



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103656754 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201310606372. 4

A61L 27/54 (2006. 01)

(22) 申请日 2013. 11. 25

A61L 27/58 (2006. 01)

(71) 申请人 西南交通大学

D04H 1/4382 (2012. 01)

地址 610031 四川省成都市二环路北一段  
111 号西南交通大学科技处

D04H 1/728 (2012. 01)

(72) 发明人 周绍兵 丁珊 李龙 杨光  
周光亮 王毅

(74) 专利代理机构 成都信博专利代理有限责任  
公司 51200

代理人 张澎

(51) Int. Cl.

A61L 27/44 (2006. 01)

A61L 27/50 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

### (54) 发明名称

一种携带药物的多层组织工程微纳结构支架  
的制备方法

### (57) 摘要

本发明公开了一种携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法。首先,通过静电纺丝技术制备出纤维丝,将其收集在培养皿中,即成一层纤维膜。用微流控技术制备出直径控制在100-300微米微球。得到的微球混合在油相中并直接接收在纤维膜上,微球沉降到纤维膜上,控制使微球铺满一层后将油相吸走。再通过静电纺丝技术直接向该层微球上喷洒一层纤维膜,得到一层微球,两层纤维膜的微纳结构。依此顺序重复n次,最终制备出n层微球,n+1层纤维膜的含有微米级微球和纳米级纤维膜的三维支架结构。本发明支架能够很好的模拟细胞外基质环境,再加上微球和纤维膜中可以分别加入亲水性药物和疏水性药物,两种药物同时释放,可更好地促进组织的修复。

1. 一种携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法,包含以下主要手段:

1) 14-25 份重的可生物降解的高分子材料、适量份重的疏水性药物和 86-75 份重有机溶剂混合均匀作为纺丝液,之后利用静电纺丝技术制备出纤维丝,将其收集在培养皿中,即成一层纤维膜;

2) 0.227-0.910 份重的碳酸钙、1-2 份重的海藻酸钠、适量份重的亲水性药物与蒸馏水混合均匀,作为微流控体系的水相;将 0.21-1.05 份重的醋酸、8 份重的蓖麻酸聚甘油酯与 100 份重大豆油混合均匀,作为微流控体系的油相;之后采用微流控装置制备,控制微流控装置的流速制得直径控制在 100-300 微米的海藻酸钙微球;

3) 将 2) 得到的微球混合在油相中均匀地接收在 1) 所得纤维膜上,静置,微球由于重力沉降到纤维膜上,通过控制接收时间和接收密度可正好使微球铺满一层,吸走油相;再通过 1) 的静电纺丝向该层微球上喷洒一层纤维膜,得到两层纤维膜夹一层海藻酸钙微球的三明治夹层结构;

4) 再次执行 3) 的操作,执行 n 次后得到 n 层微球,n+1 层纤维膜的目标结构三维立体支架。

2. 根据权利要求 1 所述的携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法,其特征在于:所述静电纺丝的技术参数为:(1) 纺丝电压:15-24KV;(2) 纺丝温度:室温;(3) 纺丝距离:12-20cm;(4) 纺丝液推进速度:0.5-2.5mL/h。

3. 根据权利要求 1 所述的携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法,其特征在于:所述微流控工艺参数为:(1) 水相推进速度:0.08-0.1mL/h;油相推进速度:2.0-3.0mL/h。

4. 根据权利要求 1 所述的携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法,其特征在于:所述有机溶剂为以下物质之一:

N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷混合溶液(体积比为 1:3);N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷混合溶液(体积比为 1:3);丙酮;二氯甲烷;N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷混合溶液(体积比为 1:1);二氯甲烷。

5. 根据权利要求 1 所述的携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法,其特征在于:所述可生物降解的高分子材料为聚  $\epsilon$ -己内酯、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸的共聚物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物、聚酸酐;疏水性药物为地塞米松、维甲酸、曲尼司特;亲水性药物为骨形态发生蛋白、转化生长因子、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子、牛血清白蛋白、茶多酚。

## 一种携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种多层组织工程微纳结构支架的制备方法。

### 背景技术

[0002] 用于组织工程的支架多种多样,如金属支架,陶瓷支架和高分子支架等,其中高分子支架由于其可降解性以及优良的生物相容性,被广泛使用。静电纺丝技术是制备高分子支架的常用技术之一,一般可制备纳米级或亚微米级的无纺布纤维膜。微流控技术是一种可以制备出均匀、小尺寸、单分散微球或微囊的技术。制备的高分子组织工程支架往往希望具有类似细胞外基质的三维结构,以便能够模仿体内环境,达到较好的治疗目的。现有的静电纺丝纤维膜大都只能提供一个二维结构而非三维结构,如公开号为 CN103316378A 的中国专利,主要报道了一种 HMGB1 骨组织工程支架材料及其制备方法,再如公开号为 CN103341209A 的中国专利,其利用静电纺丝技术制备丝素蛋白纳米纤维膜,还有公开号为 CN103266419A 的中国专利,主要介绍了一种纳米纤维毡的制备方法,以上报道均对纤维支架做了一些修饰,但是由于本身的二维结构,植入体内后,并不能模拟细胞外基质环境,其应用效果必定会受到影响。目前还有一些介绍静电纺丝技术制备三维支架的报道,如公开号为 CN103266421A 的中国专利,其利用双向静电纺丝技术制备了一种血管支架,但制成的三维管状支架在后期溶剂挥发过程中,极容易坍塌,从而破坏三维结构。公开号为 CN103320877A 的中国专利,考察了一种可降解组织工程三维支架的制备方法及设备,其通过三自由度机械手调节喷头的位置可得到三维支架,但后续将接收板浸入水中使三维支架脱落的过程会使结构损坏。现在还没有将静电纺丝技术与微流控技术结合起来制备一个多层微纳结构三维支架的报道。该结构中微球尺寸较小,大小均一,微球和纤维排布整齐,可载入不同亲疏水性药物。该微纳支架能够很好的模拟细胞外基质环境,为组织的修复提供了一种新型材料。

### 发明内容

[0003] 鉴于现有技术的以上不足,本发明的目的是提供一种携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法,以制备根据需要载入不同亲疏水性药物多层微纳结构三维支架,使之微球和纤维排布整齐,可载入不同亲疏水性药物,很好的模拟细胞外基质环境,为组织的修复提供一种新型材料。

[0004] 本发明要实现该发明目的,所采用的技术方案是:

[0005] 一种携带药物的多层组织工程微纳结构支架的制备方法,包含以下主要手段:

[0006] 1) 14-25 份重的可生物降解的高分子材料、适量份重的疏水性药物和 86-75 份重有机溶剂混合均匀作为纺丝液,之后利用静电纺丝技术制备出纤维丝,将其收集在培养皿中,即成一层纤维膜;

[0007] 2) 0.227-0.910 份重的碳酸钙、1-2 份重的海藻酸钠、适量份重的亲水性药物与蒸馏水混合均匀,作为微流控体系的水相;将 0.21-1.05 份重的醋酸、8 份重的蓖麻酸聚甘油

酯与 100 份重大豆油混合均匀,作为微流控体系的油相;之后采用微流控装置制备,控制微流控装置的流速制得直径控制在 100-300 微米的海藻酸钙微球;

[0008] 3) 将 2) 得到的微球混合在油相中均匀地接收在 1) 所得纤维膜上,静置,微球由于重力沉降到纤维膜上,通过控制接收时间和接收密度可正好使微球铺满一层,吸走油相;再通过 1) 的静电纺丝向该层微球上喷洒一层纤维膜,得到两层纤维膜夹一层海藻酸钙微球的三明治夹层结构;

[0009] 4) 再次执行 3) 的操作,执行 n 次后得到 n 层微球,n+1 层纤维膜的目标结构三维立体支架。

[0010] 其中,n 可以根据实际需要取值。

[0011] 与现有技术相比,本发明的优势效果是:

[0012] (1) 区别于传统静电纺丝技术所制备的二维支架结构,该结构提供了一个模拟细胞外基质环境的三维立体结构,更有利于组织的生成。(2) 微流控技术制备的微球均一性和单分散性良好,尺寸更小,更有利于氧气,营养物质的渗入。(3) 该结构将电纺纤维高孔隙率,大比表面积以及良好的通透性等优点,与微球的无毒性,其内药物的缓释性以及形成条件温和等优点结合起来,可达到单一支架所不具备的优越性能。(4) 微球中载入亲水性药物,另可在静电纺丝纤维中载入疏水性药物,从而实现亲疏水性药物的同时释放。

[0013] 本发明中的可生物降解的高分子材料为聚  $\epsilon$ -己内酯、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸的共聚物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物、聚酸酐等。这些材料的生物相容性较好,可生物降解,对人体无毒性,对环境也不会造成污染。本发明中的有机溶剂为二氯甲烷、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺。上述疏水性药物为地塞米松、维甲酸、曲尼司特,亲水性药物为骨形态发生蛋白、转化生长因子、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子、牛血清白蛋白、茶多酚。这些药物都有其确定的显著疗效,可用于组织工程,加速组织的修复。

[0014] 下面结合具体实例对本发明作进一步详尽说明。

## 具体实施方式

[0015] 实施例 1

[0016] 一种多层组织工程微纳结构支架,可通过以下方式制备:

[0017] 将 19 份重的可生物降解高分子材料聚  $\epsilon$ -己内酯溶解于 N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷混合溶液(体积比为 1:3)中,搅拌均匀,再将 1 份重的地塞米松加入其中,充分混合均匀,即得静电纺丝溶液。

[0018] 另将 0.445 份重的碳酸钙、2 份重的海藻酸钠、0.004 份重亲水性药物骨形态发生蛋白与蒸馏水混合,超声 30 分钟后混合均匀,即得微流控体系的水相。再将 0.21 份重的醋酸、8 份重的蓖麻酸聚甘油酯与 100 份重的大豆油混合均匀,作为微流控体系的油相。

[0019] 首先通过静电纺丝装置制备出纤维丝,将其收集在直径为 70 毫米培养皿中,即成一层纤维膜,该纤维丝的直径为纳米级。然后,用微流控技术制备出微球,该微球是微米级的,通过调节微流控装置的推速,可将微球直径控制在 150 微米。得到的微球混合在油相中并直接接收在纤维膜上,静置片刻后,微球由于重力沉降到纤维膜上,通过控制接收时间和接收密度可正好使微球铺满一层,之后将油相吸走。再通过静电纺丝技术直接向该层微球上喷洒一层纤维膜,该层膜可以很好的覆盖在微球上,因此能够半包裹、固定微球。经过以

上操作可得到一层微球,两层纤维膜的微纳结构。之后按照此顺序,最终得到两层微球,三层纤维膜的微纳结构支架。

[0020] 实施例 2

[0021] 本例与实施例 1 类似,不同之处在于,将 14 份重的可生物降解高分子材料聚乳酸溶解于 86 份重 N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷混合溶液(体积比为 1:3)中,搅拌均匀,即得静电纺丝溶液。其余参数和制备方法与实施例 1 相同。

[0022] 实施例 3

[0023] 本例与实施例 1 类似,不同之处在于,将 25 份重的可生物降解高分子材料聚乳酸-羟基乙酸的共聚物溶解于 75 份重丙酮溶液中,搅拌均匀,即得静电纺丝溶液。其余参数和制备方法与实施例 1 相同。

[0024] 实施例 4

[0025] 本例与实施例 1 类似,不同之处在于,将 16 份重的可生物降解高分子材料聚乳酸-聚乙二醇共聚物溶解于 84 份重二氯甲烷中,搅拌均匀,即得静电纺丝溶液。其余参数和制备方法与实施例 1 相同。

[0026] 实施例 5

[0027] 本例与实施例 1 类似,不同之处在于,将 15 份重的可生物降解高分子材料聚酸酐溶解于 85 份重 N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷混合溶液(体积比为 1:1)中,搅拌均匀,即得静电纺丝溶液。其余参数和制备方法与实施例 1 相同。

[0028] 实施例 6

[0029] 将 14 份重的可生物降解高分子材料聚乳酸溶解于二氯甲烷中,搅拌均匀,再将 1 份重的维甲酸加入其中,充分混合均匀,即得静电纺丝溶液。

[0030] 另将 0.227 份重的碳酸钙、1 份重的海藻酸钠、0.001 份重亲水性药物转化生长因子与蒸馏水混合,超声 30 分钟后混合均匀,即得微流控体系的水相。再将 0.21 份重的醋酸、8 份重的蓖麻酸聚甘油酯与 100 份重的大豆油混合均匀,作为微流控体系的油相。

[0031] 首先通过静电纺丝装置制备出纤维丝,将其收集在直径为 70 毫米培养皿中,即成一层纤维膜,该纤维丝的直径为纳米级。然后,用微流控技术制备出微球,该微球是微米级的,通过调节微流控装置的推速,可将直径控制在 100 微米。得到的微球混合在油相中并直接接收在纤维膜上,静置片刻后,微球由于重力沉降到纤维膜上,通过控制接收时间和接收密度可正好使微球铺满一层,之后将油相尽可能的吸走。再通过静电纺丝技术直接向该层微球上喷洒一层纤维膜,可以很好的覆盖在微球上,因此能够半包裹、固定微球。经过以上操作可得到一层微球,两层纤维膜的微纳结构。之后按照此顺序,最终得到三层微球,四层纤维膜的微纳结构支架。

[0032] 实施例 7

[0033] 将 25 份重的可生物降解高分子材料聚乳酸-羟基乙酸的共聚物溶解于丙酮中,搅拌均匀,再将 1 份重的曲尼司特加入其中,充分混合均匀,即得静电纺丝溶液。

[0034] 另将 0.445 份重的碳酸钙、2 份重的海藻酸钠、0.001 份重亲水性药物血管内皮生长因子与蒸馏水混合,超声 30 分钟后混合均匀,即得微流控体系的水相。再将 0.5 份重的醋酸、8 份重的蓖麻酸聚甘油酯与 100 份重的大豆油混合均匀,作为微流控体系的油相。

[0035] 首先通过静电纺丝装置制备出纤维丝,将其收集在直径为 70 毫米培养皿中,即成

一层纤维膜,该纤维丝的直径为纳米级。然后,用微流控技术制备出微球,该微球是微米级的,通过调节微流控装置的推速,可将直径控制在 200 微米。得到的微球混合在油相中并直接接收在纤维膜上,静置片刻后,微球由于重力沉降到纤维膜上,通过控制接收时间和接收密度可正好使微球铺满一层,之后将油相吸走。再通过静电纺丝技术直接向该层微球上喷洒一层纤维膜,可以很好的覆盖在微球上,因此能够半包裹、固定微球。经过以上操作可得到一层微球,两层纤维膜的微纳结构。之后按照此顺序,最终得到四层微球,五层纤维膜的微纳结构支架。

#### [0036] 实施例 8

[0037] 将 16 份重的可生物降解高分子材料聚乳酸-聚乙二醇共聚物溶解于二氯甲烷中,搅拌均匀,再将 1 份重的曲尼司特加入其中,充分混合均匀,即得静电纺丝溶液。

[0038] 将 0.910 份重的碳酸钙、2 份重的海藻酸钠、0.001 份重亲水性药物血小板源性生长因子与蒸馏水混合,超声 30 分钟后混合均匀,即得微流控体系的水相。再将 1.05 份重的醋酸、8 份重的蓖麻酸聚甘油酯与 100 份重的大豆油混合均匀,作为微流控体系的油相。

[0039] 首先通过静电纺丝装置制备出纤维丝,将其收集在直径为 70 毫米培养皿中,即成一层纤维膜,该纤维丝的直径为纳米级。然后,用微流控技术制备出微球,该微球是微米级的,通过调节微流控装置的推速,可将直径控制在 300 微米。得到的微球混合在油相中并直接接收在纤维膜上,静置片刻后,微球由于重力沉降到纤维膜上,通过控制接收时间和接收密度可正好使微球铺满一层,之后将油相吸走。再通过静电纺丝技术直接向该层微球上喷洒一层纤维膜,该层膜可以很好的覆盖在微球上,因此能够半包裹、固定微球。经过以上操作可得到一层微球,两层纤维膜的微纳结构。之后按照此顺序,最终得到 n 层微球, n+1 层纤维膜的微纳结构支架。其中, n 可以根据实际需要取正整数。

#### [0040] 实施例 9

[0041] 本例与实施例 1 类似,不同之处在于,将 0.445 份重的碳酸钙、2 份重的海藻酸钠、10 份重亲水性药物牛血清白蛋白与蒸馏水混合,超声 30 分钟后混合均匀,即得微流控体系的水相。再将 0.5 份重的醋酸、16 份重的蓖麻酸聚甘油酯与 100 份重的大豆油混合均匀,作为微流控体系的油相。其余参数和制备方法与实施例 1 相同。

#### [0042] 实施例 10

[0043] 本例与实施例 1 类似,不同之处在于,将 0.910 份重的碳酸钙、2 份重的海藻酸钠、10 份重亲水性药物茶多酚与蒸馏水混合,超声 30 分钟后混合均匀,即得微流控体系的水相。再将 1.05 份重的醋酸、16 份重的蓖麻酸聚甘油酯与 100 份重的大豆油混合均匀,作为微流控体系的油相。其余参数和制备方法与实施例 1 相同。

[0044] 本发明中静电纺丝技术参数为:(1)纺丝电压:15-24KV;(2)纺丝温度:室温;(3)纺丝距离:12-20cm;(4)纺丝液推进速度:0.5-2.5mL/h。微流控技术参数为:(1)水相推进速度:0.08-0.1mL/h;油相推进速度:2.0-3.0mL/h。