



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103607977 B

(45)授权公告日 2017.05.03

(21)申请号 201280023236.6

(72)发明人 刘青 李中华

(22)申请日 2012.06.06

(74)专利代理机构 北京驰纳智财知识产权代理
事务所(普通合伙) 11367

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103607977 A

代理人 赵德兰 王志刚

(43)申请公布日 2014.02.26

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

A61F 2/90(2013.01)

61/494,018 2011.06.07 US

A61F 2/86(2013.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.11.20

A61L 31/04(2006.01)

B29C 47/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/041183 2012.06.06

(56)对比文件

US 2010/0330144 A1,2010.12.30,权利要
求1-17,说明书第31-39段,说明书附图2.

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/170591 EN 2012.12.13

CN 101170965 A,2008.04.30,全文.

US 2010/0256728 A1,2010.10.07,全文.

(73)专利权人 刘青
地址 美国新泽西州
专利权人 李中华

审查员 贾慧丹

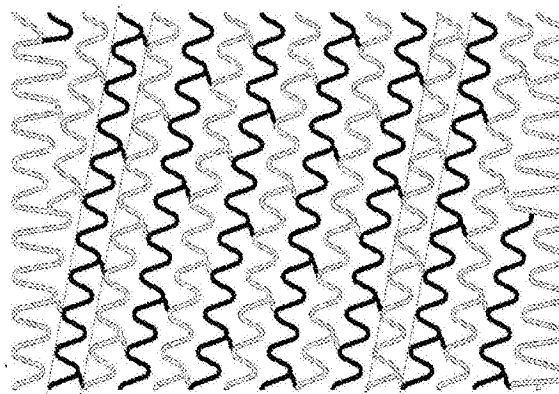
权利要求书2页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

非激光切割加工方法制备混合型高分子支
架

(57)摘要

本发明公开了一种应用于心血管、外周血
管、食道、肠道、胆总管、尿道和腹部动脉瘤的混
合型高分子支架,和该支架的加工方法以及加工
设备。



聚合物2

聚合物1

1. 一种混合型高分子支架,其支架结构中含有至少两种高分子组分结构,所述支架主体结构的一个圆周和/或轴向上包括至少两种螺旋结构,不同的螺旋结构由弹性模量不同或降解速率不同的聚合物构成,所述螺旋结构之间相互分开并形成孔洞结构,且构成所述螺旋结构的支柱或纤维直径为50微米到2毫米。

2. 如权利要求1所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述支架中至少一种高分子材料包括至少一种治疗剂。

3. 如权利要求1所述的混合型高分子支架,其特征在于:支柱或纤维包含有无机/高分子复合材料。

4. 如权利要求1所述的混合型高分子支架,其特征在于:支柱表面具有涂层。

5. 如权利要求4所述的混合型高分子支架,其特征在于:支柱上的涂层由生物可降解高分子材料和至少一种治疗剂组成。

6. 如权利要求4所述的混合型高分子支架,其特征在于:支柱上的涂层由非生物可降解高分子材料和至少一种治疗剂组成。

7. 如权利要求1所述的混合型高分子支架,其特征在于:具有粘着在所述支架外表面或内表面或内外表面的织物。

8. 如权利要求7所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述织物为纺织布或者无纺布。

9. 如权利要求7所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述织物是提前生产好的或直接加工到支架的外表面;直接加工方法包括:电纺织加工方法。

10. 如权利要求1所述的混合型高分子支架,其特征在于:纤维或支柱具有恒定的直径或者不同的直径。

11. 如权利要求10所述的混合型高分子支架,其特征在于:纤维的直径为100微米到500微米。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的混合型高分子支架,其特征在于:其加工设备包含有:

(i) 一个连接到基座的XYZ三轴系统;

(ii) 连接到XYZ系统的多个分配器;

(iii) 连接到分配器的喷嘴;和

(iv) 一个连接到喷嘴下底座的第四轴系统,其包含一个旋转杆,旋转杆或喷嘴各自或者一同沿着纵轴转动。

13. 如权利要求12所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述分配器为高分子挤出机。

14. 如权利要求12所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述分配器为注射器。

15. 如权利要求12所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述分配器为泵。

16. 如权利要求12所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述分配器为高分子挤出机、注射器和泵的组合。

17. 如权利要求12所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述设备进一步包含温度控制器。

18. 如权利要求1-11或13-17中任一项所述的混合型高分子支架,其特征在于:所述聚

合物包括非生物可降解高分子材料、生物可降解高分子材料或两者的混合物：其中，所述非生物可降解高分子材料包括：聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚酰胺、聚亚安酯或它们的混合物；所述生物可降解高分子材料包括：聚乳酸、聚羟基乙酸、聚己内酯、聚酸酐、聚β-羟基丁酸酯、聚对二氧环己酮、聚DTH亚氨基碳酸、聚丙烯、富马酸或它们的共聚物或混合物。

19. 一种制备如权利要求1-18中任一项所述的混合型高分子支架的方法，其包括：

- (i) 将每种材料分别加入到加工混合型高分子支架的设备的分配器中；和
- (ii) 所述材料按照设定的模型经过喷嘴分配到旋转杆上。

20. 如权利要求19所述的方法，其特征在于：进一步包括干燥高分子材料以及将干燥后的高分子材料从旋转杆上取下的步骤。

非激光切割加工方法制备混合型高分子支架

[0001] 请参见相关专利申请:临时专利申请61494018

[0002] 序列号:无

[0003] 本专利申请主张临时申请案:61494018的全部权利,该案的公开内容以援引方式并入此文。

技术领域

[0004] 本发明涉及用高分子支架支撑人体血管或其他人体内腔。这种高分子支架的主体分子结构中含有至少两种的高分子结构组分。本发明专利还提供了这种高分子支架的相关制作方法和所需仪器。

背景技术

[0005] 临床医学研究发现,用支架支撑血管或其他人体内腔能有效地治疗血管狭窄和腔内阻梗。例如,用支架治疗冠脉和外周动脉阻塞已在临床广泛应用。支架技术在保持人体内腔流道通畅方面很有成效,正因如此,这种技术已经应用于前列腺、尿道、食道、胆道和肠道等器官。

[0006] 目前,市场上主要使用和/或研究的支架有两种类型:金属支架和生物可吸收高分子支架。现阶段,临床大部分使用的是金属支架,但是金属支架存在一些缺陷,因为通常情况下金属材料的强度和硬度高于周围的内腔组织,所以金属支架很容易引发解剖或生理排异现象,进而对周围内腔组织造成刺激反应。支架的金属支柱一旦在植入后断裂,很可能刺穿人体内腔导致很多严重的并发症。金属支架的存在会对组织造成永久性刺激,从而使组织过度生长,最终导致内腔体积变小。而且,金属支架会阻碍管内腔的膨胀,从而阻碍后期内腔的重建膨胀。此外,金属支架会损害血管几何结构,还经常阻塞支路血管。

[0007] 相反地,高分子材料制作的支架通常比金属支架刚性小。因此上述关于金属支架的大部分问题能得以解决。高分子支架中,有一种是生物可吸收支架,这种支架一旦被吸收后,毫无残留,同时,使得血管恢复活性,具有血管重塑的潜能。由于这种支架被完全吸收,后期不会发生支架引起的血栓,并且也不需要进行长期的抗血小板治疗。

[0008] 高分子支架也很适合于复杂的解剖结构部位。目前使用的金属支架影响血管的结构和形貌,并且很容易被压碎、断裂,例如在隐股骨和胫骨动脉区域。生物可吸收支架可用于作为药物或者基因的输送载体,也可以用于治疗易损斑块。

[0009] 柔韧性是支架的一个重要特性。支架在收缩压握状态下要保持很好的柔韧性以便于支架输送,例如在动脉中安放支架。许多情况下,支架在展开后仍需要保持良好的柔韧性,尤其是当支架受到大幅度弯曲挤压,径向压缩或沿支架长度方向某一点的持续性重复位移,例如在股浅动脉植入支架时。这时会引起支架变形和疲劳,从而引起支架的破坏。

[0010] 通常情况下,支架的主体是由一种单一的材料制成,例如不锈钢、镍钛合金、钴铬合金或左旋聚乳酸。常用的加工方法有激光切割、编制和热成型工艺。材料选定后,只能通过改变支架的结构设计来改变支架的机械性能。

[0011] 支架设计中的一个主要目标是确保支架有足够的径向强度,以便支架在输送到指定治疗区域展开后有足够的支撑力来支撑内腔。然而,高径向强度的支架其纵向刚度通常也都很大,或者说其柔韧性要比其植入区域的血管柔韧性低。当一个支架的纵向刚度高于其植入周围的血管的刚度时,支架的末端很容易对血管造成创伤,这是因为血管中放置支架区域和非支架区域的柔度不匹配而导致应力集中所引起的。此外,如果一个支架的纵向刚度过高,在植入到某些受到大幅度弯曲挤压、径向压缩或沿纵向长度方向某一点的反复位移的部位,例如在股浅动脉植入支架。这种情况会导致支架严重的变形和疲劳,最终导致支架失败。

[0012] 如果支架是用单一组分的原材料制备而成,那么支架的机械性能和生物学性能很大程度上取决于支架的结构设计。可以预见的是,如果在支架的结构中加入另外一种由不同不同的材料组成的结构,那么它的机械性能和生物学性能可以得到进一步改进。

[0013] 激光切割方法制备支架是将支架直接从单一组分的管状材料中切割下来。因此,激光切割操作时不能将另外一种不同结构的高分子材料加入其中,因此只能在整体支架结构上附着另外一种材料。美国专利申请No. 2009 0,234,433“螺旋混合型支架”中公开了旨在提高纵向柔韧性的单螺旋和多螺旋结构。在这篇专利申请中,发明人在支架结构的外表面附着了一种高分子组分,例如高分子纤维层。支架的主体结构为血管和这个附着在支架的外表面的纤维层提供支撑力以确保支架保持管状结构,。也就是说,附加的高分子组分并不是支架主体结构的构成部分。

[0014] 我们之前的美国专利申请(美国专利申请号:2010/0330144,刘青等人)中公开了一种高分子支架快速成型方法和系统。同激光切割支架加工方法不同的是,这种加工方法可采用热塑性高分子颗粒和粉末直接制作支架,一步成型。在此,我们进一步改进了这种制造系统,使得其能够顺序寄出两种及两种以上的高分子材料来制备出高分子支架,从而在这种支架的主体结构中可以含有两种及两种以上的高分子支架结构。

发明内容

[0015] 本发明提供了混合型高分子支架,所述高分子支架的主要结构中含有两种或两种以上的高分子组分结构。文中还提供了这种混合型支架的加工方法。

[0016] 本发明进一步提供了一个四个轴为的速成型体系第四轴,所述第四轴是在XYZ三轴定位系统加入一个由电脑控制的旋转轴。在优选实施例中,所述四轴快速成型体系还配置有两个或两个以上的物料输送系统,以便能顺序地挤出两种或两种以上高分子的热熔纤维丝或具有一定粘度的溶液纤维丝。所述挤出的纤维丝粘附在旋转棒的表面,或者沉积在之前已经挤出的粘附在旋转棒上的纤维丝上。另外,在优选实施例中,所述纤维丝的直径可以通过控制附着高分子长丝的第四轴的旋转速率,或者改变X,Y轴的运行速率而改变,这种方法类似于热熔拉丝工艺。这个体系尤其适合制作三维的管状支架,例如含有很多复杂微孔结构的支架。

[0017] 因此,在某些实施例中,本发明意在提供一种加工混合型高分子支架的设备:(1)一个连接到基座的XYZ三轴系统;(2)连接到XYZ系统的两个或两个以上的材料输送装置;(3)连接到材料输送装置上的喷嘴;和(4)一个连接到喷嘴下底座的第四轴系统,其包含一个旋转棒或旋转杆,这个系统中,旋转棒和喷嘴可以各自或者一同沿着轴方移动。

[0018] 在其它实施例中,本发明意在提供一种制备高分子支架的方法,其中包含:(1)在本发明所述的设备中,将两种或两种以上的高分子材料分别加入各自的物料输送系统;(2)首先将一种高分子材料沉积在旋转棒上;和(3)在第一种高分子材料沉积完成后再沉积另一种高分子材料。

[0019] 在进一步的实施例中,本发明旨在制作一种三维管状支架,所述多孔支撑架是由高分子支柱和/或纤维按一定3维图案构成,支架的平均孔隙大小在1到10000微米。

[0020] 在进一步的实施例中,本发明可用于制作一种叫管腔支架的特殊管状支架,它是由支柱和/或纤维按预先设计的三维结构组成。

附图说明

[0021] 图1. 双螺旋结构的高分子支架。其中一个螺旋结构由聚合物1制成,另一个螺旋由聚合物2制成。

[0022] 图2. 三螺旋结构的高分子支架。图中不同的颜色表明了每个螺旋是由不同的高分子材料制成。

具体实施方式

[0023] 一个高分子支架含有多种成分结构,每种成分结构来源于不同的高分子材料。

[0024] 本发明中涉及的高分子支架可以由非生物可降解高分子材料、生物可降解高分子材料或者两者的混合物组成。

[0025] 本发明中的非生物可降解的高分子材料包括不可降解的合成高分子材料,例如:聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚酰胺、聚亚安酯等和它们的混合物。

[0026] 本发明中的生物可降解高分子材料包括但不限于:聚乳酸(PLA)、-聚羟基乙酸(PGA)、聚己内酯(PCL)、聚酸酐、聚β-羟基丁酸酯、聚对二氧环己酮、聚DTH亚氨基碳酸、聚丙烯、富马酸等或上述材料的共聚物或混合物。

[0027] 在本发明的四轴快速成型体系制备的混合型支架中,第四轴是一个由加入到XYZ定位系统的电脑控制的旋转杆,。所述四轴快速成型体系还具有两个或两个以上的物料输送系统,其可以按次序以熔融丝或黏溶丝的形态沉积高分子材料。沉积的纤维丝附着在旋转杆的表面或者粘附在之前沉积在旋转杆的长丝之上,因此这种方法不必使用胶水或控制加热。另外,纤维的直径可以通过粘附有高分子纤维丝的第四轴旋转速率来控制,或者通过改变XY轴的运行速率来控制,此方法类似于热熔拉丝工艺。

[0028] 由四轴快速成型体系制备的混合型高分子支架提供了另外一种控制血管支架机械性能的方法。例如,在一个含有2种组分的混合型高分子支架中,其中一种组分结构可以由弹性模量很高的高分子组成,另一种组分结构可以由低弹性的橡胶聚合物组成。所述高弹性模量的高分子结构提供支撑血管打开的径向力,同时低弹性的组分结构提供输送支架时的柔韧性。

[0029] 由四轴快速成型体系制备的混合型高分子支架也可以通过降解的方式来控制支架的机械性能。例如,在一个含有两组分的混合高分子支架中,其中的一个组分机构可以是降解速率快的高分子材料,而另一个可以是降解速率慢的高分子材料。

[0030] 由四轴快速成型体系制备的混合型高分子支架还可以伴随时间改变来控制支架

的机械性能变化。例如,在一个含有两组分的混合高分子支架中,其中的一个组分结构可以是非降解高分子材料,而另一个可以是生物可降解高分子材料。在这种情况下,支架的原始径向支撑力初始值很高,随着生物可降解高分子组分的降解而逐渐降低,最后在植入的某一时间后机械强度完全失去。

[0031] 本发明中的混合型高分子支架可以根据要求改变尺寸结构以满足冠脉、外周和腹部动脉、泌尿系统、食道、胆管及消化道等的使用要求。

[0032] 混合型高分子支架可以同高分子织物共同使用,所述高分子织物可以通过各种方法附着在混合型高分子支架的内表面或者外表面,现有已知的方法有加热、超声焊接、粘合和缝合等。

[0033] 混合型高分子支架的纤维或支柱直径可以是恒定的或者是不同的。在一优选的实施例中,高分子支架的纤维丝直径从50微米到2毫米,更优选的是从100微米到500微米。

[0034] 纤维或支柱的横截面可以是圆形、三角形、正方形、长方形、星形或者不规则图形。

[0035] 在些实施例中,混合型高分子支架含有一种或多种生物分子,例如,涂覆在混合型高分子支架表面的,在混合型支架制造过程中与聚合物一起挤出的或者是制造前预先混入聚合物中的。生物分子可以是蛋白质、肽、多糖、天然化合物或天然高分子、治疗剂或它们的混合物。天然化合物或天然高分子例如胶原蛋白、层粘连蛋白或纤维连接蛋白。治疗剂包括但不限于:抗生素、激素类、生长因子、抗肿瘤药物、杀菌剂、抗病毒剂、止痛药、抗组织胺药、抗炎药、抗感染药、伤口愈合剂、抗增生药、伤口缝合药、细胞诱导剂、细胞激素类以及诸如此类的药剂。作用于细胞有利于人体健康的试剂都叫做治疗剂。

[0036] 在某些实施例中,混合型高分子支架包含有抗生素。抗生素是一种化学治疗性试剂,它能抑制或消除微生物生长,例如细菌、真菌或原生动植物。常用的抗生素有青霉素和链霉素。其他已知的抗生素有丁胺卡那霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、妥布霉素、巴龙霉素、格尔德霉素、除莠霉素、氯碳头孢、厄他培南、多尼培南、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢噻吩或头孢噻吩、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢妥仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢地尼、头孢吡肟、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、大观霉素、氨曲南、阿莫西林、氨苄西林、阿洛西林、羧苄青霉素、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、多粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺米隆、百浪多息、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺、柳氮磺胺吡啶、磺胺异恶唑、甲氧苄啶、复方新诺明、地美环素、多西环素、米诺环素、土霉素、四环素、肿凡纳明、氯霉素、克林霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、痢特灵、异烟肼、利奈唑、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥因、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、利福平或利福霉素和替硝唑。

[0037] 在某些实施例中,混合型高分子支架含有激素类。激素是一种化学信使分子,它能将信息通过血液从一个细胞(或一组群细胞)传递到另一个(或另一组群)。激素类的例子有褪黑激素、5-羟色胺、甲状腺素、三碘甲腺原氨酸、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、抗缪勒激素、脂联素、促肾上腺皮质激素、血管紧张素原和血管紧张素、抗利尿激素、心房利钠肽、降钙素、缩胆囊素、促肾上腺皮质激素释放激素、促红细胞生成素、卵泡刺激素、胃泌素、生

长素释放肽、胰高血糖素、促性腺激素释放激素、生长激素释放激素、人绒毛膜促性腺激素、人胎盘催乳激素、生长激素、抑制素、胰岛素、胰岛素样生长因子、瘦素、促黄体生成激素、黑色素细胞刺激素、催产素、甲状旁腺激素、催乳激素、胰泌素、促生长素抑制素、血小板生成素、促甲状腺激素、促甲状腺激素释放激素、皮质醇、醛固酮、睾丸酮、脱氢表雄酮、雄烯二酮、双氢睾酮、雌二醇、雌酮、雌三醇、孕酮、骨化三醇、骨化二醇、前列腺素、白三烯、前列环素、血栓素、催乳素释放激素、促脂解素、脑钠肽、神经肽Y、组胺、内皮素、胰多肽、肾素和脑啡肽。

[0038] 在某些实施例中，混合型高分子支架含有生长因子。生长因子是指能刺激细胞增殖和细胞分化的天然蛋白质。例如：转化生长因子 β (TGF- β)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、神经生长因子(NGF)、神经营养因子、血小板衍生生长因子(PDGF)、促红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)、肌肉生长抑制素(GDF-8)、生长分化因子9(GDF9)、酸性成纤维细胞生长因子(aFGF或FGF-1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF或FGF-2)、表皮生长因子(EGF)和肝细胞生长因子(HGF)。

[0039] 在某些实施例中，混合型高分子支架含有抗癌抗菌素。抗癌抗菌素或抗肿瘤药是一种能抑制或阻止肿瘤生长的药物，例如放线菌素(例如、放线菌素-D)、蒽环类抗生素(例如阿霉素、柔红霉素、表柔比星)、博来霉素、普卡霉素、紫杉醇和丝裂霉素。

[0040] 在某些实施例中，混合型高分子支架含有抗真菌剂。抗真菌剂是一种治疗真菌感染的药物，例如有纳他霉素、龟裂杀菌素、菲律宾菌素、制霉菌素、两性霉素B、咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、特康唑、特比萘芬、阿莫罗芬、萘替芬、布替萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、苯甲酸、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、龙胆紫、卤普罗近、托萘酯、十一烯酸、茶树精油、香茅油、柠檬草、橙油、玫瑰油、广藿香、柠檬香桃木、楝树种子油、椰子油、锌和硒。

[0041] 在某些实施例中，混合型高分子支架含有抗病毒剂。抗病毒剂是一系列用于治疗病毒感染的药物，例如有阿巴卡韦、无环鸟苷、无环鸟苷、阿德福韦酯、金刚烷胺、安普那韦、阿比朵尔、阿扎那韦、依法韦恩茨/恩曲他滨/替诺福韦富马酸片、溴夫定、西多福韦、双汰芝、瑞拉韦、地拉韦定、去羟肌苷、二十二烷醇、依度尿苷、依非韦伦、恩曲他滨、恩夫韦肽、恩替卡韦、进入抑制剂(融合抑制剂)、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那韦、麟甲酸、麟乙醇钠、更昔洛韦、加德西(宫颈癌疫苗)、伊巴他滨、异丙酯肌苷片、碘苷、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、整合酶抑制剂、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、MK-0518(雷特格韦)、马拉维若、吗啉胍、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美、核苷类似物、奥司他韦、喷昔洛韦、帕拉米韦、普来可那立、鬼臼毒素、蛋白酶抑制剂(药理学)、逆转录酶抑制剂、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、沙奎那韦、司他夫定、逆转录酶抑制剂、替诺福韦、替诺福韦酯、替拉那韦、氟尿苷、齐多夫定/拉米夫定/阿巴卡韦的复方制剂、醋酸金刚烷、替诺福韦、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、Vicriviroc(抗艾滋病药)、阿糖腺苷、塔利韦林(慢性丙肝治疗新药)、扎西他滨、扎那米韦和齐多夫定。

[0042] 在某些实施例中，混合型高分子支架含有止痛药物。止痛药物或镇痛剂(俗称止痛药)是用于缓解疼痛的多种不同种类药物。例如乙酰氨基酚/对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、COX-2抑制剂(例如：罗非昔布和塞来昔布)、吗啡、可待因、羟考酮、氢可酮、二乙酰吗啡、杜冷丁、曲马多、丁丙诺啡、三环类抗抑郁药(例如：阿米替林)、卡马西平、加巴喷

丁和普瑞巴林。

[0043] 在某些实施例中,混合型高分子支架含有抗组织胺药。抗组织胺药是组胺的拮抗药,用于减少或消除组胺带来的影响,组胺是一种由过敏反应引发的内生的化学介质。抗组织胺药如:H1抗组胺药、醋异丙嗪、阿利马嗪、阿司咪唑、阿扎他定、氮卓斯汀、苯海拉明、溴苯那敏、氯环嗪、氯吡拉敏、扑尔敏、苯丙醇胺、桂利嗪、氯马斯汀、苯甲嗪、赛庚啶、右溴苯那敏、右氯苯那敏、苯海拉明、多西拉敏、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、非索非那定、组胺拮抗剂(如西米替丁、雷尼替丁、法莫替丁; ABT-239、噻普酰胺、丙酸倍氯松、英普咪定、噻普酰胺、色甘酸钠、奈多罗米、羟嗪、甲哌噻庚酮、左卡巴斯汀、美海屈林、吡拉明、噻吡二胺、甲吡咯嗪、奥洛他定、苯吡胺、苯托沙敏、Resporal(抗癌药物)、阿伐斯汀和伪、盐酸苯海拉明片剂、他拉斯汀、特非那定和曲普利啶。

[0044] 在某些实施例中,混合型高分子支架含有抗炎剂。抗炎剂是指减缓炎症的物质。例如糖皮质激素、布洛芬和萘普生、锦鸡菌素、双氯芬酸、水杨酸、辣椒素和 ω -3脂肪酸。

[0045] 在某些实施例中,混合型高分子支架含有抗感染剂。抗感染剂是一种能预防或抵抗感染的制剂。它可以分为几类,抗肠虫剂是抗感染剂的一种,其中包括阿苯达唑、甲苯咪唑、左旋咪唑、氯硝柳胺、吡喹酮和噻嘧啶;另一种是抗丝虫剂,例如乙胺嗪、双氢除虫菌素、苏拉明钠、抗血吸虫和吸虫药物、羟胺硝喹、吡喹酮和三氯苯咪唑;还有一种是抗菌类,此类可以进一步分类, β -内酰胺类药物有阿莫西林、氨苄青霉素、青霉素、苄星青霉素、头孢唑啉、头孢克肟、头孢他啶、头孢三嗪、氯唑西林、拉维酸、亚胺培南/西司他丁钠、青霉素V钾、和普鲁卡因青霉素。其他抗菌类药物有阿奇霉素、氯霉素、环丙沙星、克林霉素、复方新诺明、多西环素、红霉素、庆大霉素、甲硝哒唑、呋喃妥因、大观霉素、磺胺嘧啶、甲氧苄氨嘧啶和万古霉素。抗麻风药有如氯法齐明、氨苯砒、利福平。抗结核药有如对-氨基水杨酸、丁胺卡那霉素、卷曲霉素、环丝氨酸、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、异烟肼、卡那霉素、氧氟沙星、吡嗪酰胺、利福平和链霉素。抗真菌的药物有如两性霉素B、克霉唑、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、制霉菌素和碘化钾。抗病毒剂也是抗感染剂。抗疱疹药物有如阿昔洛韦。抗逆转录病毒药物有如核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂。其他的例子有阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦、泰诺福韦、富马酸、齐多夫定、非核苷逆转录酶抑制剂、依法韦仑、奈韦拉平、蛋白酶抑制剂、茚地那韦、洛匹那韦+利托那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和利巴韦林。抗原虫药物就是抗变形虫和抗贾第鞭毛虫病的药物,如二氯尼特、甲硝唑;抗利什曼病药物有如两性霉素B、葡甲胺锑酸盐、喷他脒;抗疟药有如阿莫地喹、蒿甲醚、蒿甲醚+本芴醇、青蒿琥酯、氯喹、强力霉素、甲氟喹、伯氨喹、奎宁、磺胺多辛+乙胺嘧啶、氯喹和氯胍。抗肺部细胞摄入和抗弓形体的药物有如喷他脒、乙胺嘧啶、磺胺甲恶唑+甲氧苄啶。抗锥体虫的药物有如依氟鸟氨酸、硫肿密胺、喷他脒、苏拉明钠、苯并咪唑和硝呋莫司。抗偏头痛药:乙酰水杨酸、对乙酰氨基酚和普萘洛尔。

[0046] 在某些实施例中,混合型高分子支架含有伤口愈合剂。伤口愈合剂能用于促进人体表皮或真皮组织再生长的自然过程。伤口愈合剂有如血纤维蛋白、纤连蛋白、胶原蛋白、5-羟色胺、缓激肽、前列腺素、前列环素、血栓素、组胺、神经肽、激肽、胶原酶、纤溶酶原激活物、锌离子依赖性金属蛋白酶、乳酸、葡萄糖胺聚糖、蛋白多糖、糖蛋白、糖胺聚糖(GAGs)、弹性蛋白、生长因子(PDGF、TGF- β)、一氧化氮和基质金属蛋白酶、伤口密封剂的例子有:血小板凝胶和血纤维蛋白。

[0047] 在某些实施例中,混合型高分子支架含有抗增生剂。抗增生剂用于阻止组织生长,例如预防冠脉血管术后再狭窄(复发性狭窄)、疤痕组织形成等。抗增生剂的一个例子是紫杉醇,将紫杉醇涂于冠脉支架可以限制术后再狭窄或内膜(疤痕组织)生长。

[0048] 在某些实施例中,混合型高分子支架含有细胞诱导剂。细胞诱导剂或趋化因子是环境中存在的能够被身体细胞、细菌和其他单细胞或多细胞所感知的生物化学物质或分子,的移动,从而影响身体细胞、细菌和其他单细胞或多细胞生物的行动例如氨基酸、甲酰胺[例如,氮-甲酸基甲二磺酰-亮氨酸-苯丙氨酸(参考文献中的fMLF 或fMLP)]、补体3a(C3a)和补体5a(C5a)、趋化因子(例如,IL-8)、白细胞三烯[例如,白细胞三烯B4(LTB4)]。

[0049] 在某些实施例中,混合型高分子支架含有细胞因子。细胞因子是一组蛋白质或者多肽,它们是由动物细胞合成的、能同其他细胞联系的信号化合物。细胞活素类被分为很多类。例如四 α -螺旋束类是由下面三亚科组成的:白细胞介素-2亚科[例如:促红细胞生成素(EPO),血小板生成素(THPO)]、干扰素(IFN)亚科和白细胞介素-10亚科。其他例子有白细胞介素-1类(例如:白细胞介素-1和白细胞介素18)、白细胞介素-17类、趋化因子、免疫球蛋白(Ig)总类、造血生长因子(1类)类、干扰素(2类)类、肿瘤坏死因子(TNF)(3类)类、七个恒跨膜螺旋科和转化生长因子 β 大类。

[0050] 在某些实施例中,混合型高分子支架的表面或者局部表面可以进一步用物理化学方式、化学方式、涂层方式或者它们的任意组合方式来处理以提高细胞黏附力。

[0051] 在某些实施例中,混合型高分子支架的表面可以用生理化学方式中的表面改性技术来处理。这种已知工艺通过用等离子或辉光放电等方式来提高混合型高分子支架的表面性能使其有更好的细胞黏附力。

[0052] 此外,混合型高分子支架的表面也可以用化学方式来处理,尤其是酸或者碱。在某些特定实施例中,混合型高分子支架用浓硫酸、硝酸、盐酸、磷酸、铬酸或它们的混合物来处理。在某些特定实施例中,混合型高分子支架用氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢氧化铯、氢氧化锶、氢氧化钙、氢氧化锂、氢氧化铷或它们的混合物来处理。

[0053] 混合型高分子支架的表面还可以用涂层方式来处理。这种方法是将一种不同于支柱和/或纤维的材料的物质涂于支架表面。所述物质对支柱和纤维表面具有强共价键力或物理吸附性。另一种涂层方式中,涂层可以通过氢键、离子键、范德华力或它们的组合同支架表面相结合。为了提高生物分子涂层的稳定性,涂层可以通过不同的交联技术交联到支架表面。交联技术有化学交联、辐射、热处理,或上述方法混合使用等等。此外,交联在室温以上的高温真空条件下也会发生。用于交联的辐射可以是电子束辐射、伽马射线辐射、紫外线辐射或上述方法混合使用。

[0054] 所述涂层物质可以是高分子和治疗剂的混合物。

[0055] 所述涂层物质可以是蛋白质、多肽、甘油氨基聚糖、天然物质、无机物、治疗剂或它们的混合物。

[0056] 所述混合型高分子支架表面的涂层还可以是生物分子或天然混合物或高分子。例如但不限于:胶原蛋白(I, II, III, IV, V, VI型等)纤维连接蛋白、层粘连蛋白或其他细胞外基质分子。细胞外基质分子的例子有硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素、硫酸角质素、透明质酸、弹性蛋白、半纤维素、果胶和伸展蛋白。所述生物分子可以通过共价键合或者物理吸附到管状支撑架表面。

[0057] 所述混合型高分子支架表面还可以涂覆合成高分子,例如聚乙烯醇缩醇、聚乙二醇、聚乙烯醇聚吡咯烷酮、聚(L-丙交酯)和聚赖氨酸等。

[0058] 所述混合型高分子支架表面还可以涂覆有机材料,例如明胶、脱乙酰壳多糖、聚丙烯酸、聚乙二醇、聚乙烯醇缩醇、聚乙烯吡咯烷酮或它们的混合物。

[0059] 此外,混合型高分子支架表面还可以涂覆无机材料,例如磷酸钙、二氧化钛、氧化铝或它们的混合物。

[0060] 在一具体实施例中,所述混合型高分子支架表面可以涂上由两种或两种以上有机材料组合成的复合材料,例如明胶和脱乙酰壳多糖、聚丙烯酸和聚乙二醇、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮等。

[0061] 所述混合型高分子支架表面会涂上由无机材料和有机材料组合成的复合材料,例如磷酸钙/胶原蛋白、磷酸钙/明胶、磷酸钙/聚乙二醇等。

[0062] 加工混合型高分子支架的仪器和方法

[0063] 制备混合型高分子支架的仪器在XYZ的定位系统中安装了第四轴——由电脑控制的旋转杆。这个四轴加工系统还在XYZ定位系统中安装了多个物料输送系统。在一优选的实施例中,每个独立的物料输送系统都是一个高分子熔融挤出系统,可以直接沉积高分子材料的热熔丝;或者是一个溶液输送系统,其向计算机控制的旋转杆输送高分子粘溶液。所述计算机控制的旋转杆由伺服马达驱动,它可以精确的根据需要的速度旋转、停止、向前或者向后旋转。所述旋转杆可以装备加热器或者在温控环境下操作,以便控制输送物料的柔软度和黏性,从而发挥材料的最优性能。例如,高分子溶液在输送时可以跟其他材料有很好的粘附力并且保持一定形状。热熔丝能粘附到与它相遇的前期挤出丝上,因此可以省去胶水的使用。对于每一个给定的高分子材料,我们需要建立一套理想的组合参数来保证相邻高分子挤出物支架有足够的粘附力,这套组合参数包括材料流出速、挤材料的流出速率和材料熔融腔内温度。

[0064] 混合型高分子支架可以使用上述系统制备,根据支架的结构设计,依次将不同的高分子材料挤在旋转杆上。

[0065] 较长的混合型高分子支架可以使用机械设备截成小段,例如刀或者激光束。单个较长的混合型高分子支架可以切成一个或者多个成品支架。

[0066] 本发明中可以使用熔融高分子来加工混合型高分子支架。可以直接采用高分子粒料/颗粒/微球而不需要前期加工处理成高分子纤维或管状材料。为了实现直接使用高分子粒料/颗粒/微球进行熔融,在本发明的设备中有两个或者两个以上的挤出机安装在注臂上。所述挤出机配有输送装置,例如压缩空气、活塞、挤出机螺杆或者它们的组合体来推动熔融高分子从挤出机下方的喷嘴挤出。该设备还包含一个喷嘴下方的旋转杆。挤出的高分子细丝通过设定的路线沉积在旋转的旋转杆。随着挤出机沿着Y轴方向的移动,所述旋转杆的转动保证了高分子材料沉积在旋转杆上形成管状结构,达到要求的模型。多种高分子组分都可以沉积在旋转第四轴上来制备含有多种组分结构的支架。将凝固的高分子材料从旋转杆上取下后,混合型高分子支架便做好了。为了便于更好的控制孔隙度、气泡尺寸和结构,注臂、旋转杆或者两者一起沿着纵轴移动。除了纵轴移动之外,旋转杆的转速、注臂和/或旋转杆的纵轴移动速度都可以辅助控制混合型高分子支架的支柱厚度。

[0067] 在某些实施例中,本发明的混合型高分子支架可以用四轴快速加工体系来加工。

所述体系含有多个分配器,用于分配安装在XYZ注臂上的不同高分子溶液。所述分配器配有输送装置,例如压缩空气、活塞或者它们的组合来推动高分子溶液通过喷嘴,或者连接在分配器上的注射器针头。所述设备还包含一个喷嘴下方的旋转杆。所述高分子溶液按次序挤出,例如当第一种高分子溶液挤出定型后便开始挤出第二种高分子溶液。每种挤出的高分子溶液流可根据预先设定的移动路线或模型沉积在转动中的旋转杆上。所述旋转杆配有温控机制,以便沉积在旋转杆上的高分子溶液能很快凝固或者冻结,因此,沉积的高分子溶液可以在沉积位置上固定并且保持一定的大小和形状。冻结机制可以通过一个温控冷冻仓来实现,或者在旋转杆内部装备冷却盘管。同上述高分子熔融沉积相似,当分配器沿Y轴移动时,旋转杆的转动保证了高分子溶液沉积在旋转杆的表面,从而在高分子溶液凝固成特定模型时,形成三维管状支架结构。多层高分子溶液冻结层可以沉积在旋转的第四轴上形成混合型高分子支架结构。当沉积过程结束后,将凝固的高分子支架结构从旋转杆上取下,放入冷冻干燥室。所述高分子溶液的溶剂在升华过程中被去除,只留下固体的高分子结构。当完成溶剂去除工序后,凝固的高分子材料从旋转杆上取下,我们便能得到多孔管状混合型高分子支架。为了更好地控制支柱厚度,注臂、旋转杆或者两者一起沿着纵轴方向移动。除了纵向移动以外,旋转杆的转动速率、注臂和/或旋转杆的纵轴移动速率也可以辅助控制三维支撑架的支柱厚度。

[0068] 任何种类的热塑性高分子颗粒、微粒或者微球都适用于本发明,任何种类的热塑性高分子颗粒、微粒或者微球都适用于本发明、注塑成型、溶剂制备溶液法制备。两种或两种以上不同热塑性高分子混合物的复合材料和无机颗粒/热塑性高分子复合材料也适用于本发明。

[0069] 每个物料输送系统中的材料可以是单组分热塑性高分子材料或预先配好的两种或两种以上高分子材料的混合物。它可以是两种或者两种以上热塑性高分子材料的颗粒/结块/微粒预先混合得到的物理混合物。此外,每种单独的材料也可以是无机颗粒同热塑性高分子微粒/颗粒/结块的混合物。此外,所述材料还可以是无机颗粒分散到高分子溶液中的悬浊液。所述材料还可以是高分子和小分子的混合溶液。在一优选实施例中使用微型单螺杆挤出机,这样可以使无机颗粒在分子基体中均匀分布。

[0070] 所述材料还可以是高分子材料同低分子量物质(例如:治疗剂)的混合物。

[0071] 在某些实施例中,在分子熔融挤出机械装置或溶液分配器上安装开关或调节器,来控制分子熔融物或溶液的挤出速率。所述开关可以是压力调节器或者调节压缩空气的压力阀,压缩气体可以用来挤出熔融的高分子材料。当开关在开启状态时,分子熔融物或者溶液依靠挤出机熔融腔内部的压力从喷嘴头端挤出。开关也可以是电控的,方便开启或关闭控制螺杆转动的马达,所述螺杆可以安装在一微型单螺杆挤出机里或用螺杆驱动活塞里。

[0072] 挤出/滴涂的高分子细丝的直径可以通过挤出/滴涂喷嘴的内径和挤出/滴涂速率来控制。

[0073] 混合型高分子支架的应用

[0074] 本发明中的混合型高分子支架可用作血管内支架。当在病变和狭窄的血管区域中放置并撑开后,支架能保证血管壁内血流的通畅流动。

[0075] 本发明中的混合型高分子支架可用作食道支架,在狭窄的食道区域放置并撑开后

能保证食物顺利流进胃部。这种应用对晚期食道癌患者会很有益处。

[0076] 同样地,本发明中的混合型高分子支架可针对肠道、胆道和尿路等设计研发相关支架。

[0077] 本发明中的混合型高分子支架还可以进一步应用于到腹部动脉肿瘤的治疗中。

[0078] 本发明中的混合型高分子支架还可以同其他织物共同使用。所述织物可以黏着在支架的内表面或者支架的外表面或者混合型高分子支架内外两个表面。

[0079] 粘附在混合型高分子支架上的织物可以是纺织布或者无纺布或者两者共同使用。

[0080] 织物可以是提前生产好的,或直接加工到支架的外表面。直接加工方法包含以下方式,但不仅限于此,例如:电纺织加工方法。所述方法中,混合型高分子支架的旋转杆还可用作纤维收集器。

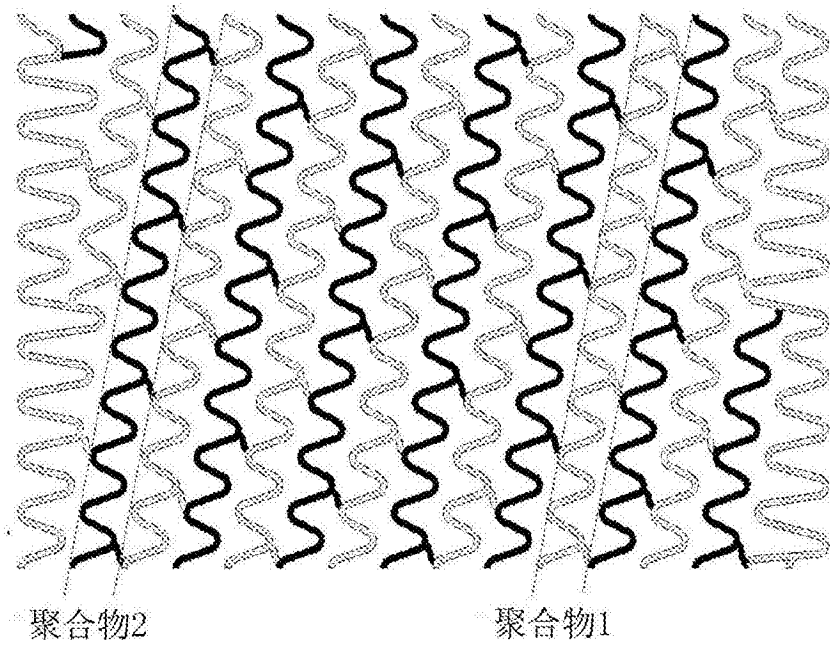


图1

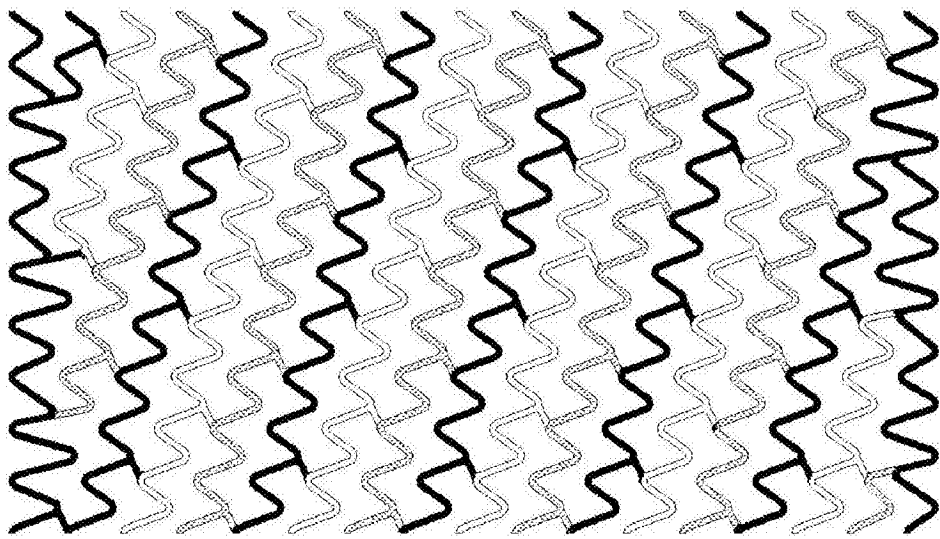


图2