



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108327241 A

(43)申请公布日 2018.07.27

(21)申请号 201810080520.6

B33Y 50/02(2015.01)

(22)申请日 2018.01.28

(71)申请人 浙江大学

地址 310013 浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72)发明人 姚鑫骅 刘加朋 叶健 栾丛丛 傅建中

(74)专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限公司 33224

代理人 徐敏

(51)Int.Cl.

B29C 64/106(2017.01)

B29C 64/393(2017.01)

A61F 2/82(2013.01)

B33Y 10/00(2015.01)

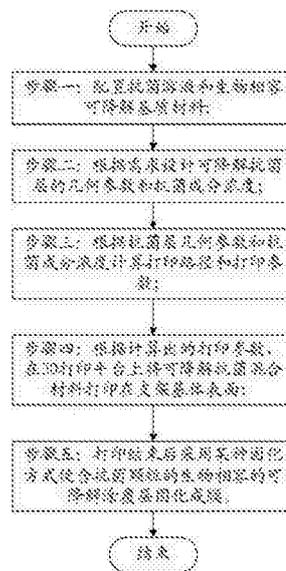
权利要求书1页 说明书4页 附图4页

(54)发明名称

一种可控抗菌气管支架的制造方法

(57)摘要

本发明公开了一种可控抗菌气管支架的制造方法,包括以下步骤:步骤一:配置抗菌溶液和生物相容可降解基质材料;步骤二:根据需求确定可降解抗菌层在气管支架基体表面的几何参数和抗菌成分浓度;步骤三、根据步骤二的几何参数和抗菌成分浓度计算打印路径和打印参数;步骤四、根据步骤三的计算出的打印参数,在3D打印平台上将可降解抗菌混合材料打印在支架基体表面;步骤五:打印结束后采用某种固化方式使含抗菌层的生物相容的可降解基质固化成膜;本发明方法制造的气管支架置入人体后,随着可降解基质材料的逐渐降解逐渐释放出抗菌成分,通过控制抗菌成分浓度和抗菌层的几何参数控制抗菌成分的释放速率、浓度、抗菌时间等,使得置入后的气管支架实现可控的抗菌效果。



1. 一种可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,包括以下步骤:
步骤一:配置抗菌溶液和生物相容可降解基质材料;
步骤二:根据需求确定可降解抗菌层在气管支架基体表面的几何参数和抗菌成分浓度;
步骤三、根据步骤二的几何参数和抗菌成分浓度计算打印路径和打印参数;
步骤四、根据步骤三的打印路径和打印参数将可降解抗菌混合材料打印在气管支架基体表面;
步骤五:将打印的可降解抗菌混合材料进行固化,可降解抗菌层固化成膜。
2. 如权利要求1所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,步骤一中,所述生物相容可降解基质材料采用明胶、甲基丙烯酸酯明胶、壳聚糖、海藻酸盐和聚乳酸-羟基乙酸共聚物中的至少一种。
3. 如权利要求1所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,步骤二中,所述可降解抗菌层在气管支架基体表面的几何参数包括形状和厚度。
4. 如权利要求3所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,所述形状为螺旋结构。
5. 如权利要求1所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,步骤一中,所述抗菌溶液采用抗生素、磺胺类、咪唑类、硝基咪唑类、喹诺酮类、银离子和纳米银颗粒中的至少一种。
6. 如权利要求1所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,步骤四中,在所述气管支架基体表面打印前进行表面处理。
7. 如权利要求6所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,所述表面处理包括表面清洁和表面亲水处理。
8. 如权利要求1所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,所述可降解抗菌层为单层结构,抗菌成分含量通过分别控制抗菌溶液挤出和生物相容可降解基质材料的挤出速率调节。
9. 如权利要求1所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,所述抗菌溶液为纳米银溶液,所述生物相容可降解基质材料为壳聚糖和明胶混合溶液。
10. 如权利要求1所述的可控抗菌气管支架的制造方法,其特征在于,步骤一中,采用双通道的注射泵将抗菌溶液和生物相容可降解基质材料挤出到混合管中充分混合后挤出成型。

一种可控抗菌气管支架的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及气管支架技术领域,特别涉及一种可控抗菌气管支架的制造方法。

背景技术

[0002] 气管及支气管狭窄可由多种病因引起,包括:炎性肉芽肿、创伤、气管软化症、肿瘤等。气管狭窄可引起阻塞性肺炎、肺不张和呼吸困难,严重的可使患者发生呼吸衰竭而危及生命。

[0003] 气管支架置入术是治疗气管狭窄的重要手段之一,可迅速解除呼吸困难。改善临床症状。目前临床上使用较多的气管支架主要包括金属支架和硅酮支架等。金属气管支架多使用钛镍记忆合金或不锈钢材料编织成网状圆管状,根据是否覆膜又可分为覆膜支架和裸支架。硅酮气管支架由医用级可植入硅酮材料制成,有Y型和直筒型两种,可提供多种直径和形状满足不同患者的需求,相较于金属支架移除更方便。

[0004] 挤出成型生物3D打印技术,在已有三轴3D打印平台加装一个挤出轴,利用气压、活塞或螺杆挤出的方式将生物材料挤出成型,在挤出的同时采用光固化或离子固化等方式固化定型。

[0005] 气管支架可短期或长期置入人体,临床上支架置入后支架处在一个开放环境(与空气相同)中,容易被呼吸运动所带入的微生物感染,由于支架表面没有血液循环,也没有细胞免疫功能,因此术后,细菌容易在支架上定植及繁殖并且难以清除,造成支架放置后气道内反复感染,甚至危及病人生命。因此对气管支架进行改进,使其具备抗菌作用具有一定的现实意义。另外,不同的患者置入周期、置入位置的不同对于抗菌涂覆层的需求也不尽相同。因此设计一种具备可控抗菌涂覆层的气管支架具有重要的意义。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种可控抗菌气管支架的制造方法,使得置入后的气管支架实现可控的抗菌效果。

[0007] 一种可控抗菌气管支架的制造方法,包括以下步骤:

[0008] 步骤一:配置抗菌溶液和生物相容可降解基质材料;

[0009] 步骤二:根据需求确定可降解抗菌层在气管支架基体表面的几何参数和抗菌成分浓度;

[0010] 步骤三、根据步骤二的几何参数和抗菌成分浓度计算打印路径和打印参数;

[0011] 步骤四、根据步骤三的打印路径和打印参数将可降解抗菌混合材料打印在气管支架基体表面;

[0012] 步骤五:将打印的可降解抗菌混合材料进行固化,可降解抗菌层固化成膜。固化成膜的工艺可以采用溶胶凝胶法,即抗菌成分溶液和可降解基质材料混合打印在表面后,通过干燥方法将溶剂(水或其他溶剂)挥发,留下可降解基质薄膜,其中分散有抗菌成分颗粒。

[0013] 本发明通过3D打印的方式将抗菌成分和生物相容的可降解基质材料混合后打印

到已有的气管支架基体上,固化成膜。后随气管支架一起置入人体后,随着可降解基质材料的逐渐降解逐渐释放出抗菌成分,通过控制抗菌成分浓度和抗菌层的几何参数控制抗菌成分的释放速率、浓度、抗菌时间等,使得置入后的气管支架实现可控的抗菌效果。

[0014] 通过本发明中提出的方法得到的可控抗菌气管支架不仅可以实现普通气管支架的功能,还具备可控抗菌功能,可根据不同患者的实际情况设计可降解抗菌层,实现个性化定制。

[0015] 步骤三中所述的气管支架基体采用临床上常用的硅酮气管支架或金属气管支架。

[0016] 步骤四所述的在气管支架基体表面打印前,需对气管支架基体表面进行清理。

[0017] 步骤四中采用的3D平台打印平台是挤出成型的生物3D打印平台,挤出方式可以使气压挤出、活塞挤出或者螺杆挤出,这里采用活塞式的挤出泵挤出等。

[0018] 生物相容的基质材料的流变性质适合挤出成型。优选的,步骤一中,采用双通道的注射泵将抗菌溶液和生物相容可降解基质材料挤出到混合管中充分混合后挤出成型。双通道注射泵的两个通道可以单独控制每个通道的挤出速率,用来在打印的同时控制抗菌层中的抗菌成分含量。

[0019] 生物相容可降解基质材料的流变性质适合挤出成型,优选的,步骤一中,所述生物相容可降解基质材料采用明胶、甲基丙烯酸酯明胶、壳聚糖、海藻酸盐和聚乳酸-羟基乙酸共聚物中的至少一种。至少一种是指可以是单一的成分,也可以是几种的混合物。

[0020] 为了更好地控制抗菌成分地发散,优选的,步骤二中,所述可降解抗菌层在气管支架基体表面的几何参数包括形状和厚度。

[0021] 为了更好地配合气管支架的结构,优选的,所述形状为螺旋结构。可降解抗菌层可以采用螺旋结构,避开支架表面的钉凸结构,同时减小对于排痰的影响。螺旋结构的几何参数还包括宽度和螺距。

[0022] 优选的,步骤一中,所述抗菌溶液采用抗生素、磺胺类、咪唑类、硝基咪唑类、喹诺酮类、银离子和纳米银颗粒中的至少一种。置入人体后随着可降解基质材料的降解逐渐释放,起到抗菌或消炎作用。

[0023] 优选的,步骤四中,在所述气管支架基体表面打印前进行表面处理。通过一定的表面处理,改善支架基体的表面性质,利于抗菌溶液和可降解基质混合溶液附着。主要是改善表面亲水性,因为硅酮气管支架为疏水材料,而可降解基质材料均是亲水材料,不易附着。

[0024] 优选的,所述表面处理包括表面清洁和表面亲水处理。如等离子处理或官能团化等,等离子处理用来改善表面亲水性,官能团化是采用化学接枝的方法利用化学键来固定亲水材料。

[0025] 优选的,所述可降解抗菌层为单层结构,抗菌成分含量通过分别控制抗菌溶液挤出和生物相容可降解基质材料的挤出速率调节。单层结构,抗菌成分含量与层厚可调。另外抗菌溶液与可降解基质材料混合打印后,经过固化成膜后其中的溶剂挥发掉,剩下抗菌成分在可降解基质材料中分散。

[0026] 优选的,所述抗菌溶液为纳米银溶液,所述生物相容可降解基质材料为壳聚糖和明胶混合溶液。纳米银具有广谱杀菌效果,对人体无毒副作用,不会产生药物依赖性;壳聚糖和明胶混合溶液,生物相容可降解,并且成膜性和机械性能较好,结合后能更好地发挥本发明的优点。

[0027] 本发明的有益效果:

[0028] 本发明的可控抗菌气管支架的制造方法通过打印的方式将抗菌成分和生物相容可降解基质材料混合后打印到已有的气管支架基体上,抗菌成分随气管支架一起置入人体后,随着可降解基质材料的逐渐降解逐渐释放出抗菌成分,通过控制抗菌成分浓度和抗菌层的几何参数控制抗菌成分的释放速率、浓度、抗菌时间等,使得置入后的气管支架实现可控的抗菌效果。

附图说明

[0029] 图1是本发明的可控抗菌气管支架的制造方法的线框流程图。

[0030] 图2是本发明的可控抗菌气管支架的制造方法制造得到的气管支架的结构示意图。

[0031] 图3是本发明方法制造得到的可控抗菌气管支架的局部剖视示意图。

[0032] 图4是本发明的可控抗菌气管支架抗菌层局部剖视示意图。

[0033] 图5是本发明方法使用的打印装置的结构示意图。

[0034] 图6是本发明的抗菌层打印装置的混合管的剖视示意图。

[0035] 图中各附图标记为:1.气管支架基体,2.可降解抗菌层,3.硅酮气管支架钉凸结构,4.可降解抗菌层螺距,5.气管支架基体外径,6.气管支架基体内径,7.硅酮气管支架钉凸高度,8.抗菌层宽度,9.抗菌层中的抗菌成分,10.抗菌层厚度,11.可控抗菌气管支架,12.混合管,13.气管支架轴向转动装置,14.盛放生物相容可降解基质材料的注射器,15.盛放含抗菌成分溶液的注射器,16.双通道注射泵,17.混合管上盖,18.混合管外壳,19.混合管内螺旋叶片。

具体实施方式

[0036] 如图1所示,本实施例的可控抗菌气管支架制造方法,包括以下步骤:

[0037] 步骤一:配置抗菌溶液(例如纳米银溶液)和生物相容可降解基质材料(例如壳聚糖和明胶混合溶液);

[0038] 步骤二:根据需求确定可降解抗菌层的几何参数和抗菌成分浓度;

[0039] 步骤三:根据抗菌层几何参数和抗菌成分浓度计算打印路径和打印参数;

[0040] 步骤四:根据计算出的打印参数,在3D打印平台上将可降解抗菌混合材料打印在支架基体表面;

[0041] 步骤五:打印结束后采用某种固化方式使含抗菌颗粒的生物相容的可降解涂覆层固化成膜。

[0042] 如图2所示,通过本实施例的方法制造得到的可控抗菌气管支架,包括:气管支架基体1和可降解抗菌层2。可降解抗菌层2通过挤出式生物3D打印平台打印在气管支架1外表面,可随着气管支架基体1发生一定的变形而不脱落或发生永久变形。

[0043] 如图3所示,本实施例的方法制造得到的可降解抗菌层2在气管支架基体表面呈螺旋状,其几何参数的抗菌层宽度8、抗菌层中的抗菌成分9和抗菌层厚度10可以人为调节。需要说明的,此处为示意图,图中的尺寸比例不代表可降解抗菌层2与气管支架基体1的实际尺寸比例,实际上可降解抗菌层2的厚度应远小于气管支架基体1的厚度。

[0044] 如图4中所示,本实施例的方法制造得到的可降解抗菌层2中均匀的分散有抗菌成分颗粒6,此处仅为示意图,实际中由于抗菌成分颗粒6的尺寸应在微米级及以下,同时抗菌成分颗粒6的形状可能是不规则的,可能存在局部团聚现象。

[0045] 如图5中所示,本实施例的方法制造得到的可降解抗菌层2可以通过图示方式打印在气管支架基体表面,其中可控抗菌气管支架11安装在气管支架轴向转动装置13上,可绕轴向转动,双通道注射泵16上安装有两个注射器,分别为盛放生物相容可降解基质材料的注射器14和盛放含抗菌成分溶液的注射器15,可以通过控制注射泵16两个通道的进给速度控制可降解抗菌层2中抗菌成分的浓度,可降解基质材料与含抗菌成分的溶液被注射进混合管12中,利用混合管12中螺旋叶片充分搅拌两种成分得到均匀的可降解抗菌混合材料,混合管12安装在三维运动平台上,可做三个方向运动,配合气管支架轴向转动装置13在气管支架基体上打印出螺旋结构,避开硅酮支架表面的钉凸结构3,同时减小对于排痰的影响,当然也可以打印出其他形状。

[0046] 综上所述,本实施例的可控抗菌气管支架制造方法,通过打印平台将混合有抗菌成分的可降解生物相容材料打印在气管支架基体表面,后经固化成膜,形成可控抗菌层,通过调节可降解抗菌层中抗菌成分浓度和几何参数实现抗菌成分的可控释放,可根据不同患者的实际情况设计可降解抗菌层,实现个性化定制,有效而可控的解决气管支架置入后的感染问题。

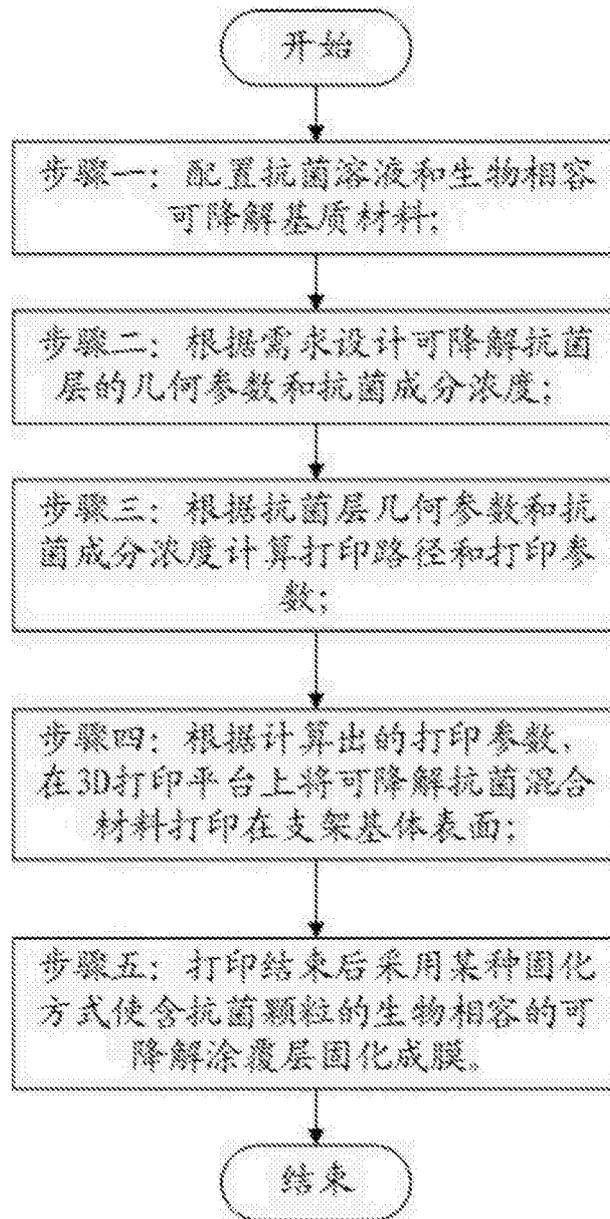


图1

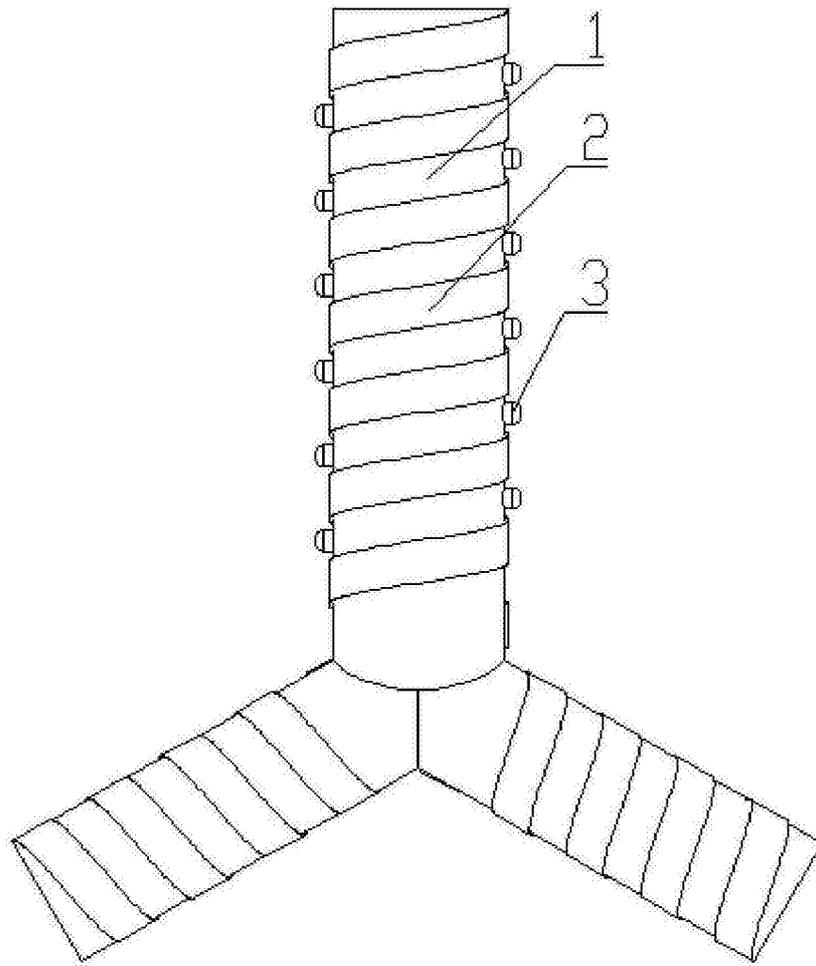


图2

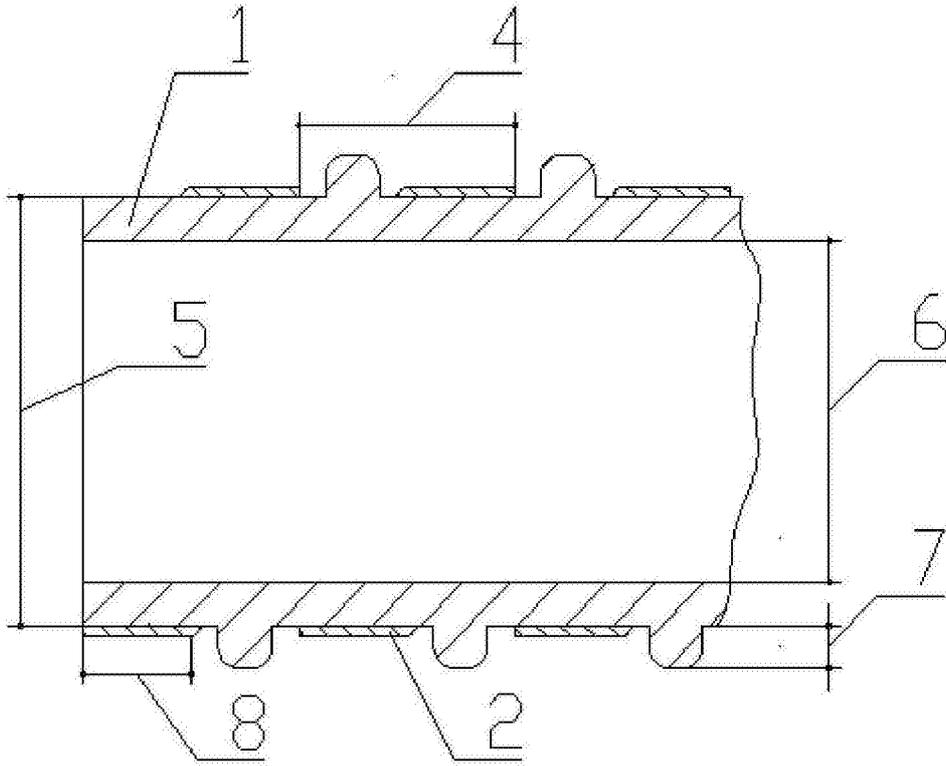


图3

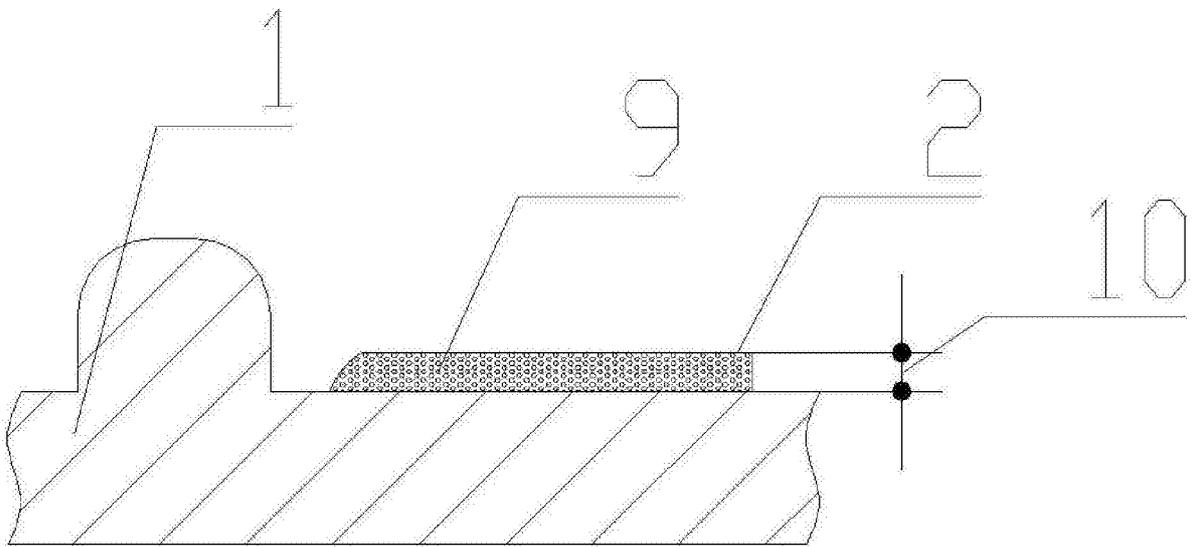


图4

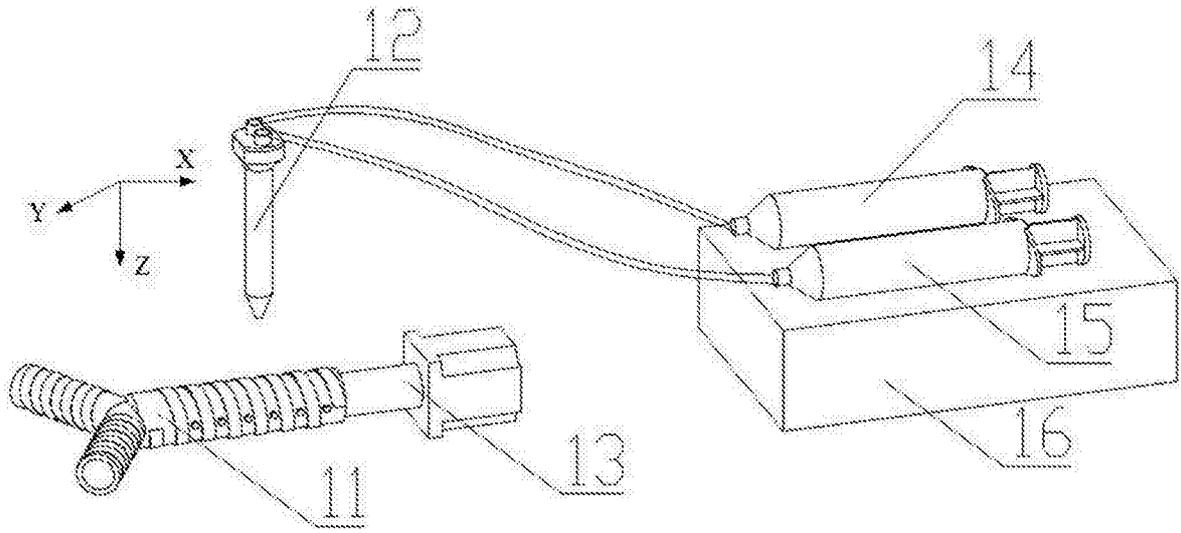


图5

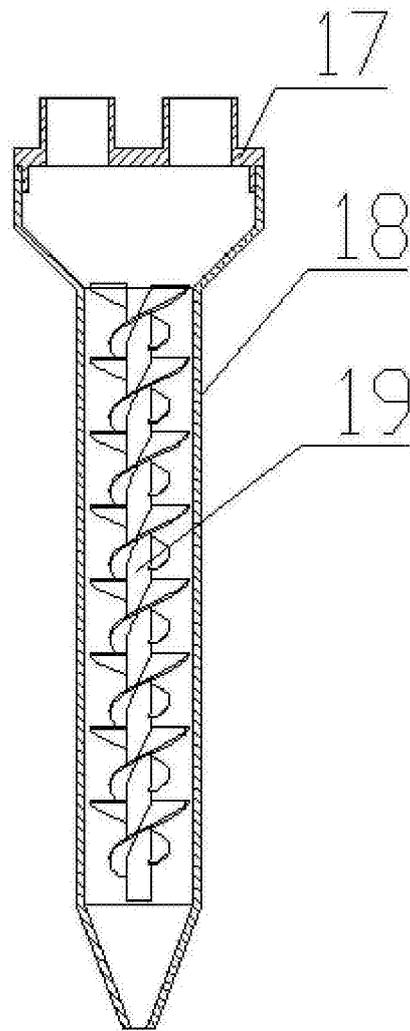


图6