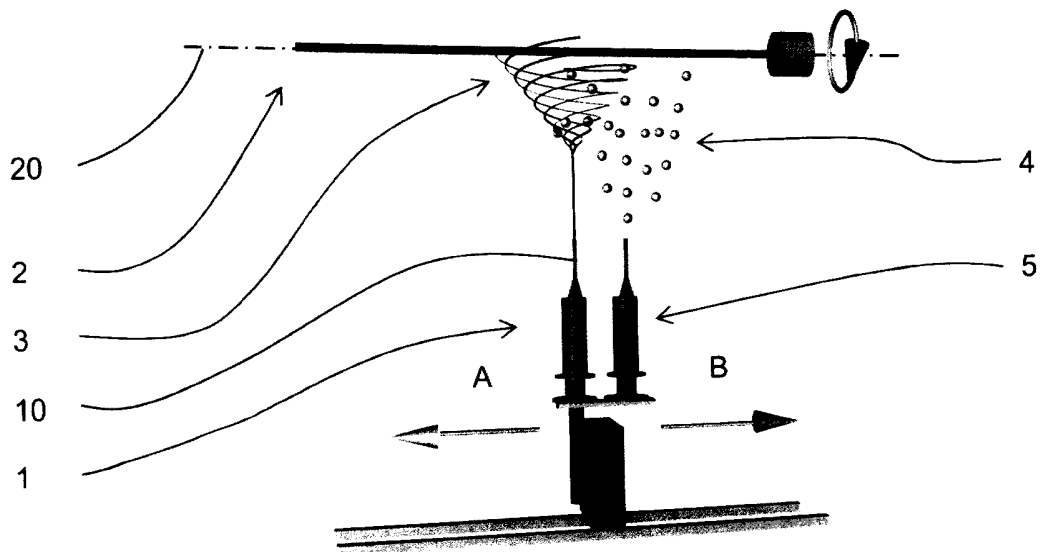
20 5. Cévní náhrada podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že alespoň jedna aktivní látka je uložena v kapslích z biologicky kompatibilního a biologicky degradovatelného polymeru, které jsou uloženy mezi nanovláknny a/nebo mikrovláknny vnější vrstvy a/nebo nanovláknny vnitřní vrstvy cévní náhrady.

25 6. Cévní náhrada podle nároků 3, 4 nebo 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že aktivní látkou je donor oxidu dusnatého (NO).

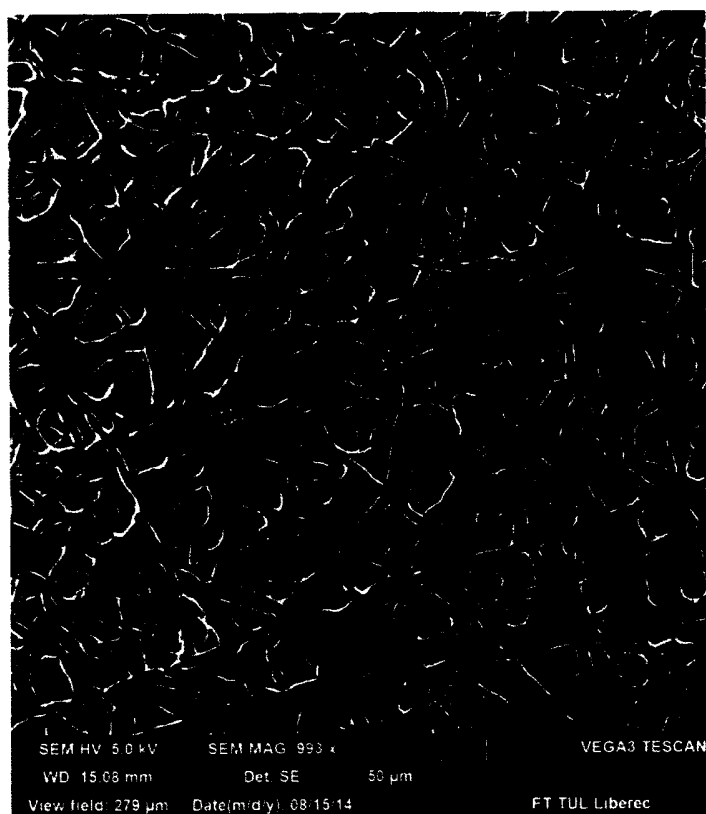
6 výkresů



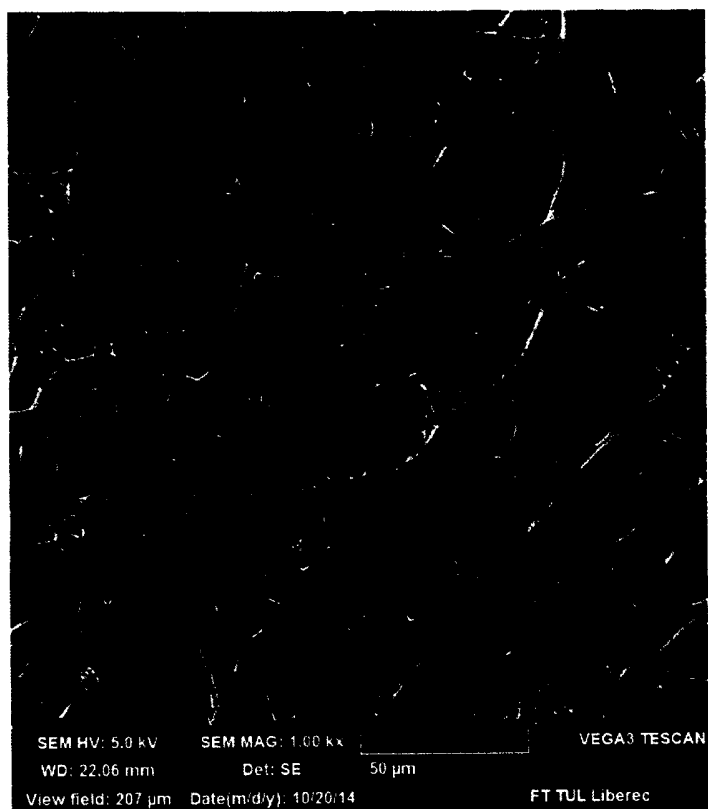
Obr. 1



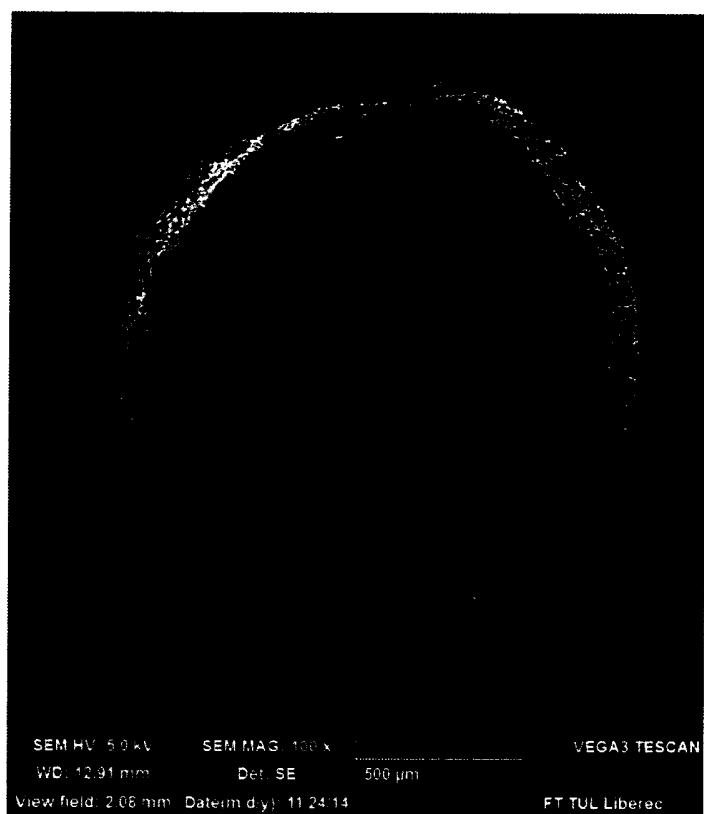
Obr. 2



Obr. 3a



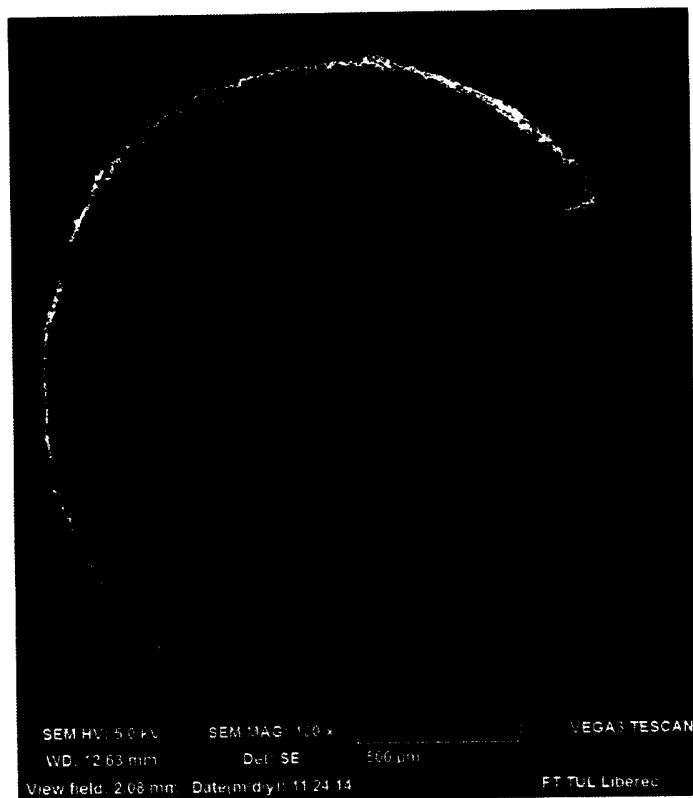
Obr. 3b



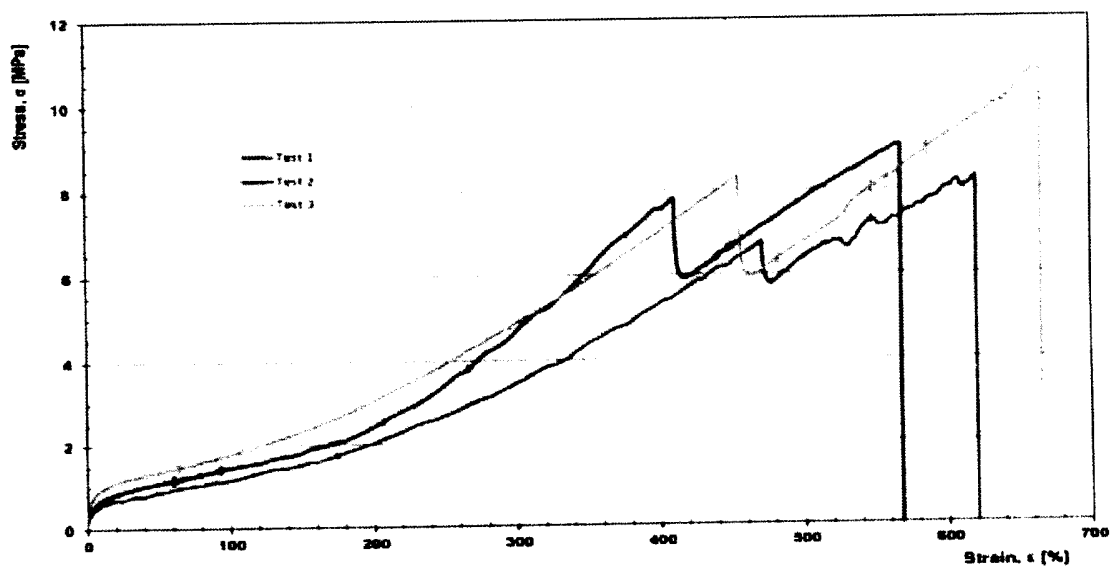
Obr. 4a



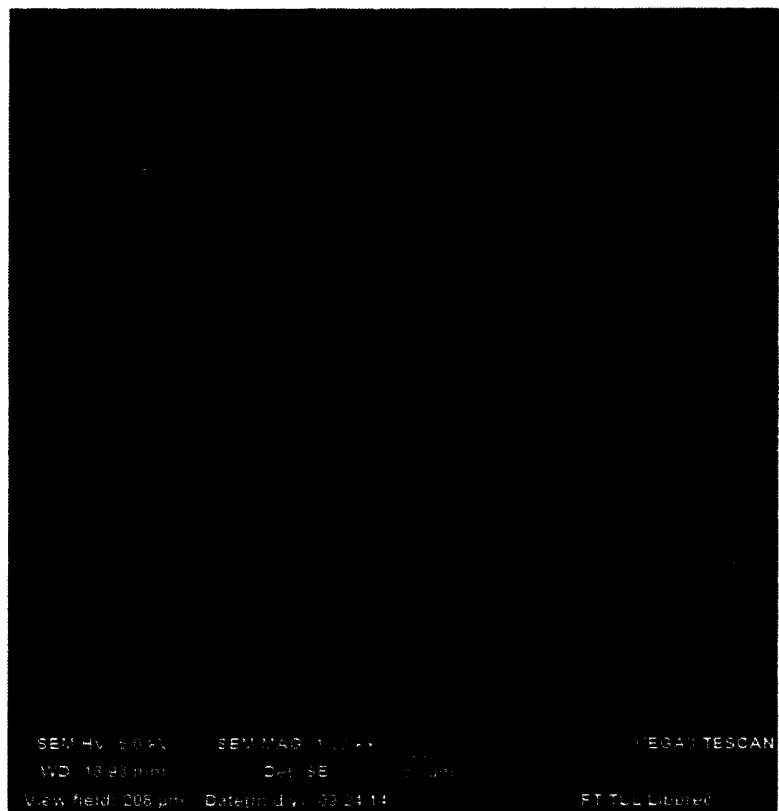
Obr. 4b



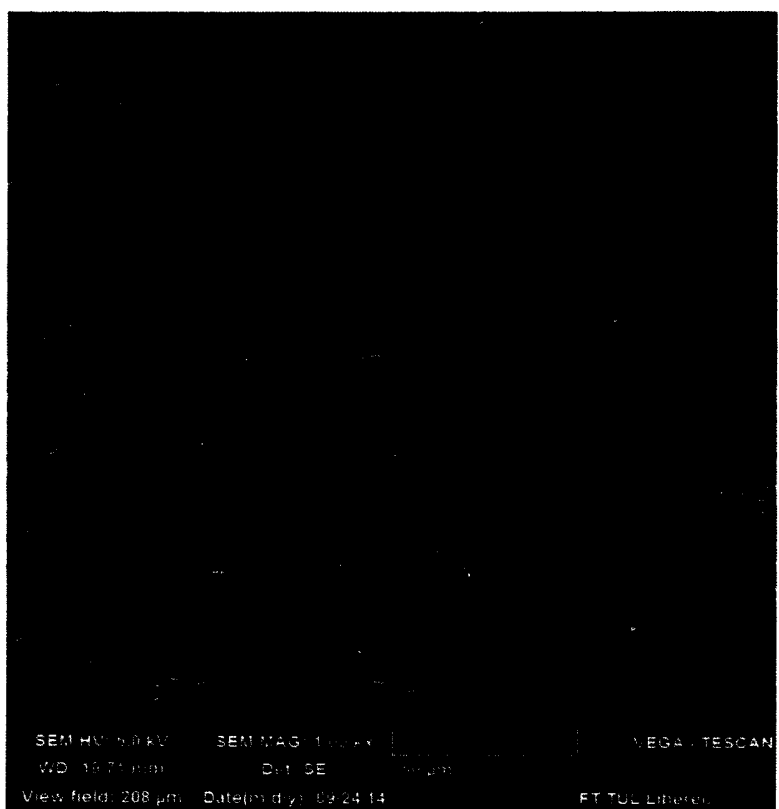
Obr. 4c



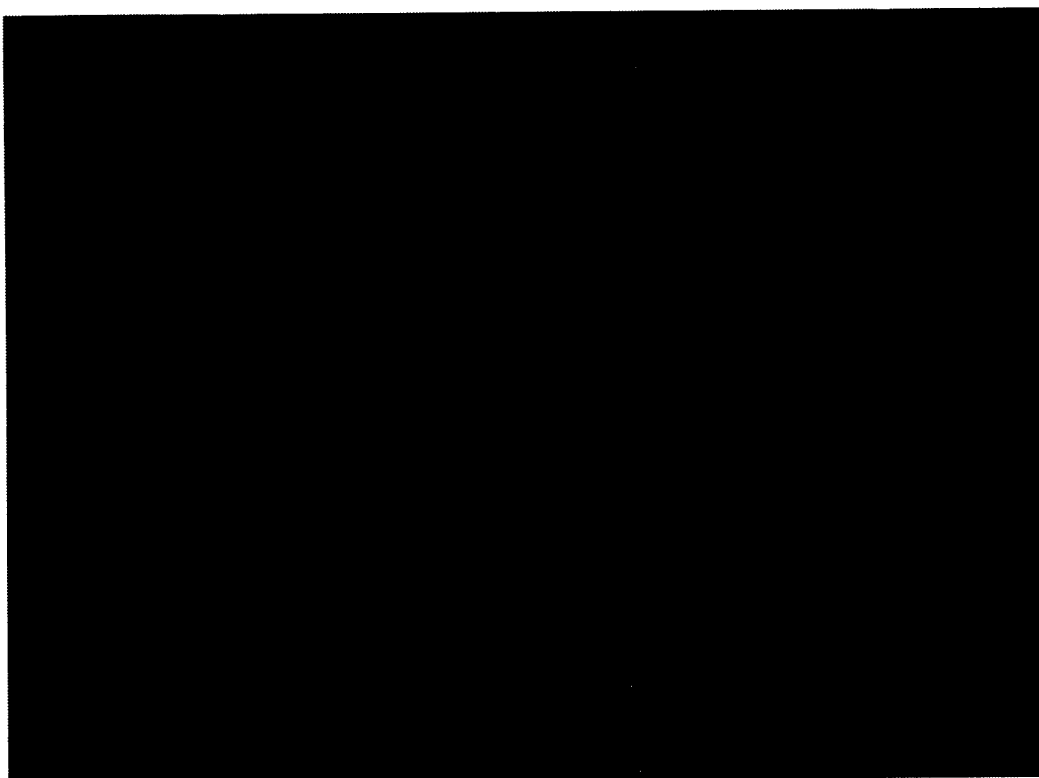
Obr. 5



Obr. 6a



Obr. 6b



Obr. 7a



Obr. 7b

Konec dokumentu
