

Stent wewnątrznaczyniowy, zwłaszcza naczyń wieńcowych

Przedmiotem wynalazku jest stent wewnątrznaczyniowy, zwłaszcza naczyń wieńcowych stosowany w medycynie, zwłaszcza w kardiologii interwencyjnej do implantacji w miejscu zwężenia naczynia krwionośnego stanowiąc rusztowanie podtrzymujące ścianę naczynia i utrzymujące jego odpowiednie światło.

Techniki angioplastyczne i implantacja stentu są szeroko rozpowszechnione na świecie i stanowią alternatywną opcję do metod terapeutycznych, w tym pomostowania aortalno-wieńcowego, w celu poprawy przepływu krwi do mięśnia sercowego. Stent implantowany jest w miejscu zwężenia naczynia najczęściej przy użyciu cewnika balonowego, który wprowadza się przez tętnicę udową lub promieniową. Interwencja polega na rozprężeniu cewnika balonowego, a tym samym na poszerzeniu zwężenia i utrwaleniu efektu poprzez implantację stentu.

Pomimo wielu sukcesów w tej dziedzinie medycyny, tj. aplikacji stentów klasycznych, inflacji wysokociśnieniowej, jak również wprowadzenia stentów uwalniających leki, restenoza i/lub późna oraz bardzo późna zakrzepica pozostają największymi ograniczeniami kardiologii inwazyjnej i związane są z ponownymi interwencjami. Restenoza jest najczęściej definiowana przez kryteria angiograficzne dotyczące zwężenia naczynia w stopniu $\geq 50\%$ w miejscu poprzedniej interwencji. Po udanej implantacji stentu wieńcowego powyższa utrata światła naczynia jest prawie całkowicie spowodowana formowaniem się neointimy, a nie z powodów elastycznego odbicia lub ujemnej przebudowy ściany naczynia, które towarzyszą konwencjonalnym zabiegom angioplastyki balonowej bez implantacji stentu. Formowanie się neointimy zazwyczaj trwa ok. 6 miesięcy po procedurze implantacji stentu.

Zakrzepica w stencie, w odróżnieniu od restenozy, wciąż jest jednym z najpoważniejszych powikłań występujących po przezskórnej interwencji wieńcowej uwzględniającej implantację stentów. Ponadto, występowanie tego powikłania jest zwiększone po implantacji stentów uwalniających leki, w porównaniu do stentów klasycznych. Bazując na czasie jaki upłynął od implantacji stentu, zakrzepicę w stencie klasyfikuje się jako wczesną (do 30 dni po implantacji stentu), późną (>30 dni) i bardzo późną (>12 miesięcy). Występowanie późnej i bardzo późnej zakrzepicy w stencie jest zwiększone u pacjentów z wszczepionymi stentami uwalniającymi leki, ale te są niezwykle skuteczne w zapobieganiu wystąpienia restenozy. Obawy dotyczące tej metody leczenia wzbudza niewielki, ale istotny statystycznie, wzrost częstości bardzo późnej zakrzepicy w miejscu implantacji stentu u chorych leczonych stentami uwalniającymi leki, co może wiązać się ze zwiększoną śmiertelnością i zapadalnością na zawał serca w porównaniu z osobami leczonymi stentami klasycznymi.

Aplikacja stentów uwalniających leki nie tylko redukuje tworzenie się neointymy, ale także zaburza proces gojenia się ściany naczynia. Po implantacji stentów uwalniających leki obserwuje się również opóźnioną i najczęściej jedynie częściową endotelizację powierzchni stentu. Stąd zwiększona trombogenność krwi w wyniku wzrostu ekspresji czynnika tkankowego i braku adekwatnego hamowania trombocytów oraz zaburzony przepływ krwi wywołany przebudową ściany naczynia i dysfunkcją śródbłonna sprzyjają powstaniu skrzepliny w obrębie stentów uwalniających leki.

Celem konstrukcji stentu według wynalazku jest stworzenie efektywnego rozwiązania stentu wewnątrznacyniowego, które z jednej strony znacznie ograniczy możliwość restenozy, a z drugiej ułatwi i przyspieszy ponowną endotelializację miejsca implantacji stentu oraz powierzchni wewnętrznej stentu.

Znany z polskiego opisu patentowego nr 210204 stent wieńcowy wewnątrznacyniowy w postaci rurki stanowi powtarzający się, symetryczny wzór segmentowy wykonany poprzez wycięcia na bocznej powierzchni rurki z materiału ciągłego. Wycięcia te tworzą wzór linii falistych, z tym że linie faliste usytuowane wzdłuż osi stentu stanowią linie faliste segmentu równoległego i są połączone z dwiema leżącymi na obwodzie liniami falistymi segmentu poprzecznego. Natomiast linie faliste segmentu poprzecznego są połączone naprzemiennie łącznikami.

Znany jest też z polskiego opisu patentowego nr 210205 stent wieńcowy wewnątrznacyniowy w postaci rurki, która posiada wykonane wycięciami z ciągłego materiału segmentowy wzór pasków, z tym że paski usytuowane wzdłuż osi stentu są

połączone zakolami i stanowią paski esowate segmentu równoległego. Pomiedzy dwoma paskami esowatymi segmentu równoległego są usytuowane paski segmentu poprzecznego w kształcie litery „V”, które łączą zakola dwóch sąsiednich pasków esowatych segmentów równoległych. Ponadto, kolejny segment poprzeczny wzdłuż stentu jest ułożony przeciwstawnie do poprzedniego segmentu poprzecznego.

Z opisu publikacji międzynarodowej WO2016101566A1 zgłoszenia patentowego nr PCT/CN2015/082156 znany jest rozszerzalny stent naczyniowy o konstrukcji siatkowej i rurkowej wykonanej z metalu lub tworzywa biodegradowalnego, który posiada pokrycie w formie filmu z kolagenu albo kompozytu kolagen-chitozan, albo kompozytu kolagen-fosforan wapnia o odpowiedniej rozciągliwości.

W koreańskim opisie do patentu KR101251576 ujawniono stent pokryty przeciwciałami, który jest pomocny w leczeniu chorób związanych z naczyniami krwionośnymi. Wynalazek obejmuje korpus stentu, warstwę przeciwciał przeciwko VE-kadherynie oraz biokompatybilną macierz ułożoną pomiędzy warstwą przeciwciał a korpusem stentu. Biokompatybilną macierzą pokrywającą korpus stentu jest alkohol poliwinylowy, poliuretan, kwas poli-L-mlekowy, ester celulozy, glikol polietylenowy, dekstran karboksymetylowy, kolagen, fibronektyna, celuloza lub węgiel amorficzny.

Z publikacji amerykańskiego opisu zgłoszeniowego nr US20060013855A1 znany jest bioaktywny stent przeznaczony dla chorych na cukrzycę typu II, który pokryty jest biodegradowalnym i biokompatybilnym polimerem, do którego przyczepiony jest ligand specyficznie wyłapujący progenitorowe komórki śródbłonna. Bioligand jest peptydem, który specyficznie wiąże receptor integryn na endotelialnych komórkach progenitorowych.

Istniejące rozwiązania nie działają w sposób kompleksowy i ukierunkowany.

Celem niniejszego wynalazku, jest zwiększenie skuteczności zabiegów poszerzenia naczyń krwionośnych, zwłaszcza tętnic wieńcowych metodą angioplastyki balonowej z implantacją stentu, a tym samym znaczne ograniczenie powikłań pozabiegowych.

Istotą konstrukcji stentu wewnątrznaczyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku jest jego naprzemienna, dwusegmentowa konstrukcja wykonana wycięciami z rurki z ciągłego materiału, przy czym zewnętrzne segmenty główne wyznaczają zarys krawędzi stentu.

Korzystnym jest, gdy wycięcia ciągłego materiału tworzą segmenty główne o geometrycznym wzorze przypominającym meander o łagodnych krawędziach, a ich liczba jest dostosowana do długości stentu, jednak nie mniejsza od 3.

Korzystnym jest również, gdy segmenty główne stentu są wzajemnym lustrzanym odbiciem, a oba krańcowe segmenty główne stentu posiadają co drugi zewnętrzny element łączący podłużne linie zakończony łagodnymi przejściami płytką w kształcie szpadla sercowego.

Segmenty łączące stentu, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku ułożone są równolegle względem siebie i przyłączone są naprzemiennie do kolejnego łącznika linii podłużnych następnego segmentu głównego tworząc wzór alfa helisy.

Korzystnym jest, gdy każdy segment łączący stentu posiada owalną płytkę, a odchodzące od niej linie krzywe mają kształt sierpa lub łacińskiej litery „V” o zaokrąglonych krawędziach i są wzajemnym lustrzanym odbiciem względem owalnej płytki.

Najkorzystniej, gdy segmenty łączące stentu przyłączone są do co drugiego łącznika linii podłużnych segmentu głównego.

Alternatywnie, wykonanie stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku możliwe jest z materiału o ograniczonej widoczności w promieniach RTG.

Korzystne jest wtedy, gdy znaczniki, zwłaszcza z platyny albo tantalu albo złota, umieszczone są w pierścieniach utworzonych ze wspomnianych płytkowych elementów stentu, co eliminuje konieczność umieszczania znaczników jako dodatkowych elementów stentu.

Konstrukcja stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku nie wyklucza możliwości jego pokrycia dodatkową warstwą wierzchnią obniżającą trombogenność.

Istotą rozwiązania stentu według wynalazku jest również to, że zewnętrzna powierzchnia stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych jest strukturą wypukłą, umiejscowioną centralnie na zewnętrznej powierzchni elementów konstrukcji stentu i zawiera leki hamujące proliferację komórkową, zwłaszcza pochodne rapamycyny.

Korzystnym jest, gdy zewnętrzne pokrycie stentu oddalone jest od krawędzi jego elementów i zajmuje od 10% do 50% powierzchni zewnętrznej elementu konstrukcji stentu.

Korzystnym jest, gdy zewnętrzne pokrycie stentu umiejscowione jest centralnie wzdłuż zewnętrznej płaszczyzny elementów segmentu głównego stentu.

Najlepiej, gdy zewnętrzne pokrycie stentu umiejscowione na zewnętrznej powierzchni owalnej płytki segmentu łączącego i uformowane jest w kształt symbolu „+” lub litery „X”.

Korzystnym jest również, gdy zewnętrzne pokrycie zewnętrznej powierzchni płytkowatego zakończenia elementów łączących podłużne linie krańcowych segmentów głównych uformowane jest w kształt litery „Y” w taki sposób, że jej podstawa stanowi przedłużenie zewnętrznego pokrycia krańcowych segmentów głównych stentu.

Istotne jest również to, że pokrycie wewnętrznej powierzchni konstrukcji stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku jest dwuwarstwowe i obejmuje wewnętrzną powierzchnię konstrukcji stentu, które stanowią zimmobilizowane kowalencyjnie lub w filmie przeciwciała monoklonalne przeciwko CD144.

Najkorzystniej, gdy warstwa ta pokrywa całkowitą wewnętrzną powierzchnię stentu.

Natomiast zewnętrzna warstwa wewnętrznego pokrycia stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku umiejscowiona jest centralnie na wewnętrznej powierzchni konstrukcji stentu pokrytej przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko CD144 i zawiera system komórkowego wzbudzenia ekspresji tropomiozyny-1, zwłaszcza niekowalencyjne kompleksy elektrostatyczne peptydów penetrujących komórkę z systemem CRISPR/dCas9 aktywującym ekspresję tropomiozyny-1 albo wektorami ekspresyjnymi warunkującymi ekspresję ludzkiej rekombinowanej tropomiozyny-1, albo ustabilizowanymi cząsteczkami mRNA kodującymi ludzką tropomiozynę-1.

Najkorzystniej, gdy zewnętrzna warstwa wewnętrznego pokrycia stentu oddalona jest od krawędzi jego elementów, zajmując od 50% do 90% powierzchni wewnętrznej elementu konstrukcji stentu.

Korzystnym jest, gdy zewnętrzna warstwa wewnętrznego pokrycia stentu umiejscowiona na wewnętrznej powierzchni owalnej płytki segmentu łączącego uformowana jest w owalny kształt.

Korzystnym jest, gdy zewnętrzna warstwa wewnętrznego pokrycia wewnętrznej powierzchni płytkowatego zakończenia elementów łączących podłużne linie krańcowych segmentów stentu uformowana jest w kształt szpadla sercowego.

W przypadku wykonania konstrukcji stentu z materiału o ograniczonej widoczności w promieniach RTG korzystnym jest, gdy dwuwarstwowe wewnętrzne pokrycie stentu obejmuje również powierzchnie wypełnionych znacznikami pierścieni utworzonych z płytkowatych elementów stentu.

Zasadniczą zaletą nowej konstrukcji stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku jest jego duża wytrzymałość na siły zewnętrzne

z jednoczesnym zachowaniem odpowiedniej giętkości. Segmenty łączące stentu według wynalazku tworzą wzór alfa helisy i umożliwiają łatwe przeprowadzenie stentu poprzez zakręty proksymalnych odcinków naczyń wieńcowych oraz implantację w miejscu zwężenia naczynia, a segmenty główne zachowują odpowiednią sztywność stentu i poprzez podtrzymanie ściany naczynia krwionośnego utrzymują jego poszerzone światło. Poza tym, każdy segment główny jest lustrzanym odbiciem poprzedniego wzdłuż osi podłużnej stentu, a segmenty łączące przyłączone są naprzemiennie do kolejnego łącznika linii podłużnych następnego segmentu głównego, co umożliwia odpowiednie wpasowanie owalnych płytek segmentów łączących pomiędzy segmenty główne stentu podczas jego implantacji. Powtarzalność w ułożeniu poszczególnych elementów zapewnia dobre dopasowanie stentu do ściany naczynia na całej długości jego implantacji, zapewniając jednocześnie optymalną powierzchnię wycięć stentu dla procesu reendotelializacji miejsca poszerzonego naczynia. Ponadto, płytkowate elementy stentu zwiększają powierzchnię działania wewnętrznych powłok funkcyjnych powierzchni stentu oraz stanowią dodatkową barierę oddzielającą zewnętrzne pokrycie stentu od powierzchni wewnętrznej ściany naczynia krwionośnego.

Nowy stent wewnątrznacyniowy, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku z jednej strony umożliwia hamowanie proliferacji i migracji komórek budujących ścianę naczynia, a z drugiej przyspiesza reendotelializację miejsca jego implantacji oraz endotelializację jego powierzchni od strony krwiobiegu. Wypukła struktura powłoki zewnętrznej nowego stentu wbijając się w ścianę naczynia krwionośnego podczas jego implantacji zapewnia jej pożądaną penetrację w celu stopniowego uwalniania leków hamujących proliferację komórkową, a odpowiednie ułożenie powłoki oddziela działanie związków hamujących proliferację komórkową bez ograniczania procesów reendotelializacji miejsca implantacji stentu. z kolei wewnętrzna powłoka stentu według wynalazku oddziałuje z późnymi endotelialnymi komórkami progenitorowymi oraz z komórkami śródbłona naczyń, przyspieszając reendotelializację miejsca implantacji stentu oraz endotelializację jego powierzchni, a tym samym gojenie się miejsca interwencji. Natomiast, zastosowanie płytkowatych elementów samej konstrukcji nowego stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku zwiększa powierzchnię oddziaływania powyżej wskazanych komórek z wewnętrznym pokryciem stentu, znacznie poprawiając efektywność jego działania.

Zasadniczą zaletą powłoki zewnętrznej stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku jest jej ukierunkowane działanie na komórki ściany naczynia krwionośnego. Wypukła struktura powłoki zewnętrznej wbija się w powyższą ścianę

podczas implantacji stentu i zapewnia jej pożądaną penetrację w celu stopniowego uwalniania leków hamujących proliferację komórkową. Ponadto, centralne ułożenie powłoki i niecałkowite pokrycie zewnętrznej powierzchni konstrukcji stentu oddziela działanie związków hamujących proliferację komórkową, co nie ogranicza procesów reendotelializacji miejsca implantacji stentu. Natomiast uformowanie zewnętrznego pokrycia stentu umiejscowionego na zewnętrznej powierzchni owalnej płytki segmentu podłużnego w kształt symbolu „+” lub litery „X” oraz w kształt litery „Y” na zewnętrznej powierzchni płytkowatego zakończenia elementów łączących podłużne linie krańcowych segmentów stentu znacznie ogranicza stopień uwalniania leków i zapewnia jego miejscowe działanie oraz właściwą separację od komórek śródbłonna.

Zasadniczą zaletą nowego wewnętrznego pokrycia stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku jest oddziaływanie z późnymi endotelialnymi komórkami progenitorowymi oraz działanie na komórki śródbłonna naczyń. Warstwa wewnętrznego pokrycia stentu zlokalizowana bezpośrednio na powierzchni wewnętrznej stentu wyłapuje późne śródbłonkowe komórki progenitorowe z krwiobiegu oraz ukierunkowuje komórki śródbłonna do endotelializacji wewnętrznej powierzchni konstrukcji stentu. z kolei zewnętrzna warstwa wewnętrznego pokrycia stentu umożliwia aktywację bądź indukcję ekspresji tropomiozyny-1 w ustabilizowanych pozycyjnie na warstwie wewnętrznej pokrycia komórkach śródbłonna, co znacznie przyspiesza tempo ich migracji, z jednoczesnym zachowaniem sprawnego mechanizmu formowania się wiązań typu komórka-komórka. Ponadto, komórki śródbłonna z ustabilizowanym cytoszkieletem aktywnym poprzez ekspresję tropomiozyny-1 nie tracą zdolności formowania połączeń międzykomórkowych w obecności czynników prozapalnych. Stąd, dwuwarstwowe pokrycie wewnętrznej konstrukcji stentu znacznie przyspiesza endotelializację konstrukcji stentu oraz reendotelializację miejsca jego implantacji, co redukuje możliwość powstania restenozy poprzez istotne ograniczenie hiperplazji neointimy. Natomiast, zastosowanie płytkowatych elementów konstrukcji stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych według wynalazku zwiększa powierzchnię oddziaływania powyżej wskazanych komórek z wewnętrznym pokryciem stentu, poprawiając efektywność jego działania.

Wynalazek został bliżej objaśniony w przykładach wykonania uwidocznionych na rysunkach, gdzie fig. 1 przedstawia ogólny widok konstrukcji stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych wraz z jego zewnętrznym i wewnętrznym pokryciem, fig.-2 przedstawia szkielet konstrukcji stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych, fig. 3 przedstawia szkielet konstrukcji stentu wewnątrznacyniowego,

zwłaszcza naczyń wieńcowych w rozwinięciu, fig. 4 przedstawia szkielet konstrukcji stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych z pierścieniami utworzonymi z płytkowatych elementów, fig. 5 przedstawia krańcowy fragment powleczonego zewnętrze i wewnątrz stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych obejmujący płytkowate zakończenia elementów łączących podłużne linie krańcowych segmentów głównych stentu w kształcie szpadla sercowego oraz segmenty łączące z owalnymi płytkami, fig. 6 przedstawia krańcowy fragment powleczonego zewnętrze i wewnątrz stentu wewnątrznacyniowego z uwidocznioną powierzchnią wewnętrzną, fig. 7 przedstawia środkowy fragment powleczonego zewnętrze i wewnątrz stentu wewnątrznacyniowego, zwłaszcza naczyń wieńcowych obejmujący lustrzane segmenty główne oraz segmenty łączące z owalnymi płytkami, a fig. 8 przedstawia środkowy fragment powleczonego zewnętrze i wewnątrz stentu wewnątrznacyniowego z uwidocznioną powierzchnią wewnętrzną.

Przykład 1.

Szkielet stentu wewnątrznacyniowego, ma postać rurki z wykonanymi wycięciami na bocznej powierzchni w ciągłym materiale z rurki ze stali austenitycznej AISI 316L. Wycięcia te tworzą szkielet konstrukcji stentu (1) składający się z naprzemiennie ułożonych segmentów głównych i łączących w taki sposób, że linie podłużne (2) segmentu głównego (3) usytuowane są wzdłuż osi podłużnej stentu (4) i połączone są łącznikami w kształcie litery „U” (5) tworząc dookoła osi podłużnej stentu (4) geometryczny wzór przypominający meander o łagodnych krawędziach, natomiast dwie linie krzywe (6) segmentu łączącego (7) są w kształcie sierpa (6) i łączą owalną płytkę (8) segmentu łączącego (7) z łącznikami (5) linii podłużnych (2) segmentu głównego (3). Zaletą segmentowanej konstrukcji stentu jest jego duża wytrzymałość na siły zewnętrzne z jednoczesnym zachowaniem odpowiedniej giętkości. Jednocześnie kolejny segment główny (9) stentu jest zwierciadlanym odbiciem poprzedniego (10), zaś linie krzywe (6) segmentu łączącego (7) w kształcie sierpa (6) są wzajemnym zwierciadlanym odbiciem względem owalnej płytki (8) segmentu łączącego (7). Segmenty łączące (7) są ułożone równolegle do siebie w osi poprzecznej stentu (11) i przyłączone są naprzemiennie do kolejnego i co drugiego łącznika (5) linii podłużnych (2) następnego segmentu głównego (3) tworząc wzór alfa helisy. -Końcowymi segmentami stentu są segmenty główne krańcowe (12), których co drugi zewnętrzny element łączący (5) podłużne linie (2) zakończony jest łagodnymi przejściami (13) z płytką w kształcie szpadla sercowego (14).

Przykład 2.

Stent wewnątrznacyniowy, zwłaszcza naczyń wieńcowych wykonany jak w przykładzie pierwszym z tą rocznicą, że jego zewnętrzna powierzchnia (16) pokryta jest ewerolimusem – lekiem o działaniu hamującym proliferację komórkową. Zewnętrzne pokrycie stentu (15) naniesione jest na centralną część zewnętrznej płaszczyzny (16) stentu obejmując linie podłużne (2) segmentu głównego (3) i ich łączniki (5) i zajmuje 30% powierzchni zewnętrznej (16) elementu konstrukcji stentu. Zewnętrzne pokrycie stentu (15), zawierające ewerolimus, obejmuje również centralną część płytkowatych elementów konstrukcji stentu. w przypadku owalnej płytki (8) segmentu łączącego (7), zewnętrzne pokrycie stentu (15) naniesione jest centralnie w kształcie litery „X” (17), natomiast zewnętrzna powierzchnia (16) płytkowatego zakończenia elementów łączących (5) podłużne linie (2) krańcowych segmentów głównych stentu (12) w kształcie szpadla sercowego (14) pokryta jest powłoką uformowaną w kształt litery „Y” (18), w taki sposób, że jej podstawa łączy się z zewnętrznym pokryciem (15) krańcowych segmentów głównych (12) stentu. Wypukła struktura powłoki zewnętrznej (15), zawierającej ewerolimus, wbija się w ścianę naczynia podczas implantacji stentu i zapewnia jej pożądaną penetrację w celu stopniowego uwalniania leku. Natomiast niecałkowite i centralnie ułożone pokrycie (15) zewnętrznej powierzchni (16) stentu zapewnia bardziej ukierunkowane działanie leku na komórki tworzące ścianę naczynia krwionośnego, co ogranicza jego negatywny wpływ na procesy reendotelializacji miejsca implantacji stentu.

Przykład 3.

Stent wewnątrznacyniowy, zwłaszcza naczyń wieńcowych wykonany jak w przykładzie pierwszym z tą rocznicą, że wewnętrzna powierzchnia (19) jego konstrukcji pokryta jest dwuwarstwą przyspieszającą endotelialiację konstrukcji stentu oraz reendotelializację miejsca jego implantacji, co redukuje możliwość powstania restenozy poprzez istotne ograniczenie hiperplazji neointymy. Warstwę zlokalizowaną bezpośrednio na wewnętrznej powierzchni stentu stanowią zimmobilizowane kowalencyjnie przeciwciała monoklonalne przeciwko CD144 i obejmuje ona całą wewnętrzną powierzchnię (19) konstrukcji stentu. Warstwa ta ma na celu oddziaływanie z krążącymi we krwi późnymi endotelialnymi komórkami progenitorowymi, ukierunkowanie komórek śródbłonna zlokalizowanych pomiędzy elementami konstrukcyjnymi stentu do endotelializacji wewnętrznej powierzchni stentu oraz stabilizację pozycyjną komórek migrujących na powierzchnię wewnętrzną (19) stentu. Powyższa warstwa pokryta jest częściowo niekowalencyjnymi kompleksami elektrostatycznymi peptydów penetrujących komórkę z plazmidowym DNA systemu CRISPR/dCas9 aktywowującego ekspresję tropomiozyny-1 (20). Pokrycie to umiejscowione jest

w centralnej części elementów konstrukcyjnych stentu, obejmując 70% ich powierzchni. Powłoka ta ulokowana jest wzdłuż wewnętrznej płaszczyzny (19) stentu i obejmuje linie podłużne (2) segmentu głównego (3) i ich łączniki (5). Obejmuje również centralną część wewnętrznej powierzchni (19) owalnej płytki (8) segmentu łączącego (7) i uformowana jest w owalny kształt (21). Pokrycie naniesione jest także na centralną część wewnętrznej powierzchni (19) płytkowatego zakończenia elementów łączących (5) podłużne linie (2) krańcowych segmentów głównych stentu (12) w kształcie szpadla sercowego (14), gdzie uformowane jest w kształt szpadla sercowego (22). Zadaniem zlokalizowanej od strony krwiobiegu warstwy wewnętrznego pokrycia (20) stentu jest aktywacja ekspresji tropomiozyny-1 w ustabilizowanych pozycyjnie na warstwie wewnętrznej pokrycia komórkach śródbłonna. Indukcja ekspresji tropomiozyny-1 poprzez oddziaływanie na cytoskielet aktynowy komórek śródbłonna znacznie przyspieszy tempo ich migracji przy zachowaniu sprawnie działającego mechanizmu formowania się wiązań typu komórka-komórka. Dodatkowo, pokrycie płytkowatych elementów konstrukcji stentu zwiększa powierzchnię oddziaływania komórek z wewnętrznym pokryciem stentu, poprawiając efektywność działania wewnętrznej powłoki stentu.

Przykład 4.

Stent wewnątrznacyniowy, zwłaszcza naczyń wieńcowych wykonany jak w przykładzie pierwszym albo drugim lub trzecim, albo czwartym, przy czym konstrukcja stentu wykonana jest wycięciami z rurki ze stopu niklu z tytanem. Wówczas owalne płytki (8) segmentu łączącego (7) stentu lub płytkowate zakończenia elementów łączących (5) podłużne linie (2) krańcowych segmentów (12) stentu w kształcie szpadla sercowego (14) są wykonanymi nacięciami w ciągłym materiale owalnymi pierścieniami (23) lub pierścieniami w kształcie szpadla sercowego (24), w których umieszczone są platynowe znaczniki o ograniczonej przezierności dla promieni RTG, co poprawia jakość procedury implantacji stentu i umożliwia bezpośredni monitoring jego ułożenia względem ściany naczyń oraz odpowiedniego wpasowania w miejsce zwężenia naczyń.

Przykład 5.

Stent wewnątrznacyniowy, zwłaszcza naczyń wieńcowych wykonany jak w przykładzie pierwszym albo czwartym przy czym jego zewnętrzna powierzchnia (16) konstrukcji pokryta jest ewerolimusem jak w przykładzie drugim, natomiast wewnętrzna

powierzchnia (19) konstrukcji stentu jak w przykładzie trzecim pokryta jest dwuwarstwowo biodegradowalnym i biokompatybilnym polimerem zawierającym przeciwciała monoklonalne przeciwko CD144 oraz niekowalencyjne kompleksy elektrostatyczne peptydów penetrujących komórkę z plazmidowym DNA systemu CRISPR/dCas9 aktywującego ekspresję tropomiozyny-1. Zewnętrzna powłoka stentu w sposób bezpośredni i ukierunkowany działa na komórki tworzące ścianę naczynia krwionośnego hamując ich proliferację. Natomiast centralne ułożenie powłoki i niecałkowite pokrycie zewnętrznej powierzchni konstrukcji stentu oddziela działanie leku, co nie ogranicza procesów reendotelializacji miejsca implantacji stentu. z kolei wewnętrzne pokrycie stentu w sposób skoordynowany oddziałuje na późne endotelialne komórki progenitorowe oraz na komórki śródbłonna naczyń w celu przyspieszenia tempa endotelializacji konstrukcji stentu oraz reendotelializacji miejsca jego implantacji, co redukuje możliwość powstania restenozy poprzez istotne ograniczenie hiperplazji neointimy. Natomiast, pokrycie płytkowatych elementów konstrukcji stentu zwiększa powierzchnię oddziaływania powyżej wskazanych komórek, poprawiając efektywność jego działania.

Pełnomocnik

Rzecznik Patentowy

Grzegorz Ćwikliński