



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103432631 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201310259348. 8

(22) 申请日 2013. 06. 26

(71) 申请人 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 李瑜 向科 刘莹

于永泽 陈伟华 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 31/04 (2006. 01)

A61L 31/06 (2006. 01)

D01D 5/00 (2006. 01)

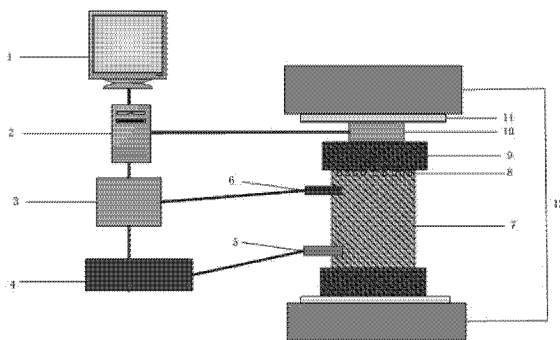
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种新型生物可降解血管支架的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种新型生物可降解血管支架的制备方法。具体步骤为:取原料加热至熔融后冷却到室温,得到坯料,用自制模具、温控器、加热棒、夹紧装置、数据采集卡、计算机监控系统等组成一套制备设备,将坯料铺在模具型腔里面,待坯料到达设定温度,把模具置于夹紧装置,紧固夹紧装置,经过保温、冷却、开模、打磨和清洗处理,得到初级支架;再把该支架置于静电纺丝装置中进行静电纺丝直写,制得复合网状薄膜支架。本发明制备的支架除了可降解、表面光滑外,支架的机械强度也有了大幅度提高,而且网状薄膜可有效增强支架的径向强度,抑制血管内皮在支架上的畸形增生。整套制备工艺简单易行,对心血管或管腔狭窄疾病的治疗具有重大的现实意义。



1. 一种新型生物可降解血管支架的制备方法,血管支架由可降解高分子材料聚合物制备,呈网管状;血管支架网孔是格子形状的,网孔上面复合有一层通过直写的可降解的静电纺丝,其特征在于,包括如下步骤:

1) 原料坯件的制作:由血管支架体积计算出所需要的可降解高分子聚合物材料的用量,并预留出 10% 的可降解高分子聚合物材料用量余量;将适量可降解高分子聚合物材料用电子秤称出,置于与支架形状相适的铝合金模具内,用电热风枪对其加热直到熔融,待冷却后,得到高分子聚合物坯件;

2) 压印装置及加工温度确定:用自制模具、温控器、加热棒、24V 电源、夹紧装置、压力传感器、垫块、隔热石棉布、数据采集卡、计算机监控系统组成一套制备设备;并通过实验得到可降解高分子聚合物材料合适的受压温度、压力、保温时间及冷却速度;

3) 制备初级的支架:把铝合金模具置于夹紧装置上,设置温控器的温度,当温控器达到设定值时,将坯件置于在铝合金模具的型腔内,平衡温度 5 分钟,可降解高分子聚合物材料此时具有很好的延性,紧固夹紧装置,直到计算机显示到所需的压力值,使得可降解高分子聚合物材料能够填满整个铝合金模具型腔,多余可降解高分子聚合物材料由铝合金模具上导流槽流出;继续保温一段时间,关闭加热棒的电源开关,自然冷却至室温;开模,打磨剔除模具上表面些许残留,医用酒精清洗,即可得到宏观网状血管支架;

4) 复合电纺丝的支架:把通过模具制备好的宏观网状血管支架,置于由计算机控制系统、控制器、高压电源、接收平台、料筒、微量泵组成的直写式静电纺丝装置,用电子秤称取适量的可降解高分子聚合物材料,溶于 1.5-3.0ml 的三氟乙醇中,搅拌振荡至溶解完全,得到 6%-10%(g/ml) 的静电纺丝溶液,然后将静电纺丝溶液置于料筒中,按照血管支架的要求,预先设计好静电纺丝的直写路径,调节好装置系统的有关参数,通过控制电压、接收距离、送料速度和接收平台的水平运动速度,来直写一层高分子聚合物材料的静电纺丝,最终得到复合微米网状薄膜的新型生物可降解血管支架。

2. 按照权利要求 1 所述的一种新型生物可降解血管支架的制备方法,其特征在于:所述步骤 1) 中的可降解高分子聚合物材料为 PPDO 或 PLLA 或 PLGA 或 PCL 类具有热熔性质的高分子材料。

3. 按照权利要求 1 所述的一种新型生物可降解血管支架的制备方法,其特征在于:所述步骤 4) 中的静电纺丝用的可降解高分子聚合物材料为 PLLA 或 PLGA 或 PCL 类高分子聚合物材料。

4. 按照权利要求 1 所述的一种新型生物可降解血管支架的制备方法,其特征在于:所述步骤 4) 中的静电纺丝装置的接收距离为 0.5-1mm,电压为 1-1.5kV,送料速度为 0.2-1/h,接收平台水平运动速度为 120-200mm/s。

一种新型生物可降解血管支架的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型生物可降解血管支架的制备方法,属于人工血管支架制备领域。

背景技术

[0002] 目前在我国,动脉硬化的发病率呈上升趋势,严重威胁着人民群众的身体健康。动脉硬化是一种退行性变,是一种全身性疾患,好发于冠状动脉、心脑血管血管以及周围动脉血管。病变动脉增厚、变硬、伴粥样斑块和钙化,并可继发血栓形成。严重的动脉硬化直接导致心脑血管血管、周围动脉血管狭窄、闭塞、血栓形成,从而发生心脑血管死性病变、肢体缺血性坏死等致死、致残性病变。为此,现代医学开展了以动脉血管腔内支架术为代表的治疗方法。随着科技的发展,血管支架不断更新换代,从裸支架(即不加任何药物的支架)、药物涂膜支架,到可降解支架,其治疗效果越加明显。

[0003] 据报道,近几年我国血管支架市场增长率在 30% 左右,这使得我国血管支架制备面临着新的机遇和挑战。从介入治疗技术观点来看,理想的血管支架应具有如下特征:(1) 良好的生物相容性,即能够抗凝血抗增生,降低急性血栓和血管炎症反应;(2) 良好的机械性能,即具有足够的径向支撑力,良好的轴向柔韧性,较小的外廓和较高的扩张率,支架释放后长度不变或短缩很小,高的流体力学相容性;(3) 方便输送操作,具有较好的射线不透过性;(4) 内壁光滑,不易诱发血管内血栓形成;(5) 能够在体内降解消失,如在 6 个月内降解消失。

[0004] 然而完全满足上述所有特点的“完美”支架目前并不存在。但相对于金属支架,生物可降解高分子支架在临床上具有更大的优势:有很好的生物相容性,置入后血栓形成、异物反应及新生内膜增生均减少,而内皮化更完全;载药局部释放,可抑制早期的血栓形成和晚期的新生内膜增生;生物可降解高分子支架更适合于儿科用。但目前生物可降解高分子支架的研究现状是:该类血管支架在机械强度、体积及所载药物的释放速度等方面还不能完全适应临床需要。

[0005] 现有制备可降解高分子血管支架制备的常用工艺有:聚合物丝线编织工艺,传统静电纺丝和熔融挤出快速成形方法,通过这些方法制备出的血管支架有着诸多缺陷,例如:编织工艺:内部的孔隙贯通度不佳,工艺复杂且支架结构与性能的制备重复性较差;传统静电纺丝:形成的纺丝都是纳米级别的,难于实现纺丝的按需沉积;熔融挤出快速成形:网状结构通过层层叠加实现,层与层之间连接强度不足,导致支架厚度与横截面面积增大。另外,支架的形状精度、表面质量很差、机械强度等方面也存在很多不足。

发明内容

[0006] 本发明的目的是针对以上问题,提出一种新型生物可降解血管支架的制备方法,制备出来的血管支架不仅在机械强度和体积方面能够达到临床的要求,而且通过静电纺丝直写来复合一层电纺丝,可以使支架增韧,有利于血管内皮细胞沿着直写的静电纺丝方向

来实现细胞有规则的黏附、增殖和分化,使得血管支架快速内皮化,从而减少了支架置入后的再狭窄问题的出现,也有效抑制血管内皮在支架上的畸形增生。同时,该发明制备出的可降解血管支架,克服了裸金属血管支架阻碍远期血管腔的增大和良性的血管重塑,加重局部内膜增生,存在较严重的再狭窄问题和金属药物洗脱支架会延迟支架的重新内皮化,导致血管局部炎症及血栓的形成,使血管功能受损等缺陷。

[0007] 为达到上述目的,本发明采用如下技术方案:

一种新型生物可降解血管支架的制备方法,血管支架由可降解高分子材料聚合物制备,呈网状;血管支架网孔是格子形状的,网孔上面复合有一层通过直写的可降解的静电纺丝,包括如下步骤:

1) 原料坯件的制作:由血管支架体积计算出所需要的可降解高分子聚合物材料的用量,并预留出 10% 的可降解高分子聚合物材料用量余量;将适量可降解高分子聚合物材料用电子秤称出,置于与支架形状相适的铝合金模具内,用电热风枪对其加热直到熔融,待冷却后,得到高分子聚合物坯件;

2) 压印装置及加工温度确定:用自制模具、温控器、加热棒、24V 电源、夹紧装置、压力传感器、垫块、隔热石棉布、数据采集卡、计算机监控系统组成一套制备设备;并通过实验得到可降解高分子聚合物材料合适的受压温度、压力、保温时间及冷却速度;

3) 制备初级的支架:把铝合金模具置于夹紧装置上,设置温控器的温度,当温控器达到设定值时,将坯件置于在铝合金模具的型腔内,平衡温度 5 分钟,可降解高分子聚合物材料此时具有很好的延性,紧固夹紧装置,直到计算机显示到所需的压力值,使得可降解高分子聚合物材料能够填满整个铝合金模具型腔,多余可降解高分子聚合物材料由铝合金模具上导流槽流出;继续保温一段时间,关闭加热棒的电源开关,自然冷却至室温;开模,打磨剔除模具上表面些许残留,医用酒精清洗,即可得到宏观网状血管支架;

4) 复合电纺丝的支架:把通过模具制备好的宏观网状血管支架,置于由计算机控制系统、控制器、高压电源、接收平台、料筒、微量泵组成的直写式静电纺丝装置,用电子秤称取适量的可降解高分子聚合物材料,溶于 1.5-3.0ml 的三氟乙醇中,搅拌振荡至溶解完全,得到 6%-10%(g/ml) 的静电纺丝溶液,然后将静电纺丝溶液置于料筒中,按照血管支架的要求,预先设计好静电纺丝的直写路径,调节好装置系统的有关参数,通过控制电压、接收距离、供料速度和接收平台的水平运动速度,来直写一层高分子聚合物材料的静电纺丝,最终得到复合微米网状薄膜的新型生物可降解血管支架。

[0008] 所述步骤 1) 中的可降解高分子聚合物材料为 PPD0 或 PLLA 或 PLGA 或 PCL 类具有热熔性质的高分子材料。

[0009] 所述步骤 4) 中的静电纺丝用的可降解高分子聚合物材料为 PLLA 或 PLGA 或 PCL 类高分子聚合物材料。

[0010] 所述步骤 4) 中的静电纺丝装置的接收距离为 0.5-1mm,电压为 1-1.5kV,供料速度为 0.2 μ l/h,接收平台水平运动速度为 120-200mm/s。

[0011] 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:

1) 本发明制备的血管支架比现有的血管支架制备技术制备出来的支架,纤维增韧,更有利于抑制血管内皮在支架上的畸形增生;

2) 本发明制备的血管支架因外侧附有一层直写的静电纺丝,有利于内皮细胞沿着直写

的静电纺丝方向来实现内皮细胞有规则的黏附、增殖和分化,使得血管支架快速内皮化,从而减少了支架置入后的再狭窄问题的出现,同时支架的内侧光滑,不易诱发血管内血栓形成;

3) 本发明制备的血管支架比现有通过编织工艺、熔融挤出快速成形方法及静电纺丝技术等常用方法来制备的高分子可降解血管支架在机械强度和体积方面具有明显优势;

4) 本发明制备的血管支架比现有熔融挤出快速成形技术制备的血管支架要精细和结实;

5) 本发明制备的血管支架比现有的血管支架制备工艺,在产品质量上要稳定,且易于实现工业自动化。

附图说明

[0012] 图 1 为宏观网状血管支架制备方法及系统示意图。

[0013] 其中:1. 计算机监控系统,2. 数据采集卡,3. 温控器,4. 24V 电源,5. 加热棒,6. 热电偶,7. 自制模具,8. 模具型腔,9. 垫块,10. 压力传感器,11. 隔热石棉布,12. 夹紧装置

图 2 为给宏观网状血管支架直写一层静电纺丝的系统示意图。

其中:13. 计算机控制系统,14. 控制器,15. 高压电源,16. 接收平台,17. 待直写电纺丝的血管支架,18. 料筒,19. 微量泵。

具体实施方式

[0014] 本发明结合附图,具体实施方式详述如下:

实施例一:

1) 由支架体积计算并留有 10% 的材料裕量,计算支架所需要的材料用量为 0.2g,将所需量的 PPDO 颗粒材料用电子秤称出,置于与支架形状相适的铝合金模内,用电热风枪对其加热直到熔融,待冷却后,得到 PPDO 坯件;

2) 用自制模具、温控器、加热棒、24V 电源、夹紧装置、压力传感器、隔热石棉布、数据采集卡、计算机监控系统等组成一套制备设备。其线路按附图 1 所示连接好;

3) 为了获得材料良好的弹性和结构强度,通过大量实验得到 PPDO 材料合适的受压温度、压力、保温时间及冷却速度。如下表所示:

受压温度	保温时间	冷却速度	压力
90℃	10min	3.5℃/min	$5 \times 10^3 \text{N}$

4) 把模具置于夹紧装置,设置温控器的温度为 90℃,当温控器达到设定值时,将坯件置于在模具的型腔内,平衡温度 5 分钟,材料此时具有很好的延性,紧固夹紧装置,直到计算机显示压力值为 $5 \times 10^3 \text{N}$,使得材料能够填满整个模具型腔,多余材料由模具上导流槽流出,继续保温 10 分钟,关闭加热棒的电源开关,自然冷却 20 分钟至室温。开模,打磨剔除模具上表面些许残留,医用酒精清洗,即可得到宏观网状血管支架;

5) 用电子秤称取 0.1gPCL,溶于 1.6ml 的三氟乙醇中,搅拌振荡至溶解完全,得到浓度为 6.25%(g/ml) 的静电纺丝溶液;

6) 把通过模具制备好的血管支架,置于直写式静电纺丝工位,其线路按附图 2 所示连接好。将静电纺丝溶液置于料筒中,按照血管支架的要求,预先设计好静电纺丝的直写路径。据相关研究,血管内皮细胞生长的最佳孔径在 20-60 μm 之间,为了使内皮细胞沿着直

写的静电纺丝方向来实现细胞有规则的黏附、增殖和分化,设定直写的静电纺丝的纤维间距为 $40\mu\text{m}$,其中料筒的针头直径为 0.4mm ,通过调节计算机控制系统,使得电压为 1.2kV ,接收距离为 0.6mm ,供料速度为 $0.2\mu\text{l/h}$,接收平台水平运动速度为 160mm/s ,直写一层静电纺丝,最终得到复合微米网状 PCL 薄膜的新型生物可降解血管支架。

[0015] 实施例二:

本实施例与实施例一基本相同,不同之处在于,用电子秤称取 0.1g PLLA,溶于 1.6ml 的三氟乙醇中,搅拌振荡至溶解完全,得到浓度为 $6.25\%(\text{g/ml})$ 的静电纺丝溶液;设定直写的静电纺丝的纤维间距为 $40\mu\text{m}$,其中料筒的针头直径为 0.4mm ,通过调节计算机控制系统,使得电压为 1kV ,接收距离为 0.5mm ,供料速度为 $0.2\mu\text{l/h}$,接收平台水平运动速度为 150mm/s ,直写一层静电纺丝,最终得到复合微米网状 PLLA 薄膜的新型生物可降解血管支架。

[0016] 实施例三:

本实施例与实施例一基本相同,不同之处在于,用电子秤称取 0.1g PLGA,溶于 1.6ml 的三氟乙醇中,搅拌振荡至溶解完全,得到浓度为 $6.25\%(\text{g/ml})$ 的静电纺丝溶液;设定直写的静电纺丝的纤维间距为 $40\mu\text{m}$,其中料筒的针头直径为 0.4mm ,通过调节计算机控制系统,使得电压为 1.1kV ,接收距离为 0.5mm ,供料速度为 $0.2\mu\text{l/h}$,接收平台水平运动速度为 180mm/s ,直写一层静电纺丝,最终得到复合微米网状 PLGA 薄膜的新型生物可降解血管支架。

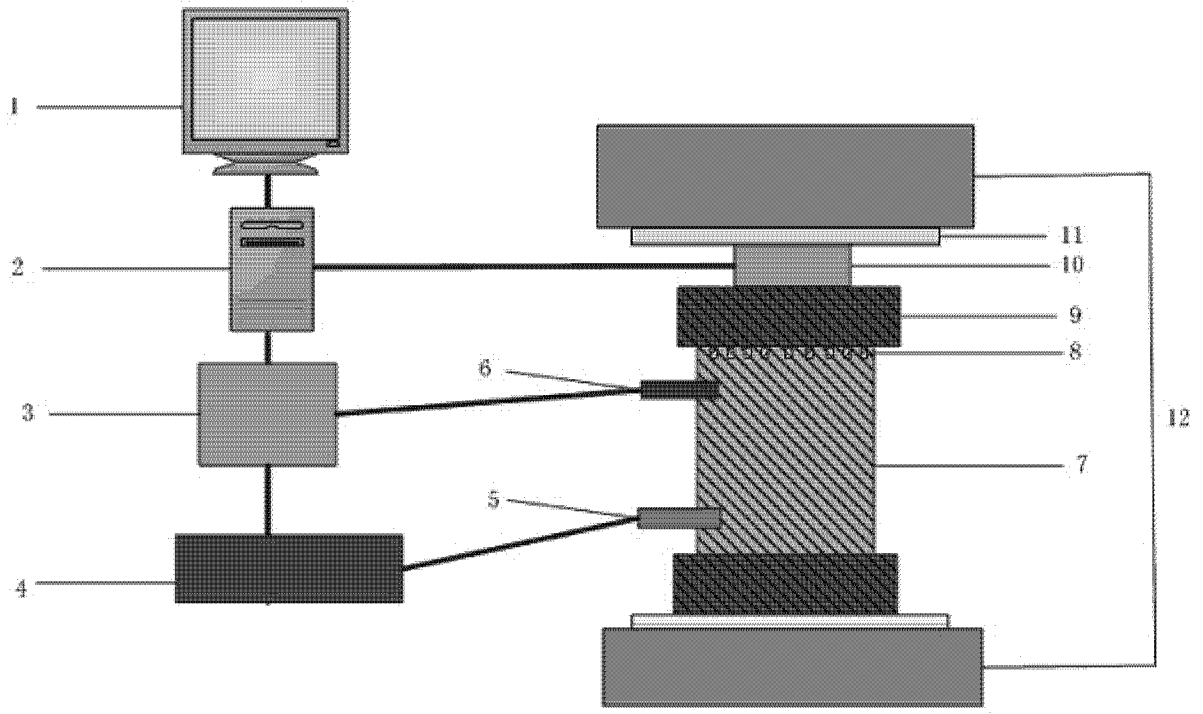


图 1

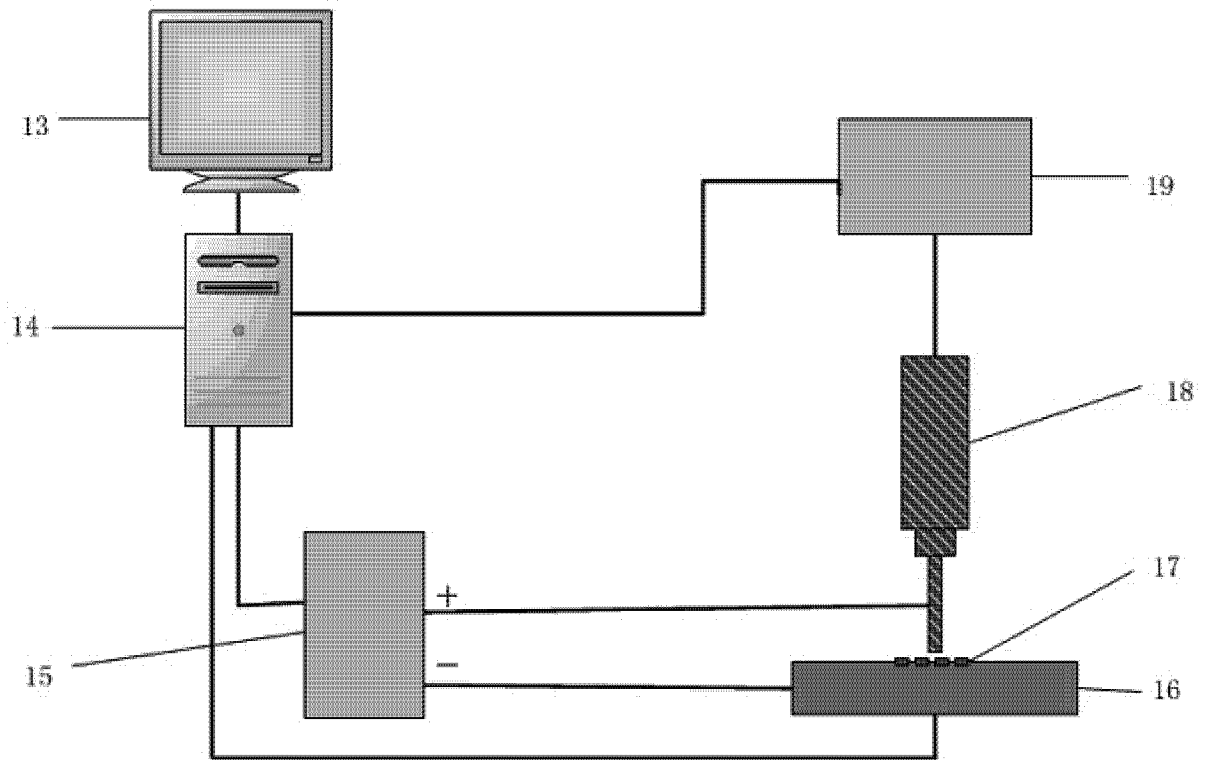


图 2