



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108721704 A

(43)申请公布日 2018.11.02

(21)申请号 201810731158.4 *A61L 31/16*(2006.01)

(22)申请日 2018.07.05 *A61L 31/10*(2006.01)

(71)申请人 四川大学 *A61L 31/08*(2006.01)

地址 610000 四川省成都市一环路南一段
24号

(72)发明人 王云兵 陆奖 罗日方 庄伟华
李高参

(74)专利代理机构 成都正华专利代理事务所
(普通合伙) 51229

代理人 郭艳艳

(51)Int.Cl.

A61L 27/50(2006.01)

A61L 27/54(2006.01)

A61L 27/34(2006.01)

A61L 27/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

一种兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的及其制备方法;制备方法为:先将需要改性修饰的基材进行抛光、清洗、干燥;然后将经过处理后的基材置于多巴胺溶液中,在10~30℃下反应0.5~2h;再将反应后的基材顺次放入生物大分子溶液、肝素溶液和生物大分子溶液中,分别浸泡10min,然后将其转移至载药胶束中浸泡20min;最后重复浸泡步骤1~30次,得最终成品。采用该方法,可以制备出力学性能优良,且能够实现药物缓释的心血管涂层材料,通过载药胶束中分别装载具有抗血管钙化的药物和抗血管平滑肌增生的药物,可有效支撑心血管支架涂层材料的抗钙化与抗增生性能。

1. 一种兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

1)、将多氨基化合物与同时带儿茶酚基团和醛基的分子以1~2:1的摩尔比混合,反应1~3h,然后添加硼氢化钠,搅拌至无气泡产生,接着透析、冷冻干燥,再将干燥物制成浓度为0.1~10mg/ml,pH值为6的溶液;

2)、将肝素配置成浓度为0.1~10mg/ml,pH值为6的溶液;

3)、制备混合载药胶束:将亲水性物质与疏水性物质混合,向混合物中加入邻羟基苯硼酸,搅拌反应22~26h,再加入DCC和DMAP,继续反应10~14h,然后透析,冷冻干燥,将干燥物制成浓度为0.1~10mg/ml的溶液;然后分别将抗钙化药物和抗增生药物溶于上述溶液中,通过直接溶解法制得载药胶束,将两种载药胶束等体积混合,得混合载药胶束,备用;其中,亲水性物质、疏水性物质、邻羟基苯硼酸、DCC和DMAP的质量比为2:1~1.5:0.5~1:0.5~1:0.5~1;

4)、将需要改性修饰的基材进行抛光、清洗、干燥;

5)、将经过步骤4)处理后的基材置于浓度为1~3mg/ml的多巴胺溶液中,在10~30℃下反应0.5~2h;其中多巴胺溶液在pH=7~9的缓冲体系中配置;

6)、将经过步骤5)处理后的基材放入步骤1)所得溶液中浸泡10min,取出用去离子水清洗;然后置于步骤2)所得溶液中浸泡10min,取出用去离子水清洗;再置于步骤1)所得溶液中浸泡10min,取出用去离子水清洗;最后置于步骤3)所得载药胶束中浸泡20min,取出用去离子水清洗,完成一个自组装周期;

7)、重复自组装周期1~30次,得最终成品。

2. 根据权利要求1所述的兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其特征在于:所述多氨基化合物为聚二烯丙基聚己基紫腈、二甲基氯化铵、聚-L-精氨酸盐酸盐、聚烯丙基胺盐酸盐、聚乙烯亚胺或壳聚糖。

3. 根据权利要求1所述的兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其特征在于:所述同时带儿茶酚基团和醛基的分子为3,4-二羟基苯甲醛。

4. 根据权利要求1所述的兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其特征在于:所述亲水性物质为聚丙烯酸、聚苯乙烯磺酸钠盐、硫酸软骨素、肝素、硫酸乙酰肝素、海藻酸钠、硫酸角质素、胶原蛋白、透明质酸或聚谷氨酸;所述疏水性物质为脂肪烃、胆固醇、聚赖氨酸或聚乳酸。

5. 根据权利要求1所述的兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其特征在于:所述抗钙化药物为阿伐他汀钙;所述抗增生药物为雷帕霉素或阿霉素。

6. 根据权利要求1所述的兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其特征在于:所述缓冲体系为PBS缓冲液、N-三(羟甲基)甲基甘氨酸缓冲液、三乙醇胺缓冲液或Tris-HCl缓冲液。

7. 根据权利要求1所述的兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其特征在于:所述基材为金属基生物材料、陶瓷基生物材料或高分子基生物材料。

8. 根据权利要求7所述的兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其特征在于:所述金属基生物材料为不锈钢、钴基合金、钛及其合金、镁及其合金或

纯铁；所述陶瓷基生物材料为TiO₂薄膜、各向同性热解碳、羟基磷灰石、金刚石或类金刚石；所述高分子基生物材料为涤纶、聚四氟乙烯、聚氨酯、聚甲醛、硅橡胶、聚乳酸、乙交酯-丙交酯共聚物、聚三亚甲基碳酸酯或聚己内酯。

9. 采用权利要求1~8任一项所述的制备方法制备的心血管涂层材料。

一种兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医用材料技术领域,具体涉及一种兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料及其制备方法,可用于心血管材料(如支架、人工小血管、人工瓣膜)等方面构建具有抗钙化、抗增生功能的改性涂层。

背景技术

[0002] 心血管植入性材料进入人体后,与组织接触会出现一些不利的组织与材料间的相互作用,当材料植入后,不可避免的造成内皮损伤,且平滑肌细胞生长速度快于内皮细胞,内皮细胞来不及修复,平滑肌细胞增生以及血脂沉积、钙沉积等,易导致支架植入部位再狭窄。传统的载药改性涂层制作方法,由于药物装载量少,且易产生突释,因药物的快速释放,内皮层来不及完全修复会导致平滑肌细胞持续增长,因此,仅通过简单的表面改性方法无法解决此问题,其需要通过长期多种时序性给药从而达到治疗的目的,如长效缓释抗凝血的肝素、抗钙化的阿托伐他汀钙药物、抗增生的雷帕霉素等。

[0003] 但这两类药物大多在水溶液中溶解度很低(为疏水性药物),无法在单一的自组装溶剂(如水溶剂)条件下通过自组装方式大量载药,若采用有机溶剂浸泡载药也容易破坏组装涂层,因此传统的方法不易实现药物的多种大量装载,况且用传统的方法制作涂层载药也容易突释,无法实现长效缓释达到治疗的目的。

发明内容

[0004] 针对上述现有技术,本发明提供一种兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法以及采用该方法制备的心血管涂层材料,以解决的疏水性涂层抗增生和抗钙化药物装载量低以及药物容易突释的技术问题。

[0005] 为了达到上述目的,本发明所采用的技术方案是:提供一种兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,包括以下步骤:

[0006] 1)、将多氨基化合物与同时带儿茶酚基团和醛基分子以1~2:1的摩尔比混合,反应1~3h,然后添加硼氢化钠,搅拌至无气泡产生,接着透析、冷冻干燥,将干燥物制成浓度为0.1~10mg/ml,pH值为6的溶液;

[0007] 2)、将带负电荷的肝素配置成浓度为0.1~10mg/ml,pH值为6的溶液;

[0008] 3)、制备混合载药胶束:将亲水性物质与疏水性物质混合,向混合物中加入邻羟基苯硼酸,搅拌反应22~26h,再加入DCC和DMAP,继续反应10~14h,然后透析,冷冻干燥,将干燥物制成浓度为0.1~10mg/ml的溶液;然后分别将抗钙化药物和抗增生药物溶于上述溶液中,通过直接溶解法制得载药胶束,将两种载药胶束等体积混合,,得混合载药胶束,备用;其中,亲水性物质、疏水性物质、邻羟基苯硼酸、DCC和DMAP的质量比为2:1~1.5:0.5~1:0.5~1:0.5~1;

[0009] 4)、将需要改性修饰的基材进行抛光、清洗、干燥;

[0010] 5)、将经过步骤4)处理后的基材置于浓度为1~3mg/ml的多巴胺溶液中,在10~30℃下反应0.5~2h;其中多巴胺溶液在pH=7~9的缓冲体系中配置;

[0011] 6)、将经过步骤5)处理后的基材放入步骤1)所得溶液中浸泡10min,取出用去离子水清洗;然后置于步骤2)所得溶液中浸泡10min,取出用去离子水清洗;再置于步骤1)所得溶液中浸泡10min,取出用去离子水清洗;最后置于步骤3)所得载药胶束中浸泡20min,取出用去离子水清洗,完成一个组装周期;

[0012] 7)、重复组装周期1~30次,得最终成品。

[0013] 在上述技术方案的基础上,本发明还可以做如下改进。

[0014] 进一步,多氨基化合物为聚二烯丙基聚己基紫脲、二甲基氯化铵、聚-L-精氨酸盐酸盐、聚烯丙基胺盐酸盐、聚乙烯亚胺或壳聚糖。

[0015] 进一步,同时带儿茶酚基团和醛基的分子为3,4-二羟基苯甲醛。

[0016] 进一步,亲水性物质为聚丙烯酸、聚苯乙烯磺酸钠盐、硫酸软骨素、肝素、硫酸乙酰肝素、海藻酸钠、硫酸角质素、胶原蛋白、透明质酸或聚谷氨酸;所述疏水性物质为脂肪烃、胆固醇、聚赖氨酸或聚乳酸。

[0017] 进一步,抗钙化药物为阿伐他汀钙;抗增生药物为雷帕霉素或阿霉素。

[0018] 进一步,缓冲体系为PBS缓冲液、N-三(羟甲基)甲基甘氨酸缓冲液、三乙醇胺缓冲液或Tris-HCl缓冲液。

[0019] 进一步,基材为金属基生物材料、陶瓷基生物材料或高分子基生物材料。

[0020] 进一步,金属基生物材料为不锈钢、钴基合金、钛及其合金、镁及其合金或纯铁;陶瓷基生物材料为TiO₂、各向同性热解碳、羟基磷灰石、金刚石或类金刚石;高分子基生物材料为涤纶、聚四氟乙烯、聚氨酯、聚甲醛、硅橡胶、聚乳酸、乙交酯-丙交酯共聚物、聚三亚甲基碳酸酯或聚己内酯。

[0021] 采用上述方法,可以制备一种力学性能优良,且可以实现药物缓释的心血管涂层材料。

[0022] 本发明的有益效果是:

[0023] 1.采用本发明方法,通过儿茶酚基团、生物大分子氨基、肝素分子及苯硼酸基团间的共价键、电荷间相互作用力、氢键作用力交联协同作用从而制备载双药物的缓释的改性心血管支架涂层,通过胶束载药,从而控制抗钙化和抗增生两种药物的装载量,因此具有很高的研究和应用价值。儿茶酚类化合物较容易被氧化脱氢,其结构中的酚易转化成醌结构,该结构可进一步与含有氨基的化合物发生迈克尔加成反应和希夫碱反应,因此儿茶酚基团修饰的多氨基生物大分子之间相互交联,从而能在植入性材料表面形成聚合交联载药涂层。通过此方法改性后的材料植入体内后,抗钙化和抗增生药物因胶束包裹、交联涂层以及 π - π 堆积等作用,从而实现药物的缓释,达到长期抗钙化与抗增生的目的。

[0024] 2.传统的层层自组装改性膜,大多只有非共价作用力的参与,因此导致成膜的力学性能较差等不利条件。本发明不仅利用了分子间的静电相互作用力、 π - π 堆积作用以及氢键作用等非共价作用力,而且还有儿茶酚基团与儿茶酚基团间、儿茶酚基团与苯硼酸基团间的共价作用力,因共价键和非共价键同时存在,增强自组装改性涂层的力学性能。

[0025] 3.传统的涂层载药通常都是将药物作为一个涂层,或者通过浸泡的方式从而把药物装载到涂层上,这种方式不仅药物装载量少,同时还无法大量装载疏水性药物,不仅装载

的药物种类单一,还容易产生突释;突释后的改性涂层容易解体,导致生物相容性变差等,而且无法实现长期的给药治疗。本发明中的方法通过引入载药胶束,不仅实现了对钙化药物和抗增生药物两种疏水性药物的大量装载,并且通过膜上胶束束缚、共价交联、以及 π - π 堆积作用等,实现了抗钙化和抗增生药物的缓释,同时,随着药物的释放也能很好的维持自组装膜的结构稳定性。采用本发明中的方法可构建具有抗钙化、抗增生功能的心血管材料(如支架、人工小血管、人工瓣膜)改性涂层,实现抗钙化和抗平滑肌增生的功能,从而提高植入材料的治疗性能。

附图说明

[0026] 图1为心血管涂层材料涂覆在硅片表面的扫描电镜图;

[0027] 图2为心血管涂层材料涂覆在硅片表面的药物释放曲线图。

具体实施方式

[0028] 针对心血管支架材料植入人体后容易导致植入部位再狭窄,以及现有技术中有机涂层材料的抗钙化和抗增生药量过低以及药物释放速率过快的问题,本发明提出一种全新的涂层材料制备方法,该方法通过层层自组装技术,在涂层材料上引入钙化药物和抗增生药物,并通过多种分子间的相互作用力,对膜上载药胶束进行束缚,达到药物缓慢释放的目的。制备方法主要包括以下步骤:

[0029] 1)、制备聚阳电解质溶液

[0030] 本发明中的聚阳电解质优先采用儿茶酚基团修饰的多氨基化合物,这是因为儿茶酚类化合物容易被氧化脱氢,其结构中的酚易转化成醌结构,该结构可进一步与含有氨基的化合物发生迈克尔加成反应和希夫碱反应,因此儿茶酚衍生物修饰的多氨基生物大分子之间会相互交联,从而能在植入性材料表面形成聚合交联载药涂层。

[0031] 儿茶酚基团修饰的多氨基化合物的制备方法如下:将同时带儿茶酚基团和醛基的分子溶解于有机溶剂中,然后在氮气保护下缓慢滴加到弱酸性的多氨基化合物溶液中,滴加完全后,反应2~4h,多氨基化合物与同时带儿茶酚基团和醛基的分子的摩尔比为1~2:1,之后缓慢加入足量的硼氢化钠直到无气泡产生为止,然后用10000分子量的透析袋在pH值为5.0的去离子水中透析3天,取出冷冻干燥,制得。其中,同时带儿茶酚基团和醛基的分子从如下化合物中选取:3,4-二羟基苯甲醛、3,4-二羟基苯乙醛等;多氨基化合物从如下化合物中选取:聚二烯丙基聚己基紫脲、二甲基氯化铵、聚-L-精氨酸盐酸盐、聚烯丙基胺盐酸盐、聚乙烯亚胺、壳聚糖等。

[0032] 儿茶酚基团修饰的多氨基化合物表面呈正电性,其作为层层自组装的聚阳电解质使用。使用过程中,儿茶酚基团修饰多氨基化合物需以溶液的形式存在,以便反应能够顺利进行,因此将儿茶酚基团修饰的多氨基化合物配成浓度为0.1~10mg/ml,pH值为6的溶液。

[0033] 2)、制备聚阴电解质溶液

[0034] 将分子表面呈负电性的肝素配置成浓度为0.1~10mg/ml,pH值为6的溶液,得到聚阴电解质溶液。

[0035] 3)、制备混合载药胶束

[0036] 为了增加有机涂层对抗增生和抗钙化药物的装载量并达到延缓药物释放的目的,

本发明改变传统的通过浸泡将药物装载到涂层上的方式,先将药物装载到胶束上,然后通过胶束与其他分子间的共价交联、 π - π 堆积等作用,因胶束被牢固固定在有机涂层上,不仅达到了大量载药的目的,而且可以实现药物的缓释。因此,载药胶束的制备尤为重要。

[0037] 本发明中的载药胶束的制备方法为:将亲水性物质和疏水性物质溶解于有机溶剂(DMSO等)中,接着加入临位羟基苯硼酸,先搅拌反应22~26h,然后加入DCC和DMAP,继续反应10~14h,之后用2000分子量的透析袋透析2天后冷冻干燥;其中,亲水性物质、疏水性物质、苯硼酸衍生物、DCC和DMAP的质量比为2:1~1.5:0.5~1:0.5~1:0.5~1。将冷冻干燥后的样品配制成浓度为0.1~10mg/ml,pH值为6的溶液,然后分别将抗钙化药物(阿伐他汀钙等)和抗增生药物(雷帕霉素或阿霉素等)溶解于溶液中,通过直接溶解法,制得表面呈负电性的载抗钙化药物胶束和抗增生药物胶束,加入的药物量以制得载药胶束的载药率为5%~10%为准;将两种载药胶束等体积混合,得混合载药胶束。亲水性物质从如下化合物中选取:聚丙烯酸、聚苯乙烯磺酸钠盐、硫酸软骨素、肝素、硫酸乙酰肝素、海藻酸钠、硫酸角质素、胶原蛋白、透明质酸或聚谷氨酸;疏水性物质从如下化合物中选取:脂肪烃、胆固醇、聚赖氨酸或聚乳酸等。

[0038] 4)、基底材料预处理

[0039] 在pH=7~9的缓冲体系中配置浓度为1~3mg/ml的多巴胺溶液,缓冲体系根据反应体系的不同,可以从PBS缓冲液、N-三(羟甲基)甲基甘氨酸缓冲液、三乙醇胺缓冲液或Tris-HCl缓冲液中选取。然后将经过抛光、清洗、干燥处理后的基底材料置于多巴胺溶液中,在10~30℃下反应0.5~2h,然后超声清洗3~5次,每次5min,再在氮气条件下干燥,制得层层自组装涂层的基底聚多巴胺修饰层。

[0040] 5)、涂层材料的制备

[0041] 通过层层自组装的方式在多巴胺修饰层上制备心血管涂层材料,层层自组装可以通过旋涂、浸涂或喷涂的方式进行。本发明中优先采用浸涂的方式,具体方法为:将包覆有多巴胺修饰层的基底材料放入聚阳电解质溶液中浸泡10min,随后用去离子水冲洗去除未牢固结合的物质,然后置于聚阴电解质溶液中浸泡10min,随后用去离子水冲洗去除未牢固结合的物质,继续置于聚阳电解质溶液中浸泡10min,随后用去离子水冲洗去除未牢固结合的物质,最后置于亲疏水两性载药胶束中浸泡20min,随后用去离子水冲洗去除未牢固结合的物质,制样一个循环称为一个组装周期,一个组装周期制得一层涂层。根据使用场合的不同,重复组装周期1~30次,即得双功能心血管涂层材料。

[0042] 由于本发明所用材料,最终所取得的效果基本相同,因此,没有对每一种材料单独给出实施例。本发明的具体实施例拣选其中具有代表性的几种材料,对兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法进行详细说明。

[0043] 实施例一

[0044] 一种兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其是基于贻贝仿生及苯硼酸修饰而实现,包括以下步骤:

[0045] A、利用3,4-二羟基苯甲醛对二甲基氯化铵进行修饰,得到儿茶酚衍生物修饰的正电荷生物大分子,修饰时,二甲基氯化铵与3,4-二羟基苯甲醛的摩尔比为2:1;修饰完成后将修饰物配置成浓度为10mg/ml、pH=6的溶液;该溶液作为层层自组装的聚阳电解质组分;

[0046] B、将带负电荷的肝素配制成浓度为10mg/ml、pH=6的溶液,该溶液作为层层自组

装的聚阴电解质组分；

[0047] C、称取2mg透明质酸溶于DMSO中，然后加入1.5mg脂肪烃和1mg邻位羟基苯硼酸，搅拌反应26h，然后加入1mg DCC和1mg DMAP继续反应14h，然后透析、干燥，再将干燥物配制成浓度为10mg/ml，pH值为6的溶液，然后分别将脂溶性的阿伐他汀钙和雷帕霉素溶于上述溶液中，制备出两种不同类型的载药胶束，将两种载药胶束按1:1的体积比混合，得到混合载药胶束；

[0048] D、对不锈钢进行抛光、清洗、干燥；

[0049] E、在pH=8的Tris-HCl缓冲液中，配置终浓度为2mg/ml的多巴胺溶液；将D步骤所得样品放置于其中，在30℃条件下，反应0.5h后超声清洗，N₂干燥，得到层层自组装涂层的基底修饰层，该层携带负电荷；

[0050] F、将E步骤所得样品，放入A步骤所得溶液中浸泡10min，随后去离子水洗掉未牢固结合的生物大分子（正电荷层）；然后将样品置入B步骤所得肝素溶液中浸泡10min，随后用去离子水清洗掉未牢固结合的肝素分子（负电荷层）；再将样品再次置入A步骤所得溶液中浸泡10min，并随后用去离子水清洗（正电荷层）；最后将样品置入C步骤所得的混合载药胶束中浸泡20min，随后用去离子水清洗（负电荷层）；至此完成一个循环，形成一层组装层；

[0051] G、将步骤F循环5次，得最终成品。

[0052] 实施例二

[0053] 兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法，其是基于贻贝仿生及苯硼酸修饰而实现，包括以下步骤：

[0054] A、利用3,4-二羟基苯甲醛对聚二烯丙基聚己基紫脒进行修饰，得到儿茶酚衍生物修饰的正电荷生物大分子，修饰时，聚二烯丙基聚己基紫脒与3,4-二羟基苯甲醛的摩尔比为1:1；修饰完成后将修饰物配置成浓度为2mg/ml、pH=6的溶液；该溶液作为层层自组装的聚阳电解质组分；

[0055] B、将带负电荷的肝素配制成浓度为2mg/ml、pH=6的溶液，该溶液作为层层自组装的聚阴电解质组分；

[0056] C、称取2mg透明质酸溶于DMSO中，然后加入1mg脂肪烃和0.5mg邻位羟基苯硼酸，搅拌反应24h，然后加入0.5mg DCC和0.5mg DMAP，继续反应12h，然后透析、干燥，再将干燥物配制成浓度为2mg/ml，pH值为6的溶液，然后分别将脂溶性的阿伐他汀钙和阿霉素溶于上述溶液中，制备出两种不同类型的载药胶束，将两种载药胶束按1:1的体积比混合，得混合载药胶束；

[0057] D、对硅片进行抛光、清洗、干燥；

[0058] E、在pH=7的PBS缓冲液中，配置终浓度为3mg/ml的多巴胺溶液，将D步骤所得样品放置于其中，在20℃条件下，反应1h后超声清洗，N₂干燥，得到层层自组装涂层的基底修饰层，该层携带负电荷；

[0059] F、将E步骤所得样品，放入A步骤所得溶液中浸泡10min，随后去离子水洗掉未牢固结合的生物大分子（正电荷层）；然后将样品置入B步骤所得肝素溶液中浸泡10min，随后用去离子水清洗掉未牢固结合的肝素分子（负电荷层）；再将样品再次置入A步骤所得溶液中浸泡10min，并随后用去离子水清洗（正电荷层）；最后将样品置入C步骤所得的混合载药胶束中浸泡20min，随后用去离子水清洗（负电荷层）；至此完成一个循环，形成一层组装层；

[0060] G、将步骤F循环20次,得最终成品。

[0061] 上述制得的双功能心血管涂层材料的扫描电镜(SEM)图见图1,从图1中可看到200nm左右的胶束粒子均匀分布涂层上,表明本发明成功的把载药胶束装载在涂层里面。而且涂层材料分为多层,每层均具有交联网状结构,且网状结构上有大量球形的胶束颗粒存在。球形的胶束颗粒装载有大量疏水性药物,并通过膜上胶束束缚、共价交联、以及 π - π 堆积作用等,可实现药物的缓慢释放。

[0062] 图2为涂层材料中的雷帕霉素药物释放曲线。从图中可以看出雷帕霉素缓释达到2个月以上,说明本发明涂层具有很好的长效药物缓释特性。

[0063] 实施例三

[0064] 兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其是基于贻贝仿生及苯硼酸修饰而实现,包括以下步骤:

[0065] A、利用3,4-二羟基苯甲醛对聚-L-精氨酸盐酸盐进行修饰,得到儿茶酚衍生物修饰的正电荷生物大分子,修饰时,聚-L-精氨酸盐酸盐与3,4-二羟基苯甲醛的摩尔比为1:1,修饰完成后,将修饰物配置成浓度为0.1mg/ml、pH=6的溶液;该溶液作为层层自组装的聚阳电解质组分;

[0066] B、将带负电荷的肝素配制浓度为0.1mg/ml、pH=6的溶液,该溶液作为层层自组装的聚阴电解质组分;

[0067] C、称取2mg透明质酸溶于DMSO中,然后加入1.5mg脂肪烃和0.8mg邻位羟基苯硼酸,搅拌反应22h,然后加入0.5mg DCC和0.5mgDMAP,继续反应10h,然后透析、干燥,再将干燥物配制成浓度为5mg/ml,pH值为6的溶液,然后分别将脂溶性的阿伐他汀钙和雷帕霉素溶于上述溶液中,制备出两种不同类型的载药胶束,将两种载药胶束按1:1的体积比混合,得混合载药胶束;

[0068] D、对羟基磷灰石进行抛光、清洗、干燥;

[0069] E、在pH=9的三乙醇胺缓冲液中,配置终浓度为1mg/ml的多巴胺溶液,将D步骤所得样品放置于其中,在30℃条件下,反应2h后超声清洗,N₂干燥,得到层层自组装涂层的基底修饰层,该层携带负电荷;

[0070] F、将E步骤所得样品,放入A步骤所得溶液中浸泡10min,随后去离子水洗掉未牢固结合的生物大分子(正电荷层);然后将样品置入B步骤所得肝素溶液中浸泡10min,随后用去离子水清洗掉未牢固结合的肝素分子(负电荷层);再将样品再次置入A步骤所得溶液中浸泡10min,并随后用去离子水清洗(正电荷层);最后将样品置入C步骤所得的混合载药胶束中浸泡20min,随后用去离子水清洗(负电荷层);至此完成一个循环,形成一层组装层;

[0071] G、将步骤F循环30次,得最终成品。

[0072] 实施例四

[0073] 兼具抗钙化与抗增生双功能的长效缓释心血管涂层材料的制备方法,其是基于贻贝仿生及苯硼酸修饰而实现,包括以下步骤:

[0074] A、利用3,4-二羟基苯甲醛对壳聚糖进行修饰,得到儿茶酚衍生物修饰的正电荷生物大分子,修饰时,壳聚糖与3,4-二羟基苯甲醛的摩尔比为1:1,修饰完成后,将修饰物配置成浓度为5mg/ml、pH=7的溶液;该溶液作为层层自组装的聚阳电解质组分;

[0075] B、将带负电荷的肝素配制浓度为5mg/ml、pH=7的溶液,该溶液作为层层自组装

的聚阴电解质组分；

[0076] C、称取2mg透明质酸溶于DMSO中，然后加入1mg脂肪烃和0.5mg邻位羟基苯硼酸，搅拌反应24h，然后加入1mg DCC和1mgDMAP，继续反应12h，然后透析、干燥，再将干燥物配制成浓度为10mg/ml，pH值为6的溶液，然后分别将脂溶性的阿伐他汀钙和阿霉素溶于上述溶液中，制备出两种不同的载药胶束，将两种载药胶束按1:1.5的体积比混合，得混合载药胶束；

[0077] D、对聚氨酯进行抛光、清洗、干燥；

[0078] E、在pH=8的N-三(羟甲基)甲基甘氨酸缓冲液中，配置终浓度为2mg/ml的多巴胺溶液，将D步骤所得样品放置于其中，在10℃条件下，反应2h后超声清洗，N₂干燥，得到层层自组装涂层的基底修饰层，该层携带负电荷；

[0079] F、将E步骤所得样品，放入A步骤所得溶液中浸泡10min，随后去离子水洗掉未牢固结合的生物大分子(正电荷层)；然后将样品置入B步骤所得肝素溶液中浸泡10min，随后用去离子水清洗掉未牢固结合的肝素分子(负电荷层)；再将样品再次置入A步骤所得溶液中浸泡10min，并随后用去离子水清洗(正电荷层)；最后将样品置入C步骤所得的混合载药胶束中浸泡20min，随后用去离子水清洗(负电荷层)；至此完成一个循环，形成一层组装层；

[0080] G、将步骤F循环10次，得最终成品。

[0081] 本发明改变传统载药涂层的制备方法，通过引入载药胶束，不仅实现了对抗炎和催化NO释放两种疏水性药物的大量装载，并且通过膜上胶束束缚、共价交联、以及 π - π 堆积作用等，实现了药物的缓释，同时，随着药物的释放也能很好的维持自组装膜的结构稳定性。

[0082] 虽然结合实施例对本发明的具体实施方式进行了详细地描述，但不应理解为对本专利的保护范围的限定。在权利要求书所描述的范围，本领域技术人员不经创造性劳动即可作出的各种修改和变形仍属本专利的保护范围。

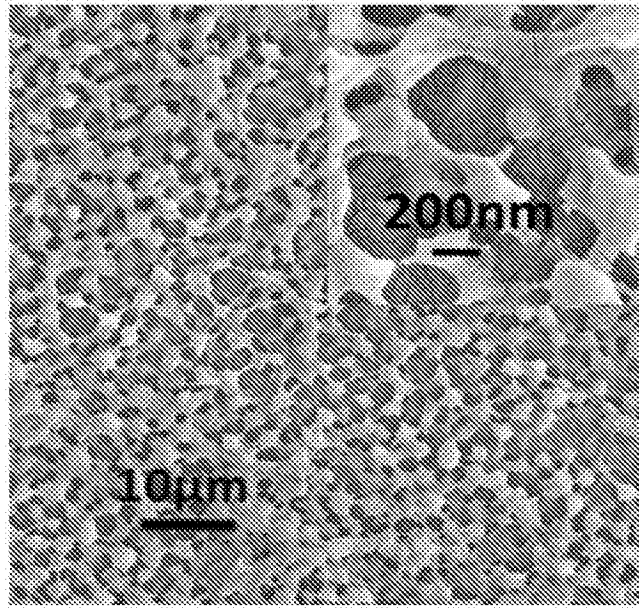


图1

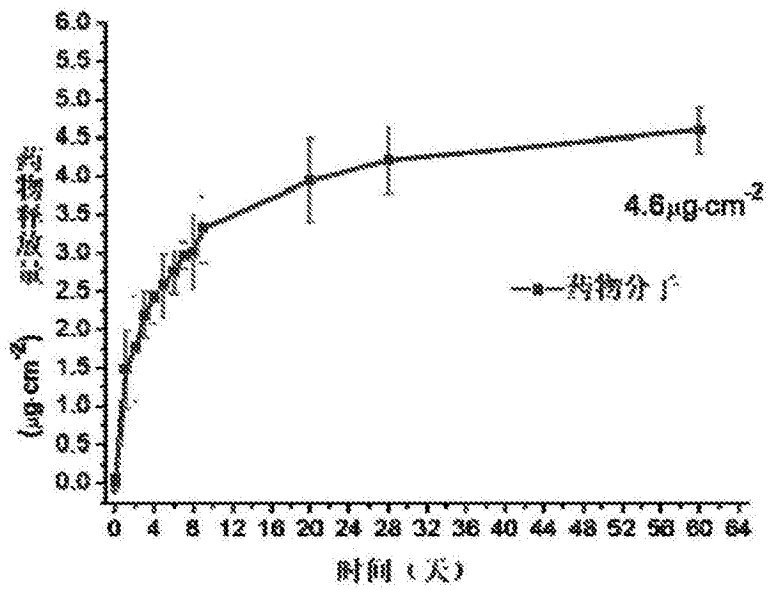


图2