



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102149859 A

(43) 申请公布日 2011.08.10

(21) 申请号 201080002569.1

(22) 申请日 2010.06.25

(30) 优先权数据

61/220424 2009.06.25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.03.09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/039993 2010.06.25

(87) PCT申请的公布数据

W02010/151767 EN 2010.12.29

(71) 申请人 三维生物科技有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 刘青 王宗森 刘永强

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 刘丹妮

(51) Int. Cl.

D01D 5/00 (2006.01)

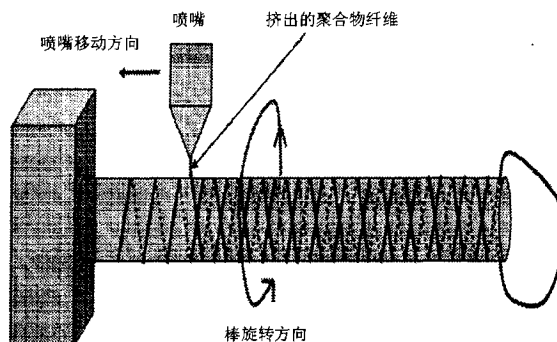
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 6 页

(54) 发明名称

用于制备三维多孔管状支架的方法及设备

(57) 摘要

本文所公开的是用于心血管、外周血管、神经导管、肠道、胆管、尿道和骨修复 / 重建应用的三维多孔管状支架, 以及用于制备该三维多孔管状支架的方法及设备。



1. 一种用于制备三维管状支架的设备,所述设备包括:
 - (i) 连接于基座的三轴 XYZ 系统;
 - (ii) 连接于所述 XYZ 系统的分配系统;
 - (iii) 连接于所述分配系统的喷嘴;以及
 - (iv) 第四轴系统,其包含在所述喷嘴下方连接于所述基座的旋转杆,其中所述旋转杆、喷嘴或者两者都可以沿纵轴移动。
2. 权利要求 1 的设备,其中所述分配系统是聚合物挤出机。
3. 权利要求 1 的设备,其中所述分配系统是注射器。
4. 权利要求 1 的设备,其中所述分配系统是泵。
5. 权利要求 1 的设备,其进一步包含温度控制。
6. 一种制备三维管状支架的方法,所述方法包括:
 - (i) 将聚合物加入到权利要求 1 的设备的分配系统中;以及
 - (ii) 将所述聚合物通过喷嘴分配到所述旋转杆上。
7. 权利要求 6 的方法,其进一步包括干燥所述聚合物并且将所述干燥的聚合物从支架上去除的步骤。
8. 一种三维管状支架,其包含以多孔三维式样连接的柱体和 / 或纤维,所述支架的平均孔径是约 1 微米到约 2000 微米,其中所述支架是管状的。
9. 权利要求 8 的三维管状支架,其中所述柱体和 / 或纤维包含聚合物。
10. 权利要求 9 的三维管状支架,其中所述聚合物是可生物降解的。
11. 权利要求 9 的三维管状支架,其中所述聚合物是不可生物降解的。
12. 权利要求 8 的三维管状支架,其中所述支架进一步包含至少一种治疗剂。
13. 权利要求 8 的三维管状支架,其中所述柱体和 / 或纤维包含无机聚合物复合物。
14. 权利要求 8 的三维管状支架,其中所述柱体在表面上包含涂层。
15. 权利要求 8 的三维管状支架,其中所述支架包含织物,所述织物附着于所述支架的外表面、所述支架的内表面或所述支架的两个表面。
16. 权利要求 15 的三维管状支架,其中所述织物可以是纺织的或者无纺的。
17. 权利要求 15 的三维管状支架,其中所述织物预先制备并附着于所述支架,或者直接制备于所述支架的表面上。

用于制备三维多孔管状支架的方法及设备

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2009 年 6 月 25 日提交的美国临时申请 No. 61/220, 424 的优先权, 该美国临时申请的内容通过全文引用包括在本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 细胞组织和器官的再生是一个发展迅速的领域。通过使得宿主得以利用他或她自身的细胞来进行细胞组织再生、修复破损神经与血管等, 可以解决传统移植中常见的问题, 例如供体组织 / 器官短缺以及宿主排斥反应。

[0005] 制备人工组织的重要方法之一是组织工程, 它将三维 (3D) 支架、前体细胞和生物因子结合使用, 从而“生长”出一个活的组织或器官。3D 支架为细胞提供了在其再生过程中附着的结构, 从而引导细胞长成具有所需要结构的尺寸和形状。在这一组织再生过程中, 3D 支架必须允许细胞迅速粘附、迅速增殖, 从而形成新的组织。在这一协同有序的组织形成过程中, 细胞的粘附、增殖、迁移和分化会受到 3D 支架的微结构和表面生化性能的显著影响。因此, 3D 支架的设计首先要考虑的就是生物特性和内部结构, 其中, 孔隙率和材料的连接性为细胞和组织生长提供必要的结构完整性、质量传输和全面的微环境。此外, 细胞在 3D 支架中的存活和增殖需要获得氧气和生长必需分子。生长必需分子在 3D 支架中的输送受支架的结构设计和拓扑结构控制, 其由几个重要设计参数决定, 所述参数例如: 孔隙度、孔隙连通性、曲折度、支架材料渗透性能和扩散性能。

[0006] 3D 支架的机械性能也是一个非常重要的因素。通过设计支架的多孔结构或搭建结构, 可以设计 3D 支架的机械性能以满足应用要求, 这样, 3D 支架可以扩展、拉伸或者弯曲。某些应用需要种植细胞的 3D 支架在循环载荷下进行培养, 以便模拟体内的动态组织生长环境。一些 3D 支架还需要能够折叠或压缩, 以使得它们易于输送。当这些折叠的支架被送至该位置, 它们就可以展开或扩展来起到它们的需要的功效。

[0007] 例如, 血管支架必须可扩展和可拉伸, 并且具有足够的强度来保持血管张开以使得血液流过, 这就需要将支架设计成允许压缩、伸展并且弯曲的结构。此外, 还可以通过采用具有不同机械性能的材料, 来进一步调节支架的机械性能。

[0008] 人体组织和器官有不同的形状和尺寸。许多组织或器官有明显的管状结构, 所述器官例如血管、食道、肠道、胆管、输尿管等等。当血管受到损伤且需要再生时, 就需要三维管状支架进行血管再生。支架为细胞提供了细胞粘附和生长的外源性框架。因此, 有一个制备与目标管状组织和器官的尺寸和形状相匹配的 3D 支架制备方法十分重要。

[0009] 当治疗一些血管疾病时也需要管状结构植入物。例如, 血管支架形式的 3D 支架可以用于使堵塞的血管保持开放。虽然目前临床中广泛应用了金属支架, 但生物可降解聚合物支架正处于大力研发之中。生物可降解支架的最大优点是: 当它在体内一段时间后而不再需要时, 支架会消失。

[0010] 支架可以由快速成型技术 (RP) 制造, 快速成型技术是一种由 3D 计算机辅助设计 (CAD) 模型数据和 3D 物体数字化系统产生的模型数据来创建模型与原型零件的一种技术。快速成型技术是一个材料添加过程, 在这个过程中材料被添加或堆积到所需位置从而形成

该物体。快速成型技术也已经被用于制造方法的开发,所述制造方法制备整形手术和颅面外科操作的外科植入物模型。RP 系统为制造具有控制良好的通道或孔的多孔 3D 物体提供了可能。然而,现在的 RP 系统只有三个轴 (XYZ),并非是制造管状多孔结构的有效系统。在制造管状多孔结构时,现有的 RP 系统通常需要使用支撑材料,该支撑材料在制造后必须去除。

[0011] 与材料添加工艺的 RP 相比,有一种采用材料去除工艺来制造多孔聚合物管或支架的方法,这一方法采用类似于金属血管支架制造方法的激光管状微加工或激光切割 / 去除系统。在这种方法中,首先制作聚合物管,然后根据多孔式样设计,用激光束将某些区域的聚合物选择性去除。然而,在这种制造方法中,要求先做出聚合物管,然后进行激光切割。总的来说,这是一个耗时的两步加工法。而且,绝大部分聚合物材料被去除或浪费了,特别是在制备高度多孔的聚合物支架时。这一制造方法昂贵,这是因为医用级的聚合物材料通常昂贵。此外,激光束加热去除或蒸发聚合物造成毒性气体排放,导致空气污染。

[0012] 因此,有必要找到一种一步法或系统,它能够基于 CAD 设计由聚合物原材料直接制备多孔管状支架,这将克服激光切割系统的缺点,例如浪费材料,耗时和空气污染,同时能克服 RP 系统的缺点,在 RP 系统中需要采用支撑材料并且在完成制造过程后去除支撑材料。

[0013] 本申请的发明人已经用 4 轴 RP 系统实现了这一目的。

[0014] 发明概述

[0015] 因此,本发明的目的是提供制造多孔管状聚合物三维 (3D) 支架的方法,从而可以容易地控制或操控孔隙率、孔径、结构和机械性能。

[0016] 本发明的另一个目的是提供 4 轴 RP 系统,在该系统中,第 4 轴即添加到 xyz 定位系统的计算机控制的旋转棒。在优选实施方式中,该 4 轴 RP 系统还具有直接沉积热熔细丝形式或粘性溶液细丝形式的聚合物材料材料输送系统。沉积的细丝粘附于旋转棒的表面或者粘合于已经附着于该旋转棒的之前挤出的细丝上。此外,优选实施方式使得通过改变附着聚合物细丝的第 4 轴的转速或改变 XY 轴移动速度来改变纤维直径,类似于热熔拉伸过程。这个系统特别适合制作具有复杂微孔结构的 3D 管状支架。

[0017] 因此,在一些实施方式中,本发明涉及用于制备 3D 管状支架的设备,所述设备包含:(i) 连接于基座的三轴 XYZ 系统;(ii) 连接于所述 XYZ 系统的分配系统;(iii) 连接于所述分配系统的喷嘴;以及 (iv) 第四轴系统,其包含位于所述喷嘴下连接于基座的旋转杆或棒,其中所述旋转杆、喷嘴或者二者都可以沿纵轴移动。

[0018] 在另一个实施方式中,本发明涉及制作 3D 管状支架的方法,所述方法包括:(i) 将聚合物添加到本文描述的设备中;以及 (ii) 将所述聚合物分配到所述旋转杆上。

[0019] 在其他实施方式中,本发明涉及 3D 管状支架,其包含以多孔三维式样连接的柱体 (strut) 和 / 或纤维,所述支架的平均孔径是约 1 微米到约 10000 微米。

[0020] 在其他实施方式中,本发明涉及称为支架的特定管状支架,其包含以预先设计的三维式样连接的柱体和 / 或纤维。

[0021] 附图的简要说明

[0022] 图 1a 描述了本发明设备的一些实施方式中的微型单螺杆挤出机。

[0023] 图 1b 描述了本发明设备的一些实施方式中采用压缩空气以挤出聚合物的热熔

腔。

[0024] 图 2 描述了用于制备本发明的 3D 管状支架的设备的实施方式。

[0025] 图 3(a) 和 (b) 描述了本发明设备的实施方式,其中喷嘴沿旋转棒在纵轴向移动。

[0026] 图 4 描述了本发明的 3D 管状支架的实施方式扩展后的聚合物。

[0027] 图 5 描述了本发明的 3D 管状支架的实施方式拉伸后的聚合物。

[0028] 图 6 描述了本发明的 3D 管状支架的实施方式扩展与拉伸后的聚合物。

[0029] 图 7 描述了本发明的 3D 管状支架的实施方式,其说明了可扩展的聚合物支架。

[0030] 图 8 描述了聚合物支架的另一种实例。

[0031] 详述

[0032] 在本发明的 4 轴 RP 系统中,该第 4 轴是添加于 xyz 定位系统的计算机控制的旋转棒。这一 4 轴 RP 系统还带有直接沉积热熔细丝形式或粘性溶液细丝形式的聚合物材料材料输送系统。沉积的细丝粘附于旋转棒的表面或者粘合于已经附着于旋转棒的之前挤出的细丝上,因此,免除了如美国专利申请 (Sanders 等人的 US20030211130A1) 中已描述的使用胶水或控制加热的需要。此外,可以通过改变聚合物细丝附着的第 4 轴的转速或通过改变 XY 轴移动速度来改变纤维直径,类似于热融拉伸过程。这个系统特别适合制作具有复杂微孔结构的 3D 管状支架。

[0033] 通过这一 4 轴 RP 系统制作的 3D 管状支架为细胞相互作用提供了内部和外部的空间。3D 管状支架由以预先设计的方式或式样连接的聚合物纤维组成。这种构造使得管状支架具有 100% 的孔连通率。除了 3D 管状支架和 4 轴 RP 系统,本发明还涉及制备所述 3D 管状支架的方法及所述 3D 管状支架的应用。

[0034] 3D 管状支架

[0035] 本发明的 3D 管状支架可以以任何尺寸构造以实现特定要求,例如适合用于血管生成、骨生成、血管支架等的尺寸。

[0036] 该 3D 管状支架可以是单层的或多层的。

[0037] 该 3D 管状支架的纤维或柱体按照以预先设计的方式或式样结合在一起。例如,纤维可以呈直角 (90°)、锐角 (小于 90°) 或以钝角 (大于 90°) 或者其组合连接在一起。此外,3D 管状支架的纤维可以具有恒定直径或不同直径。在优选实施方式中,该 3D 管状支架的聚合物纤维的直径是约 50 纳米至 2 毫米,更优选 100 微米到 1000 微米。

[0038] 柱体和 / 或纤维的横截面可以是圆形、三角形、正方形、矩形、星形或不规则形状。

[0039] 3D 管状支架的孔可以是恒定尺寸和 / 或大小、可变尺寸和 / 或大小或者其组合。例如,各层中的孔可以是恒定尺寸和 / 或大小,但不同于不同层上的孔径和 / 或大小。在优选实施方式中,该 3D 管状支架的平均孔径是具有平均孔径为约 15 微米到约 1000 微米,约 25 微米到约 500 微米,或者约 50 微米到约 100 微米。在另外的实施方式中,可以开发没有孔的致密层。3D 管状支架的孔隙分布可以是 0%,大于约 50%,大于约 80% 或者大于约 95%。

[0040] 3D 管状支架的表面积、孔隙率和孔径取决于结构体的设计,包括纤维的尺寸和几何形状、各单位体积内的纤维数量和 3D 管状支架中纤维的结构式样。在优选实施方式中,这些因素还进一步由本文描述的制造设备一些方面的机动性控制,也就是旋转杆和 / 或喷嘴。

[0041] 本发明的 3D 管状支架可以由非生物可降解聚合物、生物可降解聚合物或者其组

合来制造。

[0042] 用于本发明的非生物可降解聚合物包括,例如,非生物可降解合成聚合物,诸如聚苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二酯、聚酰胺、聚氯乙烯等及其混合物。

[0043] 用于本发明的生物可降解聚合物包括,例如,聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA)、聚己内酯 (PCL)、聚酸酐、聚(β -羟基丁酸酯)、聚对二氧环己酮,聚(氨基酸碳酸酯 (DHT iminocarbonate)),聚富马酸丙烯酸酯等,其共聚物及其混合物。

[0044] 在一些实施方式中,3D 管状支架加入一种或多种生物分子,例如,通过涂布到该 3D 管状支架上、通过在制备该管状支架时和聚合物一起挤出或者在制备之前将生物分子和聚合物相互混合。生物分子可以是蛋白质、肽、葡胺聚糖、天然产生的化合物或聚合物、治疗剂或者其组合。天然产生的化合物或聚合物的例子有胶原蛋白、层粘连蛋白或纤连蛋白。治疗剂包括但不仅限于抗生素、激素、生长因子、抗肿瘤剂、抗真菌剂、抗病毒剂、止痛药、抗组胺、抗炎剂、抗感染、伤口愈合剂、抗增殖剂、伤口密封剂、细胞引诱剂、细胞因子等。治疗剂是当应用于细胞时会对人体健康有益的任何物质。

[0045] 在一些实施方式中,3D 管状支架加入抗生素。抗生素是抑制或阻止微生物(例如细菌、真菌或原生生物)生长的化学治疗剂。常见抗生素的实例有青霉素和链霉素。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、美洛培南、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢噻吩或头孢噻吩、头孢氨苄、头孢克罗、头孢孟多、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、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、壮观霉素、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、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、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、偶氮磺胺、磺胺醋酰、磺胺甲噁二唑、磺胺二甲异唑、柳氮磺胺异恶唑、磺胺异恶唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶、磺胺甲基异恶唑、地美环素、强力霉素、米喹环素、土霉素、四环素、砷凡纳明、氯霉素、克林霉素、林肯霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥因、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普丁 / 达福普丁、利福平 (rifampin) 或利福平 (rifampicin) 和替硝唑。

[0046] 在一些实施方式中,3D 管状支架加入激素。激素是将信号从一个细胞(一组细胞)通过血液传递到另一个的化学信使。激素的实例有褪黑素、血清素、甲状腺素 (thyroxine)、甲状腺素 (triiodothyronine)、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、抗苗勒激素、脂联素、促肾上腺皮质激素、血管紧张素原及血管紧张素、抗利尿激素、心房利钠肽、降钙素、胆囊收缩素、促肾上腺皮质激素释放激素、促红细胞生成素、促卵泡刺激激素、胃泌素、饥饿激素、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、人胎盘泌乳素、生长激素、抑制素、胰岛素、胰岛素样生长因子、瘦素、促黄体激素、黑色素细胞刺激素、催产素、甲状旁腺激素、催乳激素、胰泌素、生长抑素、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、睾酮、去氢表雄酮、雄烯二酮、双氢睾酮、雌二醇、雌激素酮、雌三醇、孕激素、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、脑利钠肽、神经肽 Y、组胺、内皮素、胰多肽、肾素和脑啡肽。

[0047] 在一些实施方式中,3D 管状支架加入生长因子。生长因子指的是能够刺激细胞增殖与细胞分化的天然产生的蛋白质。实例有转化生长因子 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)。

[0048] 在一些实施方式中,3D 管状支架加入抗肿瘤药物。抗肿瘤药物 (antitumor) 或抗肿瘤药物 (antineoplastics) 是抑制和阻止肿瘤发展的药物。实例有放线菌素 (如放线菌素 D)、蒽环类抗生素 (如阿霉素、柔红霉素、表阿霉素)、博莱霉素、普卡霉素、紫杉醇和丝裂霉素。

[0049] 在一些实施方式中,3D 管状支架加入抗真菌剂。抗真菌剂是用于治疗真菌感染的药物。实例有纳他霉素、利福霉素、菲利普、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、茶树油、香茅油、柠檬草、橙油、棕榈原油、广藿香、柠檬香桃木、印楝种子油、椰子油、锌和硒。

[0050] 在有些实施方式中,3D 管状支架加入抗病毒药剂。抗病毒药剂是一类特别用于治疗病毒感染的药物。实例有阿巴卡韦、阿昔洛维 (aciclovir)、阿昔洛维 (acyclovir)、阿德福韦、金刚烷胺、安瑞那韦、阿比朵尔、阿它扎那韦、阿垂普拉、溴夫定、西多福韦、双汰芝、地瑞纳韦、地拉韦定、去羟肌苷、二十二烷醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、进入抑制剂 (融合抑制剂)、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那伟、膦甲酸钠、膦乙醇钠、更昔洛韦、加德西尔、伊巴他滨、异丙肌苷、疱疹净、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 (拉替拉韦)、马拉维若、吗啉胍、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美 (nexavir)、核苷类似物、奥司他韦、喷昔洛韦、帕拉米韦、普乐康尼、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、协同增强剂 (抗逆转录病毒)、替诺福韦 (tenofovir)、替诺福韦 (tenofovirdisoproxil)、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、醋胺金刚烷、特鲁瓦达、万乃洛韦、缬更昔洛韦、维可力维洛克、阿糖腺苷、利巴韦林前体、扎西他滨、扎那米韦和齐多夫定。

[0051] 在有些实施方式中,3D 管状支架加入止痛药。止痛药或止痛剂 (俗称为止痛药) 都是用于缓解疼痛的各类药物的成员。实例有对乙酰氨基酚 (paracetamol) / 对乙酰氨基酚 (acetaminophen)、非甾体抗炎药 (NSAID)、COX-2 抑制剂 (如塞来昔布和罗非昔布)、吗啡、可待因、羟考酮、氢可酮、二乙酰吗啡、哌替啶、曲马多、丁丙诺啡、三环抗抑郁药 (如阿米替林)、卡马西平、加巴喷丁和普瑞巴林。

[0052] 在有些实施方式中,3D 管状支架加入抗组胺。抗组胺是用于减少或消除由组胺介导的作用的组胺拮抗剂 (组胺是在过敏反应中释放出的内源性化学介质)。实例有 H1 抗组胺、醋异丙嗪、阿利马嗪、阿司咪唑、阿扎他定、氮卓斯汀、苯海拉明 (benadryl)、溴苯那敏、

氯环嗪、氯吡拉敏、氯苯那敏、苯丙醇胺、桂利嗪、氯马斯汀、赛克利嗪、赛庚啉、右溴苯那敏、右氯苯那敏、苯海拉明 (diphenhydramine)、抗敏安、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、非索非那定、组胺拮抗剂 (如西咪替丁、雷尼替丁和法莫替丁; ABT-239、噻普酰胺、clobenpropit、英普咪定、噻普酰胺、色甘酸盐、奈多罗米)、羟嗪、酮替芬、左卡巴斯汀、美海屈林、美吡拉敏、美沙吡林、甲地嗪、奥洛他定、非尼拉敏、苯托沙敏、resporal、新敏乐-D、盐酸苯海拉明片剂 (sominex)、苄胺酞嗪酮、特非那丁和曲普利啶。

[0053] 在有些实施方式中, 3D 管状支架加入消炎剂。消炎剂指减轻炎症反应的物质。实例有皮质类固醇、布洛芬、双氯芬酸和萘普生、锦鸡菌素、水杨酸、辣椒素和 ω -3 脂肪酸。

[0054] 在有些实施方式中, 3D 管状支架加入抗感染剂。抗感染剂是任何能够预防或抵消感染的药剂。抗感染剂可分为几类。抗肠虫药是抗感染剂的一种, 其包括反阿苯达唑、左旋咪唑、甲苯咪唑、氯硝柳胺、吡喹酮和噻嘧啶。另一种是抗丝虫药, 例如乙胺嗪、伊维菌素、苏拉明钠、抗血吸虫和抗吸虫药、奥沙尼喹、吡喹酮和三氯苯达唑。另一种是抗菌药物, 它可以进一步细分。β-内酰胺类药物有阿莫西林、氨苄青霉素、苄星青霉素、苄青霉素、头孢唑啉、头孢克肟、头孢他啶、头孢三嗪、氯唑西林、复合阿莫西克拉维、亚胺培南 / 西司他丁、苯氧甲基青霉素和普鲁卡因苄基青霉素。其它抗细菌药有阿奇霉素、氯霉素、环丙沙星、克林霉素、复方新诺明、强力霉素、红霉素、庆大霉素、甲硝唑、呋喃妥因、壮观霉素、磺胺嘧啶、甲氧苄啶和万古霉素。抗麻风药物的实例有氯法齐明、氨苯砜和利福平。抗结核类药物的实例有丁胺卡那霉素、对氨基水杨酸、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。抗真菌类药物的实例有两性霉素 B、克霉唑、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、制霉菌素、碘化钾。抗病毒药剂也同样是抗感染药剂。抗疱疹药物的例子是阿昔洛韦。抗逆转录病毒药物的例子有核苷 / 核苷酸逆转录酶抑制剂。其他例子有阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦酯、齐多夫定、非核苷逆转录酶抑制剂、依非韦伦、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。抗原虫药的例子有抗阿米巴药和抗贾第鞭毛虫病药物如二氯尼特、甲硝唑; 抗黑热病药, 如两性霉素 B、葡甲胺锑盐、戊烷脒; 抗疟疾药物, 如阿莫地喹、蒿甲醚、蒿甲醚 + 苯茆醇、青蒿琥酯、氯喹、强力霉素、甲氟喹、伯氨喹、奎宁、磺胺 + 乙胺嘧啶、氯喹和氯胍。抗肺囊虫和抗弓形体病药物有潘他米丁、乙胺嘧啶、磺胺甲恶唑 + 甲氧苄啶。抗锥虫药物有依氟鸟氨酸、硫肿密胺、喷他脒、苏拉明钠、苯并咪唑和硝呋莫司。抗偏头痛药物有乙酰水杨酸、对乙酰氨基酚和心得安。

[0055] 在有些实施方式中, 3D 管状支架加入伤口愈合剂。伤口愈合剂促进身体真皮和表皮组织的自然再生过程。实例有纤维蛋白、纤维连接蛋白、胶原、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、纤溶酶原激活剂、锌依赖的金属蛋白酶、乳酸、糖胺聚糖、蛋白多糖、糖蛋白、糖胺聚糖 (GAG)、弹性蛋白、生长因子 (PDGF、TGF-β)、一氧化氮和基质金属蛋白酶。伤口密封剂的例子是血小板凝胶和纤维蛋白。

[0056] 在有些实施方式中, 3D 管状支架加入抗增殖剂。抗增殖剂阻止组织生长, 如防止冠状动脉再狭窄 (复发狭窄), 防止疤痕组织形成等。抗增殖剂的例子是紫杉醇。在冠状动脉支架中施加紫杉醇涂层限制再狭窄或新内膜 (疤痕组织) 的生长。

[0057] 在有些实施方式中, 3D 管状支架加入细胞吸引剂。细胞吸引剂或细胞趋化剂是在环境中被体细胞、细菌和其他单细胞或多细胞生物体感受的影响它们活动的化学物质或

分子。实例有氨基酸、甲酰胺 [例如,文献中的 N-甲酰蛋氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸 (fMLF 或 fMLP)]、补体 3a (C3a) 和补体 5a (C5a)、趋化因子 (如 IL-8);白三烯 [例如,白三烯 B4 (LTB4)]。

[0058] 在有些实施方式中,3D 管状支架加入细胞因子。细胞因子是一种蛋白质和肽,是由动物细胞产生的用于细胞间信息交换的信号传导化合物。细胞因子可以分成几个家族。实例为四个 α 螺旋的大家族,其有三个亚家族:IL-2 亚家族 [例如,促红细胞生成素 (EPO) 和血小板生成素 (THPO)]、干扰素 (IFN) 亚家族、IL-10 亚家族。其他的例子还有 IL-1 家族 (如 IL-1 和 IL-18)、IL-17 家族、趋化因子、免疫球蛋白 (Ig) 超家族、造血生长因子 (1 型) 家族、干扰素 (2 型) 家族、肿瘤坏死因子 (TNF) (3 型) 家族、7 跨膜螺旋家族以及转化生长因子 β 超家族。

[0059] 在有些实施方式中,3D 管状支架的表面或部分表面可以进一步通过物理化学方法、化学方法、涂布方法或者上述方法的组合来进行处理以改善细胞粘附性。

[0060] 在有些实施方式中,3D 管状支架的表面可以进一步采用属于本领域已知物理化学方法的表面修饰技术处理,以改进管状支架的表面性能从而使得细胞更好的吸附,例如采用等离子体和辉光放电处理。

[0061] 此外,3D 管状支架的表面可以通过化学方法进一步进行表面处理,特别是采用酸或碱来处理。在具体实施方式中,管状支架采用硫酸、硝酸、盐酸、磷酸、铬酸或其组合处理。在具体实施方式中,管状支架采用氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢氧化铯、氢氧化铷、氢氧化钙、氢氧化锂、氢氧化铷或其组合处理。

[0062] 3D 管状支架的表面也可以通过涂布方式来进行处理,其中施加于表面上的物质不同于柱体和 / 或纤维的材料。这种物质可以共价键合或物理吸附到柱体和 / 或纤维的表面。可替代地,可以通过氢键、离子键、范德华力或其组合将该物质结合在结构体的表面。为了增加生物分子涂层的稳定性,涂层可以使用各种不同的交联技术进行交联,该交联技术例如化学交联、辐射、热处理或其组合等。此外,交联也可以在高于室温的温度下的真空中进行。用来交联的射线可以是电子束射线、 γ 射线、紫外射线或其组合。

[0063] 涂层物质可以是蛋白质、肽、糖胺聚糖、天然产生的物质、无机物、治疗剂或其组合。

[0064] 3D 管状支架的表面可以进一步用生物分子或者天然产生的化合物或者聚合物来进一步涂布,例如但并不限于:胶原蛋白 (I、II、III、IV、V、IV 型等)、纤维连接蛋白、层粘连蛋白或其他细胞外基质分子。细胞外基质分子的实例有硫酸乙酰肝素、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。生物分子共价键合到管状支架的表面或者物理吸附到管状支架的表面。

[0065] 3D 管状支架的表面可以用合成聚合物进一步进行表面涂布,该合成聚合物如聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚 (L-乳酸)、聚赖氨酸等。

[0066] 3D 管状支架的表面也可以用有机物涂布,如明胶、壳聚糖、聚丙烯酸、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或其组合。

[0067] 另外,3D 管状支架可以用无机材料涂布,如磷酸钙、二氧化钛、氧化铝或其组合。

[0068] 在具体实施方式中,3D 管状支架使用两种或更多种有机材料的复合物涂层进行涂布,如明胶和壳聚糖,聚丙烯酸和聚乙二醇,聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮等。

[0069] 3D 管状支架也可以用无机材料的复合物进行涂布,如磷酸钙和二氧化钛,磷酸钙和氧化铝等。

[0070] 3D 管状支架也可以用无机与有机材料组合的复合物涂层进行涂布,例如磷酸钙/胶原蛋白,磷酸钙/明胶,磷酸钙/聚乙二醇等。

[0071] 本发明的 3D 管状支架还可以与织物一起使用。织物可以附着在管状支架的内表面或外表面,或者同时附着在两个表面。

[0072] 附着在 3D 管状支架上的织物可以是纺织物或无纺布,或者二者。

[0073] 织物可以是预先制备的,或者在 3D 管状支架的外表面上直接制备。直接制备方法包括(但不限于)电纺丝制备法,其中,上面仍带着 3D 支架的旋转棒起着纤维收集器的作用。

[0074] 制备 3D 管状支架的设备和方法

[0075] 如图 2 所示,第 4 轴加入到 XYZ 定位系统中,所述第 4 轴含有计算机控制的旋转棒。这个 4 轴制造系统还具有安装在 XYZ 定位系统上的材料输送系统。在优选实施方式中,该材料输送系统是聚合物熔融挤出系统(其能够将聚合物材料以热熔细丝形式直接沉积到计算机控制的旋转棒上)或者是溶液输送系统(其能够将粘性聚合物溶液输送到计算机控制的旋转棒上)。由计算机控制的伺服电机驱动的旋转棒可以由程序精确控制从而以需要的速度进行旋转、停止和前后旋转。旋转棒可以配备加热元件或者在温度可控的环境中工作,从而控制输送的材料柔软性和粘度,使得材料表现出需要的特性。例如,当使用聚合物溶液时,输送的材料可以更好的相互粘合并保持某一形状。当热熔细丝与先前挤出的细丝相接触时会粘结在一起,因此就不需要使用胶水。对于选定的聚合物,可以建立流速、挤出头速度和熔融腔温度的一套优选组合,以便相邻层的挤出材料间在它们相交处充分粘合,同时还保持它们之间的垂直通道,从而提供在整个结构中的相互连接性。

[0076] 3D 管状支架可以使用几种方法制备,例如采用逐层制造技术或者逐层装配技术。在这种实施方式中,3D 管状支架的每一层都是根据结构设计采用适当的聚合物处理技术预先制备的。

[0077] 然后,3D 管状支架的层通过将管状支架的几个层互相套在一起进行组装。3D 管状支架的每一层可以有不同的结构,也可以长于最终产品的期望长度。当结构体的长度长于最终需要的产品时,可以用机械装置将最终产品切成所需的长度,例如采用刀子或激光束。从单一组装的长结构体上可以切出一个或多个最终的 3D 管状支架。

[0078] 本发明中可以采用热熔聚合物来制备 3D 管状多孔支架。可以直接采用聚合物团粒/颗粒/珠子,而无需首先制备聚合物细丝。为实现直接使用热熔聚合物,本发明设备在分配臂上装有挤出机。该挤出机配备了输送机制,例如压缩空气、柱塞、挤出螺杆或上述的组合,从而迫使熔融的聚合物通过连接于挤出机的喷嘴。该设备还包含安装在喷嘴下方的旋转杆。挤出的聚合物薄细丝按照设计好的移动路径以逐层方式沉积到旋转中的旋转杆上。在挤出机沿 Y 轴移动的同时,旋转轴旋转以使得聚合物沉积到杆的表面,因此形成带有沉积成需要式样的熔融聚合物的管状形状。多层聚合物熔体可以沉积在第 4 轴旋转轴上,从而形成带有多孔结构的较厚的壁。将固化的聚合物从旋转棒上去除时,就可以得到一个多孔结构。为了更好的控制孔隙率、孔径和结构,不管是分配臂、旋转杆或是两者,都沿着纵轴移动。除此纵向移动之外,旋转杆的转速、分配臂和/或旋转杆的纵向移动速度也会帮助

控制该 3D 管状支架的孔径。

[0079] 在一些实施方式中,可以采用 4 轴 RP 系统制备本发明的 3D 管状支架,其中安装在 XYZ 分配臂上的分配装置用来分配聚合物溶液。这个分配装置配备有输送机制,例如压缩空气、柱塞或者两者的组合,从而迫使聚合物溶液通过连接于该分配装置的喷嘴或注射器针头。该设备还包括安装在喷嘴下方的旋转杆。挤出的聚合物溶液流以逐层方式沉积到旋转中的旋转杆上。旋转杆上配备温度控制机制,使得沉积到旋转杆上的聚合物溶液会快速固化,比如说冻住,因此,沉积的聚合物溶液能够保持在其沉积的位置,并保持一定的尺寸和形状。冷冻机制可以是温度控制的冷冻室或者是在旋转杆的杆的棒内部中安装冷却盘管。类似于前面所描述的聚合物熔融沉积,分配装置沿着 Y 轴移动的同时,旋转杆旋转以使得聚合物溶液沉积到杆的表面,从而形成带有以特殊式样沉积的冷冻聚合物溶液的 3D 管状支架。多层的冷冻聚合物溶液可以沉积到第 4 旋转轴上,从而形成较厚的管状壁多孔结构。当完成沉积过程时,已经冷冻的聚合物结构和旋转杆一起从系统上取下,放入冷冻干燥室。而后,聚合物溶液的溶剂通过升华过程去除,剩下固体的聚合物结构。当溶剂去除过程完成时,当干燥的聚合物从旋转杆上去除时,可以获得管状多孔结构。为了使得更好地控制孔隙率、孔径和结构,不管是分配臂、旋转杆或两者,都沿着纵轴移动。除了该纵向移动外,旋转杆的转速和分配臂和 / 或旋转杆的纵向移动速度也同样帮助控制 3D 支架的孔径。

[0080] 本发明可以使用任何一种热塑性聚合物团粒、珠子、颗粒,其适合挤出、注射成型或形成带有溶剂的溶液以及两种或更多种不同热塑性聚合物共混物的复合物、无机颗粒 / 热塑性复合物。

[0081] 用于此热挤出设备的材料可以是单一类型的热塑性聚合物或者是两种或更多种聚合物以实施形式的共混物。它们可以是预混混合物形式的两种或更多种热塑性聚合物的团粒 / 珠子 / 颗粒的物理混合物。此外,材料也可以是无机颗粒与热塑性聚合物颗粒 / 团粒 / 珠子的物理混合物。此外,材料还可以是悬浮于聚合物溶液中的悬浮无机颗粒。材料也可以是聚合物和小分子的溶液。在优选实施方式中,采用微型单螺杆挤出机,这是因为它产生无机物颗粒在聚合物基质中的更加均匀的分散体。

[0082] 材料也可以包括低分子量物质,例如治疗剂。

[0083] 在一些实施方式中,聚合物熔融挤出机制或者溶液分配装置配备了开关或调节器,其控制聚合物熔体或溶液的挤出速度。当采用压缩空气来挤出熔融聚合物时,该开关可以是控制压缩空气通断的压力调节器或者压力阀。当开关打开时,熔融腔内的气体压力就会将聚合物熔体或溶液通过喷嘴头挤出。开关也可以是转变马达开关的电子开关,该马达控制微型单螺杆挤出机或者螺杆驱动柱塞中的螺杆的旋转移动。

[0084] 挤出 / 分配的聚合物细丝直径可以由挤出 / 分配喷嘴的内径和挤出 / 分配速度来控制。

[0085] 3D 管状支架的应用

[0086] 本发明的 3D 管状支架可以应用于例如血管再生。在一个实施方式中,可以将内皮细胞接种到该 3D 管状支架上进行体外培养,然后植入以取代受损的血管。另一个实施方式中,可以用内皮细胞接种一个小的管状支架进行培养,然后将其插入一个事先接种和培养了平滑肌细胞的较大管状支架。经共同体外培养了一定时间后,这个血管结构体就可以植入以取代受损的血管。

[0087] 本发明的 3D 管状支架可以用作血管支架,当其放置于血管病变和狭窄的部位并扩展时,该支架可以保持血管开放以便于血液流过。

[0088] 另外,本发明的 3D 管状支架可以用于例如制造多孔管状结构,以用于大量骨缺失修复或者骨组织工程,这是因为骨小梁为管状结构,其带有位于管状骨中心部分的骨髓。用多孔壁结构、干细胞或者成骨细胞可以接种并进行培养,从而产生新生的骨组织。

[0089] 本发明的 3D 管状支架可以用作食道支架,当在食道变窄的部位放置并扩展时,其保持食道开放以便于食物容易流入胃中。这一应用对于晚期食道癌患者是有利的。

[0090] 类似的,本发明的 3D 管状支架还可以用作为肠道、胆管、尿道等设计的支架。

[0091] 本发明的 3D 管状支架也可以用于例如神经再生。多孔支架可以用作外周神经导管来引导受损的神经再生。在这个应用中,外周神经的两端可以插入 3D 管状结构并引导神经生长和再连接。

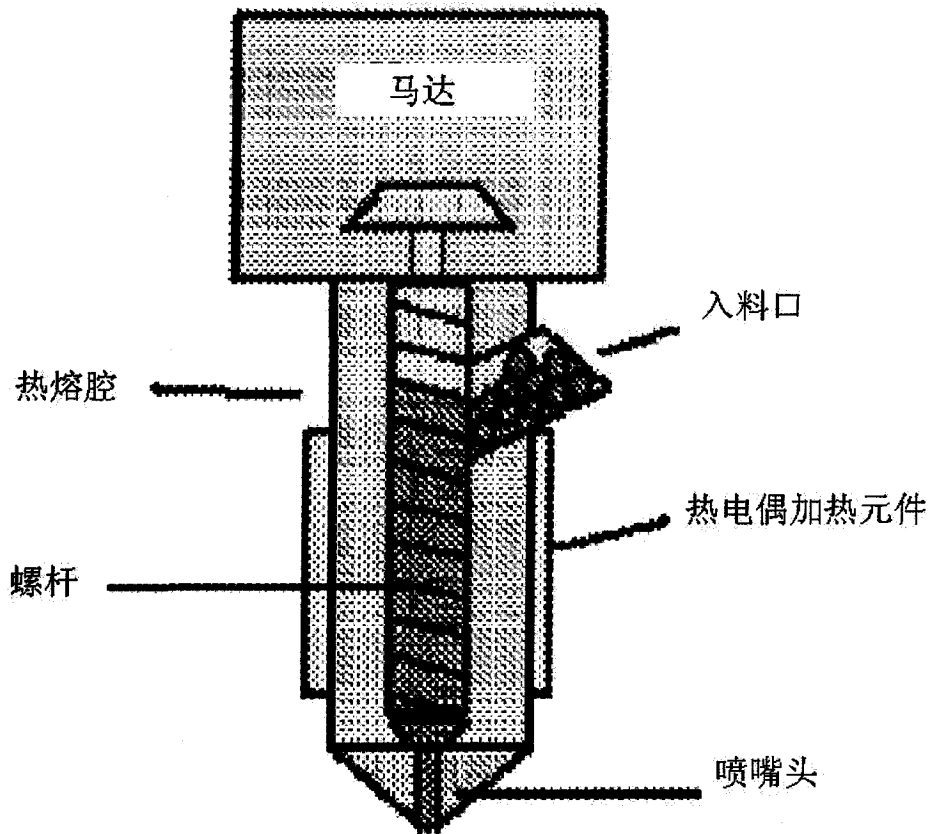


图 1a

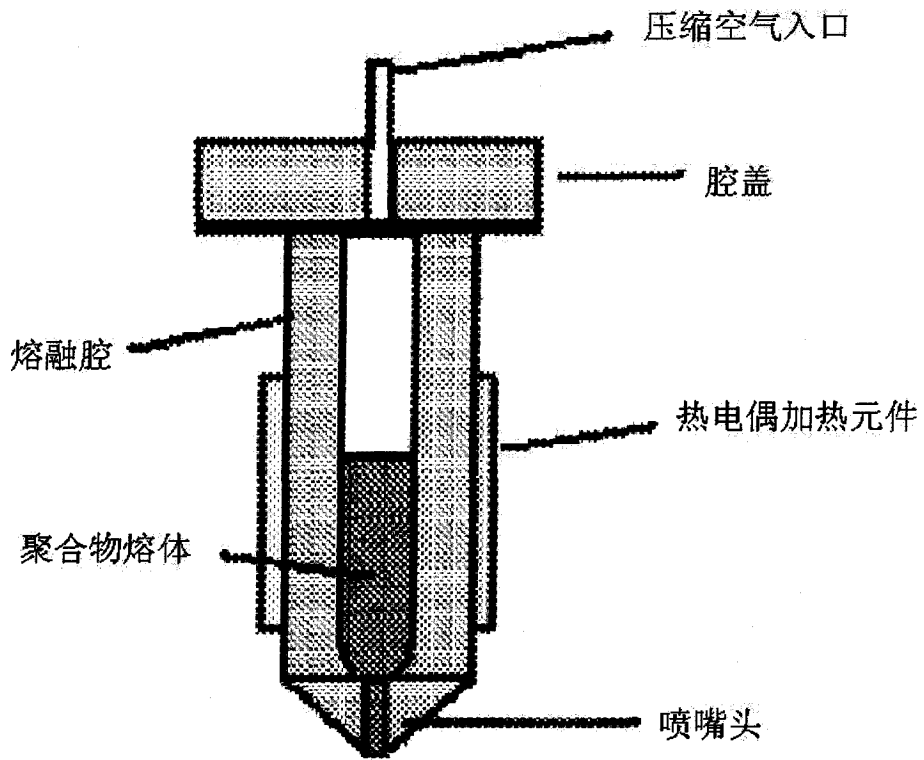


图 1b

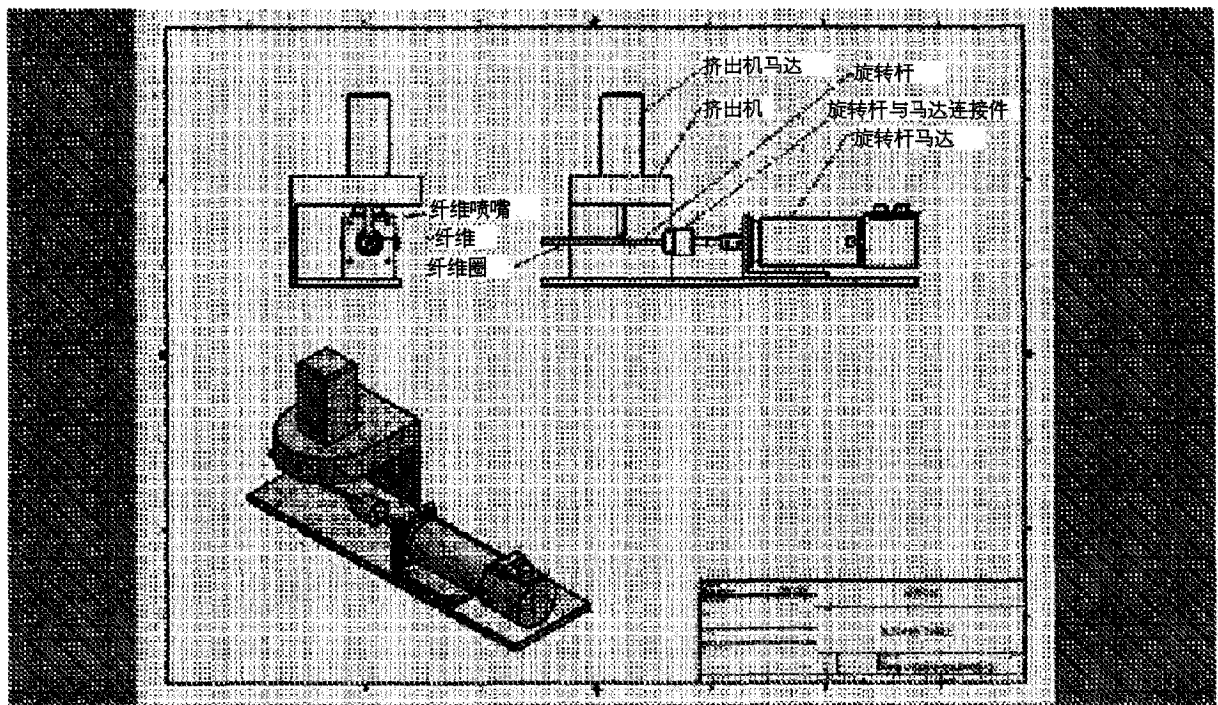


图 2

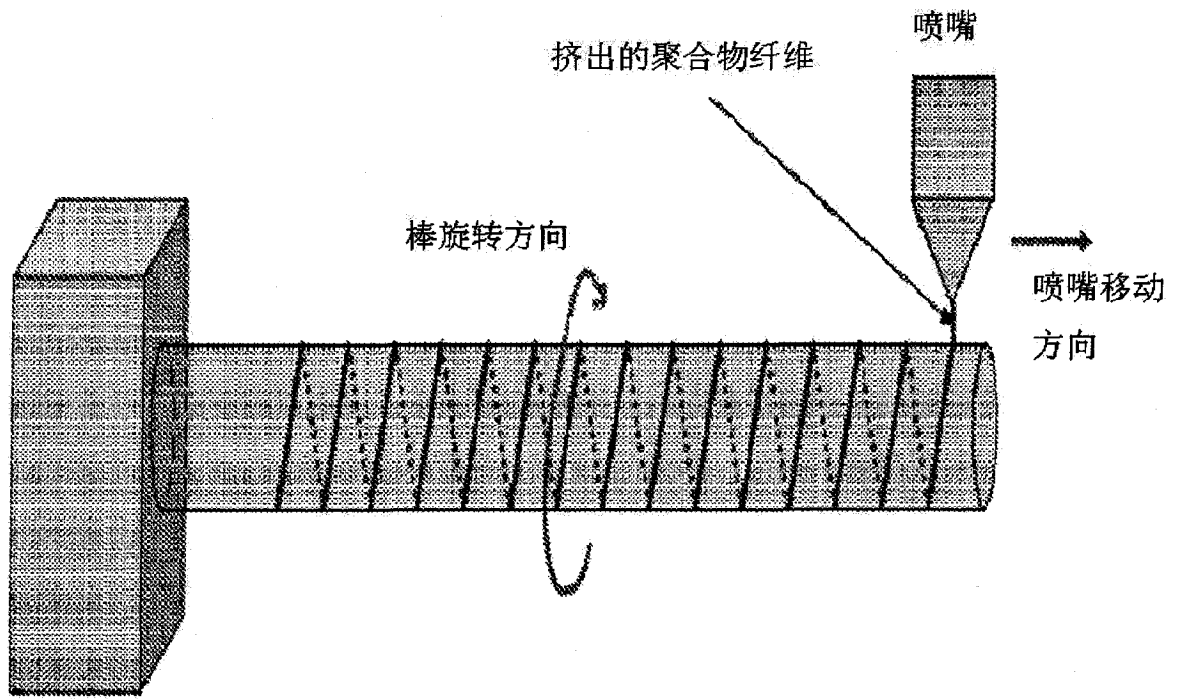


图 3(a)

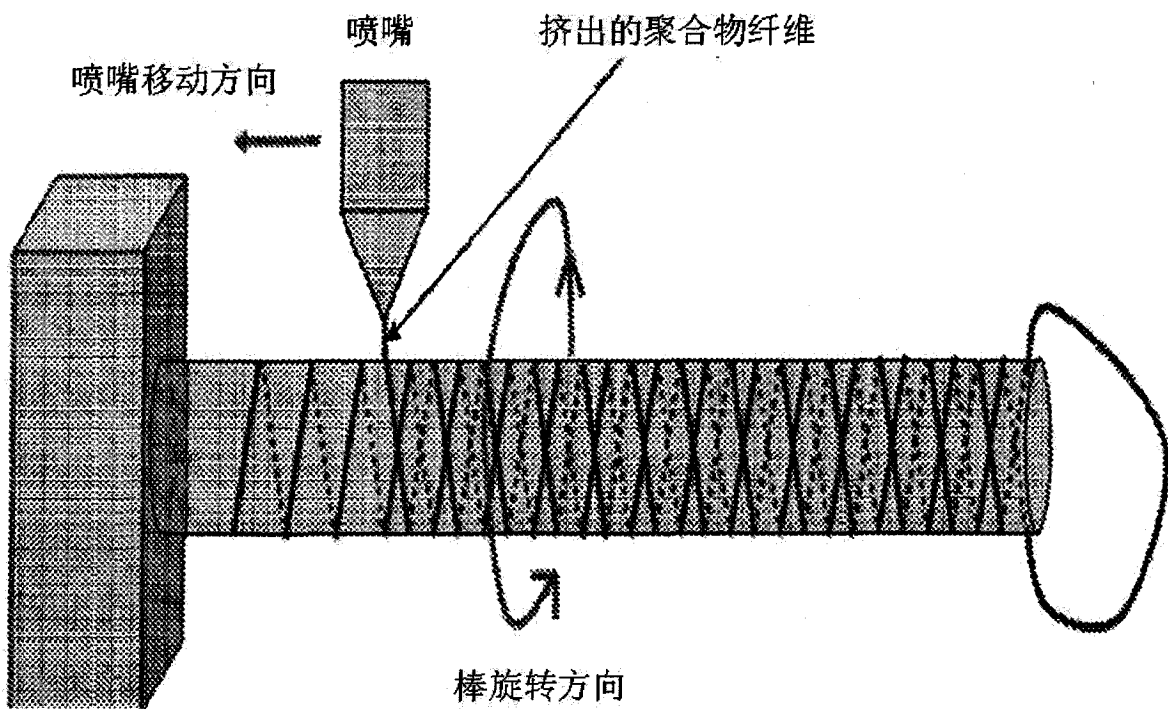


图 3(b)

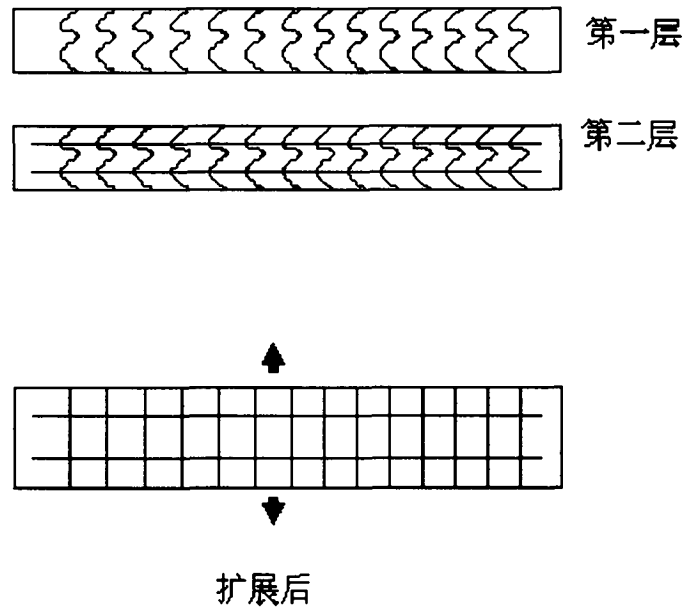


图 4

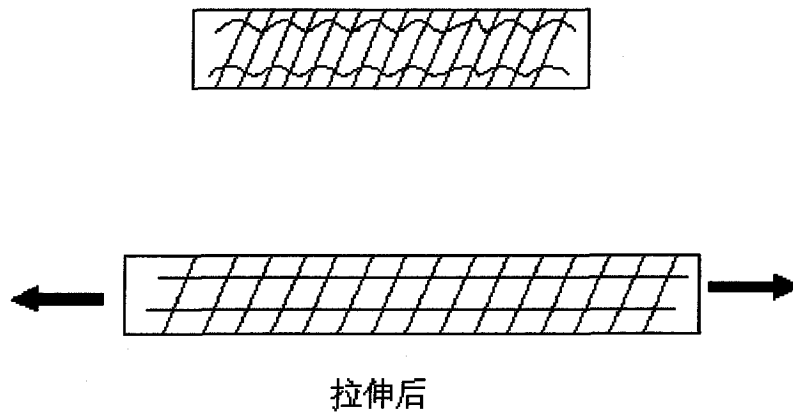


图 5

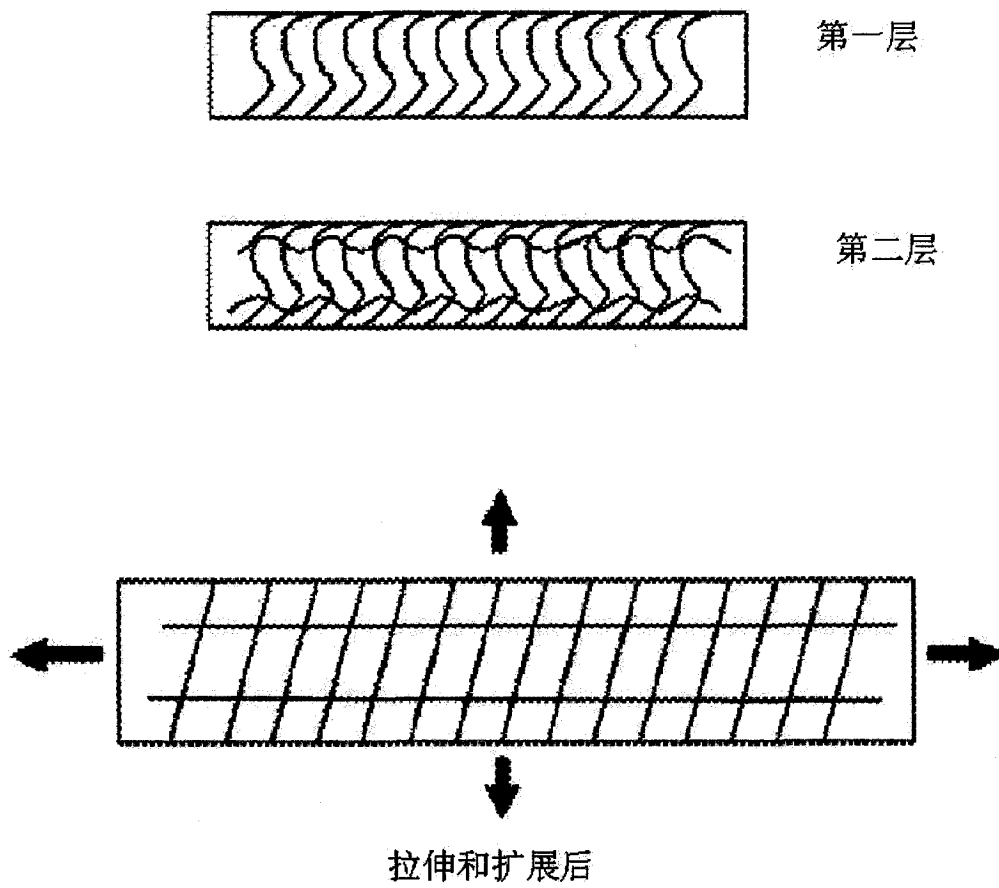


图 6



图 7

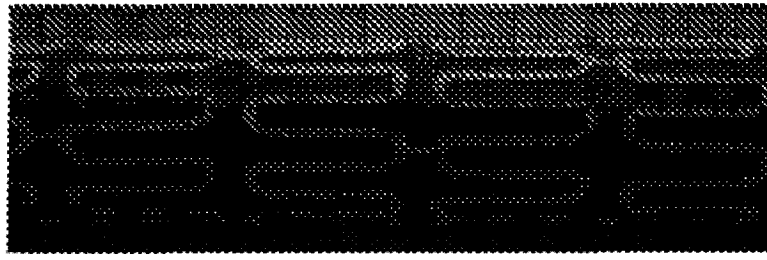


图 8