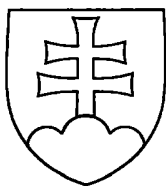


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 2. 11. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 198 50 352.0
198 55 421.4, 199 07 006.7, 199 10 188.4
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 2. 11. 1998
1. 12. 1998, 18. 2. 1999, 9. 3. 1999
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: DE, DE, DE, DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky. 3. 12. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/EP99/08346
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO00/25841

(11), (21) Číslo dokumentu:

559-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A61L 31/14,
A61L 31/16,
A61L 31/02

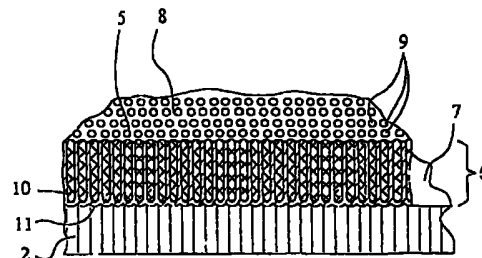
(71) Prihlasovateľ: **ALCOVE SURFACES GmbH, Essen, DE;**

(72) Pôvodca: **Brandau Wolfgang, Münster, DE;**
Fischer Alfons, Essen, DE;
Sawitowski Thomas, Essen, DE;
Schmid Günter, Velbert, DE;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Implantát s dutinami obsahujúcimi liečebné prostriedky**

(57) Anotácia:
Implantát (1) má kryciu vrstvu (6), ktorá je tvorená z oxidu hlinitého a je vybavená dutinami (10) rovnakého tvaru a jednotlivými otvormi (9) na povrchovej strane krycej vrstvy (6), ktorými sa prijíma liečebný prostriedok, ktorý sa môže uvoľňovať podľa potreby.



Implantát s dutinami obsahujúcimi liečebné prostriedky

Oblasť techniky

Vynález sa týka implantátu s nosičom, predovšetkým kovovým, a aspoň s jedným liečebným prostriedkom. pritom nosič obsahuje aspoň čiastočne tvarovanú kryciu vrstvu usporiadanú najlepšie v oblastiach prichádzajúcich do styku s telesným tkanivom a/alebo telesnými tekutinami, ktorú má množstvo dutín tvorených elektrolytickou oxidáciou, s jednotlivými otvormi otvorenými smerom k povrchu krycej vrstvy, aby prijímali aspoň jeden liečebný prostriedok, a spôsobu výroby tohto implantátu.

Doterajší stav techniky

Pod pojmom „implantát“ sa tu rozumie predovšetkým, v užšom slova zmysle, prvok, ktorý možno aspoň dočasne vložiť do tela zvieraťa alebo človeka a ktorý môže vykonávať funkciu napríklad liečebnú, podpornú a/alebo funkciu kĺbu ako dočasný implantát, napríklad tak nazývané „seeds“, alebo stenty pre ošetrovanie alebo liečbu nádoru, tracheálnej stenty apod. Ale v širšom zmysle slova sa môžu pod týmto pojmom rozumieť prvky apod., ktoré môžu prichádzať najmä dočasne do styku s telom zvonka.

Implantáty vo forme stentov sa používajú napríklad k podpore rozšírených ciev. Po rozšírení zúžených ciev sa zavedú tieto vložky trúbkovitého tvaru a následne sa rozšíria radiálne, preto stenty podporujú žilné steny zvnútra.

Stenty zarastajú do žilných stien po dobu asi jedného až troch mesiacov. Aby sa zabránilo prerastaniu žilných stien dovnútra, čo môže viesť k restenóze, tj. k opätovnému stiahnutiu, osvedčilo sa lokálne rádioaktívne ožiarenie žilných stien. V tomto smere sa ponúkajú nasledujúce možnosti.

Po prvé, aplikuje sa balónový katéter s rádioaktívnou tekutinou. Vzhľadom k tomu, že balónový katéter žilu v rozšírenom stavu aspoň čiastočne uzavrie, je kontakt s žilnou stenou a tým aj nasadenie balónového katétra veľmi silno časovo obmedzené. Aby sa dosiahlo lokálne účinnej dávky, musí sa nasadiť veľmi značné účinné dávky, čo vedie k technickým problémom pri ochrane proti radiácii. Okrem toho je tu vysoké riziko pre pacienta v prípade mechanickej závary balónu.

Po druhé, môže sa zaviesť uzavretý zdroj žiarenia cez katéter. Vzhľadom k obmedzenej dobe zavedenia katétru v žile sa musí aj tu použiť značnej účinnej dávky, čo vyžaduje značný technický výkon, aby sa zabránilo ožiareniu. Okrem toho je tu problém centrovania zdrojov žiarenia.

Po tretie, môžu sa používať rádioaktívne stenty. Tým sa zabráni skoršie menovaným problémom a rizikom a požadované alebo účinné dávky možno dosiahnuť nepatrným množstvom rádioaktivity cez predĺženú dobu expozície.

V poslednom prípade, teda u rádioaktívneho prevedenia stentov, je už známe, že je treba previesť implantáciu iónu. Rádioaktívny fosfor (^{32}P) sa implantuje do stávajúcich povrchov stentov pomocou iónového lúča. Ďalej je známe, že nikel-titánové stenty je možno ostreľovať protónmi v jednom

cyklotróne apod., aby sa aktivoval titán obsiahnutý v bežnej nikel/titánovej zliatine na rádioaktívny vanád (^{48}V).

Implantácia iónu aj aktivácia protónu sa vyznačujú značným technickým výkonom, tzn. že stenty môžu byť vyrobené prakticky len „na zákazku“. Okrem toho sú oba spôsoby doposiaľ obmedzené iba na niekoľko výrobcov a niekoľko rádioaktívnych nuklidov.

Ďalší spôsob výroby rádioaktívnych stentov predpokladá, že rádioaktívne rénium sa elektrochemicky vylučuje na povrchu stentu a potom sa prekryje vrstvou zlata ako ochrannou vrstvou. Rovnako ako u všetkých viacvrstvých štruktúr, aj tu existuje nebezpečenstvo segmentácie, tj. oddeľovania, ktoré je práve u stentov veľmi vysoké vzhľadom k deformácii počas radiálneho rozšírenia vnútrajšku žíl. Dokonca aj keď sa rozpustí iba ochranná vrstva alebo v prípade, že nanosená nedokonalo, existuje nebezpečenstvo, že rádioaktívne rénium ležiace voľne na veľkom povrchu sa môže čiastočne rozpustiť do krvi a môže byť transportované na iné miesta v tele s nežiadúcimi následkami.

Okrem toho môže mať zmysel nechať pôsobiť lieky čo najviac lokálne, aby sa zabránilo napríklad vypudeniu implantátu, alebo napríklad prevádzať lokálne ošetrovanie nádoru.

Stent je už známy z vynálezu CA -A - 2,235,031 korešpondujúceho s vynálezom EP -A -0 875 218, ktorý tvorí východzí bod predkladaného vynálezu; stent, ktorý obsahuje nepórovitý nosič s pórovitou krycou vrstvou v prevedení ako celok. Pórovitú kryciu vrstvu tvorí zliaté kovové čiastočky. Liek alebo liečebný prostriedok pohlucujú póry pórovitej krycej vrstvy a keď sa pórovitá krycia vrstva prikryje

napríklad rozpustiteľnou alebo propustnou krycou vrstvou, môže sa opäť odstrániť zo stentu v implantovanom stave. Rádioaktívny materiál sa môže eventuálne aplikovať tiež ako liek.

U známeho stentu je nevýhodou, že zliaté kovové čiastočky pórovitej krycej vrstvy tvoria veľmi nerovnomerné, neurčité póry. V prípade, že liek má byť odstrániteľný, dosahuje sa podľa toho iba pomerne neurčitého chovania pri jeho predávaní.

Keď je rádioaktívny materiál absorbovaný v póroch krycej vrstvy, existuje nebezpečenstvo, že rádioaktívny materiál bude voči nepravidelným pórom s neurčitými otvormi nekontrolovateľne a nevhodne unikať. Optimálne predpokladané ovrstvenie krycej vrstvy neposkytuje v tomto ohľade dostatočnú ochranu.

Mechanická pevnosť a tuhosť krycej vrstvy tvorenej z kovových čiastočiek zliatých dohromady nie je najmä pri zdeformovaní stentu príliš dobrá. Nebezpečenstvo spočíva najmä v tom, že sa aspoň niektoré kovové čiastočky uvoľnia z krycej vrstvy. Okrem toho je tu nebezpečenstvo segmentácie krycej vrstvy, najmä pri radiálnom rozšírení stentu. Je tu ale vždy nebezpečenstvo, že napríklad krvný obeh dopraví čiastočky krycej vrstvy na iná miesta v tele s nežiadúcimi následkami. Toto nebezpečenstvo je zvlášť vysoké pri aplikácii rádioaktívneho materiálu, ktorý ako liek alebo liečebný prostriedok by mal zostať v pórovitej krycej vrstve.

Okrem toho je u kovových implantátov podozrenie zvlášť na nikel, podporujúci nadmerný rast buniek, zvlášť v oblasti okolo vloženého implantátu. Ďalšie kovy, ktoré sú

tiež uvoľňované z kovových povrchov telesnými tekutinami ako napríklad krvou, aj keď v nepatrnom množstve, sa stále viacej robia zodpovednými za nežiadúce účinky alebo aspoň za nepredvídateľné reakcie v tele. V tomto smere je veľká plocha kovových čiastočiek pórovitej krycej vrstvy známeho stentu, ktorá môže prísť do styku s telesnými tekutinami alebo s telesným tkanivom zarastajúcim do pórovitej krycej vrstvy, zvlášť nepriaznivá. Je už však známe nanášanie napríklad keramických krycích vrstiev alebo potiahnutie kovových povrchov implantátmi, napríklad z vynálezov DE - A - 43 11 772, DE - A - 40 40 850, DE - A - 32 41 589 alebo EP - A - 0 520 721.

Úkolom predkladaného vynálezu je poskytnúť implantát a spôsob pre výrobu implantátu, aby bolo možno implantát, zvlášť tvarovaný ako stent, vyrábať pomerne jednoducho, pritom je treba sa vyhnúť hlavne skoršie popísaným nedostatkom súčasného stavu techniky alebo je aspoň minimalizovať a pritom liečebný prostriedok by mal byť absorbovateľný implantátom a - podľa potreby - v implantovanom stave lokálne opäť odstrániteľný, a zvlášť aby implantát, zvlášť stent, umožňoval upevniť rádioaktívne nuklidy bezpečne na povrch alebo do povrchu.

Podstata vynálezu

Uvedený úkol spĺňa implantát s nosičom, predovšetkým kovovým, a aspoň s jedným liečebným prostriedkom, pritom nosič obsahuje aspoň čiastočne tvarovanú kryciu vrstvu usporiadanú najlepšie v oblastiach prichádzajúcich do styku s telesným tkanivom a/alebo telesnými tekutinami, ktorý má množstvo dutín tvorených elektrolytickou oxidáciou, s jednotlivými otvormi otvorenými smerom k povrchu krycej

vrstvy, aby prijímali aspoň jeden liečebný prostriedok, podľa vynálezu, ktorého podstatou je, že krycia vrstva sa skladá aspoň v podstate z elektrolyticky oxidovaného oxidu hlinitého, horečnatého, tantalnatého, železnatého a/alebo wolframového, že otvory a/alebo dutiny sú aspoň v podstate tvorené rovnomerne a že dutiny a/alebo ich otvory majú prierez resp. Plochu otvoru s najväčším alebo stredným priemerom maximálne 100 nm v priemere.

Krycia vrstva obsahuje množstvo definovaných dutín s jednotlivými otvormi k povrchu krycej vrstvy, ktoré majú absorbovať aspoň jeden liečebný prostriedok. Pod pojmom „dutiny“ je treba tu chápať tiež definované defekty v kryštálovej alebo podobnej štruktúre, ktoré sú vhodné pre absorbovanie liečebného prostriedku.

Napriek skoršie popísaným spôsobom umožňuje štruktúra definovaných a zvlášť vzájomne oddelených dutín v krycej vrstve ukladať veľmi presné množstvo liečebného prostriedku do dutín a podľa potreby ho upevňovať a -pokiaľ je potreba- v implantovanom stave za určitých podmienok ako napr. rýchlosť uvoľňovania, opäť ho odobrať.

Pod pojmom „liečebný prostriedok“ je treba v predloženej prihláške vynálezu chápať lieky v širšom zmysle, prípadne aj rádioaktívny materiál alebo iné liečebné látky. Ako liečebné prostriedky prichádzajú v úvahu zvlášť všetky liečebné prostriedky uvedené v EP - A - 0 875 218, označené ako „medication“, alebo receptoragonisty, receptorantagonisty, enzymatické inhibítory, nervové mediátory, cytostatiká, antibiotiká, hormóny, vitamíny, metabolické substráty, antimetabolity, diuretiká apod.

Okrem toho je implantát podľa vynálezu opatrený nosičom a krycou vrstvou, kde krycia vrstva sa najlepšie skladá aspoň v podstate z oxidu kovu a/alebo keramického materiálu. Krycia vrstva sa skladá v podstate z oxidu hlinitého, horečnatého, tantalnatého, železnatého a/alebo titanatého. Takú kryciu vrstvu možno pomerne ľahko vyrobiť, napríklad elektrolytickým vylučovaním a oxidáciou, a tvorí sa vysoko chemicky aj mechanicky stabilný, zvlášť veľmi hustý poťah nosiča. Tento poťah môže zabrániť, aspoň z veľkej časti, (iónovému) uvoľňovaniu niklu alebo iných kovov z nosiča. Nadmerný rast buniek indukovaný uvoľňovanými kovmi sa môže takto aspoň minimalizovať v oblasti okolo implantátu alebo v dotykovej oblasti.

Jednoduché štruktúry dutín v krycej vrstve sa dosiahne predovšetkým anodickou oxidáciou povrchovej vrstvy, ktorá môže byť časťou nosiča alebo poťahu na ňom nanesenom.

Takto sa môžu tvoriť jednoduchým spôsobom rovnomerne tvarované dutiny určitých rozmerov. Vysoko rovnomerné dutiny sa môžu vyrábať veľmi jednoducho elektrolytickým formovaním vrstvy oxidu hlinitého ako krycej vrstvy na povrchu nosiča. U takejto umelej oxidácie hliníka (anodizácie) sa môžu tvoriť v závislosti na použitom napätí definovanej dutiny. Vedľa oxidu hlinitého sú pre tento účel vhodné zvlášť všetky taknazývané ventilové oxidy kovov, napríklad oxid titanatý a wolframový. Okrem toho je možné uvažovať aj o oxidu horečnatom.

Zmenami elektrického napätia počas anodizácie sa môže meniť priemer dutín a povrchová hmotnosť dutín, t.j. počet dutín na jednotku povrchu. Dĺžka dutín závisí na dobe anodizácie. Tvar dutín sa môže potom riadiť v značnom rozsahu, a preto napríklad z hľadiska požadovanej schopnosti

uvoľňovania (rýchlosť uvoľňovania, uvoľňované množstvo) môže byť jednoduchým spôsobom vytváraný optimálny tvar dutín. Dutiny sa napríklad tvarujú aspoň v základe ako trúbky a siahajú od povrchu krycej vrstvy v podstate zvisle do vnútrajšku krycej vrstvy, pritom časť dutín a/alebo ich otvory sa zmenšia v priemeru alebo úmerne v ploche, a preto sa dosiahne požadovaných vlastností.

Vždy podľa použitia a potreby môže byť absorbované dutinami niekoľko liečebných prostriedkov, ktoré sa napríklad opäť uvoľňujú jeden po druhom a/alebo pri rôznych rýchlostiach uvoľňovania v implantovanom stave. Napríklad liečebné prostriedky rôznej veľkosti molekúl môžu byť absorbované do rôznych dutín vhodných rozmerov v krycej vrstve implantátu. V prípade potreby je tiež možné tvarovať dutiny alebo ich otvory k povrchu krycej vrstvy tak malej v zrovnaní so súčasťami bežne obsiahnutými v telesných tekutinách, ako napríklad v krvi, zvlášť proteíny, čo má za následok, že inak sa objavujúce rozpúšťanie alebo vymývanie liečebného prostriedku umiestneného v dutinách sa vďaka makromolekulárnym súčasťam krvi alebo podobným súčasťam neobjaví, pretože nemôžu preniknúť do dutín.

Spojenie dutín v krycej vrstve nosiča umožňuje pomerne tenkú štruktúru a tomu odpovedajúci nepatrný sklon k segmentácii, teda štruktúru s priaznivými mechanickými vlastnosťami.

Tvarovanie dutín v určitých miestach s relatívne nízkou rozlohou plochy vzhľadom k ploche krycej vrstvy prináša výhodu, že mechanické vlastnosti krycej vrstvy závisia v podstate iba na materiálu krycej vrstvy ale nie na liečebnom prostriedku apod. v dutinách. Rovnako tak môže byť na jednej strane aplikovaná optimalizovaná krycia vrstva

s ohľadom na veľkú mechanickú námahu v stentoch a na druhej strane sa môže použiť optimálne vhodný liečebný prostriedok s ohľadom na liečbu.

V zásade môžu byť dutiny vzájomne zviazané. Najlepšie sú ale dutiny práve s ohľadom na nízku výšku alebo hrúbku krycej vrstvy tvorené oddelene.

Zvlášť v prípade oddelene tvorených dutín je možné usporiadať liečebný prostriedok alebo niekoľko liečebných prostriedkov v dutinách v rôznej koncentrácii alebo množstvo alebo s rozdielnym chovaním pri jeho predávaní, aby sa napríklad dosiahlo požadovaného časovo a/alebo priestorovo nehomogénneho rozdeľovania dávok, napr. S vyššou dávkou na koncu stentu.

Zavedenie liečebného prostriedku a/alebo komplexotvorných činidiel respektíve väzobných partnerov do dutín možno dosiahnuť najlepšie vyprázdnením dutín krycej vrstvy a následne pridaním liečebného prostriedku alebo komplexotvorných činidiel respektíve väzobných partnerov, a preto je (sú) absorbovaný(é) dutinami alebo je (sú) do nich nasiate. To sa podľa potreby opakuje napríklad pre dutiny v určitých oblastiach povrchu, zvlášť koncových oblastiach implantátu, aby sa dosiahlo lokálneho zvýšenia množstva absorbovaného liečebného prostriedku.

Alternatívne alebo doplnkovo sa môže zavádzanie liečebného prostriedku alebo väzobných partnerov do dutiny dosiahnuť alebo podporovať pomocou ultrazvuku, ktorý môže pri ponorení implantátu do privádzaného prostriedku odviešť vzduch alebo iné plyny prítomné v dutinách.

Ďalší aspekt predkladaného vynálezu spočíva v upevnení alebo zviazaní liečebného prostriedku alebo liečebných prostriedkov v dutine podľa potreby, napríklad iónovo cez vodíkové mostíky, cez komplexotvorné činidlá, cez Van der Waalovy sily apod., aby sa dosiahlo požadovaného predávania respektíve uvoľňovania liečebného prostriedku alebo liečebných prostriedkov. Sú možné tiež pojivá, ktoré sú chemicky alebo enzymatický štiepené alebo rozbíjané v biologických systémoch a tým spôsobujú uvoľňovanie. Požadovaných vlastností dutín možno dosiahnuť pomerne snadno chemickou modifikáciou stien dutín, zvlášť chemickým ustalovaním väzobných partnerov vhodných pre odpovedajúce liečebné prostriedky na povrchu stien.

Nakoniec je treba upozorniť na to, že implantát podľa predkladaného vynálezu môže byť opatrený v krycej vrstve tiež dutinami otvorenými von, pritom veľkosť dutín môže byť zvolená tak, že bunky alebo časti buniek telesného tkaniva priliehajúce k implantátu môžu zarastať do dutín a tak napríklad možno dosiahnuť veľmi bezpečného ukotvenia implantátu v tele.

Okrem toho je tu možnosť prekryť kryciu vrstvu respektíve otvory dutín krycou vrstvou ako ochrannou vrstvou. Táto krycia vrstva môže byť veľmi tenká, pretože slúži v podstate iba k tomu, aby sa dosiahlo potrebných vlastností povrchu alebo zakrytia materiálu krycej vrstvy. Zakrývací vrstva môže byť tvorená podľa účelu použitia - napríklad tak, že sa rozpúšťa alebo uvoľňuje z povrchu krycej vrstvy v tele, napríklad vplyvom teploty tela, umelého zohrievania, chemických alebo enzymatických účinkov tekutín alebo pre telo špecifických látok, alebo tak, že je pre liečebný prostriedok, ktorý má byť absorbovaný v dutinách, priepustná. Najmä môže byť zakrývací vrstva

tvorená rovnako ako vrstva z pórovitého materiálu, zverejnená vo vynálezu EP - A - 0 875 218.

U použitia rádioaktívneho materiálu ako liečebného prostriedku, ktoré sa najviac predpokladá, spočíva zásadný aspekt predkladaného vynálezu v tom, že rádioaktívny materiál nie je lokalizovaný alebo usporiadaný po celom povrchu, a to iba na jednotlivých miestach, respektíve v krycej vrstve nosiča. Krycia vrstva môže byť tvorená v zásade z povrchovej vrstvy, tj. hornej časti, nosiča alebo zvlášť z vrstvy alebo potahu naneseného na povrchu nosiča. V zrovnaní s látkami bežne sa vyskytujúcimi v krvi, najmä proteíny, je možné takto tvoriť malé dutiny alebo ich otvory k povrchu krycej vrstvy, a preto v prípade vystavenia rádioaktívnemu materiálu na veľkej ploche nedochádza k bežne sa vyskytujúcemu uvoľneniu alebo odstráneniu rádioaktívneho materiálu makromolekulárnymi súčiastkami krvi, pretože tie nemôžu preniknúť do dutín.

Ďalšia výhoda dutín spočíva vo vytvorení značne veľkých vnútorných povrchov stenami dutín. Tento vnútorný povrch predstavuje podstatne väčší povrch ako vonkajší povrch krycej vrstvy a umožňuje tomu odpovedajúci zvlášť pevnejšiu resp. silnejšiu väzbu rádioaktívnejšieho materiálu ako doterajšie viacvrstvé štruktúry.

Iná výhoda usporiadania rádioaktívnych materiálov v dutinách spočíva v rôznej koncentrácii rádioaktívneho materiálu podľa potreby, ktorá umožňuje dosiahnuť požadovaného nehomogénneho priestorového rozdeľovania dávok napríklad so zvýšenou dávkou na koncoch stentu, „plnením“ dutín rôznym množstvom rádioaktívneho materiálu v niektorých oblastiach povrchu.

Najlepšie sú dutiny tvorené aspoň prevážne ako trúbky a siahajú od povrchu krycej vrstvy v podstate zvislo do vnútrajšku krycej vrstvy, pritom prierezy dutinami a/alebo ich otvory sú najlepšie dimenzované tak malé, že aspoň väčšina proteínov bežne prítomných v krvi nemôže vzhľadom k svojej veľkosti molekúl prenikat' do dutín, zvlášť keď sú iba čiastočne naplnené. Tomu odpovedá, že rádioaktívny materiál nachádzajúci sa v dutinách nemôže byť krvou ďalej prenášaný.

Použitie kysličníkovej vrstvy, zvlášť oxidu hlinitého, ako krycej vrstvy vedie k ďalšej výhode, že kysličníková vrstva v tekutine podlieha určitému druhu bobtnania, čo vedie k uzavretiu resp. ďalšiemu zmenšeniu plochy otvorov dutín v krycej vrstve, tým je obtiažné resp. sa bráni prenikaniu relatívne veľkých proteínov v krvi. S týmto bobtnaním by sa prirodzene malo rátať, keď napríklad u požadovaného uvoľňovania liečebného prostriedku by sa nemali otvory uzavrieť.

Zavedenie rádioaktívneho materiálu a/alebo komplexotvorných činidiel do dutín možno dosiahnuť najlepšie vyprázdnením dutín a následne pridaním rádioaktívneho materiálu alebo komplexotvorných činidiel, ktoré sú potom absorbované dutinami alebo sú, možno povedať, do nich nasiavané. To sa podľa potreby môže opakovať napríklad pre dutiny v určitých oblastiach povrchu, zvlášť koncových oblastiach implantátu, aby sa dosiahlo lokálneho zvýšenia rádioaktivity.

Ďalší nezávislý aspekt predkladaného vynálezu spočíva v tom, že rádioaktívny materiál, tj zvlášť vopred stanovené množstvo rádioaktívneho nuklidu alebo rôznych rádioaktívnych nuklidov, sa má upevniť najlepšie v dutinách pomocou

komplexotvorných činidiel ako amínov, fosfánov, karboxylátov a/alebo thiólov. Zvlášť thioly sú uvažované ako komplexotvorné činidlá a napríklad technécium a rénius ako rádioaktívny materiál, kde zlúčeniny technécia (V) a rénia (V) tvoria komplexy kovov s ligandmi obsahujúcimi síru, ktoré sa vyznačujú zvlášť vysokú stabilitu in vivo. Rádioaktívna meď ako iný príklad je proti tomu lepšie viazaná pomocou karboxylátov. Pomocou komplexotvorných činidiel, najmä rádioaktívnych katiónov (kovov) sa dajú veľmi pevne viazať chemicky, zvlášť v dutinách alebo póroch krycej vrstvy. Samotné komplexotvorné činidlá sú pritom upevnené resp. tvorené najlepšie na stenách dutín, zvlášť silanizáciou, a preto komplex je celý upevnený na povrchu resp. v krycej vrstve nosiča.

Alternatívne sa môže tiež prevádzať väzba rádioaktívnych (nekovových) aniónov, napr. jódu, vytváraním komplexu s príslušnými partnermi, napríklad kovmi upevnenými v dutinách, ako vzácne kovy, zvlášť striebro.

Ďalší, nezávislý a podstatný aspekt predkladaného vynálezu spočíva v tom, že rôzne rádioaktívne nuklidy s odpovedajúcimi rôznymi polčasmi života a emisnými energiami, ako napr. ^{186}Re ($T_{1/2}=90$ hod., $E_{\beta_{\max}}=1.071$ MeV) a ^{188}Re ($T_{1/2}=16,7$ hod., $E_{\beta_{\max}}=2,116$ MeV), sa používajú spoločne vo vopred stanovených dávkach a pomeroch ako zmesi. Takto možno dosiahnuť optimálneho rozdeľovania dávok pre odpovedajúce aplikácie ako pokiaľ ide o priestor, ako aj o čas. Upevnenie rôznych rádioaktívnych nuklidov je možno práve vďaka schopnosti dutín absorbovať rádioaktívne nuklidy, zatiaľ čo mechanické vlastnosti rádioaktívnych nuklidov resp. zlúčenín vytvorených s rádioaktívnymi nuklidmi v dutinách hrajú nepatrnú rolu pre mechanické vlastnosti krycej vrstvy, takže rádioaktívne nuklidy, resp.

zlúčeniny rádioaktívnych nuklidov, ktoré sa bežne nemôžu používať pre vrstvy s veľkým povrchom, v týchto dutinách môžu byť absorbované a upevnené.

Okrem toho existuje možnosť zakrytia krycej vrstvy resp. otvorov dutiny zakrývacou vrstvou, napríklad zlatou, ako ochrannou vrstvou. Táto zakrývacia vrstva môže byť veľmi tenká, pretože slúži v podstate iba k tomu, aby sa dosiahlo potrebných vlastností povrchu alebo zakrytia materiálu krycej vrstvy, zatiaľ čo, na rozdiel od predchádzajúceho spôsobu, zabráneniu kontaktu medzi rádioaktívnym materiálom a krvou má druhotný význam, nakoľko rádioaktívny materiál je upevnený v dutinách chemicky a je už dutinami chránený. Ďalej možno dosiahnuť podstatne lepšie priľnavosti zakrývacej vrstvy na krycej vrstve, pretože mechanické a chemické vlastnosti krycej vrstvy nie sú už podstatne ovplyvňované použitým rádioaktívnym materiálom.

Prehľad obrázkov na výkresoch:

Vynález je bližšie vysvetlený prostredníctvom nasledujúcich príkladov prevedenia. Na výkresoch znázorňujú:

- Obr. 1 schematické znázornenie implantátu podľa
 vynálezu, vytvoreného ako stent
 v nerozšírenom stave;
- Obr. 2 schematické znázornenie stentu podľa obr. 1
 v radiálne rozšírenom stave;
- Obr. 3 schematický prierez stentu vloženého do žily
 a radiálne rozšíreného podľa obr. 2

Obr. 4 prierezové zväčšenie nosiča s pripojenou
 krycou

 vrstvou s niekoľkými dutinami implantátu;

Obr. 5 a,b,c prierezové zväčšenie dutín krycej vrstvy
 podľa

 obr. 4 a pripojenej krycej vrstvy;

Obr. 6,7 elektrónové mikrosnímky vrstvy oxidu
 hlinitého

 s dutinami, v rôznom zväčšení.

Príklady prevedenia vynálezu

Navrhovaný imlantát 1 je schematicky znázornený na obr.1 - 3. Implantát 1 má v predpokladanom príklade prevedenia vynálezu tvar stentu, tj. v podstate vložka trúbkovitého tvaru pre žily, ako je zrejmé z obr. 1 a 2.

Implantát 1 alebo stent obsahuje najlepšie kov alebo pokovovaný nosič 2. Nosič 2 je tu tvárny, a preto sa stent môže radiálne rozširovať. Obr. 1 znázorňuje stent v nerozšírenom stave, obr 2 v radiálne rozšírenom stave.

Obr. 3 znázorňuje stent v radiálne rozšírenom stave v žile 3 , kde stent alebo implantát 1 prilieha tesne vonkajšou stranou k vnútornej strane žilnej steny a tak podporuje napr. rozšírenú žilu 3 zvnútra. Žila 3 teda predstavuje telesné tkanivo, ktoré je nosičom 2 v kontakte. Ďalej je nosič 2 resp. implantát 1 v kontakte s telesnou tekutinou, ako napr. krvou 4, ktorá napr. preteká žilou 3 a stentom.

Nosiči 2 je priradený aspoň jeden liečebný prostriedok resp. liek 5, ktorý je upevnený na nosiči alebo v nosiči 2, ako plynie zo schematického znázornenia zväčšenej výseče oblasti povrchu nosiča 2 s pripojenou krycou vrstvou 6, čiastočne odrezané, podľa obr. 4. Pokiaľ ide o liečebný prostriedok 5, odkazuje sa najmä na vyššie uvedenú definíciu.

Krycia vrstva 6 je tu najlepšie nanesená na celý povrch 7 nosiča 2, napríklad elektrolytickým vylučovaním a oxidáciou alebo usadzovaním plazmatu. Alternatívne by sa ale mohla krycia vrstva vytvoriť tiež povrchovou vrstvou nosiča 2, v závislosti na materiálu nosiča 2 a požadovanom zložení a štruktúre krycej vrstvy 6.

Krycia vrstva 6 má na svojom povrchu 8 odvrátenom od nosiča 2 množstvo oddelených otvorov 9, umiestnených vzájomne s odstupom, a na ne naviazujúcich dutín 10. Liečebný prostriedok 5, o ktorom bude pojednávané neskôršie a podrobnejšie, sa absorbuje do dutín 10 a prípadne chemicky fixuje, ako bude vysvetlené ešte neskôr na príklade 5a.

Dutiny 10 majú tu v podstate trúbkovitý tvar a každá je na konci uzavretá. Siahajú od povrchu 8 povrchovej vrstvy 6 v podstate zvislo k nosiči 2.

Dutiny 10 ale nezasahujú ani do povrchu 7 nosiča 2, ani do nosiča 2, ale končia vždy slepo v krycej vrstve 6 a sú oddelené od povrchu 7 nosiča 2 tesniacou vrstvou 11 krycej vrstvy 6. Tým sa dosiahne aspoň dobrého utesnenia celého povrchu 7 nosiča 2 telesnému tkanivu a tekutinám. Pri tom je dôležitá vysoká chemická stabilita krycej vrstvy 6 v tele.

Krycia vrstva 6 obsahuje hlavne oxid hlinitý, ktorý je vylučovaný alebo tvorený hlavne elektrolyticky na povrchu 7 nosiča 2. Počas elektrolytickej oxidácie sa môže meniť priemer otvorov 9 resp. dutín 10 jednoducho súcim nastavením použitého napätia. Tým sa dosiahne priemeru asi 1,2 až 1,4 nm na 1V anódovom napätí.

Krycia vrstva 6 alebo neoxidovaný materiál krycej vrstvy, ako hliník, sa môže alternatívne nanášať napríklad ako plazmová vrstva na povrch 7 nosiča 2 a prípadne nechať potom oxidovať. To je zvlášť výhodné, keď sa požaduje iba vonkajšie ovrstvenie; dodatočné vnútorné ovrstvenie je však týmto spôsobom taktiež možné

Výroba krycej vrstvy 6 však nie je obmedzená iba na zhora uvedené príklady, mohla by napríklad prichádzať v úvahu oxidácia odpovedajúcej povrchovej vrstvy nosiča 2. Ďalej nie je materiál pre kryciu vrstvu 6 obmedzený na oxid hlinitý, ale môžu sa používať napr. oxid horečnatý a/alebo oxid titanatý. Okrem toho je možné vedľa oxidov používať pre tvorbu krycej vrstvy 6 tiež zvlášť keramické materiály; podstatné sú mechanické vlastnosti výslednej krycej vrstvy 6 a hlavne štruktúra dutín 10 pre absorbovanie liečebného prostriedku 5.

Zväčšené schematické znázornenie rezu dutinou 10 podľa obr. 5a ilustruje možné upevnenie liečebného prostriedku 5 v dutinách 10 krycej vrstvy 6. Napríklad stena 12 dutiny 10 je opatrená reakčnými partnermi, ako komplexotvornými činidlami 13, ktoré napr. sú viazané silanizáciou v dutinách 10 alebo ich stenách 12.

Namiesto komplexotvorných činidiel 13 uvedených ako príklad na obr. 5a môžu byť steny 12 dutín 10 opatrené

v prípade potreby inými väzobnými partnermi, spôsobujúcimi požadovanú väzbu liečebného prostriedku 5. Alternatívne je dutinami 10 absorbovaný aspoň jeden liečebný prostriedok 5, nakoľko by bol vnútri viazaný alebo upevnený. Zvlášť v tomto prípade, ale tiež bežne je krycia vrstva 6 na povrch 8 výhodne opatrená zakrývacou vrstvou 14, ktorá zakrýva dutiny 10 resp. ich otvory 9.

Zakrývacia vrstva 14 slúži najmä k tomu, aby zabránila predčasnému úniku alebo uvoľnení liečebného prostriedku 5 z dutín 10, napr. pred implantáciou implantátu 1. Zakrývacia vrstva 14 sa ale môže používať tiež k tomu, aby zabránila priamemu kontaktu medzi telesným tkanivom a/alebo telesnými tekutinami a liečebným prostriedkom 5, zvlášť keď sa u liečebného prostriedku 5 jedná o rádioaktívny materiál. Vzhľadom k tomu, že celý povrch otvorov 9 je pokiaľ možno menší, zvlášť podstatne menší ako dotyková plocha povrchu 8 krycej vrstvy 6 so zakrývacou vrstvou 14, môže zakrývacia vrstva 14 veľmi dobre prilnúť na kryciu vrstvu 6, nezávisle na liečebnom prostriedku, ale v závislosti na zvolenom materiálu pre kryciu vrstvu 6 a zakrývaciu vrstvu 14. Steny 12 dutín 10 tvoria výhodne podstatne väčší vnútorný povrch v zrovnaní s povrchom 8 krycej vrstvy 6, zvlášť keď je požadované upevnenie liečebného prostriedku v dutinách 10.

Je podstatné, aby krycia vrstva 6 a prípadne vytvorená zakrývacia vrstva 14 boli dimenzované a tvarované tak, aby bezpečne vylúčili akúkoľvek segmentáciu, napríklad u radiálneho rozšírení stentu. V tomto prípade robí hrúbka krycej vrstvy 6 pokiaľ možno menej ako 1,5 μm , maximálne 200 nm a najlepšie od 30 nm do 150 nm. Hrúbka krycej vrstvy môže ale byť napr. až 150 μm , najmä k absorbovaniu väčších objemov v dutinách 10.

Obr. 5b znázorňuje alternatívne prevedenie s pozmenenými dutinami 10 vo výreze znázornenia prierezu odpovedajúcemu obr. 5a. Dutiny 10 sú tu približne vo tvare fľaše v rezu zvislo k hlavnej rovine rozšírenia krycej vrstvy 6 a/alebo obsahujú stále zúženú časť 15 v oblasti otvoru 9, prechodovú časť 16 priliehajúcej k časti 15 na protiľahlej strane proti otvoru 9 so zväčšujúcim sa prierezom a konečne priliehajúcu koncovú časť 17 s najväčším prierezom alebo priemerom. U tohto príkladu prevedenia časť 15 zúžená v priereze alebo v priemere obmedzuje rýchlosť uvoľňovania alebo rýchlosť, ktorou sa liečebný prostriedok 5 uvoľňuje z dutín 10 v implantovanom stave s odstránenou alebo priepustnou zakrývacou vrstvou 14. V závislosti na rozmeroch dutín 10- zmenami napätia pri elektrolytickej anodizácii- sa môže dosiahnuť požadovanej rýchlosti uvoľňovania.

V prípade potreby môže byť sled častí 15 - 17 dutín 10 znázornených ako príklad na obr. 5b tiež obrátený, takže časť 17 obsahujúca najväčší priemer alebo prierez sa otvára smerom k povrchu uvoľňovania a potom znížené rýchlosti uvoľňovania. V každom prípade sa môže stanoviť požadované časové a prípadne aj priestorové rozdeľovanie uvoľňovanej alebo vypustené dávky liečebného prostriedku 5 pomocou tvaru alebo rozmerov dutín 10. Pritom je tu podstatná vymedzená štruktúra dutín 10.

Na obr. 5b je na príklade naznačené, že dutinami 10 je absorbovaný jediný liečebný prostriedok 5. V prípade potreby môžu byť dutinami 10 absorbované aj rôzne liečebné prostriedky 5, napríklad vrstvené, aby sa dosiahlo postupného uvoľňovania rôznych liečebných prostriedkov 5. Rôzne liečebné prostriedky 5 môžu byť absorbované tiež alternatívne alebo dodatočne, napríklad v rôzne

štruktúrovaných dutinách 10 krycej vrstvy 6 s rôznymi väzobnými partnermi, aby sa mohlo dosiahnuť pokiaľ možno súčasného uvoľňovania rôznych liečebných prostriedkov 5 v požadovanej dávke.

Obr. 5c znázorňuje na schéme odpovedajúcom obr. 5a a obr.5b ďalší príklad prevedenia implantátu 1 opäť s pozmenenými dutinami 10 a vysvetľuje rôzne možnosti implementácie. V tomto prípade každá z dutín 10 obsahuje prvý úsek 18 otvárajúci sa k povrchu 8 krycej vrstvy 6 a niektoré úseky 19 priliehajúci k úseku 18 na konci proti otvoru 9, voči úseku 18 podstatne zmenšené v priemere resp. priereze. Ich zmenšený priemer alebo prierez spôsobuje, že úseky 19 na spôsob koreňa alebo výstupku, nadviazajúci na úsek 18 dutiny, napr. pomalšie predávajú alebo uvoľňujú absorbovaný liečebný prostriedok 5 ako úsek 18. V prípade potreby sa môžu úseky 18 a úseky 19 dutín 10 opatriť resp. plniť rôznymi liečebnými prostriedkami 5, pritom tiež dĺžka úsekov 18 a 19, tj. ich rozšírenie zvislo k hlavnej rovine resp. povrchu krycej vrstvy 6, môže byť prispôsobené individuálne aj vzájomne na požadované správanie pri uvoľňovaní.

Pre možnosť získať dostatočne vysokú dávku sa požaduje určitá dávka liečebného roztoku (liečebných roztokov) 5, ktoré sú absorbované dutinami 10. Predpokladá sa okolo 10^9 a 10^{11} dutín na cm^2 povrchu 8 krycej vrstvy 6.

Obr. 6 a 7 znázorňujú snímky z elektronového mikroskopu zamerané na povrch vrstvy oxidu hlinitého pri rôznom zväčšení. Na snímkach je zreteľne zrejmé, ako sú svetlo sa javiace, trúbkovito tvarované dutiny vo vrstve oxidu hlinitého rovnomerne rozdelené a vytvorené.

Podľa zvlášť preferovaného príkladu prevedenia je absorbovaný v dutinách 10 rádioaktívny materiál ako liečebný prostriedok 5 a najmä je v nich upevnený.

Zväčšené schematické znázornenie výrezu dutiny 10 podľa obr. 5a vysvetľuje upevnenie rádioaktívneho materiálu v dutinách 10 krycej vrstvy 6. Stena 12 dutiny 10 je opatrená reakčnými partnermi alebo komplexotvornými činidlami 13, prednostne thioly alebo karboxyláty, ktoré napríklad sú viazané silanizáciou v dutinách 10 alebo na ich stenách 12 a viažu alebo upevňujú rádioaktívny materiál v dutinách 10 pomocou merkapto-skupín.

Rádioaktívny materiál obsahuje napríklad rádioaktívne technécium a/alebo rhénium, kde zlúčeniny technécia (V) a /alebo rénia (V) sú špeciálne vytvorené s ligandmi obsahujúcimi síru, ktoré sa vyznačujú zvlášť vysokou stabilitou in vivo. Podľa iného príkladu sú rádioaktívne materiály vo forme ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{64}Cu a/alebo ^{105}Rh upevnené v dutinách 10 pomocou (poly)karboxylátov, pritom karboxyláty sú prednostne viazané v dutinách 10 silanizáciou.

Tiež iné rádioaktívne nuklidy, napríklad anióny ako jód, sa však môžu upevňovať ako rádioaktívny materiál v dutinách 10 a zvlášť sa môžu viazať chemicky pomocou vhodných reakčných partnerov, napríklad vzácnych kovov, zvlášť striebra. Jako ďalší príklad je možné uviesť väzbu špeciálneho tekutého rádioaktívneho materiálu 5 vo forme ^{129}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I a/alebo ^{211}At a jeho väzbu pomocou striebra v dutinách 10, kde je naopak viazané striebro napríklad pomocou (poly)karboxylátov, ktoré sú v dutinách 10 naopak prednostne viazané silanizáciou.

Rádioaktívny materiál obsahuje najlepšie rôzne rádioaktívne nuklidy v požadovanom pomere, a preto sa vzhľadom k rôznym vlastnostiam rôznych rádioaktívnych nuklidov dosiahne optimálnej dávky z hľadiska priestoru a/alebo času. Toho je možné dosiahnuť u navrhovaného zavádzania rádioaktívneho materiálu do dutín 10 pomerne jednoducho, nakoľko napríklad rôzne rádioizotopy a/alebo rôzne rádioaktívne nuklidy s rôznymi polčasmi života, energiami a/alebo druhý žiarenia (α , β^+ , β^- , γ) sa môžu vzájomne miešať a zavádzať do dutín 10, kde sa môžu upevniť napr. pomocou správne zvolených komplexotvorných činidiel 13.

Alternatívne sa môžu zavádzať do dutín 10 tiež rôzne rádioaktívne nuklidy postupne, teda napríklad po vrstvách a môžu sa tu upevniť pomocou vhodných alebo vybraných komplexotvorných činidiel 13.

Alternatívne alebo dodatočne je možné nenaplnovať dutiny 10 rádioaktívnym materiálom zcela, ale pridať napríklad doplnkový výplňový materiál pre stabilizáciu a/alebo uzatvorenie otvorov 9 pri iba čiastočnom naplnení rádioaktívnym materiálom 5.

Ďalšie možné odlišné plnenie dutín 10 a/alebo otvorov 9 sa zvolia tak, aby zložky krvi alebo molekuly bežne prítomné v krvi 4, ktoré sú pomerne veľké, nemohli vzhľadom k svojej veľkosti prenikať do dutín 10 cez otvory 9. To je možno zaistiť priemerom otvorov 9 asi 5 nm do max. 100nm.

K dosaženiu dostatočne vysokých dávok je požadovaná určitá dávka rádioaktívneho materiálu, ktorý je dutinami 10 absorbovaný. Ako optimálne sa predpokladá 10^9 až 10^{11} dutín 10 na cm^2 povrchu 8 krycej vrstvy 6.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Implantát (1) s nosičom (2), predovšetkým kovovým, a aspoň s jedným liečebným prostriedkom (5), pritom nosič (2) obsahuje aspoň čiastočne tvarovanú kryciu vrstvu (6) usporiadanú najlepšie v oblastiach prichádzajúcich do styku s telesným tkanivom a/alebo telesnými tekutinami, ktorý má množstvo dutín (10) tvorených elektrolytickou oxidáciou, s jednotlivými otvormi (9) otvoreným smerom k povrchu (8) krycej vrstvy (6), aby prijímali aspoň jeden liečebný prostriedok (5),

vyznačujúci sa tým,

že krycia vrstva (6) sa skladá aspoň v podstate z elektrolyticky oxidovaného oxidu hlinitého, horečnatého, tantalnatého, železnatého a/alebo wolframového,

že otvory (9) a/alebo dutiny (10) sú aspoň v podstate tvorené rovnomerne a

že dutiny (10) a/alebo ich otvory (9) majú prierez resp. plochu otvoru s najväčším alebo stredným priemerom maximálne 100nm v priemeru.

2. Implantát podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že nosič (2) je opatrený elektrolyticky nanesenou alebo oxidovanou krycou vrstvou (6) a/alebo krycou vrstvou (6) nanesenou metódou usadzovania plazmatu, zvlášť vo fáze odparovania, a/alebo že krycia vrstva (6) je tvorená prednostne oxidovanou povrchovou vrstvou nosiča (2).

3. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že povrchová vrstva (6) je tvorená iba na vonkajších častiach povrchu alebo oboch, tzn. Vonkajších aj vnútorných častiach povrchu nosiča (2), že krycia vrstva (6) je v podstate tvarovaná v rovnomernej hrúbke, že hrúbka krycej vrstvy (6) je aspoň prevážne najvyššie 1,5 μm , maximálne 200 nm a optimálne okolo 30 až 150 nm a/alebo

že krycia vrstva (6) tvorí tesniacu vrstvu (11) zvlášť nepriepustnú pre telesné tekutiny, prednostne zakrývajúca celý povrch (7) nosiča (2).

4. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že dutiny (10) sú aspoň v podstate tvorené rovnomerne a/alebo že dutiny (10) sú tvorené aspoň v podstate pozdĺžne hlavne vo tvare trúbky, a/alebo sú každé uzavreté aspoň na jednej strane,

že dutiny (10) sú tvorené vzájomne oddelene a/alebo že dutiny (10) idú aspoň v podstate navzájom rovnobežne a/alebo aspoň v podstate zvislo k povrchu (7,8) krycej vrstvy (6) a/alebo k nosiči (2),

že krycia vrstva (6) obsahuje dutiny (10) s rôznymi prierezmi a/alebo objemami a/alebo plochami otvorov k povrchu (8) krycej vrstvy (6) a/alebo že každá dutina (10) obsahuje úseky s rôzne sa zväčšujúcimi a/alebo zmenšujúcimi prierezmi a/alebo dutiny, ktoré sú rozvetvené, a/alebo že dutiny (10) sú tvorené výhradne v krycej vrstve (6).

5. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov,

vyznačujúci sa tým,

že dutiny (10) a/alebo ich otvory (9) sú usporiadané distribuovane aspoň po časti povrchu (8) krycej vrstvy (6)

a/alebo že dutiny (10) alebo ich otvory (9) sú rozdelené po povrchu (8) krycej vrstvy (6) s povrchovou hmotnosťou 10^8 až $10^{11}/\text{cm}^2$,

že súčet prierezových plôch otvorov (9) robí najvyššie 50% povrchu (8) krycej vrstvy (6), a/alebo

že otvory (9) obsahujú aspoň v zásade rovnakú prierezovú plochu otvorov a/alebo aspoň v zásade rovnaký minimálny, stredný a/alebo maximálny priemer, a/alebo

že dutiny (10) a/alebo ich otvory (9) majú prierez resp. plochu otvorov s najväčším alebo stredným priemerom, od stredu max. 50 nm, zvlášť asi 25 nm alebo menej.

6. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že implantát (1) je tvorený ako stent.

7. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že liečebný prostriedok (5) je upevnený alebo chemicky viazaný na steny (12) dutín (10), zvlášť komplexotvornými činidlami (13),

že liečebný prostriedok (5) je upevnený alebo viazaný v dutinách (10) tak, že pri prekročení určitej teploty a/alebo špecifickými látkami v tele, telesnými tekutinami,

enzýmami alebo aktivačnými látkami alebo vplyvom niektorých účinkov, zvlášť laseru alebo ultrazvuku sa môže odstrániť z implantátu (1) v implantovanom stave, a/alebo

že implantát (1) má aspoň dva liečebné prostriedky (5) absorbované v dutinách (10), a preto liečebné prostriedky (5) sa môžu v implantovanom stave odstrániť postupne a/alebo rôznou rýchlosťou a/alebo v rôznom množstve.

8. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že implantát (1) obsahuje rádioaktívny materiál ako liečebný prostriedok (5), ktorý obsahuje vopred stanovené množstvo aspoň jedného rádioaktívneho nuklidu a je absorbovaný v dutinách (10) a hlavne je v nich upevnený

9. Implantát podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že rádioaktívny materiál je chemicky viazaný alebo upevnený na stenách (12) dutín (10), zvlášť pomocou komplexotvorných činidiel (13), napr. thiolov,

že rádioaktívny materiál obsahuje rádioaktívne rénius a/alebo technécium, ktorý je upevnený v dutinách (10) zvlášť pomocou sulfátou, a/alebo

že rádioaktívny materiál obsahuje rôzne rádioaktívne nuklidy vo vopred stanovenom množstve a pomere, zvlášť s rôznymi hodnotami polčasu života, rôznymi typmi radiácie a/alebo energie.

10. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že krycia vrstva (6) resp. otvory (9) dutín (10) sú aspoň dočasne zakryté alebo uzavreté zakrývanou vrstvou (14), pokiaľ možno zlatú.
11. Spôsob výroby implantátu vytvoreného podľa niektorého z nárokov 1 až 10, vyznačujúceho sa tým,
- že implantát (1) sa použije pod podtlakom k vyklideniu dutín (10) a následne sa zavedie do dutín liečebný prostriedok (5) a/alebo činidlo (13) viažuci liečebný prostriedok (5) v dutinách, zvlášť ponorením implantátu (1) do liečebného prostriedku (5) resp. väzobného materiálu (13) a tlak sa potom vráti na normálnu hodnotu, a/alebo
- že liečebný prostriedok (5) a/alebo väzobné činidlo (13) viažuce liečebný prostriedok (5) v dutinách sa privedie do dutín (10) pomocou ultrazvuku, zvlášť keď je implantát (1) ponorený do liečebného prostriedku (5) alebo väzobného činidla (13).
12. Spôsob výroby implantátu vytvoreného podľa niektorého z nárokov 1 až 10, vyznačujúci sa tým,
- že dutiny (10) alebo ich steny (12) sú opatrené alebo ovrstvené komplexotvorným činidlom (13) alebo reakčnými partnermi chemicky viažúci liečebný prostriedok (5) a liečebný prostriedok (5) sa potom pripojí do dutín (10).
14. Použitie implantátu (1) s nosičom (2), zvlášť kovového, ktorý obsahuje aspoň čiastočne tvarovanú kryciu vrstvu (6) predovšetkým usporiadanú v oblasti prichádzajúci do styku s telesným tkanivom a/alebo telesnými tekutinami, ktorá obsahuje množstvo dutín (10) vzniknutých elektrolytickou oxidáciou, s jednotlivými otvormi (í) otvoreným smerom

k povrchu (8) krycej vrstvy (6) a ktorá sa aspoň v zásade skladá z oxidu hlinitého, oxidu horečnatého, oxidu tantanového, oxidu železnatého a/alebo oxidu wolframového, pritom otvory (9) a/alebo dutiny (10) majú aspoň v podstate rovnaký tvar, pre dodávanie liečebného prostriedku (5) do tela človeka alebo zvierata,

vyznačujúci sa tým,

že dutiny (10) a/alebo ich otvory (9) majú prierez resp. plochu otvoru s maximálnym alebo stredným priemerom maximálne 100 nm v priemeru, a
že pred implantáciou implantátu (1) je zanesený do dutín (10) aspoň jeden liečebný prostriedok (5).

15. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že implantát je vytvorený ako stent.
16. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, Vyznačujúci sa tým, že implantát (1) obsahuje aspoň jeden liečebný prostriedok (5), ktorý je absorbovaný v dutinách (10).
17. Implantát podľa nároku 16, vyznačujúci sa tým, že liečebný prostriedok (5) je aspoň čiastočne chemicky viazaný na steny (12) dutín (10), zvlášť pomocou komplexotvorných činidiel (13).
18. Implantát podľa nárokov 16 alebo 17, vyznačujúci sa tým, že aspoň jeden liečebný prostriedok (5) je upevnený alebo viazaný v dutinách (10) tak, že sa uvoľňuje z implantátu (1) v implementovanom stave pri prekročení vopred stanovenej teploty a/alebo špecifickými látkami

v tele, telesnými tekutinami, enzýmy alebo aktivačnými látkami alebo vplyvom niektorých iných účinkov, zvlášť laseru alebo ultrazvuku.

19. Implantát podľa niektorého z nárokov 16 až 18, vyznačujúci sa tým, že implantát (1) obsahuje aspoň dva liečebné prostriedky (5) absorbované v dutinách (10), a preto možno prostriedky (5) uvoľňovať v implantovanom stave postupne a/alebo rôznou rýchlosťou a/alebo v rôznom množstve.
20. Implantát podľa niektorého z nárokov, vyznačujúci sa tým, že implantát (1) obsahuje rádioaktívny materiál ako liečebný prostriedok (5), ktorý obsahuje najmä vopred stanovené množstvo aspoň jedného rádioaktívneho nuklidu a je absorbovaný v dutinách (10) a hlavne je tu upevnený.
21. Implantát podľa nároku 20, vyznačujúci sa tým, že rádioaktívny materiál je chemicky viazaný na steny (12) dutín (10), najmä pomocou komplexotvorných činidiel (13), ako thiolov.
22. Implantát podľa nárokov 20 alebo 21, vyznačujúci sa tým, že rádioaktívny materiál obsahuje rádioaktívne rérium a/alebo technécium, ktorý je hlavne upevnený v dutinách (10) pomocou sulfátov.
23. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že rádioaktívny materiál obsahuje rôzne rádioaktívne nuklidy, zvlášť s rôznymi hodnotami polčasu života, druhy radiácie a/alebo energie, vo vopred stanovenom množstve a pomere.

24. Implantát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že krycia vrstva (6), resp. otvory (9) dutín (10) sú uzavreté alebo zakryté aspoň dočasne zakrývaciou vrstvou (14), pokiaľ možno zlatou.

25. Spôsob výroby implantátu vytvoreného podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov,

vyznačujúca sa tým,

že k vytvoreniu krycej vrstvy je krycia vrstva, povrchová vrstva nosiča alebo vrstva nanosená na nosič anodicky oxidovaná.

26. Spôsob podľa nároku 25, vyznačujúci sa tým, že povrchová vrstva alebo vrstva, ktorá sa má anodizovať, obsahuje aspoň v podstate hliník, horčík, tantál, železo a/alebo titán.

27. Spôsob podľa nárokov 25 alebo 26, vyznačujúci sa tým, že elektrické napätie pre oxidáciu sa zvolí tak, aby sa krycej vrstve vytvárali dutiny požadovaného priemeru.

28. Spôsob podľa nároku 27, vyznačujúci sa tým, že napätie sa mení počas oxidácie, a preto počet a/alebo priemer dutín sa líši v závislosti na vzdialenosti od povrchu povrchovej vrstvy.

29. Spôsob výroby implantátu vytvoreného najmä podľa niektorého z nárokov 1 až 24, kde implantát obsahuje nosič s množstvom dutín otvorených smerom von a aspoň jeden liečebný prostriedok, ktorý je absorbovaný v dutinách,

vyznačujúci sa tým,

že implantát sa použije pod podtlakom k vyklideniu dutín a následne sa zavedie do dutín liečebný prostriedok a/alebo činidlo viazajúce liečebný prostriedok v dutinách, zvlášť ponorením implantátu do liečebného prostriedku resp. väzobného materiálu a tlak sa potom vráti na normálnu hodnotu, a/alebo

že liečebný prostriedok a/alebo väzobné činidlo viazajúce liečebný prostriedok v dutinách, zvlášť ponorením implantátu do liečebného prostriedku resp. väzobného materiálu a tlak sa potom vráti na normálnu hodnotu, a/alebo že liečebný prostriedok a/alebo väzobné činidlo viazajúce liečebný prostriedok v dutinách sa privedie do dutín pomocou ultrazvuku, zvlášť keď je implantát ponorený do liečebného prostriedku alebo väzobného činidla.

30. Spôsob výroby implantátu vytvoreného najmä podľa niektorého z nárokov 1 až 24, zvlášť stentu, kde implantát obsahuje nosič, predovšetkým kovový, a liečebný prostriedok spojený s nosičom,

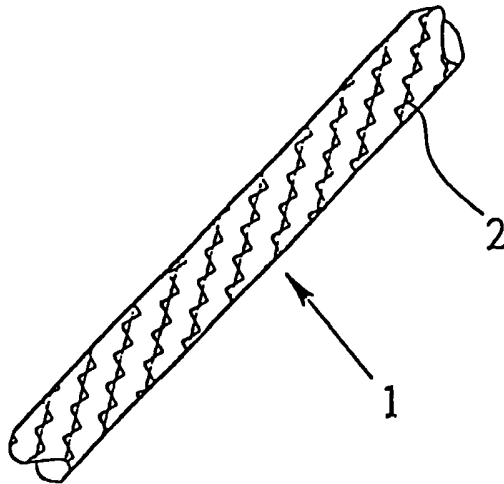
vyznačujúci sa tým,

že nosič je opatrený krycou vrstvou s množstvom navzájom pomerne rozmiestnených dutín a obsahuje aspoň podstatne zhodné otvory ku strane povrchu krycej vrstvy, a že liečebný prostriedok je zanesený v dutinách.

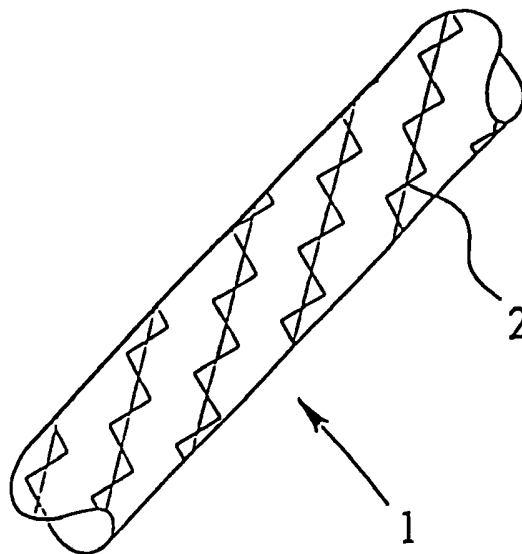
31. Spôsob podľa nároku 30, vyznačujúci sa tým, že krycia vrstva sa tvorí oxidáciou povrchovej vrstvy nosiča a/alebo oxidačnej vrstvy, pokiaľ možno vybrané zo

skupiny oxidu hlinitého, oxidu horečnatého a oxidu wolframového, je tvorená alebo nanesená ako krycia vrstva, najmä elektrolyticky alebo usadzovaním plazmatu na nosič.

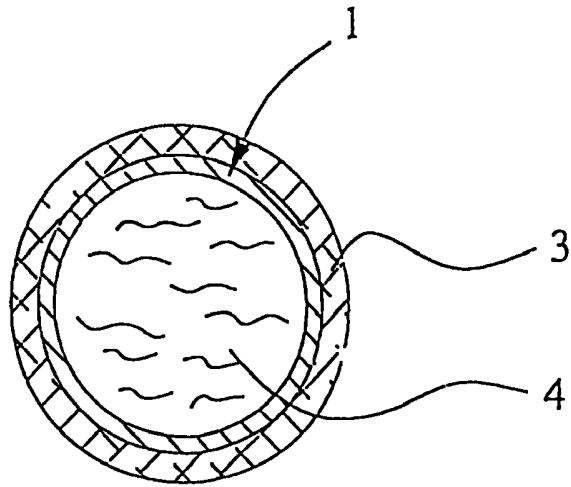
32. Spôsob podľa nárokov 30 alebo 31, vyznačujúci sa tým, že dutiny alebo ich steny sú opatrené alebo ovrstvené komplexotvornými činidlami alebo reakčnými partnermi chemicky viazajúcimi liečebné prostriedky.
33. Spôsob podľa nárok 30 až 32, vyznačujúci sa tým, že liečebný prostriedok sa zavádza do dutín pomocou podtlaku.
34. Spôsob podľa nárokov 30 až 33, vyznačujúca sa tým, že rádioaktívny materiál ako liečebný prostriedok sa fixuje v dutinách pomocou komplexotvorných činidiel alebo chemickou väzbou.
35. Spôsob podľa nárokov 30 až 34, vyznačujúci sa tým, že dutiny resp. krycia vrstva sa zakryje zakrývacou vrstvou, napríklad zlatou.



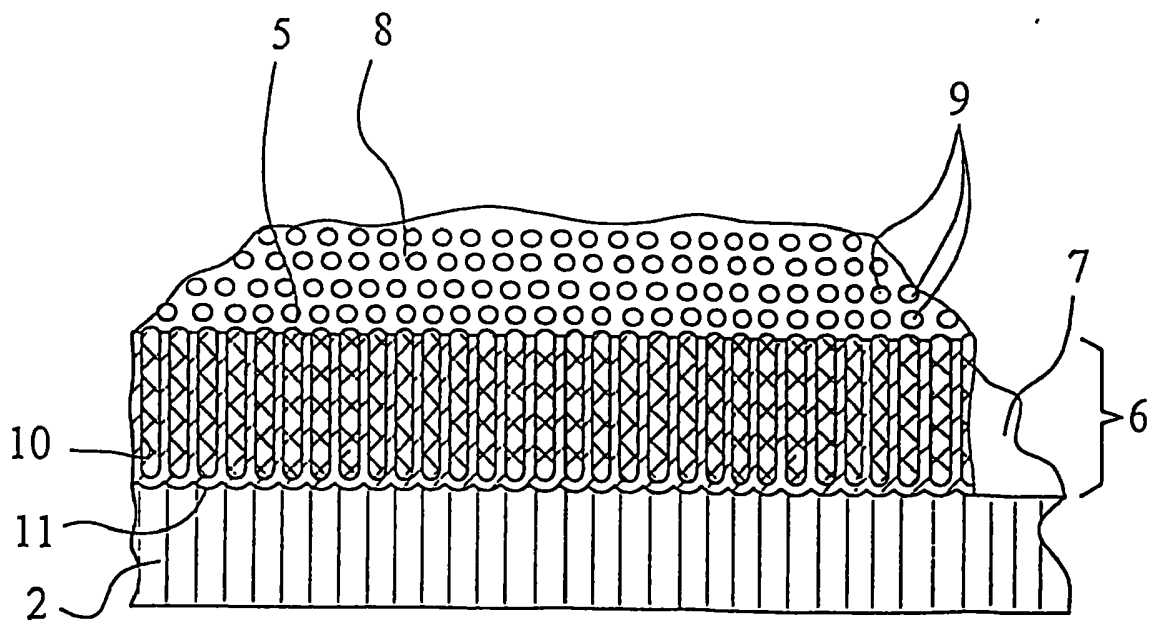
Obr. 1



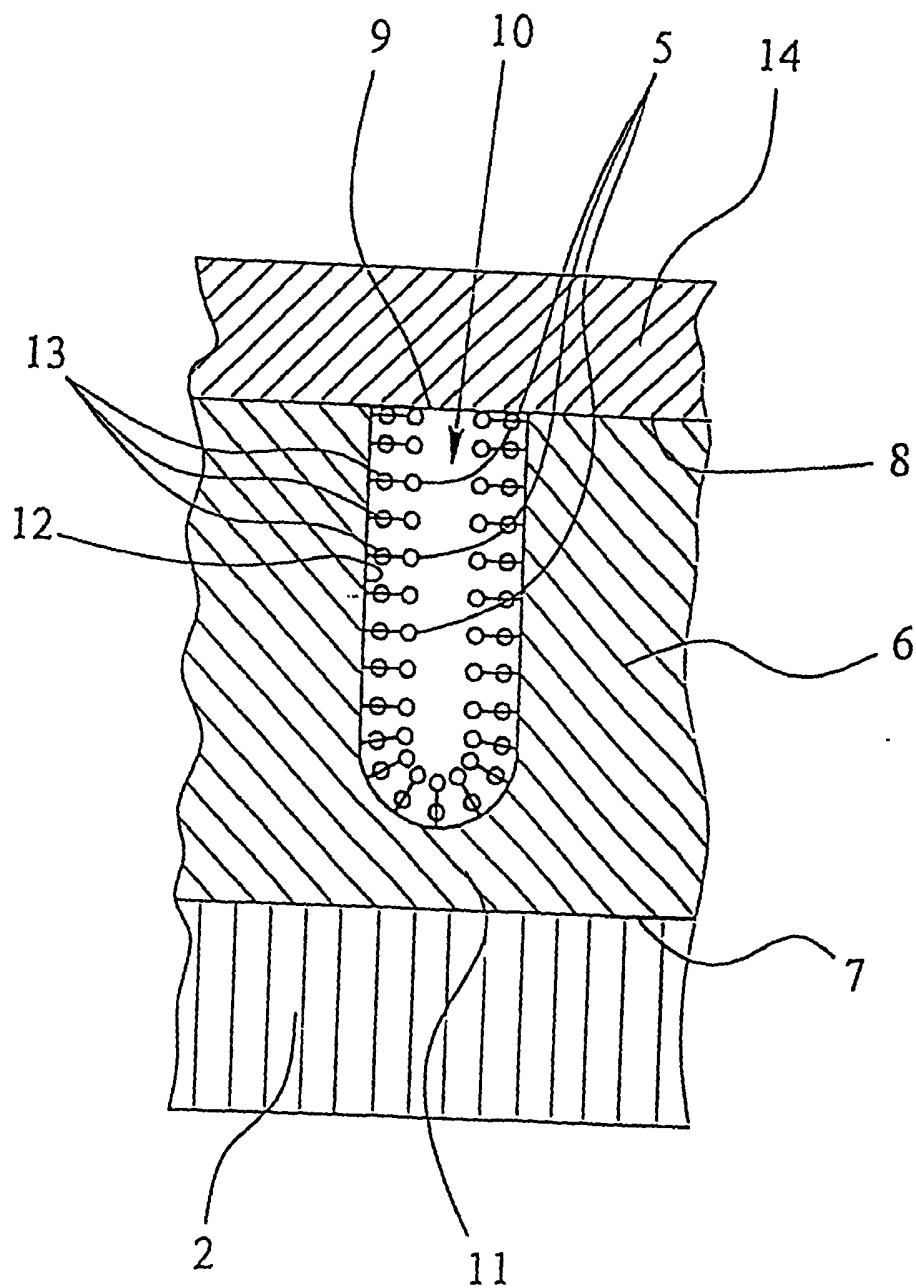
Obr. 2



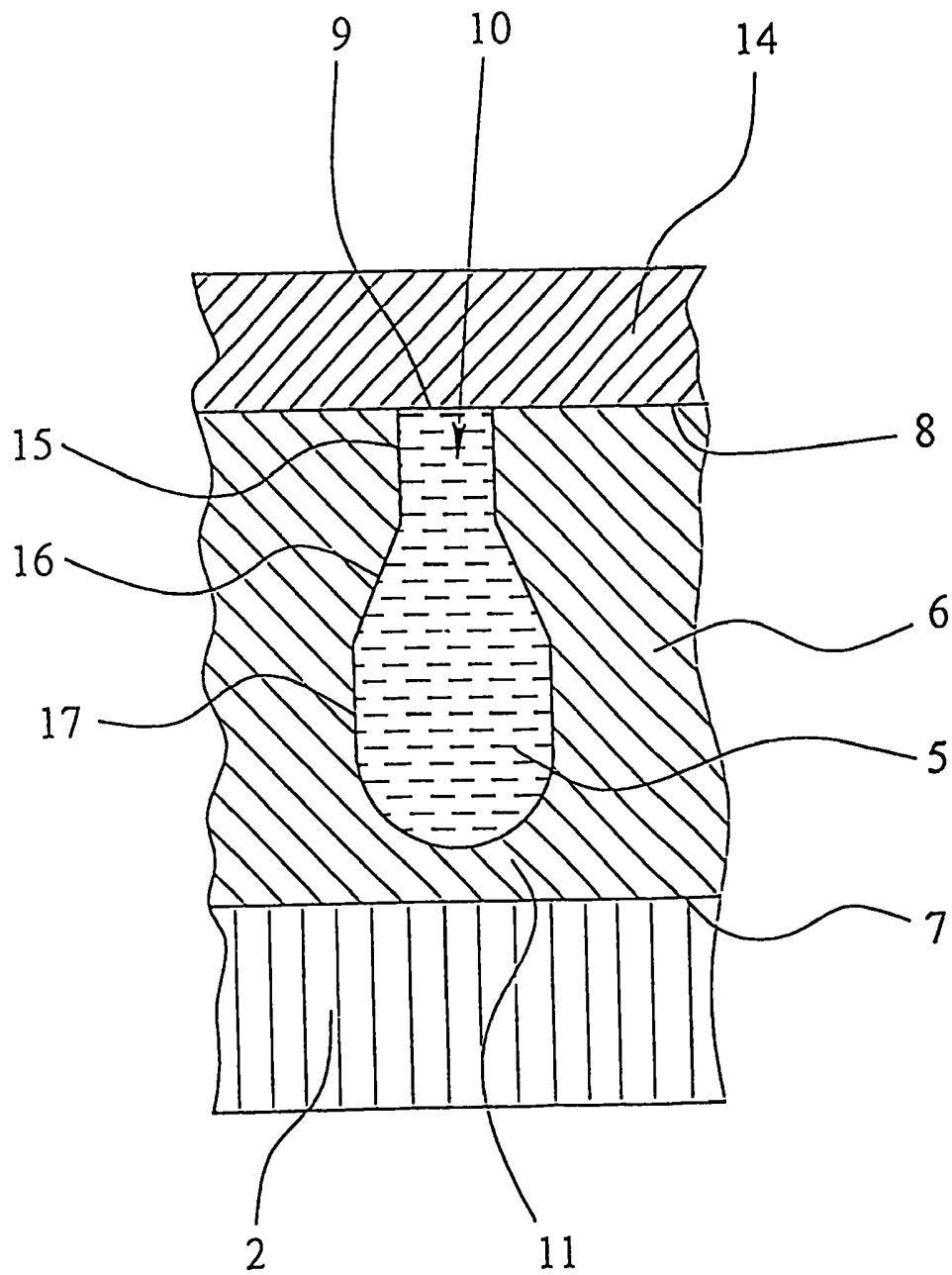
Obr. 3



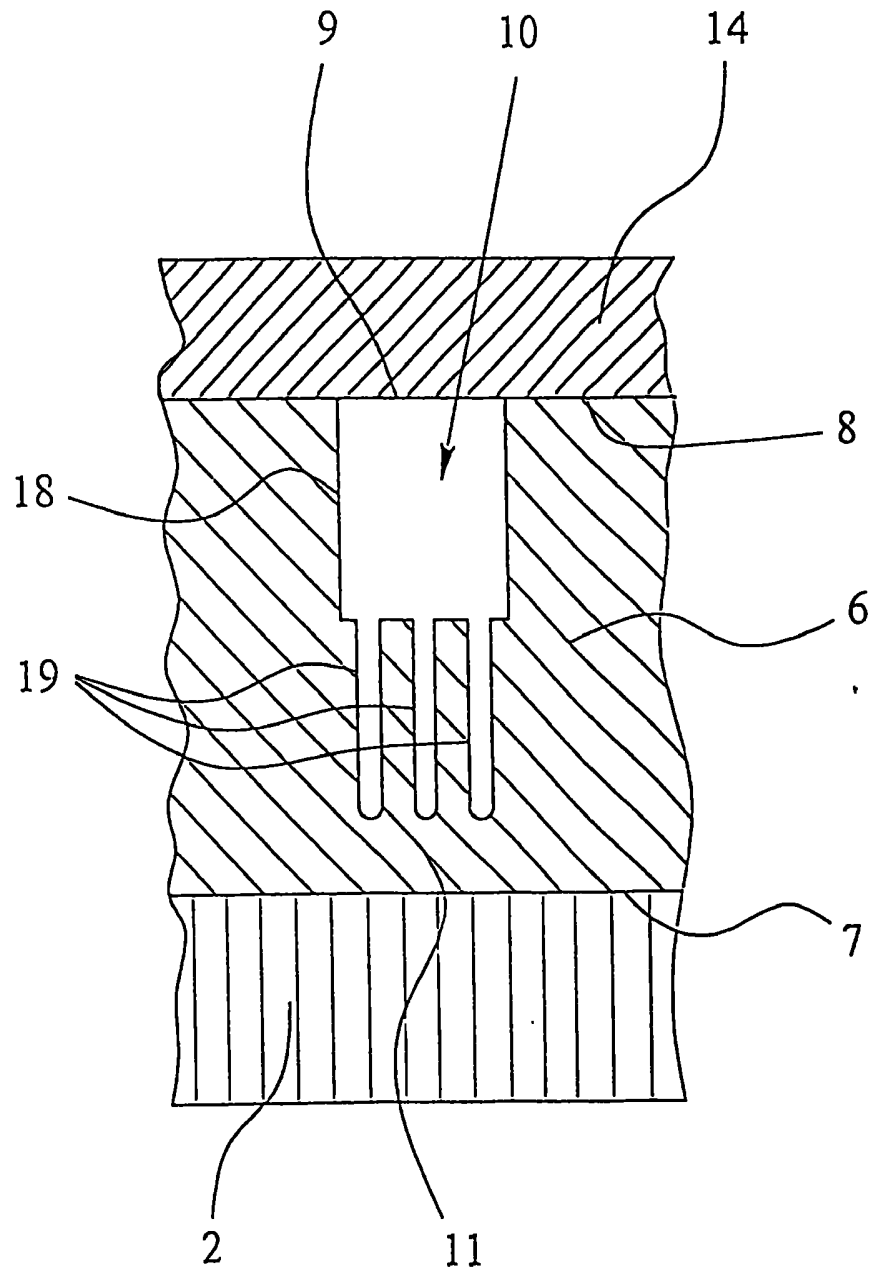
Obr. 4



Obr. 5a

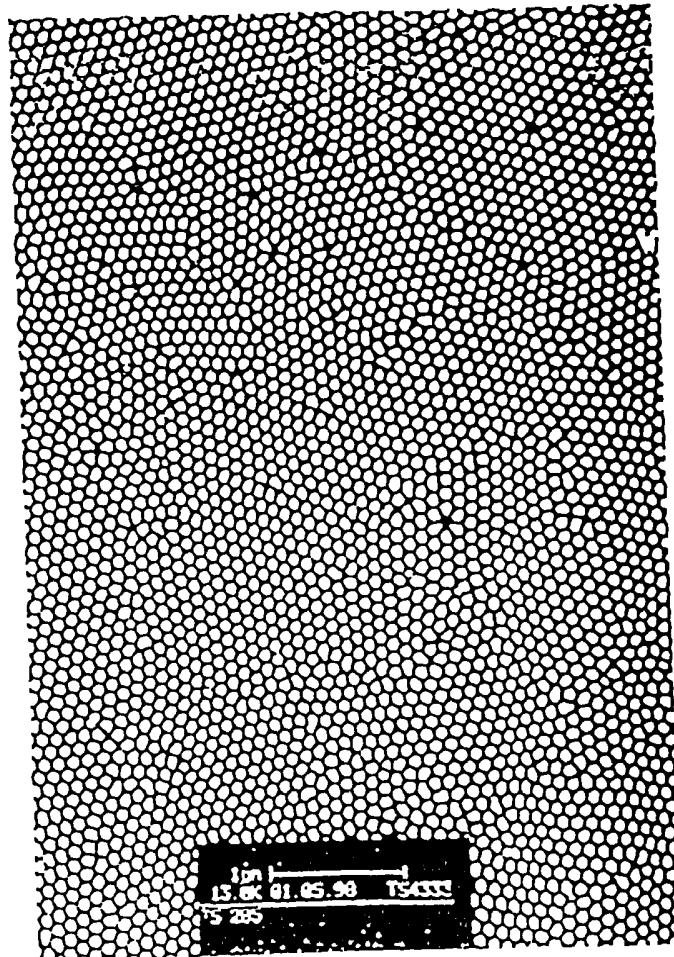


Obr. 5b



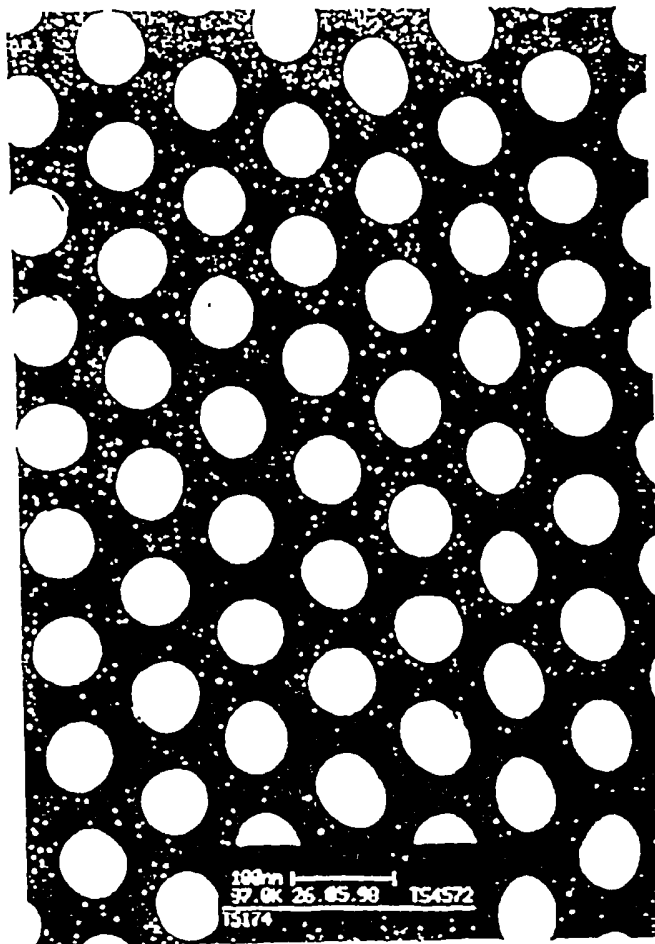
Obr. 5c

06.08.01



Obr. 6

06.08.01



Obr. 7