

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2009年4月23日 (23.04.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/049494 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61F 2/82 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2008/001712
- (22) 国际申请日: 2008年10月10日 (10.10.2008)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200710047025.7
2007年10月12日 (12.10.2007) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 微创医疗器械 (上海) 有限公司 (MICROPORT MEDICAL(SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 罗七一 (LUO, Qiyi) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。唐智荣 (TANG, Zhirong) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。郑步中 (ZHENG, Buzhong) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 北京市金杜律师事务所 (KING & WOOD PRC LAWYERS); 中国北京市朝阳区东三环中路39号建外SOHO之A座31层, Beijing 100022 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,

[见续页]

(54) Title: AN ARTIFICIAL STENT AND ITS PREPARATION METHOD

(54) 发明名称: 一种人工血管支架及其制备方法



图1 / Fig. 1

(57) Abstract: An artificial stent and its preparation method. The artificial stent comprises the noumenon and the coating on it. The coating is characterized by that it comprises "load layers" containing the silk fibroin and drugs. The "load layers" have much micro-pore made by silk fibroin and are able to loading drugs. The micro-pore structure is obtained by the following method. The method comprises: coating the silk fibroin solution on the surface of the stent regularly; and modifying the surface by heating or using chemical modifier; and dipping the stent in pure water; and then lyophilizing it. After forming the micro-pore structure, the drug is loaded into the layers. The material of the coating, that is silk fibroin, is a natural protein and bio-compatible. It can be metabolized and absorbed. Certain bad effect of the conventional stent is avoided.

[见续页]



WO 2009/049494 A1



LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH,

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

(57) 摘要:

本发明公开了一种人工血管支架及其制备方法, 该人工血管支架由支架本体和支架本体表面的涂层构成, 其特征在于所述涂层包含载药层, 所述载药层包含蚕丝蛋白和药物。其中载药层具有主要由蚕丝蛋白形成的负载药物的微孔结构。将蚕丝蛋白溶液均匀地覆盖在血管支架本体的表面, 进行热或化学试剂变性, 再用纯水浸润, 然后进行冷冻和升温干燥, 使涂层形成微孔结构, 将药物负载于涂层的微孔中, 取出干燥, 即得。本发明人工血管支架涂层材料的蚕丝蛋白是一种天然蛋白质, 生物相容性好, 可被人体缓慢吸收、代谢、无毒副作用, 克服了传统的药物支架可能产生一些不良效果。

一种人工血管支架及其制备方法

技术领域

5 本发明涉及生物材料及医疗器械技术领域，具体涉及一种人工血管支架及其制备方法。

背景技术

10 蚕丝是由甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸等十八种氨基酸所组成的天然蛋白质，是一种由家蚕分泌的天然纤维状高聚物，主要由重复的 Gly-Ala-Gly-Ala-Ser 多肽单元所组成。蚕丝的结构特性决定了它所具有的生物活性，组成丝素的主要氨基酸对人体有特殊的作用功能。

15 我国的蚕丝资源丰富，是世界上产丝大国，而且也是世界上第一个生产和应用丝绸的国家。数千年来蚕丝是作为衣料服饰用品而开发利用的，自从发现丝素具有独特的物理化学性质和对人体有良好的相容性以来，将它作为食品添加剂和在化妆品上的应用已进行了广泛的研究。而用蚕丝制作的手术用缝线也有多年的应用历史，反映了蚕丝用于非衣料领域的可能性，显示了蚕丝蛋白对人体的安全性、亲和性、无过敏反应等优点。

20 蚕丝蛋白优良的物理化学性质，尤其是其良好的生物相容性，使其具有作为新型生物材料的潜力。与现有的其他生物医用材料相比，蚕丝蛋白避免了复杂、烦琐的合成工艺，提纯操作简便。各种动物实验和临床试验结果都显示了蚕丝蛋白无毒性、无刺激性、具有良好的生物相容性。因此，蚕丝蛋白可作为医用材料应用于多个领域。目前，蚕丝蛋白除已用于外科手术缝合线、食品添加剂和化妆品工业外，还用于酶固定
25 化电极、创面覆盖材料、抗凝血材料、透析膜及隐形眼镜等。此外，人们还探索将蚕丝蛋白用于细胞培养基、人造皮肤及药物控制释放材料的可能性。

心脑血管病是威胁中老年人健康的头号杀手，每年导致数十万人死亡或致残。自上世纪 70 年代以来，经管腔内球囊成形手术广泛应用于

治疗由动脉粥样硬化所导致的血管狭窄。虽然球囊成形术的即刻治疗效果令人满意，但其手术并发症特别是再狭窄的发生率高，限制其在临床的广泛应用。血管内支架成形术是在球囊扩张的同时在狭窄部位植入支架，支架对抗血管分层和弹性回缩所导致的再狭窄，能显著降低介入治
5 疗的急性或亚急性缺血并发症。但是支架的长期置入，刺激血管平滑肌细胞迁移并大量增殖，引起血管内膜增生，从而导致支架内再狭窄。

支架内再狭窄是一个相当复杂的过程，涉及到许多相互作用的机理，其中血管内的血栓形成和血管平滑肌细胞的迁移、增殖和细胞外基质的增生是发生支架内再狭窄的主要原因。因此，用抗凝血和抗增生药
10 物可以有效的预防和治疗再狭窄。考虑到全身给药的低药效和高副作用，血管内局部缓释给药成为一种可行的首选方案。近年来，雷帕霉素和紫杉醇药物涂层支架成功应用于临床，并在治疗支架内再狭窄方面取得极大的成功，显示了药物涂层支架在治疗再狭窄方面的潜力。

与裸支架相比，尽管现有的药物支架在治疗血管再狭窄方面取得了
15 很大的进步，但是，多年的临床结果分析发现，药物支架没有提高患者的生存率，而且药物涂层可能产生一些不良效果，如能够导致患者死亡的迟发性血栓和生物惰性聚合物产生的慢性炎症反应。如何发挥药物支架预防再狭窄的优点，并克服其不足之处，成为科研工作者、医生和器械生产厂商的必须解决的问题。

20

发明内容

本发明是基于如下的构思而成：蚕丝蛋白为天然生物材料，有良好的生物相容性，尤其是优良的血液相容性，可被人体缓慢吸收、代谢、无毒副作用，发明人将蚕丝蛋白作为一种涂层材料应用于人工血管支
25 架，它能够携带药物，不仅达到药物的靶向输送和缓释的目的，而且克服了传统的药物支架可能产生一些不良效果，如能够导致患者死亡的迟发型血栓和生物惰性聚合物产生的慢性炎症反应。

本发明的目的是提供一种带有药物涂层的人工血管支架，该药物涂层可以方便的负载多种药物，生物相容性好，可被人体缓慢吸收、代谢、
30 无毒副作用，实现了药物的定向缓释，同时也降低了血管支架的制造成

本。

本发明的另一目的是提供制备上述人工血管支架的制备方法。

本发明中所使用的人工血管支架本体主要为血管支架，包括冠脉血管支架、颈动脉血管支架、颅内血管支架、大动脉血管支架、外周血管支架等，均可通过市售的途径获得；本发明所使用的蚕丝蛋白可以采用常规的方法从蚕丝中提取制备，也可以从市售途径获得。其它所涉及的材料及辅料如未特别说明均为本领域内常规使用的并可通过市售途径获得。

本发明的人工血管支架，是由支架本体和支架本体表面的涂层构成，其中所述涂层包含载药层，所述载药层包含蚕丝蛋白和药物。

所述涂层的材料主要是蚕丝蛋白，根据需要也可以包括胶原、明胶、壳聚糖、海藻酸钠、透明质酸等一种或多种成份。

优选的，所述载药层具有主要由蚕丝蛋白形成的负载药物的微孔结构；也可以是主要由蚕丝蛋白与药物形成的致密混合层。所述微孔结构是主要由蚕丝蛋白形成的相互连通的空隙和密集的微孔组成的，该结构可以方便地负载多种药物。

更优选的，所述涂层还包括一蚕丝蛋白形成的致密底层，该致密底层在支架本体和载药层之间。增加致密底层后，涂层材料可牢固地粘附在血管支架本体上，在支架的压握和释放过程中保持涂层的完整性，无脱落，不开裂，并能够携载药物，达到药物的靶向输送和缓释的目的。

进一步优选的，所述涂层还包括一控制药物释放速度的顶层。

上述负载的药物不受药物性质的限制，包括水溶性或脂溶性化学药物，优选蛋白类药物和/或核酸类药物。这些药物具有抑制血小板激活，防止血栓形成，抗平滑肌细胞迁移或增殖，促进内皮细胞增殖等作用。

制备本发明的人工血管支架主要涉及蚕丝蛋白微孔涂层的形成，可以是水溶性高分子成孔法、盐析法和相分离法，或者以上方法的一种或多种的共同应用。下面具体说明本发明的人工血管支架的制备方法。

制备本发明的人工血管支架的一种方法，包括如下步骤：

1)、用水或有机溶剂将蚕丝蛋白溶解，搅拌均匀，配制重量百分比浓度为1% - 20%的蚕丝蛋白溶液，再加入明胶水溶液，混合均匀，离

心收集上清液;

2)、将步骤 1) 所得上清液均匀地覆盖在血管支架本体的表面, 对血管支架进行热或化学试剂变性处理, 用纯水洗涤血管支架, 干燥后置于纯水中, 煮沸, 直到涂层中的明胶完全溶出, 用纯水洗涤, 涂层干燥后形成微孔结构;

3)、将步骤 2) 所得的血管支架置于药物溶液中, 使药物负载于涂层的微孔中, 取出干燥, 即得。

上述的制备方法, 其中步骤 1) 所述的明胶溶液重量百分比浓度为 5-20%, 明胶溶液与蚕丝蛋白溶液的体积比不超过 1: 1。

上述的制备方法, 在步骤 2) 之后增加采用 γ -射线照射、真空干燥—热处理和一元醇或多元醇处理中的一种或者多种方法联合处理的步骤, 以使蚕丝蛋白涂层的晶体结构发生变化, 从而达到不溶化目的。

上述制备方法中, 步骤 2) 中煮沸时, 明胶从涂层中完全溶出, 随着明胶的溶出, 血管支架的涂层中也就形成了相互连通的空隙和涂层中密集的微孔。

制备本发明的人工血管支架的另一种方法, 包括如下步骤:

1)、用水或有机溶剂将蚕丝蛋白溶解, 搅拌均匀, 配制重量百分比浓度为 1%-20% 的蚕丝蛋白溶液;

2)、将步骤 1) 所得的蚕丝蛋白溶液均匀地覆盖在血管支架本体的表面, 进行热或化学试剂变性, 再用纯水浸润, 然后进行冷冻和升温干燥, 使涂层形成微孔结构;

3)、将步骤 2) 的血管支架置于药物溶液中, 使药物负载于涂层的微孔中, 取出干燥, 即得。

上述的制备方法, 其中步骤 2) 中可采用浸涂或喷涂的方法将蚕丝蛋白溶液均匀地覆盖在血管支架本体的表面。

上述的制备方法, 其中步骤 2) 中所述的冷冻和升温干燥处理是首先采用程序降温的方法冷冻到 $-40^{\circ}\text{C} - -80^{\circ}\text{C}$, 冷冻速度为 $-0.5^{\circ}\text{C}/\text{min} - -5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 使涂层中的水分结晶, 然后在保持高真空的条件下程序升温, 速度为 $-0.1^{\circ}\text{C}/\text{min} - -2^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 直至达到室温, 使涂层彻底干燥。在冷冻和升温干燥处理中通过调节冷冻工艺参数可以调控支架涂层的孔隙率

和孔结构。

上述的制备方法，在步骤 2) 之后增加采用 γ -射线照射、真空干燥—热处理和一元醇或多元醇处理中的一种或者多种方法联合处理的步骤，以使蚕丝蛋白涂层的晶体结构发生变化，从而达到不溶化目的。

5 上述的制备方法，在步骤 3) 中负载的药物优选蛋白类药物和/或核酸类药物，可通过浸泡渗透或电泳的方法使药物负载于涂层的微孔中。

制备本发明的人工血管支架的又一种方法，包括如下步骤：

1)、用水或有机溶剂将蚕丝蛋白溶解，搅拌均匀，配制重量百分比浓度为 1% - 20% 的蚕丝蛋白溶液；

10 2)、将上述蚕丝蛋白溶液与药物混合均匀，喷涂或浸涂在血管支架本体表面，干燥，即得。

前面所提及的制备方法中，蚕丝蛋白溶液的重量百分比浓度优选 1% - 5%。根据需要还可以在步骤 1) 制得的蚕丝蛋白溶液中加入一定浓度的添加剂，如胶原、明胶、壳聚糖、海藻酸钠、透明质酸等其中的一种或多种成份。

15 本发明提供一种制备多孔蚕丝蛋白涂层支架的方法，制备时间短，条件温和，以涂层中的微孔作为蛋白类或核酸类等药物的载药库，通过蚕丝蛋白涂层所载药物的缓慢释放，从而提高药物在靶血管处的利用效率；支架涂层中的蚕丝蛋白是一种天然蛋白质，生物相容性好，可被人体缓慢吸收、代谢、无毒副作用达到更加安全、有效地预防和治疗血管狭窄疾病，而且克服了传统的药物支架可能产生一些不良效果，如能够导致患者死亡的迟发型血栓和生物惰性聚合物产生的慢性炎症反应。

20 本发明的人工血管支架具有以下有益效果：1) 作为支架涂层材料的蚕丝蛋白是一种天然蛋白质，生物相容性好，可被人体缓慢吸收、代谢、无毒副作用；2) 蚕丝蛋白的来源广泛，价格低廉，而且制备条件温和，容易实现工业化；3) 用蚕丝蛋白制备的涂层材料强度高，血管支架在压握和扩张时涂层不会开裂和脱落；4) 以具备微孔结构的支架涂层为载体，可以方便的负载多种药物，实现药物的定向缓释，降低支架的制造成本；5) 通过对涂层结构的灵巧设计，可以随意控制药物的

30 释放过程。

附图说明

图 1 多孔支架整体电镜照片

图 2 多孔支架表面电镜照片

5 图 3 多孔支架涂层截面电镜照片

具体实施方式

实施例 1

10 5g 蚕丝加入到 200ml, 2%的碳酸钠水溶液中, 98°C处理 60min, 重复 3 次, 烘干后用 50%溴化锂水溶液溶解, 然后将上述溶液用多层无纺布过滤, 去除杂质, 再装入透析袋, 用流水透析三天, 得到 1.5%的蚕丝蛋白溶液。将不锈钢血管支架本体分别用丙酮和纯水清洗, 晾干, 然后将蚕丝蛋白溶液均匀的喷涂在支架本体上。将涂层支架放于真空干燥箱中, 在 37°C干燥 24 小时。将涂层支架置于分析纯乙二醇中, 处理 72h, 15 用蒸馏水洗涤, 再将涂层支架在真空干燥箱中 37°C干燥 24h, 即可在血管支架本体上附有蚕丝蛋白形成的致密底层。

实施例 2

20 配制 100ml 浓度为 20%的蚕丝蛋白水溶液, 再加入 100ml 浓度为 10%的明胶水溶液, 混合均匀, 高速冷冻离心, 收集上清液。将不锈钢血管支架本体浸入上述混合溶液, 浸涂后在 20°C下干燥 20h, 重复上述步骤, 直到涂层重量达到 1000ug, 从而在血管支架本体表面上形成一层均匀的涂层, 然后将涂层支架置于 25%的丙三醇水溶液中处理 1h。用水洗涤支架, 将涂层支架置真空烘箱中, 60°C真空干燥 12h。再将涂层 25 支架置于纯水中, 煮沸 2h, 重复 3 次, 直到涂层中的明胶完全溶出, 用水洗涤, 干燥, 即得涂层中具有均匀孔隙的血管支架, 调节蚕丝和明胶的比例, 可得到涂层中具有不同孔隙率的血管支架。

实施例 3

配制 5%的蚕丝蛋白水溶液，采用喷涂的方法涂支架本体表面，溶液流量 0.25ml/min，喷淋时间 30 秒，重复上述步骤，直到重量达到 200ug，干燥后在支架本体表面形成连续的底层。将含底层的支架置于 80%的乙醇水溶液中处理 24h，用水洗涤，室温下真空干燥。再在含底层的支架上喷涂含 5%蚕丝蛋白和 2.5%壳聚糖的混合溶液，直到涂层重量达到 1000ug，自然晾干。然后将支架用水浸润，迅速置于-80℃超低温冰箱冷冻 2h，再迅速转移到已经预冷的冻干机中，冷冻干燥 18h，形成带微孔的涂层结构。再将上述带微孔的涂层支架置于电热恒温干燥箱中 60℃热处理 24h，形成涂层不溶于水的带微孔的血管支架。

10

实施例 4

取 5ml 的 EP 管若干，各加入 4ml 无水乙醇，置于 500ml 烧杯中。向烧杯中加入 300ml 无水乙醇，使 EP 管浸没，将烧杯用封口膜封口，置于-81℃的超低温冰箱中，冷冻过夜，备用。将血管支架本体分别用丙酮和纯水超声清洗 3 次，50℃烘干。采用喷涂的方法在支架本体上涂 100ug 蚕丝蛋白底层，用乙醇处理 24h。然后在有底层的支架上喷涂蚕丝溶液，直到重量达到 800ug，自然晾干。然后将支架用水浸润 30min，迅速置于-80℃超低温无水乙醇 EP 管中，将 EP 管置于超低温冰箱中暂时保存。打开冻干机，设定预冻温度-40℃，达到设定的温度后，迅速将含支架的 EP 管从超低温冰箱中转移到冻干机的冷阱中，立即抽真空进行主干燥过程。24h 后支架干燥完成，形成白色的涂层带微孔的血管支架，置于玻璃干燥器中保存。

15

20

实施例 5

配制 50ml 含 2%蚕丝蛋白和 1%明胶的混合溶液，采用喷涂的方法涂不锈钢血管支架本体，介质流量 0.2ml/min，喷淋时间 80s，直到涂层重量达到 1000ug。然后将上述血管支架用水浸润 1-5min，取出后迅速置入冻干机中，快速降温到-40℃，然后高真空冷冻干燥 20h，形成涂层带微孔的血管支架。将上述血管支架用乙醇处理 10h 后洗涤，干燥，再将其置于热水中煮沸 2h，溶出涂层中的明胶，从而在血管支架表面上形

25

30

成孔隙相互连通的微孔涂层。将微孔涂层支架浸泡于编码 VEGF 蛋白的质粒溶液中，减压浸吸 2h，取出后用纯水冲洗表面吸附的药物，真空干燥 12 h，制得图 1 所示的人工血管支架。图 2 是对图 1 中人工血管支架的涂层表面的标记 1 处的局部电镜图片，由图 2 可见，蚕丝蛋白形成的致密底层 2，涂层中相互连通的孔隙 3，涂层表面中密集的微孔 4。图 3 中也可以清楚的观察到涂层表面中密集的微孔 4。

实施例 6

5g 蚕丝加入到 100ml, 0.6% 的氢氧化钠水溶液中，60°C 处理 1h，用纯水洗涤 3 次，烘干后用 30% 硝酸镁水溶液溶解，将上述溶液过滤后均匀的喷涂在支架本体上，重量为 1200ug。将上述涂层支架放于真空干燥箱中，在 37°C 干燥 24 小时。然后将支架置于 60% 乙醇水溶液中，脱盐 8h。再将涂层支架置于分析纯甲醇溶液中，处理 24h，用蒸馏水洗涤 3 次，在真空干燥箱中 37°C 干燥 24 小时，即得涂层带微孔的血管支架。调整硝酸镁水溶液中蚕丝蛋白的含量，可以获得不同孔隙率的微孔支架。将微孔支架固定在低压电泳的正极，插入编码 FGF 蛋白的腺病毒溶液中，以 5V 电泳 35min，取出支架，用纯水冲洗表面吸附的药物，真空干燥 12 h，即可得到负载了核酸药物的血管支架。

权 利 要 求 书

1、一种人工血管支架，由支架本体和支架本体表面的涂层构成，其特征在于所述涂层包含载药层，所述载药层包含蚕丝蛋白和药物。

5 2、如权利要求 1 所述的人工血管支架，其特征在于所述载药层具有主要由蚕丝蛋白形成的负载药物的微孔结构。

3、如权利要求 1 所述的人工血管支架，其特征在于所述载药层是主要由蚕丝蛋白与药物形成的致密混合层。

10 4、如权利要求 1 所述的人工血管支架，其特征在于所述涂层还包括一主要由蚕丝蛋白形成的致密底层，该致密底层在支架本体和载药层之间。

5、如权利要求 1-4 任一项所述的人工血管支架，其特征在于所述药物包括水溶性或脂溶性化学药物。

15 6、如权利要求 5 所述的人工血管支架，其特征在于所述药物为蛋白类药物和/或核酸类药物。

7、一种人工血管支架的制备方法，包括如下步骤：

1)、用水或有机溶剂将蚕丝蛋白溶解，搅拌均匀，配制重量百分比浓度为 1%-20% 的蚕丝蛋白溶液，再加入明胶水溶液，混合均匀，离心收集上清液；

20 2)、将步骤 1) 所得上清液均匀地覆盖在血管支架本体的表面，对血管支架进行热或化学试剂变性处理，用纯水洗涤血管支架，干燥后置于纯水中，煮沸，直到涂层中的明胶完全溶出，用纯水洗涤，涂层干燥后形成微孔结构；

25 3)、将步骤 2) 所得的血管支架置于药物溶液中，使药物负载于涂层的微孔中，取出干燥，即得。

8、如权利要求 7 所述的制备方法，其中步骤 1) 所述的明胶溶液重量百分比浓度为 5-20%，明胶溶液与蚕丝蛋白溶液的体积比不超过 1:1。

30 9、如权利要求 7 所述的制备方法，其中在步骤 2) 之后增加采用 γ -射线照射、真空干燥—热处理和一元醇或多元醇处理中的一种或者多种

方法联合处理的步骤。

10、一种人工血管支架的制备方法，包括如下步骤：

1)、用水或有机溶剂将蚕丝蛋白溶解，搅拌均匀，配制重量百分比浓度为1% - 20%的蚕丝蛋白溶液；

5 2)、将步骤1)所得的蚕丝蛋白溶液均匀地覆盖在血管支架本体的表面，进行热或化学试剂变性，再用纯水浸润，然后进行冷冻和升温干燥，使涂层形成微孔结构；

3)、将步骤2)的血管支架置于药物溶液中，使药物负载于涂层的微孔中，取出干燥，即得。

10 11、如权利要求10所述的制备方法，其中步骤2)中所述的冷冻和升温干燥处理是首先采用程序降温的方法冷冻到 -40°C - -80°C ，冷冻速度为 $-0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ - $-5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ，使涂层中的水分结晶，然后在保持高真空的条件下程序升温，速度为 $-0.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ - $-2^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ，直至达到室温，使涂层彻底干燥。

15 12、如权利要求10所述的制备方法，其中在步骤2)之后增加采用 γ -射线照射、真空干燥—热处理和一元醇或多元醇处理中的一种或者多种方法联合处理的步骤。

13、一种人工血管支架的制备方法，包括如下步骤：

1)、用水或有机溶剂将蚕丝蛋白溶解，搅拌均匀，配制重量百分比
20 浓度为1% - 20%的蚕丝蛋白溶液；

2)、将上述蚕丝蛋白溶液与药物混合均匀，喷涂或浸涂在血管支架本体表面，干燥，即得。



图 1

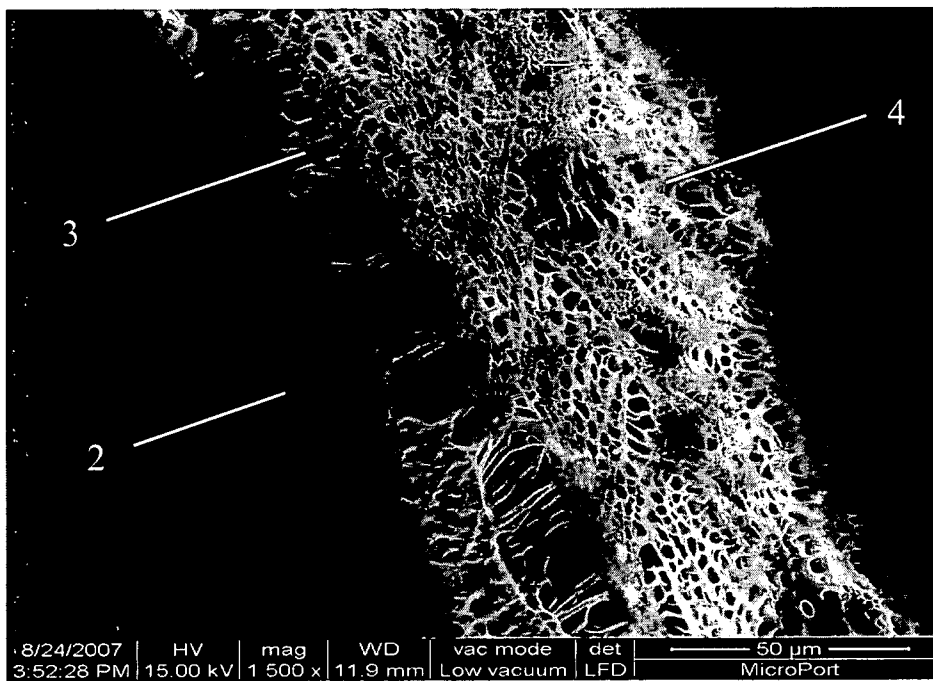


图 2

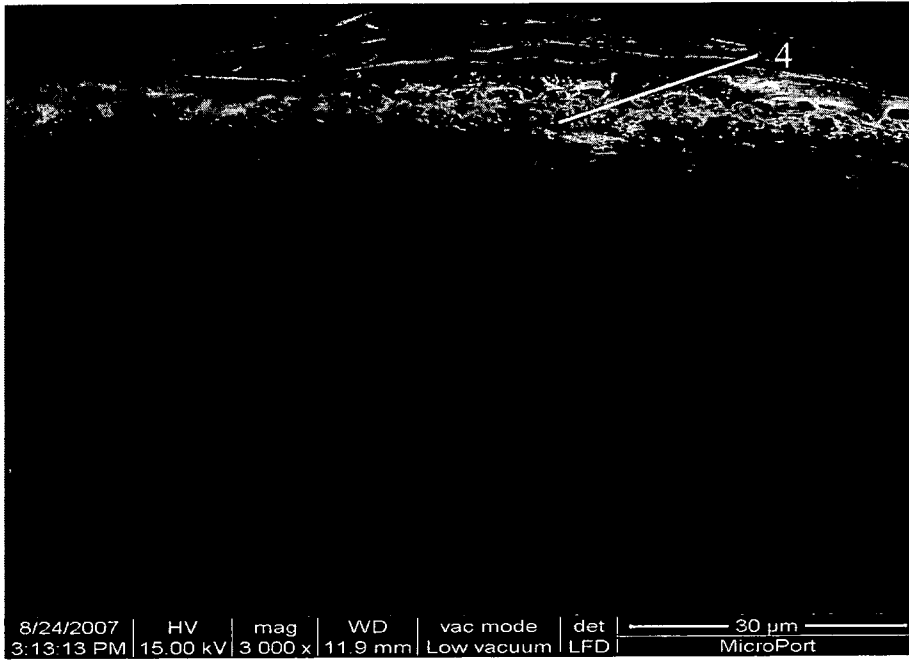


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <p style="text-align: center;">A61F2/82 (2006.01) i</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>				
B. FIELDS SEARCHED <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p style="text-align: center;">IPC: A61F2</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p> <p style="text-align: center;">EPODOC, WPI, PAJ, CNPAT, CNKI, ISI Web of Knowledge, CA stent, stents, vessel, vein, venous, artery, heart, cardiac, coating, film, protein, silk, fibroin</p>				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2007/016524 A2 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 08 Feb. 2007 (08.02.2007) paragraphs 0010-0011, 0020, 0023, 0025-0027, 0042-0045, 0053-0055, 0060, example 1	1,3-6,13		
A	US 2006/0030927 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.) 09 Feb. 2006 (09.02.2006) the whole document	1-13		
A	US 2006/0167540 A1 (DAVID B. Masters et al.) 27 Jul. 2006 (27.07.2006) the whole document	1-13		
A	CN 1408446 A (MICRO TRAUMA MEDICAL EQUIP SHANGHAI CO L) 09 Apr. 2003 (09.04.2003) the whole document	1-13		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; border: none;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 05 Jan. 2009 (09.01.2009)		Date of mailing of the international search report 22 Jan. 2009 (22.01.2009)		
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer Wang Hong Telephone No. (86-10)62414006		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001712

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1372023 A (UNIV SUZHOU) 02 Oct. 2002 (02.10.2002) the whole document	1-13
A	CN 1360951 A (MICRO TRAUMA MEDICAL EQUIP SHANGHAI CO L) 31 Jul. 2002 (31.07.2002) the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2008/001712

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2007/016524 A2	08.02.2007	EP 1915436 A2	30.04.2008
US 2006/0030927 A1	09.02.2006	WO 0138373 A1	31.05.2001
		CA 2389459 A	31.05.2001
		AU 1799001 A	04.06.2001
		US 2001053931 A1	20.12.2001
		EP 1235856 A1	04.09.2002
		JP 2003514578 T	22.04.2003
		AU 783826 B	08.12.2005
		AU 2006200999 A	06.04.2006
US 2006/0167540 A1	27.07.2006	CA 2571455 A	26.01.2006
		AU 2005265145 A	26.01.2006
		WO 2006009883 A2	26.01.2006
		EP 1773242 A2	18.04.2007
CN 1408446 A	09.04.2003	None	
CN 1372023 A	02.10.2002	CN 1172036 C	20.10.2004
CN 1360951 A	31.07.2002	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/001712

A. 主题的分类		
A61F2/82 (2006.01) i		
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: A61F2		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
EPODOC, WPI, PAJ, CNPAT, CNKI, ISI Web of Knowledge, CA 支架、斯腾特氏、血管、静脉、动脉、心脏、涂层、膜, 蛋白、蚕丝蛋白、丝素蛋白、丝肽蛋白 stent, stents, vessel, vein, venous, artery, heart, cardiac, coating, film, protein, silk, fibroin		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2007/016524 A2 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 08.2 月 2007 (08.02.2007) 第 0010-0011 段、第 0020 段、第 0023 段、第 0025-0027 段、第 0042-0045 段、第 0053-0055 段、第 0060 段、实施例 1	1, 3-6, 13
A	US 2006/0030927 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.) 09.2 月 2006 (09.02.2006) 全文	1-13
A	US 2006/0167540 A1 (DAVID B. Masters et al.) 27.7 月 2006 (27.07.2006) 全文	1-13
A	CN 1408446 A (微创医疗器械(上海)有限公司) 09.4 月 2003 (09.04.2003) 全文	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件		“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		“&” 同族专利的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 05.1 月 2009 (05.01.2009)	国际检索报告邮寄日期 22.1 月 2009 (22.01.2009)	
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员 王宏 电话号码: (86-10) 62414006	

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1372023 A (苏州大学) 02.10 月 2002 (02.10.2002) 全文	1-13
A	CN 1360951 A (微创医疗器械(上海)有限公司) 31.7 月 2002 (31.07.2002) 全文	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/001712

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2007/016524 A2	08.02.2007	EP 1915436 A2	30.04.2008
US 2006/0030927 A1	09.02.2006	WO 0138373 A1	31.05.2001
		CA 2389459 A	31.05.2001
		AU 1799001 A	04.06.2001
		US 2001053931 A1	20.12.2001
		EP 1235856 A1	04.09.2002
		JP 2003514578 T	22.04.2003
		AU 783826 B	08.12.2005
		AU 2006200999 A	06.04.2006
US 2006/0167540 A1	27.07.2006	CA 2571455 A	26.01.2006
		AU 2005265145 A	26.01.2006
		WO 2006009883 A2	26.01.2006
		EP 1773242 A2	18.04.2007
CN 1408446 A	09.04.2003	无	
CN 1372023 A	02.10.2002	CN 1172036 C	20.10.2004
CN 1360951 A	31.07.2002	无	