



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102755670 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201110113145. 9

US 5670161 A, 1997. 09. 23,

(22) 申请日 2011. 04. 29

审查员 张凌

(73) 专利权人 李文涛

地址 200032 上海市东安路 270 号

专利权人 高群

(72) 发明人 李文涛 高群

(74) 专利代理机构 上海元一成知识产权代理事

务所(普通合伙) 31268

代理人 吴桂琴

(51) Int. Cl.

A61L 31/18(2006. 01)

A61L 31/06(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101011578 A, 2007. 08. 08,

WO 0149340 A1, 2001. 07. 12,

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种可示踪的生物降解聚合物支架的制备方法

(57) 摘要

本发明属于生物工程技术领域,涉及一种可示踪的生物降解聚合物支架的制备方法。本发明将有机碘系造影剂分散到可降解聚合物 PLLA 中作为“芯”材料,将包含抗再狭窄药物的聚酸酐作为“壳”材料,采用共轴静电纺丝技术、示踪剂和抗再狭窄药物三者相结合,通过聚合物加工技术制备可示踪的生物降解聚合物支架,实现药物的零级释放。本发明的可示踪的生物降解聚合物支架,克服了目前生物降解聚合物支架力学性能和 X 射线成像差的问题,解决了亲核 NO 供体的靶向性释放难题,为解决支架内再狭窄难题提供了新的途径,具有重要的学术价值和广阔的临床应用前景。

1. 一种可示踪的生物降解聚合物支架的制备方法,其特征在于,其包括以下步骤:

将有机碘造影剂超声分散到聚乳酸的二氯甲烷溶液中作为“芯”材料,亲核 NO 供体超声分散于聚酸酐的二氯甲烷溶液中为“壳”材料,通过共轴静电纺丝技术得到载药的聚合物纳米纤维复合膜材料,通过微型挤出机得到管状材料,将管材蚀刻成网状结构支架,制得可示踪的生物降解聚合物支架;

其中,所述的有机碘造影剂加入量为聚乳酸 PLLA 质量的 10-30%,所述的聚乳酸 PLLA 的二氯甲烷质量浓度为 5-10%,所述的亲核 NO 供体加入量为聚酸酐质量的 1-10%,所述聚酸酐的二氯甲烷溶液质量浓度为 10-30%。

2. 按权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述的有机碘造影剂选自碘苯六醇、碘普罗胺或碘佛醇。

3. 按权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述的亲核 NO 供体药物为含有 $[N(O)NO]^-$ 官能团的化合物。

4. 根据权利要求 1 或 3 所述的制备方法,其特征在于,所述的亲核 NO 供体药物,为二乙烯三胺 / 一氧化氮加成产物,通过下述方法制得:将二乙烯三胺加入到溶剂为乙腈的高压反应釜中,通 N_2 鼓泡 10min,抽真空后再通入 NO 气体,维持压力为 5atm;反应 3 天后,将产物过滤,先后用乙腈和无水乙醚多次洗涤,放入真空烘箱中常温干燥 24h,得到蓬松状白色粉末,将产物放入干燥器中 -20°C 低温保存。

5. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述的聚合物纳米纤维复合膜材料含有有机碘造影剂和抗再狭窄药物。

6. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述的网状结构支架,包括 Z 型,波纹型和蜂窝型。

7. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述的有机碘造影剂选自碘帕醇、碘海醇、碘普胺、碘美普尔、碘喷托或碘佛醇。

8. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述的有机碘造影剂的加入量为 PLLA 质量的 10-30%。

9. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述的聚乳酸为高分子量的可纺丝聚乳酸材料,其分子量为 20-50 万。

10. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述的聚酸酐是由聚合单体癸二酸和双-对羧基苯氧基-己烷共聚而成,其中,所述的癸二酸与双-对羧基苯氧基-己烷的质量比为 1:1。

一种可示踪的生物降解聚合物支架的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物工程技术领域,涉及一种可示踪的生物降解聚合物支架的制备方法。

背景技术

[0002] 目前临床治疗中,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已成为冠心病血管重建的重要方法,其疗效已被大规模临床试验所证实。在介入治疗的过程中3个里程碑分别是球囊成形术、冠状动脉支架的应用及药物洗脱支架(DES)的推广;其中,药物洗脱支架的临床试验取得了卓越效果,术后6个月再狭窄发生率在9%以下,而金属裸支架再狭窄率为20%~30%、单纯球囊扩张术后再狭窄率则高达30%~50%,相对而言,药物涂层支架已是一个大的突破性进展。

[0003] 在2006年欧洲心脏病学年会(ESC)和世界心脏病学大会(WCC)上,DES的安全性受到了质疑并再次成为学术界争论的焦点。DES延迟再内皮化、聚合物涂层导致的局部血管过敏和炎症反应以及支架晚期贴壁不良等,都可能会增加晚期血栓事件,DES的远期死亡率和心肌梗死发生率较普通金属支架增高。有研究发现,载药生物降解聚合物支架是药物洗脱金属支架的一个重要发展,是解决DES晚期再狭窄问题的一个有效的解决方案,具有重要的研究意义和临床应用前景。

[0004] 通常,载药生物可降解血管支架(BDS)由可降解聚合物材料和药物两部分组成;同DES相比,以可降解聚合物为主体,能够在更长的时间内提供更大的药物载荷;能够投放多种药物;对血管壁的机械作用力随着支架的降解而减小,抑制血管内膜增生。

[0005] 相比于金属支架,BDS的优越性在于:(1)具有良好的生物相容性,特别是血液相容性;(2)通过生物降解成无毒的产物且无免疫源性;(3)对狭窄的管腔提供暂时性支撑作用,而无长期的并发症;(4)可以作为载体携带抗血栓及抗内膜增生的药物,而无需进行长期的全身抗凝。

[0006] 尽管生物可吸收聚合物支架研究目前所取得的进展令人鼓舞,但其在机械强度、体积、X射线示踪性、支架置入系统等方面尚不能完全适应临床需要,其中所存在的最主要的问题有两点:(1)可吸支架的辐射张力强度和持续时间,由于聚合物的固有强度低,如要达到一定的机械支撑力,BDS体积将较大,使其在小管腔中的应用受到限制;(2)X射线成像差,难以准确定位,

[0007] 在文献US5670161A中,公开了一种载药的聚合物血管支架的制备方法,所用的原材料是聚乳酸和聚己内酯,采用抗再狭窄药物三氧化二砷为药物,熔融挤出制备管材,激光切割机将管材刻蚀成网状结构。与之相类似,在文献CN1367023中,公开了一种生物可降解的药物复合高分子支架材料的制备方法,其特征是将高分子聚乳酸、聚己内酯和抗再狭窄药物溶于溶剂中;倒入容器中成膜,制成细丝;将细丝在由L-乳酸和乙交酯共聚物、溶剂及抗再狭窄药物制备的混合溶液中浸蘸晾干,或冷冻干燥;然后在抗凝血溶液中浸泡,晾干;将细丝缠绕于模具上,热固成型,得到高分子支架材料。上述两个技术方案存在的主要问题

为:采用的聚乳酸、聚己内酯等聚合物材料的固有强度低,如要达到一定的机械支撑力,BDS 体积将较大,使其在小管腔中的应用受到限制;另外,聚乳酸和聚己内酯都属于体降解型聚合物,降解开始后其器件形态和力学强度发生急剧变化,易导致支架机械性能的丧失。

发明内容

[0008] 本发明的目的是为克服现有技术的缺陷和不足,提供一种可示踪的生物降解聚合物支架的制备方法;所述的生物降解聚合物支架采用纳米粒子增强的光固化聚酸酐载药聚合物支架,是一种可示踪的生物可降解聚合物血管支架。

[0009] 本发明将有机碘系造影剂分散到可降解聚合物 PLLA 中作为“芯”材料,将包含抗再狭窄药物的聚酸酐作为“壳”材料,采用共轴静电纺丝技术、示踪剂和抗再狭窄药物三者相结合,通过聚合物加工技术制备可示踪的生物降解聚合物支架,实现药物的零级释放;其中,所述的“芯”材料可增强支架的机械强度和提供成像能力,所述的“壳”材料可提供稳定的药物释放性能。

[0010] 具体而言,本发明的可示踪的生物降解聚合物支架的制备方法,其特征在于,其包括以下步骤:

[0011] 将有机碘造影剂超声分散到聚乳酸 PLLA 的二氯甲烷溶液中作为“芯”材料,亲核 NO 供体超声分散于聚酸酐的二氯甲烷溶液中为“壳”材料,通过共轴静电纺丝技术,制得载药的聚合物纳米纤维复合膜材料;通过微型挤出机得到管状材料,采用切割管状材料方法,制得可示踪的生物降解聚合物支架;

[0012] 其中,所述的有机碘示踪剂加入量为聚乳酸 PLLA 质量的 10-30%;

[0013] 所述的聚乳酸 PLLA 的二氯甲烷质量浓度为 5-10%;

[0014] 所述的亲核 NO 供体加入量为聚酸酐质量的 1-10%;

[0015] 所述聚酸酐的二氯甲烷溶液质量浓度为 10-30%;

[0016] 所述的聚合物纳米纤维复合膜材料含有有机碘造影剂和抗再狭窄药物。

[0017] 本发明中,所述的示踪剂为临床广泛应用的有机碘造影剂,造影剂(又称对比剂,)是为增强观察效果而注入(或服用)到人体组织或器官的化学制品;所述化学制品的密度高于或低于周围组织,形成的对比用某些仪器显示图像;如 X 线观察常用的碘制剂、硫酸钡等;

[0018] 所述的有机碘造影剂是介入放射学操作中最常使用的药物之一,主要用于血管、体腔的显示;造影剂种类多样,目前用于介入放射学的造影剂多为第二代非离子型单体造影剂,主要包括碘帕醇、碘海醇、碘普胺、碘美普尔、碘喷托、碘佛醇等,上述有机碘造影剂具有渗透压低、毒副作用小、耐受性好等特点,性能稳定,可高温消毒,应用广泛;本发明中有机碘造影剂的加入量为 PLLA 质量的 10-30%。

[0019] 本发明中,所述的聚乳酸为高分子量的可纺丝聚乳酸材料,其分子量为 20-50 万;目前组织工程研究中,聚乳酸生物降解材料是最常用的移植细胞的支架材料之一;与天然的细胞外基质如胶原和蛋白多糖等相比,所述的 PLA 材料不仅具有良好的物理机械性能,可通过分子量及分子量分布的调节,以适应不同需要,且具有丰富的加工手段;在本发明中为了提高聚合物支架的力学强度,特别是径向支撑强度,采用的聚乳酸为高分子量(分子量 20-50 万)的可纺丝聚乳酸材料;

[0020] 所述的聚酸酐是 20 世纪 80 年代初美国麻省理工学院 Langer 等发现的一类新型合成生物可降解高分子材料,由于其具有良好的表面溶蚀降解性、生物相容性、结构易改性、降解速度可调及易加工性等优异性能,已在医学前沿领域得到应用;到目前为止,已合成的聚酸酐种类已有很多,如脂肪族聚酸酐、芳香族聚酸酐、不饱和聚酸酐、可交联聚酸酐等,然而在药物缓控释领域应用最多的实际上是由不同单体按照一定比例聚合而成的各种聚酸酐共聚物;由于聚酸酐具有独特的表面溶蚀性,其可避免材料在使用过程中,由于大量降解而导致力学性能的急剧下降;聚酸酐材料在质量损失达到 50% 时其力学强度仍可以保持 70%~80%;

[0021] 本发明中,所述的聚酸酐是由聚合单体癸二酸(SA)和双-对羧基苯氧基-己烷(CPH)共聚而成,其中癸二酸(SA)与双-对羧基苯氧基-己烷(CPH)质量比为 1:1,本领域的技术人员可按现有技术制备(其中,包括参考文献中的合成方法)。

[0022] 本发明中,所述的亲核 NO 供体药物,是指含有 $[N(O)NO]^-$ 官能团的化合物,即为含有亲核的仲胺基团 NH 的化合物,与 NO 反应生成 $[N(O)NO]^-$ 基团;本发明的一个实施例中采用二乙烯三胺/一氧化氮加成产物(DETA/NO),其是目前为止发现的半衰期最长(20h)的一种亲核 NO 供体,其制备方法是:将二乙烯三胺(DETA)加入到溶剂为乙腈的高压反应釜中,通 N_2 鼓泡 10min,抽真空后再通入 NO 气体,维持压力为 5atm;反应 3 天后,将产物过滤,先后用乙腈和无水乙醚多次洗涤,放入真空烘箱中常温干燥 24h,得到蓬松状白色粉末,将产物放入干燥器中 -20°C 低温保存。

[0023] 本发明中,所述的切割管状材料方法是通过激光切割机按照设定图案将管材刻蚀成网状结构,有 Z 型,波纹型和蜂窝型。

[0024] 本发明中,所述的共轴静电纺丝技术,是聚合物溶液或溶体在静电作用下进行喷射拉伸而获得纳米级纤维的纺丝方法,具体而言,是将两种不同聚合物溶液预先不经混合,而是各自在电场力的驱动下共轴喷射,得到连续的复合纤维的方法;目前,该技术主要用于制备纳/微米包囊、壳-芯结构的纳米纤维和中空纳米纤维或纳米管;

[0025] 所述的共轴静电纺丝技术具有以下突出特点:

[0026] (1) 可设计性强。利用芯质材料和壳层材料的不同组合,可以形成多种复合结构,且芯质材料和壳层材料可以是性能互补的,可将两种材料的性能有机的结合起来,使得到的聚合物纳米复合材料即具有良好的生物相容性又具有优异的机械性能;

[0027] (2) 制备工艺简单;在制备过程中,采用不同形态的接收器可得到不同形状的纳米复合纤维材料,如采用不同的滚筒接收装置可得到不同直径的纳米复合纤维管,采用平板接收器可得到不同厚度的纳米复合纤维膜。

[0028] 因此,对于制备包含药物的复合纳米纤维管和膜材料,共轴静电纺丝技术是一种最简单有效的方法,在生物医学研究(包括组织工程支架、表面敷料、药物释放、医用绷带)的各个领域具有广阔的应用前景。

[0029] 本发明将所述的共轴静电纺丝技术、示踪剂和抗再狭窄药物三者相结合,通过聚合物加工技术制备出可示踪的载药聚合物血管支架,克服了目前生物降解聚合物支架力学性能和 X 射线成像差的主要问题,解决了亲核 NO 供体的靶向性释放难题,为攻克支架内再狭窄等临床医学难题提供了新的途径,具有重要的学术价值和广阔的临床应用前景。

[0030] 为了便于理解,下面通过具体实施例对本发明的可示踪的生物降解聚合物支架的

制备方法进行详细的描述。需要特别指出的是,具体实施例仅是为了说明,显然本领域的技术人员可以根据本文说明,对本发明进行各种修正或改变,这些修正和改变也将纳入本发明范围之内。

具体实施方式

[0031] 实施例 1

[0032] 在反应瓶内加入二氯甲烷 54g、聚乳酸 PLLA 6g 和碘佛醇 0.3g,搅拌溶解,超声分散 0.5h,得到的溶液中作为“芯”材料,另外一反应瓶内加入二氯甲烷 54g、聚酸酐 6g、亲核 NO 供体 0.06g,超声分散后的溶液中作为“壳”材料,通过双通道微量注射器、高压静电纺丝设备和双通道纺丝头,得到载药的聚合物纳米纤维复合膜材料,具体的设备参数为电压 15KV,两种聚合物的注射速度都是 10ml/h,通过微型挤出机得到管状材料,激光切割机将管材蚀刻成网状结构支架。在 PBS 溶液中的亲核 NO 供体药物释放周期为 5 个月,支架完全降解时间为 12 个月,在 CT 下观察其 CT 值为 20HU。

[0033] 实施例 2

[0034] 在反应瓶内加入二氯甲烷 57g、聚乳酸 PLLA 3g 和碘苯六醇 0.9g,搅拌溶解,超声分散 0.5h,得到的溶液中作为“芯”材料,另外一反应瓶内加入二氯甲烷 42g、聚酸酐 18g、亲核 NO 供体 1.8g,超声分散后的溶液中作为“壳”材料,通过双通道微量注射器、高压静电纺丝设备和双通道纺丝头,得到载药的聚合物纳米纤维复合膜材料,具体的设备参数为电压 15KV,两种聚合物的注射速度都是 10ml/h,通过微型挤出机得到管状材料,激光切割机将管材蚀刻成网状结构支架。在 PBS 溶液中的亲核 NO 供体药物释放周期为 2 个月,支架完全降解时间为 6 个月,在 CT 下观察其 CT 值为 35HU。

[0035] 实施例 3

[0036] 在反应瓶内加入二氯甲烷 55g、聚乳酸 PLLA 5g 和碘普罗胺 1.5g,搅拌溶解,超声分散 0.5h,得到的溶液中作为“芯”材料,另外一反应瓶内加入二氯甲烷 48g、聚酸酐 12g、亲核 NO 供体 0.6g,超声分散后的溶液中作为“壳”材料,通过双通道微量注射器、高压静电纺丝设备和双通道纺丝头,得到载药的聚合物纳米纤维复合膜材料,具体的设备参数为电压 15KV,两种聚合物的注射速度都是 10ml/h,通过微型挤出机得到管状材料,激光切割机将管材蚀刻成网状结构支架。在 PBS 溶液中的亲核 NO 供体药物释放周期为 3 个月,支架完全降解时间为 8 个月,在 CT 下观察其 CT 值为 60HU。