

(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
2008年6月19日 (19.06.2008)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2008/071047 A1

(51) 国际专利分类号:
A61L 27/56 (2006.01) A61F 2/02 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)

(74) 代理人: 北京路浩知识产权代理有限公司
(CN-KNOWHOW INTELLECTUAL PROPERTY
AGENT LIMITED); 中国北京市海淀区大柳树路
17号富海国际港707室, Beijing 100081 (CN).

(21) 国际申请号: PCT/CN2007/001109

(22) 国际申请日: 2007年4月5日 (05.04.2007)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200610168125.0
2006年12月14日 (14.12.2006) 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LU, LY, MA, MD, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIGO (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, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 乐普 (北京) 医疗器械股份有限公司 (LEPU MEDICAL TECHNOLOGY (BEIJING) CO., LTD) [CN/CN]; 中国北京市昌平白浮泉路10号北控大厦三楼, Beijing 102200 (CN)。

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格 (细则 4.17 (iv))

本国际公布:

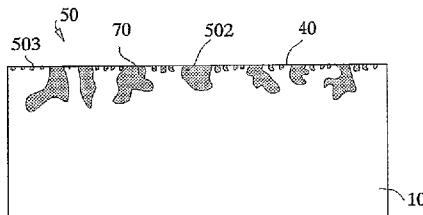
— 包括国际检索报告。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张昱昕 (ZHANG, Yuxin) [CN/CN]; 中国北京市昌平白浮泉路10号北控大厦三楼, Beijing 102200 (CN)。

(54) Title: NANOPOROUS DRUG RELEASE STRUCTURE FOR DRUG ELUTE INSTRUMENTS AND THE PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构及其制备方法



(57) Abstract: A nanoporous drug release structure for drug elute instruments comprises an instrument body (10) with a number of nanopores (50), in which one or more active drugs (70) exist, the nano-pores (50) may be mono-sized, dual-sized or multi-sized pores, i.e. nano-pores (50) with uniformly distributed diameter, or two or more nonuniformly distributed statistical average pore diameter or pore depth, which are made by acid solution etching or anodization, or acid solution etching firstly, and then followed by anodization or combination of micro-arc oxidation and micro-arc nitridation. The process includes preprocessing the surface of the instrument body (10), producing pores (50), post-processing the surface of the instrument body (10), preparing the active drugs (70), and spaying the active drugs (70) etc. The structure may reduce the risk of forming thrombus after implanting the polymer instrument carrying drug, effectively control the release rate of the drug, and apparently decrease postoperative restenosis, the process is simple, low-cost and the producing cycle is short.

WO 2008/071047 A1

[见续页]



(57) 摘要：

一种药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构包括设置有若干纳米级孔洞（50）且洞内存有活性药物（70）的器械本体（10），其中该纳米级孔洞（50）可为单尺寸、双尺寸或多尺寸的孔，即一种均匀尺寸分布的或者包括孔径或孔深的统计平均值的两种或其以上不均匀尺寸分布的纳米级孔洞（50），采用酸溶液腐蚀致孔法或阳极氧化法，或者先采用酸溶液腐蚀致孔法，再采用阳极氧化或微弧氧化、微弧氮化相结合的方法在器械本体（10）原材料中直接制备而成。其具体工艺步骤包括：器械本体（10）表面的预处理；制备孔洞（50）；器械本体（10）表面的后处理；活性药物（70）的配制和喷涂等。所述结构可减小聚合物载药器械植入人体组织后引起血栓形成的风险，有效控制药物释放速率，明显降低手术后的再狭窄率，且工艺简单、生产周期短，制作成本低。

药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构及其制备方法。

背景技术

药物洗脱器械包括血管支架、导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、外科植入材料、植入硬组织等各种需要释放药物的医疗器械，其中血管支架是一种用于支撑肌体管道的金属网状器械，构成支架的材料有不锈钢、钛合金、钴合金和镍钛记忆合金等。血管支架是心血管及外周血管阻塞病变进行介入治疗的主要手段，其特点是能通过细小管道进入预定的部位，释放后能膨胀至设定的直径大小，对管腔起到支撑作用，使管腔保持通畅。血管支架按照表面状态可分为裸支架、药物洗脱支架、聚合物包被支架、金属涂层支架、放射性支架和人造血管覆盖支架，最先使用的支架基本为裸支架。由于支架相对血管或其它肌体管道来说是一种异源性物质，安放后刺激血管内膜引起反应性增生，使血管发生再狭窄。再狭窄的发生率高达 30% ~ 35%，尤其是病变较长的血管和直径较小的血管。为解决再狭窄的问题，人们随后开发出放射性支架和药物洗脱支架，其中药物洗脱支架已被公认为在冠心病的介入治疗中，能够解决冠脉血管内再狭窄问题的最有效的血管支架。

参阅图 1 所示，现有的药物洗脱支架多采用聚合物作为载体来携带药物并控制其释放，其制备方法是：将活性药物和聚合物混合涂覆在裸支架部分或全部表面上，图中支架本体 10 上涂覆一层包含活性药物 70 的聚合物涂层 30，聚合物涂层 30 上又涂覆一层多聚物涂层 30a。这种含有聚合物涂层的药物支架在临床应用中可以将再狭窄发生率降低到 10% 以下，但这种药物支架在植入人体后，由于药物的不断减少而聚合物浓度相应的不断增高，可能导致血栓的形成；而且制备工艺复杂，生产周期长，制作成本高。

参阅图 2 所示，为解决上述问题，国内外载药系统通常是在药物洗脱器械本体上通过激光获得孔洞或其它形式的储药机制，然后将药物储存在这些

孔洞或储药机制中，这些孔洞最小尺寸也是微米级的甚至肉眼就可见的；图中器械本体 10 上嵌入均匀分布有用来储存抗再狭窄药物 70 的孔洞 50，这些孔洞 50 的尺寸最小是微米级的，甚至是肉眼即可见的；虽然这种微米级甚至更大尺寸的孔洞 50 对于储存大剂量的药物 70 是十分有利的，但随之带来的是药物的快速释放和本体支撑力等物理性能的降低。

发明内容

（一）要解决的技术问题

本发明的一个目的在于针对上述现有技术的不足，提供一种药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，降低了采用聚合物载体携带药物的器械在植入人体组织后引起血栓形成的风险，有效地控制药物释放速率，可以明显降低手术后的再狭窄率。

本发明的另一目的在于提供一种工艺简单，生产周期短，制作成本低的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的制备方法。

（二）技术方案

为实现上述目的，本发明采用如下技术方案：

本发明的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，包括器械本体，在器械本体上设置有若干个孔洞及存在于孔洞中及粘附于器械本体表面的活性药物，其中所述若干孔洞为单尺寸或双尺寸或多尺寸的纳米级孔洞，即一种均匀尺寸分布的或包括孔径或孔深的统计平均值的两种及其以上不均匀尺寸分布的 n 个纳米级孔洞。

所述的纳米级孔洞的孔径 d 和孔深 h 的平均尺寸值为 $1\text{nm} \sim 500\text{ }\mu\text{m}$ 。

所述器械本体包括一个最外部的膜层。

所述的单尺寸的纳米级孔洞为均匀尺寸纳米级孔洞、大尺寸纳米级孔洞、小尺寸纳米级孔洞、纳米级深孔洞、纳米级浅孔洞之任一种。

所述的双尺寸的纳米级孔洞包括两种不同孔径的大尺寸纳米级孔洞和小尺寸纳米级孔洞；或者包括两种不同孔深的纳米级深孔洞和纳米级浅孔洞，活性药物承载在各个纳米级深孔洞和纳米级浅孔洞中。

所述的多尺寸的纳米级孔洞包括三种或三种以上不同孔径和孔深的大尺寸纳米级孔洞、小尺寸纳米级孔洞、纳米级深孔洞、纳米级浅孔洞，活性药物承载在各个大尺寸纳米级孔洞和/或小尺寸纳米级孔洞和/或纳米级深孔洞和/或纳米级浅孔洞中。

所述的均匀尺寸纳米级孔洞、大尺寸纳米级孔洞、小尺寸纳米级孔洞、纳米级深孔洞、纳米级浅孔洞的形式为开放式孔洞、半开放式孔洞、封闭式孔洞、独立的、互相连通、互相嵌入的孔洞或者大孔里存在有小孔的嵌套孔洞。

所述的存在于纳米级孔洞及粘附于器械本体表面的活性药物包括下述一种或多种物质：药物治疗剂、载体治疗基因、生物活性物质。

所述的药物治疗剂包括下述一种或多种物质：肝素、阿司匹林、水蛭素、秋水仙碱、抗血小板 GPIIb/IIIa 受体结抗剂、白甲氨蝶呤、嘌呤类、嘧啶类、植物碱类和埃坡破霉素（Epothilone）类、雷公藤系列化合物、抗生素、激素、抗体治癌药物、环孢霉素、他克莫司及同系物（FK506）、脱精胍菌素（15-deoxyspergualin）、霉酚酸脂（MMF）、雷帕霉素（Rapamycin）及其衍生物、FR 900520、FR 900523、NK 86-1086、达利珠单抗（daclizumab）、戊酰胺（depsidomycin）、康乐霉素 C（kanglemycin C）、斯博格埃林（spergualin）、灵菌红素 25c(prodigiosin25-c)、曲尼斯特（tranilast）、多球壳菌素（myriocin）、FR 651814、SDZ214-104、环孢霉素 C、布雷青霉素（bredinin）、麦考酚酸、布雷菲得菌素 A、WS9482、糖皮质类固醇、替罗非班（tirofiban）、阿昔单抗、埃替非巴肽（eptifibatide）、紫杉醇、放线菌素-D、砒霜（As₂O₃）、17 β -雌二醇。

所述的载体治疗基因包括下述一种或多种物质：细胞、病毒、DNA、RNA、病毒携带体、非病毒携带体。

所述的生物活性物质包括下述一种或多种物质：细胞、酵母、细菌、蛋白质、缩氨酸和激素。

所述的器械本体包括支架、导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、外科植入材料、植入硬组织，以及基材为陶瓷、有机聚合物、无机物、金属氧化

物的非金属医疗器械；所述的支架为球囊扩张型支架、自膨胀型支架、血管支架、非血管支架，基材为具有良好生物相容性的医用不锈钢、镍钛记忆合金、钴基合金、纯钛、钛合金及钽、钛合金、金的支架，以及丝材编织、管材激光切割、模铸、焊接的支架。

本发明的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的制备方法，包括如下步骤：

① 器械本体表面的预处理；

② 制备孔洞 a、b；该步骤包括采用酸溶液腐蚀致孔方法或阳极氧化方法在器械本体（10）原材料上直接制备单尺寸的纳米级孔洞；或者先采用酸溶液腐蚀致孔方法在器械本体（10）原材料上直接制备单尺寸的纳米级孔洞（50），再采用阳极氧化或微弧氧化、微弧氮化相结合的方法制备多尺寸的纳米级复合孔洞（50）；

③ 器械本体表面的后处理；

④ 药物的配制：配制含量为重量百分比 0.01-10% 的活性药物（70）与其余含量的有机溶液，并充分溶解；所述的活性药物（70）与有机溶液的重量百分比为 1: 10 ~ 1: 10000；

⑤ 药物的喷涂：将本体材料安装在喷涂机上，将上述配制好的活性药物（70）均匀的喷涂在本体材料上。

优选地，所述的步骤②中采用酸溶液腐蚀致孔方法是将器械本体材料浸泡在 0~100℃ 温度的腐蚀液中，所述的腐蚀液优选浓度为 1~38% 的盐酸，或含有 1~38% 的盐酸混合 1~98% 的硫酸成分的盐酸混酸溶液，或浓度为 1~30% 的氢氟酸，或上述三种酸溶液的任意浓度比例混合后的混酸溶液，腐蚀时间控制在 1min ~ 480h 后形成单尺寸纳米级孔洞。

优选地，所述的步骤②中阳极氧化方法是将本体材料作为阳极与脉冲电源的正极连接，钛片作为阴极与脉冲电源的负极连接，支架和钛片同时置于盐酸溶液中，电解液优选浓度为 1~38% 的盐酸溶液或浓度为 1~98% 硫酸溶液，电流设定为 0.01 ~ 0.1A，频率为 25 ~ 3000 赫兹，时间为 1 ~ 20min，在本体材料表面制备复合结构的纳米级孔洞。

优选地，所述的步骤①是：利用超声波，使用丙酮或乙醇溶剂对器械本体表面清洗清除杂质后干燥。

优选地，所述的③步骤是：将上述处理好的本体材料先使用丙酮溶液，再经蒸馏水利用超声波清洗，将清洗后的本体材料放置在干燥机中干燥，或用蒸馏水配制盐酸溶液，将本体材料浸泡在配好的溶液中，放置在恒温箱中30min ~ 48h 取出。

(三) 有益效果

本发明的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的优点和积极效果在于：

1. 器械本体不含聚合物，因此降低了现有聚合物携带药物植入后可能引发的远期血栓形成的风险。
2. 纳米级孔洞相对于微米级甚至肉眼可见的孔洞和储药槽等，对器械本体的机械性能没有影响，通过动物试验证明其安全性和有效性均不低于甚至略高于现有聚合物药物洗脱器械；

动物植入实验考虑到支架的预期用途，确保在最大程度上与人体条件的相容性，选择与人体心脏最为接近的动物模型——实验用健康微型猪进行支架体内的性能评价，所有支架将以 1.1~1.25: 1 的支架 / 动脉比率置入健康小型猪冠状动脉的前降支及回旋支，植入 28 天后全部造影和部分进行 IVUS 血管内超声观察支架内膜增生及再狭窄情况，下表是 QCA 分析的植入 28 天后三种支架之间对比统计结果：

支架种类	H-S (12 枚)	Pt (12 枚)	N-S (12 枚)
平均管腔丢失 (mm)	1.35	0.8	0.6
平均狭窄程度 (%)	45	30	25
狭窄率 (%)	45.46	16.67	8.33

表中缩写：

H-S 为不锈钢裸支架； Pt 为聚合物携带雷帕霉素药物支架，药物浓度 $1.4\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ； N-S 为带有纳米孔洞的雷帕霉素药物支架，药物浓度 $1.4\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ；

所有实验猪 28 天造影及 IVUS 结果显示，非聚合物的纳米级孔洞药物洗脱支架和聚合物的药物洗脱支架在支架再狭窄率、管腔丢失方面，均优于前者，裸支架的再狭窄率及管腔丢失均高于药物支架，纳米级孔洞药物支架的再狭窄率及管腔丢失都要略低于聚合物药物支架，说明其安全性和降低再狭窄率的有效性不低于带有载体的聚合物药物支架；

参阅图 3 所示，图中方点线为纳米级孔洞药物释放曲线，圆点线为聚合物药物释放曲线，本发明的纳米级孔洞药物释放与聚合物携带药物的药物释放相比，纳米级孔洞的药物释放速率初始 2 天相对较快，但总体释放趋势没有太大区别，且 28 天后仍有较少量药物残留，较好地保证了药物治疗的持续性。

3. 不降低器械本体的机械性能及支撑力等物理性能，可有效地控制药物释放速率，明显降低手术后的再狭窄率。

4. 可广泛应用于具有药物洗脱功能的医疗器械，特别是用于血管支架时，在治疗血管病变及防止血管再狭窄方面取得良好的效果。

5. 在器械本体原材料中直接制备有纳米级孔洞及存在于孔洞中的活性药物，无明显界面，孔洞的成型更加易于控制。

6. 器械本体上无须额外制备载药涂层，简化了制备工艺，生产周期短，制作成本低。

附图说明

图 1 为现有聚合物携带药物的药物释放结构横截面示意图；

图 2 为现有激光打孔的药物释放结构横截面示意图；

图 3 为本发明的药物释放曲线示意图；

图 4 为本发明的器械本体原材料中制备的单尺寸纳米级孔洞释放结构横截面示意图；

图 5 为本发明的器械本体原材料中制备的大尺寸、小尺寸双尺寸纳米级孔洞释放结构横截面示意图；

图 6 为本发明的器械本体原材料中制备的深孔洞、浅孔洞双尺寸纳米级孔洞释放结构横截面示意图；

图 7 为本发明的器械本体原材料中制备的三种及其以上多尺寸纳米级孔洞释放结构横截面示意图；

图 8 为本发明的器械本体原材料中直接制备的单尺寸孔洞的药物释放结构统计分布曲线示意图；

图 9 为本发明的器械本体原材料中直接制备的多尺寸孔洞的药物释放结构统计分布曲线示意图；

图 10 为本发明工艺流程框图；

图 11 为本发明的阳极脉冲设备示意图。

具体实施方式

下面结合附图，进一步详细说明本发明 药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构及其制备方法的其中一种具体实施方式，但不用来限制本发明的保护范围。

参阅图 4 所示，一种药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，主要包括器械本体 10、活性药物 70、孔洞 50、膜层 40 等；所述的孔洞 50 为大量的纳米级孔洞，所谓纳米级孔洞不是绝对意义上小于 100nm 的纳米孔洞，小于 1μm 大于 1nm 均称为纳米级孔洞，具体是指孔径和孔深均小于 1μm 大于 1nm 的纳米级孔洞 (pore)，纳米级孔洞 50 可通过化学或物理方法，如腐蚀、阳极氧化、微弧氧化、微弧氮化等方法或这些方法结合在器械本体 10 原材料中直接制备形成，与器械本体 10 之间无任何中间隔层，纳米级孔洞 50 可以是载药槽或孔结构；所述的器械本体 10 可以包含或不包含一个最外部的膜层 40；纳米级孔洞 50 可以是单尺寸分布的，即一种呈均匀尺寸分布的纳米级孔洞 501，活性药物 70 承载在各个均匀尺寸纳米级孔洞 501 中及粘附于器械本体 10 表面。

参阅图 5 所示，可在器械本体 10 原材料中直接制备有两种不均匀尺寸分布的纳米级孔洞 50，即孔径的统计平均值不同的两种不同平均尺寸的 n 个双尺寸分布的纳米级孔洞 50，双尺寸的纳米级孔洞 50 包括两种不同孔径的大尺寸纳米级孔洞 502 和小尺寸纳米级孔洞 503，活性药物 70 承载在各个大尺寸纳米级孔洞 502 和小尺寸纳米级孔洞 503 中及粘附于器械本体 10 表面。

参阅图 6 所示，可在器械本体 10 原材料中直接制备有两种不均匀尺寸分布的纳米级孔洞 50，即孔深的统计平均值不同的两种不同平均尺寸的 n 个双尺寸分布的纳米级孔洞 50，双尺寸的纳米级孔洞 50 包括两种不同孔深的纳米级深孔洞 504 和纳米级浅孔洞 505，活性药物 70 承载在各个纳米级深孔洞 504 和纳米级浅孔洞 505 中及粘附于器械本体 10 表面。

参阅图 7 所示，可在器械本体 10 原材料中直接制备有包含三种及其以上不均匀尺寸分布的纳米级孔洞 50，即孔径和孔深的统计平均值均不同的三种及其以上不同平均尺寸的 n 个多尺寸分布的纳米级孔洞 50，多尺寸的纳米级孔洞 50 包括三种及其以上不同孔径和孔深的大尺寸纳米级孔洞 502、小尺寸纳米级孔洞 503、纳米级深孔洞 504、纳米级浅孔洞 505，活性药物 70 承载在各个大尺寸纳米级孔洞 502 和/或小尺寸纳米级孔洞 503 和/或纳米级深孔洞 504 和/或纳米级浅孔洞 505 中及粘附于器械本体 10 表面。

所述的单尺寸纳米级孔洞 50 可以是均匀尺寸纳米级孔洞 501、大尺寸纳米级孔洞 502、小尺寸纳米级孔洞 503、纳米级深孔洞 504、纳米级浅孔洞 505 之任一种。

所述的均匀尺寸纳米级孔洞 501、大尺寸纳米级孔洞 502、小尺寸纳米级孔洞 503、纳米级深孔洞 504、纳米级浅孔洞 505 的形式可以是开放式孔洞、半开放式孔洞、封闭式孔洞、独立的、互相连通、互相嵌入的孔洞，大孔里存在有小孔的嵌套孔洞等多种形式，根据需要承载的药物剂量或医疗器械的不同需要而选用。

所述的存在于纳米级孔洞 50 及粘附于器械本体 10 表面的活性药物 70 包括下述一种或多种物质：药物治疗剂、载体治疗基因、生物活性物质或上述药物的复合组合。

本发明中的药物治疗剂包括下述一种或多种物质：肝素、阿司匹林、水蛭素、秋水仙碱、抗血小板 GPIIb/IIIa 受体结抗剂、白甲氨蝶呤、嘌呤类、嘧啶类、植物碱类和埃坡破霉素（Epothilone）类、雷公藤系列化合物、抗生素、激素、抗体治癌药物、环孢霉素、他克莫司及同系物（FK506），脱精胍菌素（15-deoxyspergualin），霉酚酸脂（MMF），雷帕霉素（Rapamycin）及其衍生物，FR 900520，FR 900523，NK 86-1086，达利珠单抗（daclizumab），戊酰胺（depsidomycin），康乐霉素 C（kanglemycin C），斯博格埃林（spergualin），灵菌红素 25c（prodigiosin25-c），曲尼斯特（tranilast），多球壳菌素（myriocin），FR 651814，SDZ214-104，环孢霉素 C，布雷青霉素（bredinin），麦考酚酸、布雷菲得菌素 A，WS9482，糖皮质类固醇、替罗非班（tirofiban）、阿昔单抗、埃替非巴肽（eptifibatide）、紫杉醇、放线菌素-D、砒霜（As₂O₃）、17 β -雌二醇等。但不限于此。

所述的载体治疗基因包括下述一种或多种物质：细胞、病毒、DNA、RNA、病毒携带体、非病毒携带体等，但不限于此。

所述的生物活性物质包括下述一种或多种物质：细胞、酵母、细菌、蛋白质、缩氨酸和激素等，但不限于此。

本发明中的器械本体 10 包括支架、导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、外科植入材料、植入硬组织等需要释放药物的医疗器械，以及基材为陶瓷、有机聚合物、无机物、金属氧化物的非金属医疗器械；所述的支架为球囊扩张型支架、自膨胀型支架、血管支架、非血管支架，器械本体基材为具有良好生物相容性的金属材料，如医用不锈钢、镍钛记忆合金、钴基合金、纯钛、钛合金及钽、钛合金、金等基材的支架，以及不同工艺成型的丝材编织、管材激光切割、模铸、焊接的支架。

参阅图 8、图 9 所示，所述的孔洞的形状是任意的，孔径 d 是指孔洞的有效直径，即按一定几何规律，将各种形状的孔洞折算成等效直径的圆孔后，其圆孔的直径；所述的孔深 h 是指孔洞的底部距涂层基准表面的距离；所述的尺寸分布是指能描述孔洞尺寸，包括孔径 d 和孔深 h 分布规律的统计学模型，因为孔洞的尺寸是不可能完全相等的，都是按一定的规律统计分布；所

述的平均尺寸是指在统计学上有两种或两种以上的平均尺寸，即孔径 d 或孔深 h 的统计平均值；所述的纳米级孔洞的孔径 d 和孔深 h 的平均尺寸值可在 $1\text{nm} \sim 500\mu\text{m}$ 之间选择。

图 8 的纳米级孔洞为单尺寸孔洞，只有一个平均尺寸，能够用单一的分布规律进行描述的孔洞的集合。

图 9 的纳米级孔洞为双尺寸孔洞或多尺寸孔洞，这些孔洞一般具有两个或 n 个平均尺寸，数量 $n=2$ 时即为双尺寸孔洞， $n>2$ 即为多尺寸孔洞，孔洞的孔径 d 或孔深 h 尺寸必须用 $n\geq 2$ 种分布规律进行描述的孔洞的集合。

参阅图 10 所示，一种药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的制备方法，包括①器械本体表面的预处理；②制备孔洞 a、b；③器械本体表面的后处理；④药物的配制；⑤药物的喷涂等工艺步骤。其中：

①器械本体表面的预处理：利用超声波对器械本体表面清洗清除杂质，如选用不锈钢裸支架，使用浓度为 99.5% 的丙酮分析纯溶液，或浓度为 75% 的医用乙醇溶剂，利用频率为 $28 \sim 100\text{kHz}$ 超声波清洗支架本体材料，清洗 $5\sim 15\text{min}$ ，去除本体材料表面的杂质，将清洗后的本体材料放置在干燥机中，温度设定在 $30 \sim 40^\circ\text{C}$ ，干燥 $30 \sim 60\text{min}$ 后取出备用；

②制备孔洞 a、b 步骤中，包括制备单尺寸的纳米级孔洞 50 和制备多尺寸的纳米级复合孔洞 50 两种方法：

制备单尺寸的纳米级孔洞时，采用酸溶液腐蚀致孔方法或阳极氧化方法在器械本体 10 原材料上直接制备单尺寸的纳米级孔洞 50。具体为：

酸溶液腐蚀致孔是将器械本体材料浸泡在 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 温度的腐蚀液中，所述的腐蚀液优选浓度为 1~38% 的盐酸，或含有 1~38% 的盐酸混合 1~98% 的硫酸成分的盐酸混酸溶液，或浓度为 1~30% 的氢氟酸，或上述三种酸溶液的任意浓度比例混合后的混酸溶液，腐蚀时间根据浓度、温度不同控制在 $1\text{min} \sim 480\text{h}$ 后形成单尺寸纳米级孔洞，由此可在本体材料表面制备出孔径约 400 纳米左右的孔洞；

制备多尺寸的纳米级复合孔洞时，先采用酸溶液腐蚀致孔方法制备单尺

寸的纳米级孔洞，再采用阳极氧化或微弧氧化、微弧氮化相结合的方法制备多尺寸的纳米级复合孔洞 50。阳极氧化方法的操作具体为：通过阳极脉冲设备或其它脉冲电源进行阳极氧化，电解液优选浓度为 1~38% 的盐酸溶液或浓度为 1~98% 硫酸溶液，时间 1~20min，电流 0.01~0.1A，频率 25~3000 赫兹。

参阅图 11 所示，实施时，将器械本体 10 作为阳极与电源的正极连接，钛片 3 作为阴极与电源的负极连接，将支架 2 和钛片 3 同时置于 20% 的盐酸溶液 1 中，电流设定为 0.1A，频率为 1667 赫兹，时间为 5min，由此可在器械本体 10 表面制备出复合结构的纳米级孔洞 50。

③器械本体表面的后处理：将上述处理好的本体材料先使用浓度为 99.5% 的丙酮分析纯溶液，再经蒸馏水利用频率为 28~100khz 超声波清洗本体材料 5~15min；最后将清洗后的本体材料放置在干燥机中，温度设定在 30~40℃，干燥 30~60min 后取出备用；或用蒸馏水配制浓度为 1~38% 的盐酸溶液，将本体材料浸泡在配好的溶液中，放置在恒温箱中，温度设定在 20℃ 左右，放置 30min~48h 取出。

④药物的配制：配制含量为重量百分比 0.01~10% 的活性药物 70，如雷帕霉素，与其余含量的有机溶液，如选用四氢呋喃或丙酮，并充分溶解；所述的活性药物 70 与有机溶液的重量百分比为 1:10~1:10000。

⑤药物的喷涂：将本体材料安装在喷涂机上，将上述配制好的活性药物 70 均匀地喷涂在本体材料上。

工业实用性

本发明的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，用于医疗器械中的各种药物支架，包括：血管支架、食道支架、气管支架等；需要涂覆药物的硬组织植入体，例如：髋关节、股关节、心脏瓣膜等。

权 利 要 求 书

1. 一种药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，包括器械本体，在器械本体上设置有若干个孔洞及存在于孔洞中及粘附于器械本体表面的活性药物，其特征在于所述若干孔洞为单尺寸或双尺寸或多尺寸的纳米级孔洞(50)，
5 即一种均匀尺寸分布的或包括孔径或孔深的统计平均值的两种及其以上不均匀尺寸分布的n个纳米级孔洞(50)。

2. 根据权利要求1所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的纳米级孔洞(50)的孔径d和孔深h的平均尺寸值为1nm~500μm。

10 3. 根据权利要求1所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述器械本体包括一个最外部的膜层。

4. 根据权利要求1所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的单尺寸的纳米级孔洞(50)为均匀尺寸纳米级孔洞(501)、
15 大尺寸纳米级孔洞(502)、小尺寸纳米级孔洞(503)、纳米级深孔洞(504)、
纳米级浅孔洞(505)之任一种。

5. 根据权利要求1所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的双尺寸的纳米级孔洞(50)包括两种不同孔径的大尺寸纳米级孔洞(502)和小尺寸纳米级孔洞(503)；或者包括两种不同孔深的纳米级深孔洞(504)和纳米级浅孔洞(505)，活性药物(70)承载在各个纳米级深孔洞(504)和纳米级浅孔洞(505)中。
20

6. 根据权利要求1所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的多尺寸的纳米级孔洞(50)包括三种或三种以上不同孔径和孔深的大尺寸纳米级孔洞(502)、小尺寸纳米级孔洞(503)、纳米级深孔洞(504)、
25 纳米级浅孔洞(505)，活性药物(70)承载在各个大尺寸纳米级孔洞(502)和/或小尺寸纳米级孔洞(503)和/或纳米级深孔洞(504)和/或纳米级浅孔洞(505)中。

7. 根据权利要求3、4、5、6所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释

放结构，其特征在于所述的均匀尺寸纳米级孔洞（501）、大尺寸纳米级孔洞（502）、小尺寸纳米级孔洞（503）、纳米级深孔洞（504）、纳米级浅孔洞（505）的形式为开放式孔洞、半开放式孔洞、封闭式孔洞、独立的、互相连通、互相嵌入的孔洞或者大孔里存在有小孔的嵌套孔洞。

5 8. 根据权利要求 1 所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的存在于纳米级孔洞（50）及粘附于器械本体（10）表面的活性药物（70）包括下述一种或多种物质：药物治疗剂、载体治疗基因、生物活性物质。

10 9. 根据权利要求 8 所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的药物治疗剂包括下述一种或多种物质：肝素、阿司匹林、水蛭素、秋水仙碱、抗血小板 GPIIb/IIIa 受体结抗剂、白甲氨蝶呤、嘌呤类、嘧啶类、植物碱类和埃坡破霉素类、雷公藤系列化合物、抗生素、激素、抗体治癌药物、环孢霉素、他克莫司及同系物、脱精胍菌素、霉酚酸脂、雷帕霉素及其衍生物、FR 900520、FR 900523、NK 86-1086、达利珠单抗、戊酰胺、康乐霉素 C、斯博格埃林、灵菌红素 25c、曲尼斯特、多球壳菌素、FR 651814、SDZ214-104、环孢霉素 C、布雷青霉素、麦考酚酸、布雷菲得菌素 A、WS9482、糖皮质类固醇、替罗非班、阿昔单抗、埃替非巴肽、紫杉醇、放线菌素-D、砒霜、 17β -雌二醇。

15 10. 根据权利要求 8 所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的载体治疗基因包括下述一种或多种物质：细胞、病毒、DNA、RNA、病毒携带体、非病毒携带体。

11. 根据权利要求 8 所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的生物活性物质包括下述一种或多种物质：细胞、酵母、细菌、蛋白质、缩氨酸和激素。

25 12. 根据权利要求 1 所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构，其特征在于所述的器械本体（10）包括支架、导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、外科植入材料、植入硬组织，以及基材为陶瓷、有机聚合物、无机

物、金属氧化物的非金属医疗器械；所述的支架为球囊扩张型支架、自膨胀型支架、血管支架、非血管支架，基材为具有良好生物相容性的医用不锈钢、镍钛记忆合金、钴基合金、纯钛、钛合金及钽、钛合金、金的支架，以及丝材编织、管材激光切割、模铸、焊接的支架。

5 13. 一种药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的制备方法，其特征在于包括如下步骤：

1) 器械本体表面的预处理；

10 2) 制备孔洞 a、b；该步骤包括采用酸溶液腐蚀致孔方法或阳极氧化方法在器械本体(10)原材料上直接制备单尺寸的纳米级孔洞；或者先采用酸溶液腐蚀致孔方法在器械本体(10)原材料上直接制备单尺寸的纳米级孔洞(50)，再采用阳极氧化或微弧氧化、微弧氮化相结合的方法制备多尺寸的纳米级复合孔洞(50)；

3) 器械本体表面的后处理；

15 4) 药物的配制：配制含量为重量百分比0.01-10%的活性药物(70)与其余含量的有机溶液，并充分溶解；所述的活性药物(70)与有机溶液的重量百分比为1:10~1:10000；

5) 药物的喷涂：将本体材料安装在喷涂机上，将上述配制好的活性药物(70)均匀的喷涂在本体材料上。

14. 根据权利要求13所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的制备方法，其特征在于所述的步骤2)中采用酸溶液腐蚀致孔方法是将器械本体材料浸泡在0~100℃温度的腐蚀液中，所述的腐蚀液优选浓度为1~38%的盐酸，或含有1~38%的盐酸混合1~98%的硫酸成分的盐酸混酸溶液，或浓度为1~30%的氢氟酸，或上述三种酸溶液的任意浓度和比例混合后的混酸溶液，腐蚀时间控制在1min~480h后形成单尺寸纳米级孔洞(50)。

25 15. 根据权利要求13所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的制备方法，其特征在于所述的步骤2)中阳极氧化方法是将本体材料作为阳极与脉冲电源的正极连接，钛片(3)作为阴极与脉冲电源的负极连接，支架(2)

和钛片（3）同时置于盐酸溶液（1）中，电解液优选浓度为1~38%的盐酸溶液或浓度为1~98%硫酸溶液，电流设定为0.01~0.1A,频率为25~3000赫兹，时间为1~20min，在本体材料表面制备复合结构的纳米级孔洞（50）。

16. 根据权利要求13所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的制备方法，其特征在于所述的步骤1)是：利用超声波，使用丙酮或乙醇溶剂对器械本体表面清洗清除杂质后干燥。
5

17. 根据权利要求13所述的药物洗脱器械用纳米级孔洞药物释放结构的制备方法，其特征在于所述的3)步骤是：将上述处理好的本体材料先使用丙酮溶液，再经蒸馏水利用超声波清洗，将清洗后的本体材料放置在干燥机中干燥，或用蒸馏水配制盐酸溶液，将本体材料浸泡在配好的溶液中，放置在恒温箱中30min~48h取出。
10

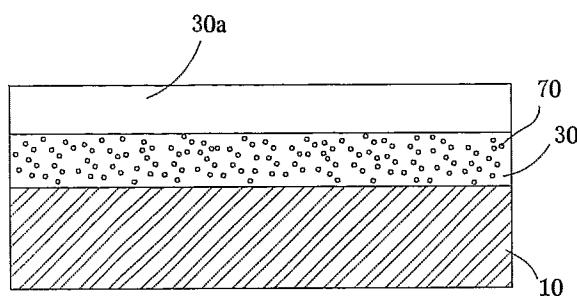


图1

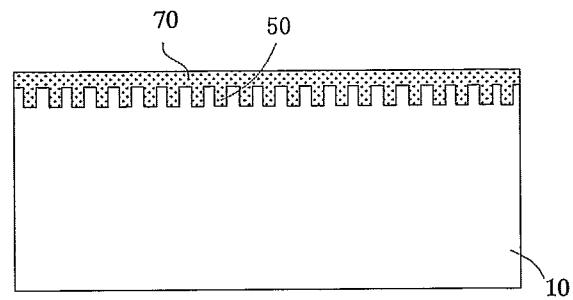


图2

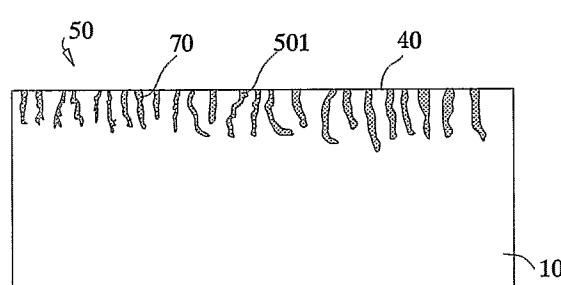


图4

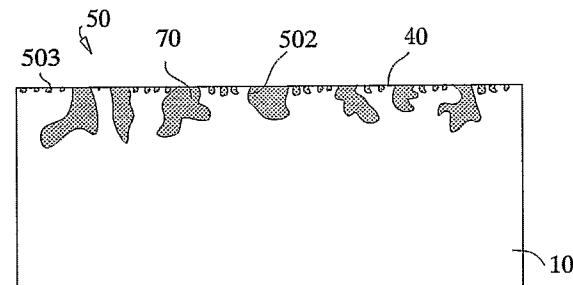


图5

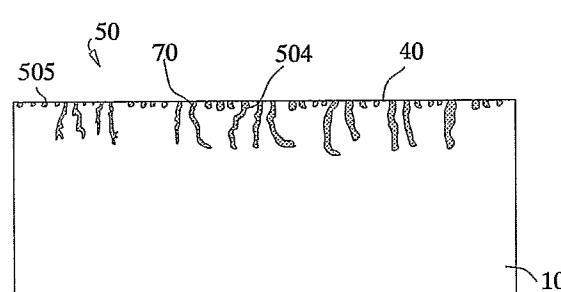


图6

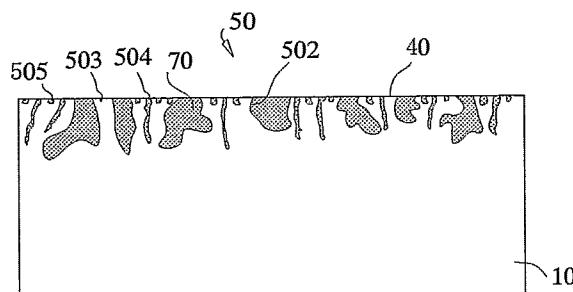


图7

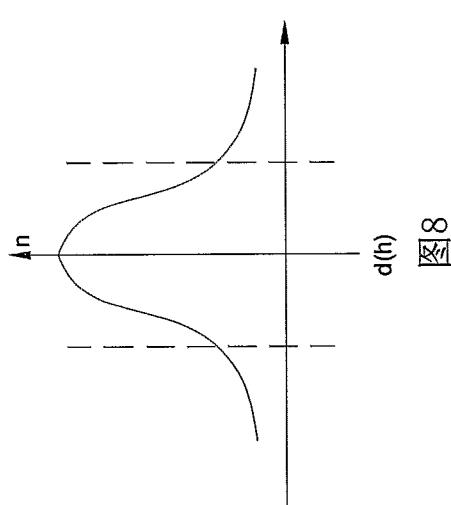


图8

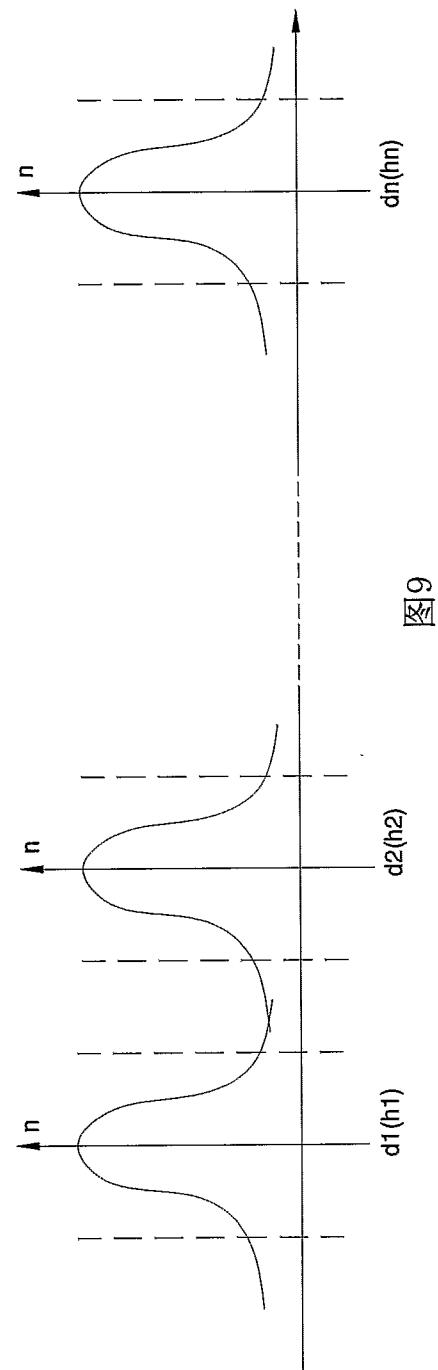


图9

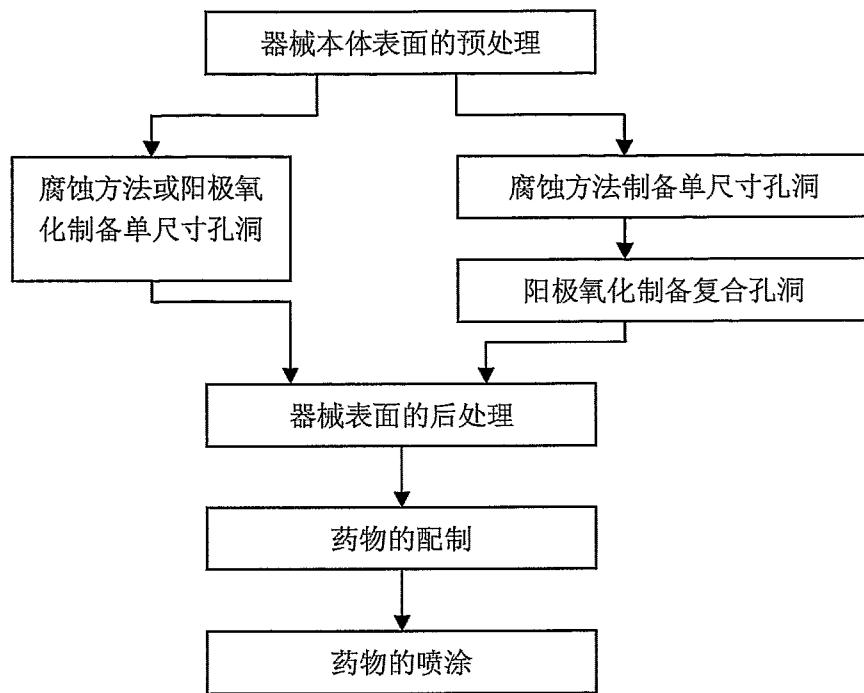


图 10

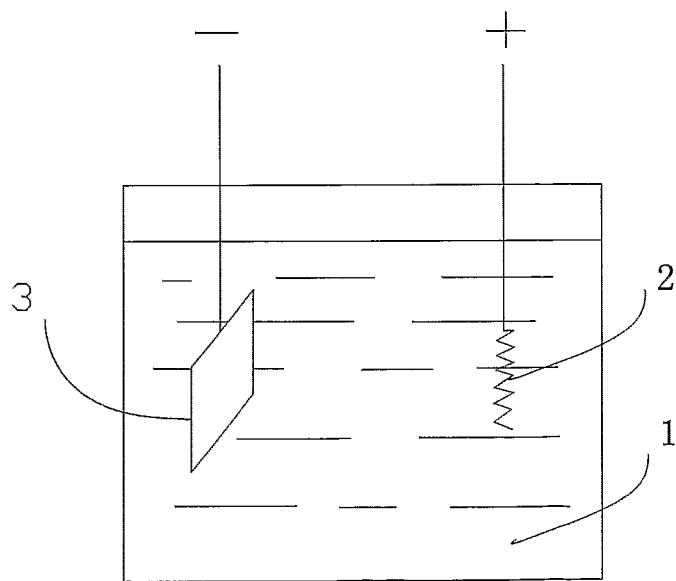


图11

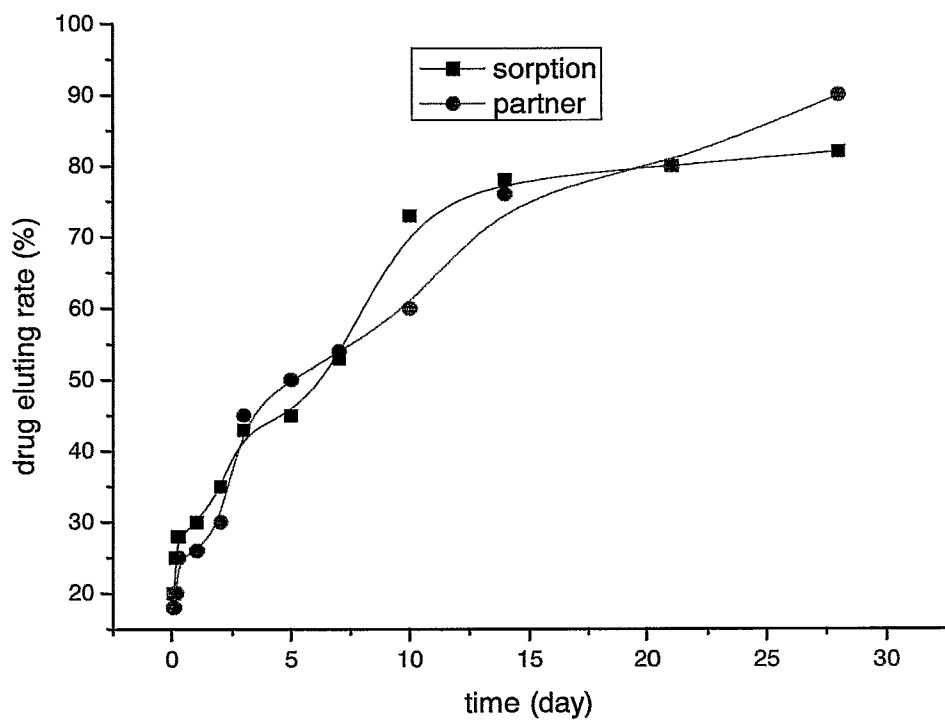


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/001109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see Extra Sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61L, A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ: pore, double, dual, multi, drug, active agent, scaffold, spray, acid, etch, anodize, arc

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2006116752A2 (REGC), 02 Nov.2006 (02.11.2006), description, pages 100-120,	1-17
Y	claims 1-119, figures 30-36	13-17
Y	CN1769527A (UYRE-N), 10 May 2006 (10.05.2006), example 1	13-17
PX	US2007036844A1 (UNMI et al), 15 Feb.2007 (15.02.2007), description, paragraphs [0036] and [0044]	1-17
PX	CN1919353A (DONG Heyan et al), 28 Feb.2007 (28.02.2007), claims 1-5	1-17
A	CN1817319A (UYZH-N), 16 Aug.2006 (16.08.2006), claim 1	1-17
A	US2003236573A1 (EVAN-I et al), 25 Dec.2003 (25.12.2003), description, table 2	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* 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
14 Aug.2007 (14.08.2007)

Date of mailing of the international search report
11 Oct. 2007 (11.10.2007)

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
Zhou wenjuan
Telephone No. (86-10)62084837

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2007/001109

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2006116752A2	02-11-2006	None	
CN1769527A	10-05-2006	None	
US2007036844A1	15-02-2007	WO2007016545A2	08-02-2007
CN1919353A	28-02-2007	None	
CN1817319A	16-08-2006	None	
US2003236573A1	25-12-2003	US7166133B	23-01-2007
		US2004034434A	19-02-2004
		US7156880B	02-01-2007
		US2004064193A	01-04-2004
		US2004127987A	01-07-2004
		US2004138758A	15-07-2004
		CA2503904A	20-01-2005
		WO2005004755A	20-01-2005
		AU2003243711A	28-01-2005
		EP1648347A	26-04-2006
		EP20030817461	14-06-2003
		JP2006527009T	30-11-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/001109

Continuation of: the Second Sheet A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L27/56 (2006.01) i

A61L27/54 (2006.01) i

A61F2/02 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2007/001109

A. 主题的分类

见附加页

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: A61L, A61F

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))

CPRS, CNKI: 孔, 纳米, 多, 双, 药, 活性物质, 载体, 支架, 喷, 涂, 酸, 蚀, 阳极氧化, 微弧氧化

WPI, EPODOC, PAJ: pore(s), double, dual, multi, drug, active agent, scaffold, spray, acid, etch, anodization, arc

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	WO2006116752A2 (REGC), 02.11 月 2006 (02.11.2006), 说明书第 100-120 页,	1-17
Y	权利要求 1-119, 附图 30-36	13-17
Y	CN1769527A (深圳清华大学研究院), 10.5 月 2006 (10.05.2006), 实施例 1	13-17
PX	US2007036844A1 (UNMI 等), 15.2 月 2007 (15.02.2007), 说明书[0036]和[0044]段	1-17
PX	CN1919353A (董何彦等), 28.2 月 2007 (28.02.2007), 权利要求 1-5	1-17
A	CN1817319A (浙江大学), 16.8 月 2006 (16.08.2006), 权利要求 1	1-17
A	US2003236573A1 (EVAN-I 等), 25.12 月 2003 (25.12.2003) 说明书表 2	1-17

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 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 14.8 月 2007 (14.08.2007)	国际检索报告邮寄日期 11.10 月 2007 (11.10.2007)
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 周文娟 电话号码: (86-10) 62084837

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/001109

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2006116752A2	02-11-2006	无	
CN1769527A	10-05-2006	无	
US2007036844A1	15-02-2007	WO2007016545A2	08-02-2007
CN1919353A	28-02-2007	无	
CN1817319A	16-08-2006	无	
US2003236573A1	25-12-2003	US7166133B	23-01-2007
		US2004034434A	19-02-2004
		US7156880B	02-01-2007
		US2004064193A	01-04-2004
		US2004127987A	01-07-2004
		US2004138758A	15-07-2004
		CA2503904A	20-01-2005
		WO2005004755A	20-01-2005
		AU2003243711A	28-01-2005
		EP1648347A	26-04-2006
		EP20030817461	14-06-2003
		JP2006527009T	30-11-2006

续：第 2 页 A. 主题的分类

A61L27/56 (2006.01) i

A61L27/54 (2006.01) i

A61F2/02 (2006.01) i