



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104027851 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 30

(21) 申请号 201410285081. 4

审查员 郭翔

(22) 申请日 2014. 06. 24

(73) 专利权人 上海大学

地址 200444 上海市宝山区上大路 99 号

(72) 发明人 刘媛媛 向科 陈海萍 马运敏

余红臣 胡庆夕

(74) 专利代理机构 上海上大专利事务所(普通合伙) 31205

代理人 陆聪明

(51) Int. Cl.

A61L 31/12(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

D04H 1/4382(2012. 01)

D04H 1/728(2012. 01)

D04H 1/76(2012. 01)

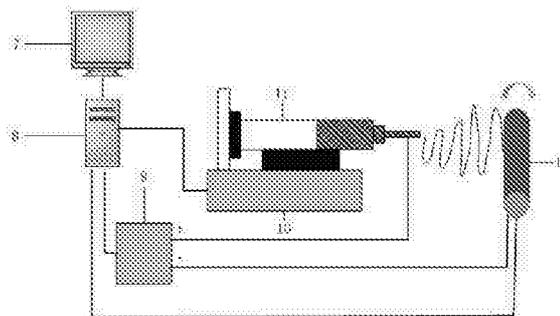
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

一种组织工程小口径血管支架的成形方法及成形系统

(57) 摘要

本发明涉及一种组织工程小口径血管支架的成形方法及成形系统,属于组织工程学与血管组织修复领域。包括:(1)将PVA溶于去离子水中;(2)将壳聚糖溶于乙酸溶液中;(3)将上述PVA溶液与壳聚糖溶液混合;(4)将PCL溶于二氯甲烷和酒精的混合溶液;(5)将步骤(3)中的混合溶液通过旋转纺丝,作为血管支架内层和外层;(6)将步骤(4)中的溶液通过旋转纺丝,作为血管支架中层。利用该成形方法及成形系统可成形具有典型3层结构的血管支架且具有良好的力学性能及生物相容性,对于后续血管支架的细胞培养并植入体内进行血管修复具有明显的优势。



1. 一种组织工程小口径血管支架的成形方法,其特征在于,包括如下步骤:

1)将聚乙烯醇,即 PVA 溶于 70-80°C 的去离子水中,在磁力搅拌器上加热至沸腾后再搅拌 10-20 分钟至完全溶解,得到 PVA 质量分数为 8% 的溶液;

2) 将壳聚糖溶于 10% 的乙酸溶液中,得到壳聚糖质量分数为 3% 的溶液;

3) 将上述 PVA 溶液与壳聚糖溶液以 2:1 的体积比混合,并充分搅拌 5-10 分钟至均匀;

4) 将聚己内酯,即 PCL 溶于二氯甲烷和酒精的混合溶液,配制出质量分数 4% 的 PCL 溶液,其中,溶剂中的二氯甲烷和酒精的体积比为 7:3;

5) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的内层,其中,旋转速度为 500-1000r/min,转轴直径为 3-6mm;

6) 将步骤 4) 中的混合溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的中间层,其中,旋转速度为 500-1000r/min,转轴直径为 3-6mm;

7) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的外层,其中,旋转速度为 500-1000r/min,转轴直径为 3-6mm;最后制备出具有典型 3 层结构的血管支架。

2. 根据权利要求 1 所述的组织工程小口径血管支架的成形方法,其特征在于,所述步骤 5) 和 7) 中静电纺丝条件为:静电纺丝喷嘴内径为 0.4mm;电压为 10-15KV;电场距离为 10-18cm;供料速率为 15-20ul/min。

3. 根据权利要求 1 所述的组织工程小口径血管支架的成形方法,其特征在于,所述步骤 6) 中静电纺丝条件为:静电纺丝喷嘴内径为 0.6mm;电压为 12-15KV;电场距离为 12-16cm;供料速率为 20-28ul/min。

4. 一种组织工程小口径血管支架的成形系统,应用于权利要求 1 所述的组织工程小口径血管支架的成形方法,其特征在于,包括计算机控制系统(7),所述计算机控制系统(7)通过以太网与一个控制器(8)相连,所述控制器(8)分别与一个高压电源(9)、一个微量泵(10)、一个旋转接收装置(12)相连,以分别控制高压电源(9)的电场大小,微量泵(10)供料速度的大小、旋转接收装置(12)的转速大小,所述微量泵(10)与注射器(11)连接。

5. 根据权利要求 4 所述的组织工程小口径血管支架的成形系统,其特征在于,所述控制器(8)为 PLC 或者单片机。

一种组织工程小口径血管支架的成形方法及成形系统

技术领域

[0001] 本发明涉及一种组织工程小口径血管支架的成形方法及成形系统,属于组织工程学与血管组织修复领域。

背景技术

[0002] 心脑血管类疾病严重危害人类健康,尤其是动脉硬化引起的冠心病,已成为人类死亡的主要原因之一。据世界卫生组织的世界卫生报告显示,由心脑血管疾病导致的死亡人数约占总死亡人数的三分之一。在我国,心脑血管病的发病率和死亡率同样居各种疾病之首。人们对血管缺损修复和替换的需求日益迫切,人们渴望得到一种能取代自体同源的血管移植,减少患者的痛苦,真正解决血管来源不足的问题。

[0003] 我国国家基金委和中国机械工程协会分别组织著名专家出版的《中国机械工程技术线路图》和《机械工程学科发展战略报告》中都明确了生物制造技术为重点研究领域,是2020年重要发展方向。特别是中国政府已经提出到2015年人人享有康复服务的目标,并对科研人员提出了研究人体结构组织体外构建与规模化生产技术,以及人体多细胞复杂结构组织构建与缺损修复技术和生物制造技术。由此可见,随着人们生活水平的不断提高,解决中国人民健康问题已刻不容缓,人们对组织、器官的缺损修复和替换的需求日益迫切,不仅给BM技术的研究和广泛应用带来前所未有的机遇,也必将加速使众多由于疾病、事故等导致的组织、器官的缺损的完全治愈成为可能,将给越来越多的患者带来健康和幸福。

[0004] 在此背景下,如何修复血管狭窄和缺损,解决血管来源的不足,从根本上解决血管修复和功能重建等问题,已成为生命科学、制造科学领域的国际性前沿课题。近年来,组织工程化血管支架的制造方法已成为国内外学术界修复血管研究的热点之一。

[0005] 目前,以生物可降解支架为模板的传统组织工程支架方法已经在人工再生血管方面有一定应用。但如何构建一个具有典型3层完整结构的组织工程小口径血管支架(以下简称血管支架)还需要不断地探索。静电纺丝作为目前制备血管支架的主流技术手段,它能够很好地模拟细胞外基质微环境,在构建血管支架方面具有独特优势,但由于单一材料其制备的支架在力学性能与生物相容性方面难以兼顾,植入体内降解性也难以控制。一种共混的材料即使可以兼顾到力学性能与生物相容性,但无法成形具有典型3层结构的血管支架。

[0006] 因此,构建满足力学性能要求、具有良好的生物相容性且具有特定三维空间构型的血管支架,对血管组织的修复意义重大。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于针对现有血管支架在制备技术方面的不足,提出一种基于静电纺丝制造技术,制备出具有典型3层完整结构血管支架的制备方法。

[0008] 为达到上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0009] 一种组织工程小口径血管支架的成形方法,包括如下步骤:

[0010] 1) 将聚乙烯醇(Polyvinyl Alcohol, PVA)溶于 70-80℃的去离子水中,在磁力搅拌器上加热至沸腾后再搅拌 10-20 分钟至完全溶解,得到 PVA 质量分数为 8% 的溶液;

[0011] 2) 将壳聚糖溶于 10% 的乙酸溶液中,得到壳聚糖质量分数为 3% 的溶液;

[0012] 3) 将上述 PVA 溶液与壳聚糖溶液以 2:1 的体积比混合,并充分搅拌 5-10 分钟至均匀;

[0013] 4) 将聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)溶于二氯甲烷和酒精的混合溶液,配制出质量分数 4% 的 PCL 溶液,其中,溶剂中的二氯甲烷和酒精的体积比为 7:3;

[0014] 5) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的内层,其中,旋转速度为 500-1000r/min,转轴直径为 3-6mm;

[0015] 6) 将步骤 4) 中的混合溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的中间层,其中,旋转速度为 500-1000r/min,转轴直径为 3-6mm;

[0016] 7) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的外层,其中,旋转速度为 500-1000r/min,转轴直径为 3-6mm;最后制备出具有典型 3 层结构的血管支架。

[0017] 进一步地,所述步骤 5) 和 7) 中静电纺丝条件为:静电纺丝喷嘴内径为 0.4mm;电压为 10-15KV;电场距离为 10-18cm;供料速率为 15-20ul/min。

[0018] 进一步地,所述步骤 6) 中静电纺丝条件为:静电纺丝喷嘴内径为 0.6mm;电压为 12-15KV;电场距离为 12-16cm;供料速率为 20-28ul/min。

[0019] 一种组织工程小口径血管支架的成形系统,应用于上述的组织工程小口径血管支架的成形方法,包括计算机控制系统,所述计算机控制系统通过以太网与一个控制器相连,所述控制器分别与一个高压电源、一个微量泵、一个旋转接收装置相连,以分别控制高压电源的电场大小,微量泵供料速度的大小、旋转接收装置的转速大小,所述微量泵与注射器连接。

[0020] 进一步地,所述控制器为 PLC 或者单片机。

[0021] 本发明与现有技术相比较具有以下突出实质性特点和显著技术进步:

[0022] 1) 本发明的制备血管支架,具有典型的 3 层结构,将力学性能较好的 PCL 作为血管支架的中层,将生物相容性好的壳聚糖及 PVA 作为血管支架的内层和外层,所制备出的血管支架既满足力学性能的要求,又具有良好的生物相容性,可以很好的促进细胞的粘附、增殖及分化;

[0023] 2) 通过改变血管支架各层的厚度和工艺参数,可以制备具有一定材料梯度与结构梯度的血管支架,以满足不同的细胞;

[0024] 3) 本发明提出的血管支架制备方法具有制备工艺简单、设备成本低廉,具有十分可观的经济和社会效益。

附图说明

[0025] 图 1 为组织工程小口径血管支架的成形过程示意图。

[0026] 其中:1. 壳聚糖和 PVA 溶液,2. 血管支架内层,3. PCL 溶液,4. 血管支架中层,5. 壳聚糖和 PVA 溶液,6. 血管支架外层。

[0027] 图 2 为组织工程小口径血管支架的成形系统示意图。

具体实施方式

[0028] 本发明结合附图,具体实施方式详述如下:

[0029] 如图 2 所示,一种组织工程小口径血管支架的成形系统,包括计算机控制系统 7,所述计算机控制系统 7 通过以太网与一个控制器 8 相连,所述控制器 8 分别与一个高压电源 9、一个微量泵 10、一个旋转接收装置 12 相连,以分别控制高压电源 9 的电场大小,微量泵 10 供料速度的大小、旋转接收装置 12 的转速大小,所述微量泵 10 与注射器 11 连接。所述控制器 8 为 PLC 或者单片机。

[0030] 实施例 1:

[0031] 参见图 1,本组织工程小口径血管支架的成形方法,包括如下步骤:

[0032] 1) 将 PVA 溶于 70℃ 的去离子水中,在磁力搅拌器上加热至沸腾后再搅拌 20 分钟至完全溶解,得到 PVA 质量分数为 8% 的溶液;

[0033] 2) 将壳聚糖溶于 10% 的乙酸溶液中,得到壳聚糖质量分数为 3% 的溶液;

[0034] 3) 将上述 PVA 溶液与壳聚糖溶液以 2:1 的体积比混合,并充分搅拌 10 分钟至均匀;

[0035] 4) 将 PCL 溶于二氯甲烷和酒精的混合溶液,配制出质量分数 4% 的 PCL 溶液,其中,溶剂中的二氯甲烷和酒精的体积比为 7:3;

[0036] 5) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的内层,其中,旋转速度为 500r/min,转轴直径为 3mm;

[0037] 6) 将步骤 4) 中的混合溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的中间层,其中,旋转速度为 500r/min,转轴直径为 3mm;

[0038] 7) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的外层,其中,旋转速度为 500r/min,转轴直径为 3mm;最后制备出具有典型 3 层结构的血管支架。

[0039] 所述步骤 5) 和 7) 中静电纺丝条件为:静电纺丝喷嘴内径为 0.4mm;电压为 10KV;电场距离为 10cm;供料速率为 15ul/min。

[0040] 所述步骤 6) 中静电纺丝条件为:静电纺丝喷嘴内径为 0.6mm;电压为 12KV;电场距离为 12cm;供料速率为 20ul/min。

[0041] 实施例 2:

[0042] 参见图 1,本组织工程小口径血管支架的成形方法,包括如下步骤:

[0043] 1) 将 PVA 溶于 75℃ 的去离子水中,在磁力搅拌器上加热至沸腾后再搅拌 15 分钟至完全溶解,得到 PVA 质量分数为 8% 的溶液;

[0044] 2) 将壳聚糖溶于 10% 的乙酸溶液中,得到壳聚糖质量分数为 3% 的溶液;

[0045] 3) 将上述 PVA 溶液与壳聚糖溶液以 2:1 的体积比混合,并充分搅拌 8 分钟至均匀;

[0046] 4) 将 PCL 溶于二氯甲烷和酒精的混合溶液,配制出质量分数 4% 的 PCL 溶液,其中,溶剂中的二氯甲烷和酒精的体积比为 7:3;

[0047] 5) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的内层,其中,旋转速度为 800r/min,转轴直径为 5mm;

[0048] 6) 将步骤 4) 中的混合溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架

的中间层,其中,旋转速度为 800r/min,转轴直径为 5mm ;

[0049] 7) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的外层,其中,旋转速度为 800r/min,转轴直径为 5mm ;最后制备出具有典型 3 层结构的血管支架。

[0050] 所述步骤 5) 和 7) 中静电纺丝条件为 :静电纺丝喷嘴内径为 0.4mm ;电压为 12KV ;电场距离为 15cm ;供料速率为 18ul/min。

[0051] 所述步骤 6) 中静电纺丝条件为 :静电纺丝喷嘴内径为 0.6mm ;电压为 13KV ;电场距离为 14cm ;供料速率为 24ul/min。

[0052] 实施例 3:

[0053] 参见图 1,本组织工程小口径血管支架的成形方法,包括如下步骤 :

[0054] 1) 将 PVA 溶于 80℃ 的去离子水中,在磁力搅拌器上加热至沸腾后再搅拌 10 分钟至完全溶解,得到 PVA 质量分数为 8% 的溶液 ;

[0055] 2) 将壳聚糖溶于 10% 的乙酸溶液中,得到壳聚糖质量分数为 3% 的溶液 ;

[0056] 3) 将上述 PVA 溶液与壳聚糖溶液以 2:1 的体积比混合,并充分搅拌 5 分钟至均匀 ;

[0057] 4) 将 PCL 溶于二氯甲烷和酒精的混合溶液,配制出质量分数 4% 的 PCL 溶液,其中,溶剂中的二氯甲烷和酒精的体积比为 7:3 ;

[0058] 5) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的内层,其中,旋转速度为 1000r/min,转轴直径为 6mm ;

[0059] 6) 将步骤 4) 中的混合溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的中间层,其中,旋转速度为 1000r/min,转轴直径为 6mm ;

[0060] 7) 将步骤 3) 中的溶液取 5ml 通过旋转接收装置进行静电纺丝,作为血管支架的外层,其中,旋转速度为 1000r/min,转轴直径为 6mm ;最后制备出具有典型 3 层结构的血管支架。

[0061] 所述步骤 5) 和 7) 中静电纺丝条件为 :静电纺丝喷嘴内径为 0.4mm ;电压为 15KV ;电场距离为 18cm ;供料速率为 20ul/min。

[0062] 所述步骤 6) 中静电纺丝条件为 :静电纺丝喷嘴内径为 0.6mm ;电压为 15KV ;电场距离为 16cm ;供料速率为 28ul/min。

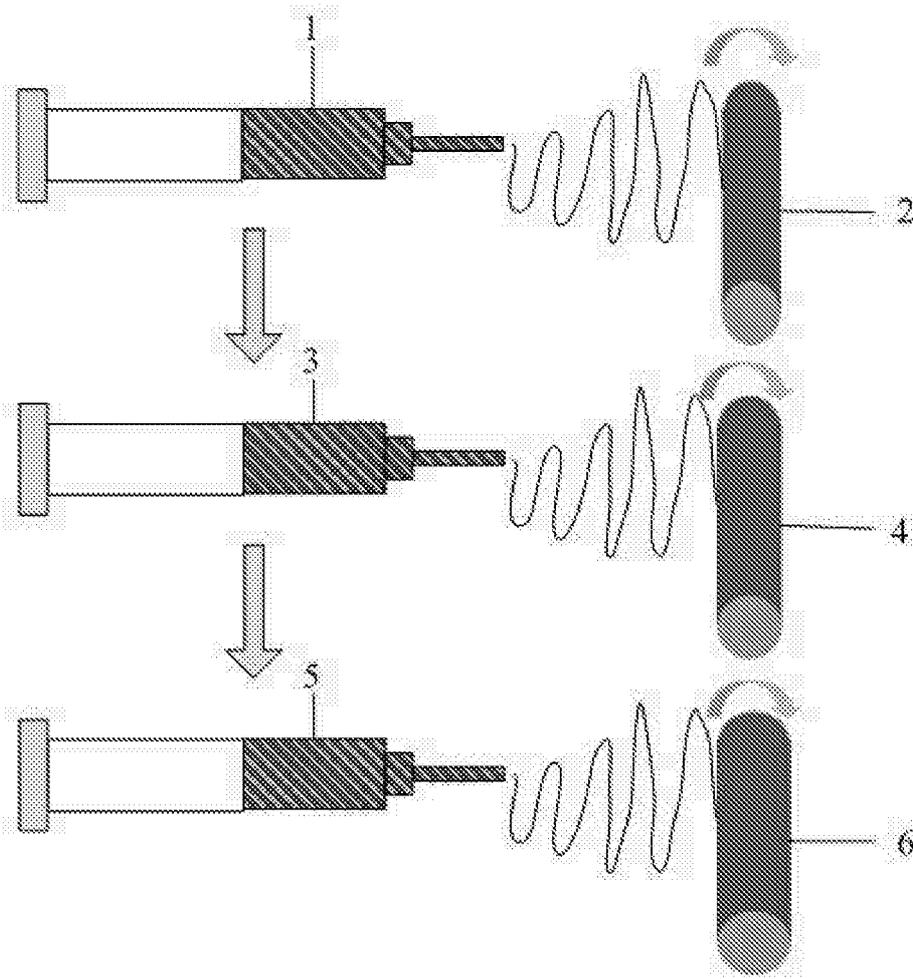


图 1

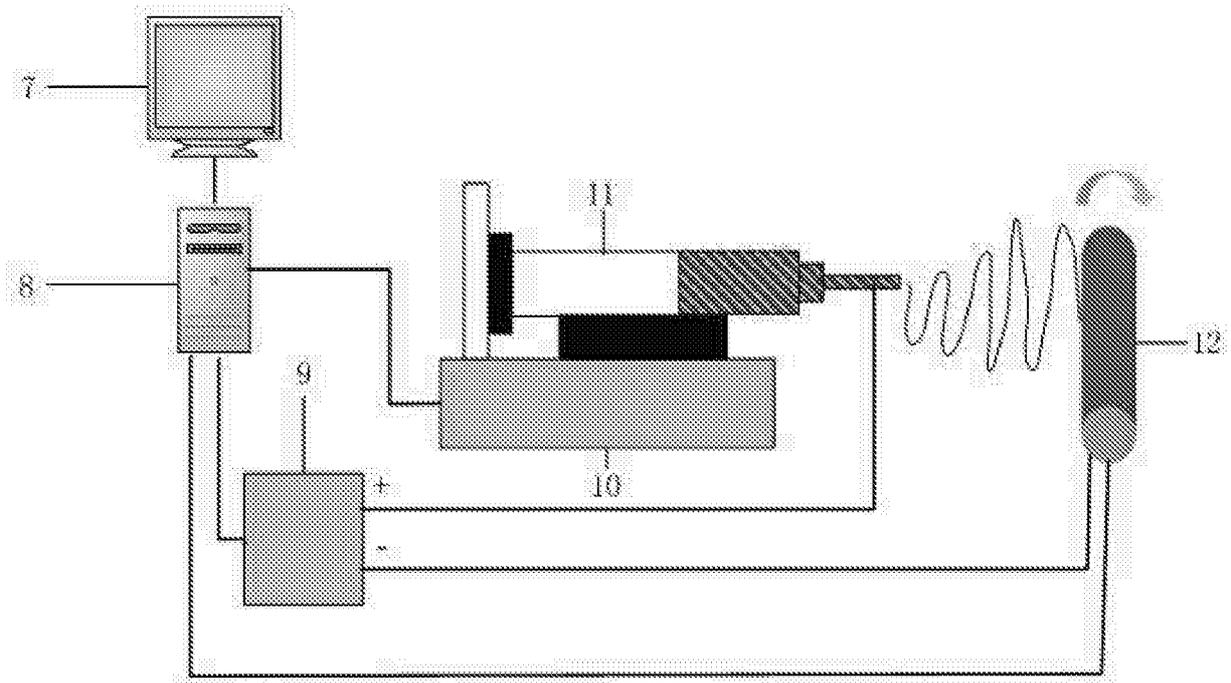


图 2