



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101987050 A

(43) 申请公布日 2011.03.23

(21) 申请号 200910160589.0

(22) 申请日 2009.08.06

(71) 申请人 浙江普洛医药科技有限公司

地址 322118 浙江省东阳市横店工业区

申请人 中国科学院成都有机化学有限公司

(72) 发明人 陈和春 王连嵩 熊成东 庞秀炳

杨晓兵 张铂 蒋国华

(51) Int. Cl.

A61F 2/82(2006.01)

A61F 2/02(2006.01)

A61L 29/12(2006.01)

A61L 29/14(2006.01)

A61L 29/18(2006.01)

A61L 29/06(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

可降解双层复合输尿管支架管

(57) 摘要

本发明公开了一种可降解材料制成的输尿管支架管。该支架管为双层复合管,内层由 L-丙交酯/ε-己内酯共聚物(PLLCA)弹性体材料组成,L-丙交酯/ε-己内酯共聚物的重均分子量在 10-80 万之间,其中共聚物中 ε-己内酯单元占 15%-25%,L-丙交酯单元占 75%-85%,该输尿管支架管的外层均匀地覆盖一层聚 1,4-二噁烷酮(PPDO)。粘均分子量在 10-50 万之间。本发明的输尿管支架管生物相容性好,能自行降解,不需拔管而能自行降解排出体外,减少了病人的痛苦和经济负担。

1. 一种可降解的输尿管支架管,其特征在于,所述的输尿管支架管为双层复合管。
2. 如权利要求 1 所述的可降解输尿管支架管,其特征在于所述的内层由 L- 丙交酯 / ϵ - 己内酯共聚物弹性体材料组成。
3. 如权利要求 1 所述的可降解输尿管支架管,其特征在于所述的输尿管支架管的外层为聚 1,4- 二噁烷酮。
4. 如权利要求 1 或 3 所述的可降解输尿管支架管,其特征在于所述的外层材料聚 1,4- 二噁烷酮重均分子量为 10-50 万。
5. 如权利要求 1 或 2 所述的可降解输尿管支架管,其特征在于所述的内层材料 L- 丙交酯 / ϵ - 己内酯共聚物的重均分子量为 10-80 万。
6. 如权利要求 1 或 2 或 5 中任一项所述的可降解输尿管支架管,其特征在于内层材料中添加 5-20% (质量比) 的硫酸钡。

可降解双层复合输尿管支架管

技术领域

[0001] 本发明涉及用于泌尿外科的输尿管支架管,特别涉及一种能在人体内完全降解的输尿管支架管,属于生物医用材料领域。

背景技术

[0002] 输尿管支架管(双猪尾导管,或称D-J管)在泌尿外科手术中应用极为广泛,适用于肾结石、输尿管结石、肾积水、肾移植、肾及输尿管良性肿瘤等上尿路手术以及碎石机碎石、输尿管狭窄的扩张等治疗过程中,它植入输尿管后能起到引流尿液、防止输尿管狭窄和粘连堵塞的重要作用。目前临床应用的D-J管多由不能在人体内降解的硅橡胶或聚氨酯高分子材料制成,在临床应用上存在一些无法克服的缺陷:

[0003] (1) 必须通过侵入性操作即通过膀胱镜来拔除,这类膀胱镜操作虽然算不上大手术,但病人会痛苦不堪,更为严重的是拔管时会对尿路组织造成不同程度的损伤,使其发生感染和水肿,常需急诊治疗。

[0004] (2) 由于各种原因,许多患者会遗忘拔管或推迟拔管,不可吸收的支架管长期留置体内形成尿结石,无法经腔内拔除时,不得不采取开放手术取出,这无疑严重增加了病人的痛苦和经济负担。

[0005] (3) 不可降解的输尿管支架管还常常引起一些并发症,随着支架管留置时间的延长,这些材料开始影响尿路上皮与尿液成分,导致支架管周围形成包覆物、细菌生物膜并造成感染,常见的并发症有:腰腹疼痛、尿频、尿急、尿痛、血尿及感染等。这都是因为不可降解的导管长期在体内引起的异物反应所致。

[0006] (4) 硅橡胶支架管表面摩擦系数高,手术时插管比较困难,且置入体内后很容易滑动,不能很好满足临床应用的要求。

[0007] 因此,研制一种不需拔管又能自行降解排出体外,且表面光滑的可降解输尿管支架管具有重要的临床实用价值。国外已有文献报道的(Laaksovirta, S Laurila M. et al. J urol, 167 :1527, 2002) 采用可降解丙交酯乙交酯共聚物(PLGA)为原材料来制造支架管,该支架管的缺点是分子量过低,降解时间过快,支撑作用只能持续一周左右,且材料是典型的塑料体,较硬,弹性差,很难实际应用于输尿管支架管的制造领域。

[0008] 中国专利申请 CN101212937A 公开了一种纤维增强复合材料可吸收输尿管内支架,该专利申请中的可吸收材料可由L-丙交酯/ ϵ -己内酯制成,在植入时输尿管内支架与输尿管壁摩擦大,植入困难,同时表面疏水易形成尿结石。

[0009] 针对现有技术中存在的缺陷,本发明提供了一操作简便,可降解的输尿管支架管。

发明内容

[0010] 本发明克服了现有技术中存在的缺陷,提供一种可降解的双层复合输尿管支架管。

[0011] 本发明的目的是提供一种表面光滑、柔韧性好的可降解双层复合输尿管支架管。

[0012] 所述的输尿管支架管内层由可降解 L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物 (简称 PLLCA) 弹性体材料组成, L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物的重均分子量 (M_w) 在 10-80 万之间, 其中共聚物中 ϵ -己内酯单元占 15% -25%, L-丙交酯单元占 75% -85%, L-丙交酯与 ϵ -己内酯含量变化, 是调节材料的降解时间和软硬性能的主要措施。在内层的组成材料 L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物中, 还需加入质量分数为 5% -20% 的用作造影剂的硫酸钡, 硫酸钡在代谢过程随尿液排出体外。

[0013] 所述的输尿管支架管的外层覆盖一层均匀的聚 1,4-二噁烷酮 (简称 PPD0)。粘均分子量在 10-50 万之间。作为输尿管支架管内层基体材料的高分子量 L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物弹性体赋予了支架管优良的柔韧性、回弹性以及耐弯折性能; 输尿管支架管外层涂覆的致密聚 1,4-二噁烷酮层则使支架管外表面光滑, 植入时减轻了支架管表面与输尿管壁的摩擦从而降低了手术难度, 同时, 聚 1,4-二噁烷酮较 L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物具备更优良的亲水性能使输尿管支架管表面形成尿结石的几率大大降低, 有效地避免了输尿管堵塞。

[0014] 本发明所述的双层复合输尿管支架管的内层材料 L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物可以按以下方法制备: 将脱水纯化处理的 ϵ -己内酯单体和 L-丙交酯单体按质量比 70/30 置于反应瓶中, 再加入占 ϵ -己内酯单体和 L-丙交酯单体总质量 0.01% 的辛酸亚锡催化剂, 在真空条件下于 150°C 反应 6 小时, 得到共聚物, 将该共聚物溶解于丙酮中, 用乙醇沉淀, 沉淀物在真空干燥器中干燥 48 小时即得到 L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物弹性体材料。其分子量由凝胶渗透色谱法 (GPC) 测定, 其他的物性参数如玻璃化温度 (T_g) 等用常规方法测定。

[0015] 本发明所述的双层复合输尿管支架管的外层涂覆材料聚 1,4-二噁烷酮通过以下方法得到: 将脱水纯化处理的 1,4-二噁烷酮单体置于反应瓶中, 再加入占 1,4-二噁烷酮单体总质量 0.02% 的辛酸亚锡催化剂, 在真空条件恒温 120°C 下反应 72 小时, 得到聚合物即为聚 1,4-二噁烷酮, 将聚 1,4-二噁烷酮粗产物在丙酮中浸泡 6 小时, 在真空干燥器中干燥 48 小时即得到纯化后的聚 1,4-二噁烷酮。以苯酚 / 1,1,2,2-四氯乙烷 (质量比 2 : 3) 为溶剂, 在乌氏粘度计中, 25°C 测得聚 1,4-二噁烷酮的特性粘数 $[\eta]$, 再根据 Mark-Houwink 方程 $[\eta] = KM_v^{\alpha}$, $\alpha = 0.63$, $K = 79 \times 10^{-3} \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$, 计算聚 1,4-二噁烷酮的粘均分子量。

[0016] 利用上述提到的材料加工而成的双层复合输尿管支架管。采用双机挤出法生产输尿管支架管, 即用两台挤出机对复合支架管的内外层分别供料成型。L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物与聚 1,4-二噁烷酮加工温度相近, 都在 145-155°C 之间, 复合共挤出机头温度设定在 125-135°C 之间。导管的形状和长度可以根据用途进行选择。常用的为圆管形, 管外径为 1.8-2.8mm。

[0017] 本发明所述的可降解双层复合输尿管支架管, 主要优点如下:

[0018] 1) 本发明的输尿管支架管所用的材料是一种高强度、高弹性的可降解弹性体, 其拉伸强度 > 10Mpa, 断裂伸长率 > 300%, 弹性模量 < 70Mpa (一般塑料为 1000-10000Mpa), 解决了目前输尿管支架管所用可降解弹性体分子量低、弹性差的缺陷, 用该材料制成的输尿管支架管具有现有硅胶管输尿管支架管的物理特性。

[0019] 2) 本发明的输尿管支架管内外层所用的材料 L-丙交酯 / ϵ -己内酯共聚物和聚

1,4-二噁烷酮均是生物相容性好、能自行降解的生物医学材料,降解时间在1-4月左右,这非常适合手术后引流尿液,防止输尿管狭窄的要求,并且,不需拔管而能自行降解排出体外,减少病人的痛苦和负担。

[0020] 3) 本发明的输尿管支架管表面涂覆的聚1,4-二噁烷酮使支架管具有光滑外表面,降低了手术时支架管插入输尿管产生的摩擦力,而且由于聚1,4-二噁烷酮较好的亲水性,有效的改善了支架管的表面性能,防止尿液中的细菌和无机物沉积在疏水的高分子材料表面形成生物膜和硬壳,堵塞输尿管。

[0021] 4) 本发明的输尿管支架管成型时,加入了硫酸钡,一是可以增强材料的强度,另一方面有利于成像显影,作医学观察。

具体实施方式

[0022] 实施例1 将脱水纯化处理的180克 ϵ -己内酯单体和320克L-丙交酯单体各置于2500ml反应瓶中,再加入占 ϵ -己内酯单体和L-丙交酯单体总质量0.01%的辛酸亚锡催化剂,在真空条件下于150℃反应6小时,得到500克弹性的共聚物,将该共聚物溶解于2000毫升丙酮中,用4000毫升乙醇沉淀,沉淀物在真空干燥器中于50℃干燥48小时即得到L-丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物弹性体材料。产物的分子量用凝胶渗透色谱法(GPC)测定重均分子量为23万,经核磁 ^1H 谱测定,该聚合物中L-丙交酯与 ϵ -己内酯结构单元的摩尔比为75:25,利用差示扫描量热法测定L-丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物的玻璃化温度(T_g)为7℃。

[0023] 将脱水纯化处理的1,4-二噁烷酮单体200克放入1000ml的反应瓶中,再加入占1,4-二噁烷酮单体总质量0.02%的辛酸亚锡催化剂,在真空条件恒温120℃下反应72小时,得到聚合物即为聚1,4-二噁烷酮,将聚1,4-二噁烷酮粗产物在500~1000毫升丙酮中浸泡6小时,在真空干燥器中于50℃干燥48小时即得到纯化后的PPDO。以苯酚/1,1,2,2-四氯乙烷(质量比2:3)为溶剂,在乌氏粘度计中,25℃测得聚1,4-二噁烷酮的特性粘度 $[\eta] = 6.0\text{g/dl}$,再根据Mark-Houwink方程 $[\eta] = K\bar{M}_v^\alpha$, $\alpha = 0.63$, $K = 79 \times 10^{-3}\text{cm}^3\text{g}^{-1}$,计算聚1,4-二噁烷酮的粘均分子量 $\bar{M}_v = 31.6 \times 10^4$ 。利用差示扫描量热法测定PLLCA的玻璃化温度(T_g)为-10℃

[0024] 将上述合成的200克L-丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物和100克聚1,4-二噁烷酮分别用两台挤出机为一个复合机头供料。挤出温度均为150℃,复合机头的温度设定为130℃,成型的输尿管直径为2.4毫米,内直径1.4毫米。支架管由于外壁涂覆一层聚1,4-二噁烷酮而呈白色。

[0025] 实施例2 将脱水纯化处理的150克 ϵ -己内酯单体和350克L-丙交酯各置于2500ml反应瓶中,再加入占 ϵ -己内酯单体和L-丙交酯单体总质量0.01%的辛酸亚锡催化剂,在真空条件下于150℃反应6小时,得到500克弹性共聚物,将该共聚物溶解于2000毫升丙酮中,用4000毫升乙醇沉淀,沉淀物在真空干燥器中于50℃干燥48小时即得到L-丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物弹性体材料。产物的分子量由凝胶渗透色谱法(GPC)测定重均分子量为45.5万,经核磁 ^1H 谱测定,该聚合物中L-丙交酯与 ϵ -己内酯结构单元的摩尔比为80:20,利用差示扫描量热法测定L-丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物的玻璃化温度(T_g)

为 11℃。用溶液共混的方法,按质量比 95 : 5 制备 L-丙交酯 / ε - 己内酯共聚物 / 硫酸钡挤出母料待挤出。

[0026] 将脱水纯化处理的 1,4-二噁烷酮单体 200 克放入 1000 毫升的反应瓶中,再加入占 1,4-二噁烷酮单体总质量 0.02% 的辛酸亚锡催化剂,在真空条件恒温 150℃ 下反应 24 小时,得到聚合物即为聚 1,4-二噁烷酮,将聚 1,4-二噁烷酮粗产物在 500 ~ 1000 毫升丙酮中浸泡 6 小时,在真空干燥器中于 50℃ 干燥 48 小时即得到纯化后的 PPD0。以苯酚 / 1,1,2,2-四氯乙烷 (质量比 2 : 3) 为溶剂,在乌氏粘度计中,25℃ 测得聚 1,4-二噁烷酮的特性粘数 $[\eta] = 1.8\text{g/dl}$,再根据 Mark-Houwink 方程 $[\eta] = K\bar{M}_v^\alpha$, $\alpha = 0.63$, $K = 79 \times 10^{-3}\text{cm}^3\text{g}^{-1}$,计算聚 1,4-二噁烷酮的粘均分子量 $\bar{M}_v = 7.35 \times 10^4$ 。利用差示扫描量热法测定 PLLCA 的玻璃化温度 (T_g) 为 -10.41℃。

[0027] 将上述合成的 L-丙交酯 / ε - 己内酯共聚物 / 硫酸钡 200 克和聚 1,4-二噁烷酮 100 克分别用两台挤出机为一个复合机头供料。挤出温度均为 155℃,复合机头的温度设定为 130℃,成型的输尿管直径为 2.0 毫米,内直径 1.0 毫米。支架管呈乳白色。

[0028] 实施例 3 将脱水纯化处理的 150 克 ε - 己内酯单体和 350 克 L-丙交酯各置于 2500ml 反应瓶中,再加入占 ε - 己内酯单体和 L-丙交酯单体总质量 0.01% 的辛酸亚锡催化剂,在真空条件下于 150℃ 反应 5 小时,得到 500 克弹性共聚物,将该共聚物溶解于 2000 毫升丙酮中,用 4000 毫升乙醇沉淀,沉淀物在真空干燥器中于 50℃ 干燥 48 小时即得到 L-丙交酯 / ε - 己内酯共聚物弹性体材料。产物的分子量由凝胶渗透色谱法 (GPC) 测定重均分子量为 10 万,经核磁 ^1H 谱测定,该聚合物中 L-丙交酯与 ε - 己内酯结构单元的摩尔比为 77 : 23,利用差示扫描量热法测定 L-丙交酯 / ε - 己内酯共聚物的玻璃化温度 (T_g) 为 7℃。用溶液共混的方法,按质量比 95 : 5 制备 L-丙交酯 / ε - 己内酯共聚物 / 硫酸钡挤出母料待挤出。

[0029] 将上述合成的 L-丙交酯 / ε - 己内酯共聚物 / 硫酸钡 200 克和实施例 3 制备聚 1,4-二噁烷酮的 100 克分别用两台挤出机为一个复合机头供料。挤出温度均为 145℃,复合机头的温度设定为 125℃,成型的输尿管直径为 2.0 毫米,内直径 1.0 毫米。支架管呈乳白色。

[0030] 对比例 管道体外降解实验

[0031] 将制备的输尿管支架管置于磷酸盐 (PBS) 缓冲溶液 (PH = 7.4) 中,恒温 37℃,观察不同组成的管道破碎的时间,如表 1 所示。

[0032]

材料	材料拉伸强度/MPa	破碎时间/周
聚 L-乳酸(PLLA)(L-丙交酯)	65	52
聚 ϵ -己内酯 (PCL)	10	3
ϵ -己内酯—L-丙交酯共聚物(75:25)	11	12
95% ϵ -己内酯—L-丙交酯共聚物(75:25)与 5%硫酸钡共混物	10.4	10
95% ϵ -己内酯—L-丙交酯共聚物(80:20)与 5%硫酸钡共混物	14	16