

(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
2019 年 1 月 24 日 (24.01.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/014926 A1

(51) 国际专利分类号:

A61J 1/00 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2017/093873

(22) 国际申请日:

2017 年 7 月 21 日 (21.07.2017)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(71) 申请人: 深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。

(72) 发明人: 吴天准(WU, Tianzhun); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。 赵赛赛(ZHAO, Saisai); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号,

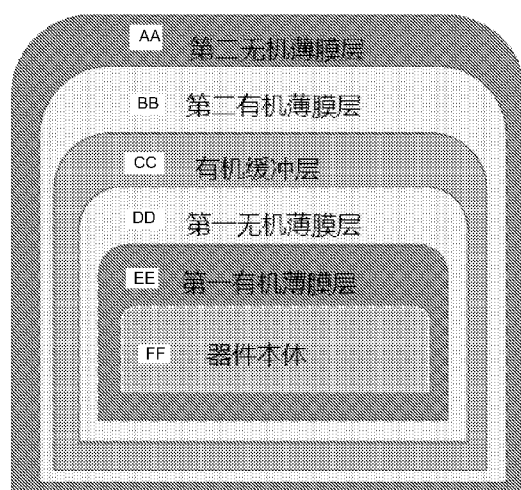
Guangdong 518055 (CN)。 冯叶(FENG, Ye); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。 杨春雷(YANG, Chunlei); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。

(74) 代理人: 广州三环专利商标代理有限公司 (SCIHEAD IP LAW FIRM); 中国广东省广州市越秀区先烈中路80号汇华商贸大厦1508室, Guangdong 510070 (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

(54) Title: MEDICAL IMPLANT DEVICE WITH ENCAPSULATION LAYER AND ENCAPSULATION METHOD OF MEDICAL IMPLANT DEVICE

(54) 发明名称: 一种具有封装层的医学植入器件以及一种医学植入器件的封装方法



AA SECOND INORGANIC FILM LAYER
BB SECOND ORGANIC FILM LAYER
CC ORGANIC BUFFERING LAYER
DD FIRST INORGANIC FILM LAYER
EE FIRST ORGANIC FILM LAYER
FF DEVICE BODY

图5

(57) Abstract: Disclosed is a medical implant device with an encapsulation layer, comprising a device body and an encapsulation layer for encapsulating the device body, wherein the encapsulation layer comprises at least one organic film layer and at least one inorganic film layer which are arranged in lamination, the innermost layer of the encapsulation layer is an organic film layer or an inorganic film layer, the outermost layer of the encapsulation layer is an organic film layer or an inorganic film layer, the organic film layer is a parylene film or a polyimide resin film, and the inorganic film layer is an inorganic film with biocompatibility. The encapsulation layer of the device has good biocompatibility, which can isolate well the water and oxygen environment of the body fluid in the human body and improve the lifespan of the device, and can effectively solve the problem of encapsulation of traditional medical implant devices. Also provided is an encapsulation method for a medical implant device.

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, 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): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(57) 摘要: 一种具有封装层的医学植入器件, 包括器件本体, 以及用于封装器件本体的封装层, 封装层包括层叠设置的至少一层有机薄膜层和至少一层无机薄膜层, 封装层的最里层为有机薄膜层或无机薄膜层, 封装层的最外层为有机薄膜层或无机薄膜层, 有机薄膜层为派瑞林薄膜或聚酰亚胺树脂薄膜, 无机薄膜层为具有生物相容性的无机薄膜。该器件的封装层具有良好的生物兼容性能, 能很好地隔离人体内体液的水氧气环境, 提高器件寿命, 可有效解决传统医学植入器件封装的问题。还提供了一种医学植入器件的封装方法。

一种具有封装层的医学植入器件以及 一种医学植入器件的封装方法

技术领域

本发明涉及医学植入器件封装技术领域，特别是涉及一种具有封装层的医学植入器件以及一种医学植入器件的封装方法。

背景技术

随着医疗技术的发展，医疗器械小型化、智能化趋势非常明显，具有信息传感、处理等功能的医学植入器件如心脏起搏器、人工耳蜗、深脑刺激器等产品纷纷面世，为各类常规医学难以解决的疾病提供了全新的解决方案。然而，这些医学植入器件对体液中的水汽和氧气特别敏感，因此需要对其进行良好封装以保证器件的性能和使用寿命。

目前市场上比较成熟的硬质封装方式（采用塑料、金属、陶瓷或硅基底直接封装的方式），无法保证电子器件长期处于无水环境，需要具有力学支撑性能、生物兼容性能的密闭腔体，从而使得植入式封装成本极为昂贵，约占医学植入器件成本的 30%以上，而且随着社会的迅速发展以及人类对未来技术的要求，植入式封装衬底通道数的需要会越来越多，越来越密集，传统硬质封装工艺和方法很难在小体积的植入要求下进行高密度电子器件的封装，因此很大程度的限制了植入体器件的功能实现。

柔性封装方式以高分子封装和薄膜封装为主，由于质轻，高强度，耐高温，体积小等优势被广泛应用于发光二极管液晶显示屏（LED）封装等领域。为了有效降低医学植入器件封装成本，满足小体积、高密度封装要求，提高器件植入寿命，有必要为医学植入器件提供一种可行的柔性封装方案。

发明内容

鉴于此,本发明提供了一种具有封装层的医学植入器件以及一种医学植入器件的封装方法,通过层叠设置有机和无机薄膜形成封装层,该封装层具有良好的生物兼容性能,在体内复杂环境下水氧分子的渗透路线将沿着有机/无机薄膜的界面层,因此大大延长了体内水氧分子的渗透路径,可很好地隔离体内的水氧气环境,大大提高了植入器件的使用寿命,有效解决传统医学植入器件封装的植入寿命问题。

具体地,第一方面,本发明提供了一种具有封装层的医学植入器件,包括器件本体,以及用于封装所述器件本体的封装层,所述封装层包括层叠设置的至少一层有机薄膜层和至少一层无机薄膜层,所述封装层的最里层为有机薄膜层或无机薄膜层,所述封装层的最外层为有机薄膜层或无机薄膜层,所述有机薄膜层为具有生物相容性的派瑞林薄膜或聚酰亚胺树脂薄膜,所述无机薄膜层为具有生物相容性的无机薄膜。

本发明的医学植入器件通过采用具有生物兼容性能的有机薄膜和无机薄膜作为封装材料形成封装层,该封装层一方面具有很好的生物兼容性能,可使器件达到多年植入年限要求,另一方面可以很好地隔离人体内体液的水、氧气环境,保护植入器件的正常运作。此外,这种薄膜封装的方式能够很好的减少植入体的体积,能够适用于高密度电子器件(例如 1000 通道芯片传感器)的封装,很大程度地满足植入产品功能和性能的要求,解决产品灵活性的要求。

其中,所述具有生物相容性的无机薄膜包括 Al_2O_3 薄膜, SiO_2 薄膜, SiC 薄膜, TiO_2 薄膜或 SiN 薄膜。上述无机薄膜不仅具有良好生物相容性,同时具有良好的隔离水、氧的能力,通过与有机薄膜层层叠设置形成多层致密结构,能

够很大程度上延长水、氧渗透路径，有效保护器件主体。

所述有机薄膜层的厚度为 0.5-60 μm ，进一步地，有机薄膜层的厚度可为 1-25 μm ，5-20 μm ，或 30-55 μm ；所述无机薄膜层的厚度为 20-100nm，进一步地，所述无机薄膜层的厚度可为 30-90nm，50-70nm，或 60-80nm；适合的厚度设置不但能保证各层之间具有良好的结合，同时可以获得较佳的隔离水、氧的能力。

所述有机薄膜层的具有生物相容性的派瑞林薄膜可以是 N 型、C 型、D 型或 HT 型等结构的派瑞林。

本发明中，所述有机薄膜层与所述无机薄膜层交替层叠设置。

本发明中，有机薄膜层与无机薄膜层的设置层数可根据植入器件的植入年限要求设计，植入年限要求时间长的，相应增加有机薄膜层与无机薄膜层的设置层数，总的来说，两者的总层数大于等于 2 层即可，具体地，例如可以是有机薄膜层与无机薄膜层各设置 2-10 层。其中，当有机薄膜层与无机薄膜层的设置层数各大于 1 层时，可以按第一有机薄膜层、第二有机薄膜层.....和第一无机薄膜层、第二无机薄膜层.....依次编号。各有机薄膜层的材质可以相同，也可以不相同。各无机薄膜层的材质可以相同，也可以不相同。

为了进一步提高封装层的封装效果，所述封装层进一步包括一层或多层有机缓冲层，所述有机缓冲层为具有生物相容性的聚四氟乙烯薄膜或聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜。聚四氟乙烯薄膜和聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜材料是纯惰性的，具有非常强的生物适应性，不会引起机体的排斥，对人体无生理副作用，且具有多微孔结构，能够在封装层中起到很好的缓冲作用，同时进一步增强有机薄膜层与无机薄膜层之间的结合力。

所述有机缓冲层设置于任意的所述有机薄膜层或所述无机薄膜层之上。即所述有机缓冲层可夹设于任意相邻的两层所述有机薄膜层之间、或夹设于任意

相邻的两层所述无机薄膜层之间，或夹设于任意相邻的所述有机薄膜层和无机薄膜层之间，或设置于所述封装层的最外层。

所述有机缓冲层的厚度为 0.5-60 μm 。进一步地，有机缓冲层的厚度可为 1-25 μm ，5-20 μm ，或 30-55 μm 。所述有机缓冲层的设置层数也可根据植入器件的植入年限要求设计，植入年限要求时间长的，相应增加层数，具体地，例如可以是 1-10 层。其中，当有机缓冲层设置层数大于 1 层时，可以按第一有机缓冲层、第二有机缓冲层……依次编号。各有机缓冲层的材质可以是相同，也可以不相同。

本发明中，所述器件本体包括神经电极、无线传输线圈、集成电路芯片、PCB 板、传感器、生物芯片板、心脏起搏器、人造视网膜、人工耳蜗、除颤器和刺激器中的一种或多种。其中刺激器包括迷走神经刺激器、脊髓刺激器、颈动脉窦电刺激器、膀胱刺激器、肠胃刺激器和深脑刺激器等。本发明的封装层可以是设置于一整体器件外部，也可以是设置在整体器件中的某一部件外部，具体可根据实际需要设置。

本发明第一方面提供的具有封装层的医学植入器件，其封装层具有很好的生物兼容性能，同时可以很好地隔离水汽和氧气，从而可保护植入器件的正常运行，提高器件使用寿命，使器件达到多年植入年限要求，该封装层还可满足高密度植入电子器件的封装要求。

第二方面，本发明提供了一种医学植入器件的封装方法，包括以下步骤：

提供器件本体，在所述器件本体表面层叠制备至少一层有机薄膜层和至少一层无机薄膜层，得到封装层，所述有机薄膜层为具有生物相容性的派瑞林薄膜或聚酰亚胺树脂薄膜；所述无机薄膜层为具有生物相容性的无机薄膜；所述封装层的最里层为有机薄膜层或无机薄膜层，所述封装层的最外层为有机薄膜

层或无机薄膜层。

本发明封装方法，所述器件本体包括神经电极、无线传输线圈、集成电路芯片、PCB 板、传感器、生物芯片板、心脏起搏器、人造视网膜、人工耳蜗、除颤器和刺激器中的一种或多种。其中刺激器包括迷走神经刺激器、脊髓刺激器、颈动脉窦电刺激器、膀胱刺激器、肠胃刺激器和深脑刺激器等。

所述有机薄膜层的具有生物相容性的派瑞林薄膜可以是 N 型、C 型、D 型或 HT 型等结构的派瑞林。所述有机薄膜层的厚度为 0.5-60 μm ，进一步地，有机薄膜层的厚度可为 1-25 μm ，5-20 μm ，或 30-55 μm 。所述有机薄膜层可以采用化学气相沉积（CVD）、旋涂或提拉的方法制备得到，制备的薄膜在任何形状和曲面上都能够提供非常平滑、连续和无缺陷的薄膜，这也提供了异质复合薄膜的封装可能性，从而显著减少封装体积。

本发明封装方法，所述具有生物相容性的无机薄膜包括 Al_2O_3 薄膜， SiO_2 薄膜， SiC 薄膜， TiO_2 薄膜或 SiN 薄膜。所述无机薄膜层的厚度为 20-100nm，进一步地，所述无机薄膜层的厚度可为 30-90nm，50-70nm，或 60-80nm。所述无机薄膜层可采用原子层沉积（ALD）或者磁控溅射的方式制备得到，制备的薄膜在任何形状和曲面上都能够提供非常平滑、连续和无缺陷的薄膜，这也提供了异质复合薄膜的封装可能性，从而显著减少封装体积。

本发明封装方法，可以将有机薄膜层和无机薄膜层交替层叠设置多层，具体可根据植入器件的植入年限要求设计，植入年限要求时间长的，有机薄膜层与无机薄膜层的设置层数和每层薄膜厚度相应增加，总的来说，有机薄膜层与无机薄膜层两者的总层数大于等于 2 层即可，具体地，例如可以是有机薄膜层与无机薄膜层各设置 2-10 层。

本发明中，所述的封装方法进一步包括在所述有机薄膜层或无机薄膜层表

面制备有机缓冲层，所述有机缓冲层为聚四氟乙烯薄膜或聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜。所述有机缓冲层可夹设于任意相邻的两层所述有机薄膜层之间、或夹设于任意相邻的两层所述无机薄膜层之间，或夹设于任意相邻的所述有机薄膜层和无机薄膜层之间，或设置于所述封装层的最外层。所述有机缓冲层可采用拉伸或者喷涂的方式制备得到。

所述有机缓冲层的厚度为 0.5-60 μm 。进一步地，有机缓冲层的厚度可为 1-25 μm ，5-20 μm ，或 30-55 μm 。所述有机缓冲层的设置层数也可根据植入器件的植入年限要求设计，植入年限要求时间长的，相应增加层数和每层薄膜的厚度，具体地，例如可以是 1-10 层。

本发明所述的封装方法中，每次制备所述无机薄膜层之前，先对所述有机薄膜层或所述有机缓冲层进行退火处理，所述退火处理的温度为 100-200 $^{\circ}\text{C}$ ，时间为 5-120 分钟。经退火处理后，可以有效增强无机薄膜层与有机薄膜层或有机缓冲层表面之间的结合力，避免界面之前的分层问题，从而获得致密的有机与无机相结合的薄膜层。

本发明第二方面提供的医学植入器件的封装方法，应用于有源植入医疗设备领域，能够有效改进现有有源植入的封装问题，该封装方法不但能够大大降低花费，而且能够满足高密度植入电子器件的封装。

本发明的优点将会在下方的说明书中部分阐明，一部分根据说明书是显而易见的，或者可以通过本发明实施例的实施而获知。

附图说明

图 1 为本发明实施例 1 制备的具有封装层的医学植入器件的结构示意图；

图 2 为本发明实施例 2 制备的具有封装层的医学植入器件的结构示意图；

图 3 为本发明实施例 3 制备的具有封装层的医学植入器件的结构示意图；
图 4 为本发明实施例 4 制备的具有封装层的医学植入器件的结构示意图；
图 5 为本发明实施例 5 制备的具有封装层的医学植入器件的结构示意图；
图 6 为本发明实施例 6 制备的具有封装层的医学植入器件的结构示意图。

具体实施方式

以下所述是本发明实施例的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明实施例原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也视为本发明实施例的保护范围。

实施例 1

一种医学植入器件的封装方法，包括以下步骤：

(1) 提供植入器件本体，采用化学气相沉积的方式在所述器件表面制备厚度为 $60\mu\text{m}$ 的有机薄膜层，所述有机薄膜层为派瑞林薄膜；然后于 150°C 进行退火处理 2 小时；

(2) 然后采用原子层沉积的方式在所述有机薄膜层上制备厚度为 100nm 的无机薄膜层，得到封装层，所述无机薄膜层为 Al_2O_3 薄膜，如图 1 所示，为本实施例制备得到的具有封装层的医学植入器件，所述封装层为两层结构，包括依次设置在所述植入器件表面的有机薄膜层和无机薄膜层。

实施例 2

一种医学植入器件的封装方法，包括以下步骤：

(1) 提供植入器件本体，采用旋涂的方式在所述器件表面制备厚度为 $20\mu\text{m}$ 的有机薄膜层，所述有机薄膜层为聚酰亚胺树脂薄膜；

(2) 采用喷涂的方式在所述有机薄膜层表面制备厚度为 $30\mu\text{m}$ 的有机缓冲

层,然后于 150℃进行退火处理 1 小时;有机缓冲层为聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜;

(3)退火结束后,采用原子层沉积的方式在所述有机缓冲层上制备厚度为 80nm 的无机薄膜层,得到封装层,所述无机薄膜层为 Al_2O_3 薄膜,如图 2 所示,为本实施例制备得到的具有封装层的医学植入器件,所述封装层为三层结构,包括依次设置在所述植入器件表面的有机薄膜层、有机缓冲层和无机薄膜层。

实施例 3

一种医学植入器件的封装方法,包括以下步骤:

(1)提供植入器件本体,采用化学气相沉积的方式在所述器件表面制备厚度为 30 μm 的有机薄膜层,然后于 180℃进行退火处理 30 分钟;所述有机薄膜层为派瑞林薄膜;

(2)退火结束后,采用原子层沉积的方式在所述有机薄膜层上制备厚度为 70nm 的无机薄膜层,得到封装层,所述无机薄膜层为 SiO_2 薄膜;

(3)采用喷涂的方式在所述无机薄膜层表面制备厚度为 25 μm 的有机缓冲层;有机缓冲层为聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜;如图 3 所示,为本实施例制备得到的具有封装层的医学植入器件,所述封装层为三层结构,包括依次设置在所述植入器件表面的有机薄膜层、无机薄膜层和有机缓冲层。

实施例 4

一种医学植入器件的封装方法,包括以下步骤:

(1)提供植入器件本体,采用提拉的方式在所述器件表面制备厚度为 10 μm 的第一有机薄膜层,所述第一有机薄膜层为聚酰亚胺树脂薄膜;

(2)采用喷涂的方式在所述有机薄膜层表面制备厚度为 20 μm 的第一有机缓冲层,然后于 150℃进行退火处理 1.5 小时;第一有机缓冲层为聚四氟乙烯结

构氟碳聚合物薄膜；

(3) 退火结束后，采用原子层沉积的方式在所述第一有机缓冲层上制备厚度为 80nm 的无机薄膜层，所述无机薄膜层为 SiC 薄膜；

(4) 再采用喷涂的方式在所述无机薄膜层表面制备厚度为 10 μ m 的第二有机缓冲层，第二有机缓冲层为聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜；

(5) 再采用化学气相沉积的方式在所述第二有机缓冲层制备厚度为 15 μ m 的第二有机薄膜层，得到封装层，所述第二有机薄膜层为派瑞林薄膜；如图 4 所示，为本实施例制备得到的具有封装层的医学植入器件，所述封装层为五层结构，包括依次设置在所述植入器件表面的第一有机薄膜层、第一有机缓冲层、无机薄膜层、第二有机缓冲层和第二有机薄膜层。

实施例 5

一种医学植入器件的封装方法，包括以下步骤：

(1) 提供植入器件本体，采用化学气相沉积的方式在所述器件表面制备厚度为 20 μ m 的第一有机薄膜层，然后于 150 $^{\circ}$ C 进行退火处理 40 分钟；所述第一有机薄膜层为派瑞林薄膜；

(2) 退火结束后，采用原子层沉积的方式在所述第一有机缓冲层上制备厚度为 40nm 的第一无机薄膜层，所述第一无机薄膜层为 Al₂O₃ 薄膜；

(3) 再采用喷涂的方式在所述无机薄膜层表面制备厚度为 10 μ m 的有机缓冲层，有机缓冲层为聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜；

(4) 再采用化学气相沉积的方式在所述有机缓冲层制备厚度为 15 μ m 的第二有机薄膜层，然后于 150 $^{\circ}$ C 进行退火处理 40 分钟；所述第二有机薄膜层为聚酰亚胺树脂薄膜；

(5) 退火结束后，采用原子层沉积的方式在所述第二有机薄膜层上制备厚

度为 30nm 的第二无机薄膜层,得到封装层,所述第二无机薄膜层为 Al_2O_3 薄膜;如图 5 所示,为本实施例制备得到的具有封装层的医学植入器件,所述封装层为五层结构,包括依次设置在所述植入器件表面的第一有机薄膜层、第一无机薄膜层、有机缓冲层、第二有机薄膜层和第二无机薄膜层。

实施例 6

一种医学植入器件的封装方法,包括以下步骤:

(1) 提供植入器件本体,采用原子层沉积的方式在所述器件表面上制备厚度为 40nm 的第一无机薄膜层,所述第一无机薄膜层为 Al_2O_3 薄膜;

(2) 采用化学气相沉积的方式在所述第一无机薄膜层上制备厚度为 20 μm 的第一有机薄膜层;所述第一有机薄膜层为派瑞林薄膜;

(3) 再采用喷涂的方式在所述第一有机薄膜层表面制备厚度为 10 μm 的有机缓冲层;有机缓冲层为聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜;

(4) 采用化学气相沉积的方式在所述有机缓冲层上制备厚度为 15 μm 的第二有机薄膜层,然后于 150 $^{\circ}\text{C}$ 进行退火处理 40 分钟,所述第二有机薄膜层为聚酰亚胺树脂薄膜;

(5) 退火结束后,采用原子层沉积的方式在所述第二有机薄膜层上制备厚度为 30nm 的第二无机薄膜层,得到封装层,所述第二无机薄膜层为 Al_2O_3 薄膜;如图 6 所示,为本实施例制备得到的具有封装层的医学植入器件,所述封装层为五层结构,包括依次设置在所述植入器件表面的第一无机薄膜层、第一有机薄膜层、有机缓冲层、第二有机薄膜层和第二无机薄膜层。

本发明上述的实施例只是介绍了几种可实施的方式,在其他实施例中,还可以在本发明的权利要求保护范围内,对封装层的结构进行调整。

本发明上述实施例中，其植入器件本体具体可以包括神经电极、无线传输线圈、集成电路芯片、PCB 板、传感器、生物芯片板、心脏起搏器、人造视网膜、人工耳蜗、除颤器和刺激器中的一种或多种。其中刺激器包括迷走神经刺激器、脊髓刺激器、颈动脉窦电刺激器、膀胱刺激器、肠胃刺激器和深脑刺激器等。

本发明上述实施例制备得到的具有封装层的医学植入器件，其封装层由有机和无机多层生物兼容性的致密薄膜层叠而成，具有厚度均匀、致密无针孔、透明无应力等特点，且具有优异的水氧绝缘性和防护性。将该植入器件植入人体后，体内复杂环境下水氧分子的渗透路线将沿着有机/无机薄膜的界面层，从而大大延长了体内环境下水氧分子的渗透的路径，大大提高了植入器件的使用寿命。

效果实施例

为对本发明实施例技术方案带来的有益效果进行有力支持，特提供以下性能测试：

将本发明上述实施例制备得到的具有封装层的医学植入器件，进行细胞相对增值率毒性反应测试和氦气检漏气密性测试。其中，细胞相对增值率毒性反应测试可有效反映植入器件的生物兼容性，而氦气检漏气密性测试能够很好的反映器件的植入年限可靠性。

细胞毒性测试参照中华人民共和国国家标准 GB/T 16886.5-2003。表 1 为本发明实施例 1-6 制备得到的具有封装层的医学植入器件的细胞相对增值率毒性反应测试结果。

表 1

分组	实施例 1 吸光度值	实施例 2 吸光度值	实施例 3 吸光度 值	实施例 4 吸光度值	实施例 5 吸光度值	实施例 6 吸光度值
1	0.247	0.252	0.256	0.265	0.251	0.254
2	0.284	0.267	0.223	0.233	0.229	0.265
3	0.254	0.262	0.298	0.283	0.273	0.275
4	0.282	0.275	0.244	0.259	0.247	0.248
5	0.262	0.257	0.264	0.268	0.256	0.273
6	0.246	0.259	0.266	0.265	0.254	0.258
吸光度平均值	0.261833	0.262	0.257833	0.251667	0.253785	0.257455
细胞相对增值 率	1.033554	1.034212	1.023827	1.028757	1.027335	1.032454
分级	0	0	0	0	0	0

从表 1 的结果可以看出,本发明实施例 1-6 制备得到的具有封装层的医学植入器件的细胞毒性测试的细胞分级都为 0 级,具有很好的生物兼容性,可以长时间植入人体。

氦气检漏气密性测试结果显示,本发明实施例 1-6 制备得到的具有封装层的医学植入器件能够达到 10 年的植入标准。

需要说明的是,根据上述说明书的揭示和和阐述,本发明所属领域的技术人员还可以对上述实施方式进行了变更和修改。因此,本发明并不局限于上面揭示和描述的具体实施方式,对本发明的一些等同修改和变更也应当在本发明的权利要求的保护范围之内。此外,尽管本说明书中使用了一些特定的术语,但这些术语只是为了方便说明,并不对本发明构成任何限制。

权利要求

1、一种具有封装层的医学植入器件，其特征在于，包括器件本体，以及用于封装所述器件本体的封装层，所述封装层包括层叠设置的至少一层有机薄膜层和至少一层无机薄膜层，所述封装层的最里层为有机薄膜层或无机薄膜层，所述封装层的最外层为有机薄膜层或无机薄膜层，所述有机薄膜层为具有生物相容性的派瑞林薄膜或聚酰亚胺树脂薄膜，所述无机薄膜层为具有生物相容性的无机薄膜。

2、如权利要求 1 所述的具有封装层的植入体器件，其特征在于，所述具有生物相容性的无机薄膜包括 Al_2O_3 薄膜， SiO_2 薄膜， SiC 薄膜， TiO_2 薄膜或 SiN 薄膜。

3、如权利要求 1 所述的具有封装层的植入体医疗电子器件，其特征在于，所述有机薄膜层的厚度为 $0.5\text{-}60\mu\text{m}$ ，所述无机薄膜层的厚度为 $20\text{-}100\text{nm}$ 。

4、如权利要求 1 所述的具有封装层的植入体医疗电子器件，其特征在于，所述封装层进一步包括一层或多层有机缓冲层，所述有机缓冲层为具有生物相容性的聚四氟乙烯薄膜或聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜。

5、如权利要求 4 所述的具有封装层的植入体医疗电子器件，其特征在于，所述有机缓冲层设置于任意的所述有机薄膜层或所述无机薄膜层之上。

6、如权利要求 4 所述的具有封装层的植入体医疗电子器件，其特征在于，所述有机缓冲层的厚度为 $0.5\text{-}60\mu\text{m}$ 。

7、如权利要求 1 所述的具有封装层的植入体医疗电子器件，其特征在于，所述器件本体包括神经电极、无线传输线圈、集成电路芯片、PCB 板、传感器、生物芯片板、心脏起搏器、人造视网膜、人工耳蜗、除颤器和刺激器中的一种

或多种。

8、一种医学植入器件的封装方法，其特征在于，包括以下步骤：

提供器件本体，在所述器件本体表面层叠制备至少一层有机薄膜层和至少一层无机薄膜层，得到封装层，所述有机薄膜层为具有生物相容性的派瑞林薄膜或聚酰亚胺树脂薄膜；所述无机薄膜层为具有生物相容性的无机薄膜；所述封装层的最里层为有机薄膜层或无机薄膜层，所述封装层的最外层为有机薄膜层或无机薄膜层。

9、如权利要求 8 所述的封装方法，其特征在于，进一步包括在任意的所述有机薄膜层或无机薄膜层表面制备有机缓冲层，所述有机缓冲层为具有生物相容性的聚四氟乙烯薄膜或聚四氟乙烯结构氟碳聚合物薄膜。

10、如权利要求 9 所述的封装方法，其特征在于，每次制备所述无机薄膜层之前，先对所述有机薄膜层或所述有机缓冲层进行退火处理，所述退火处理的温度为 100-200℃，时间为 5-120 分钟。



图1

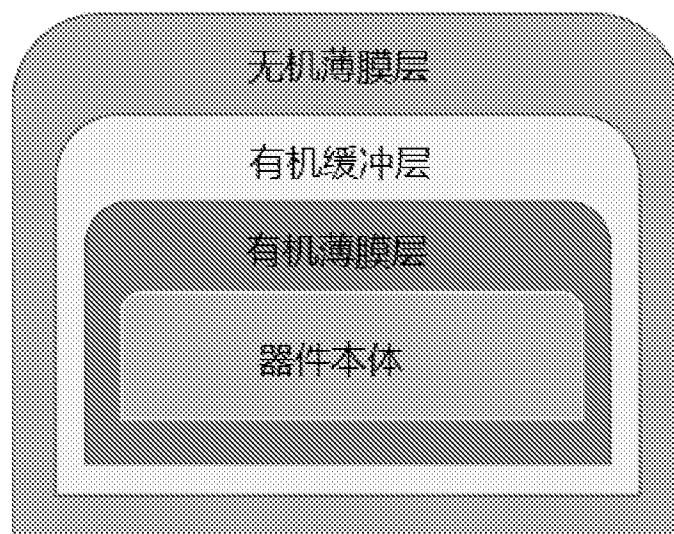


图2

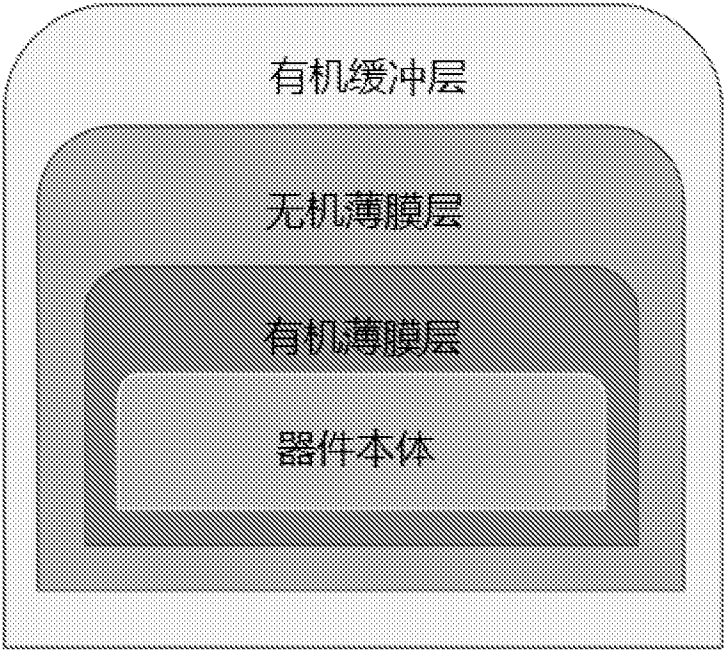


图3



图4

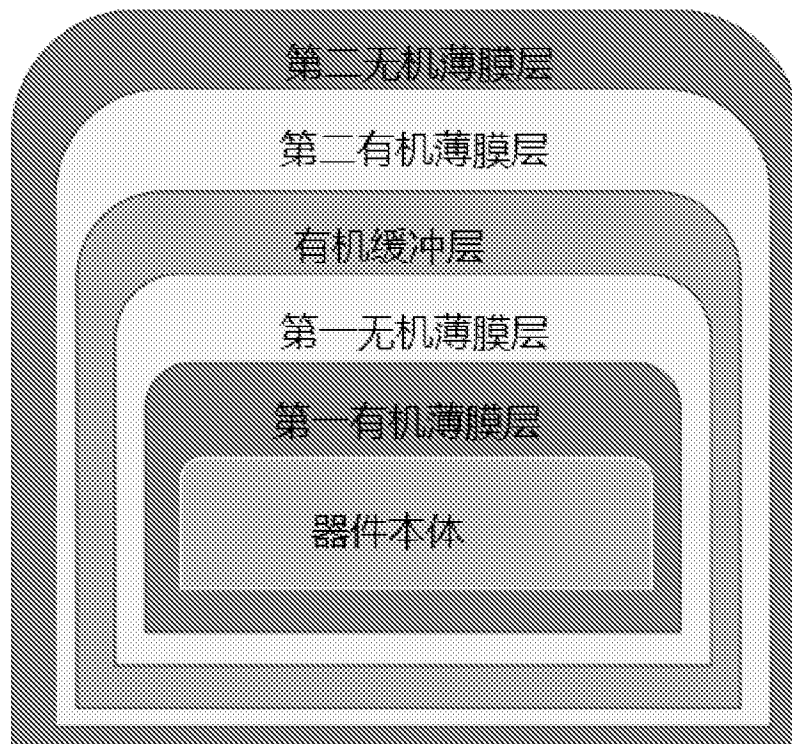


图5

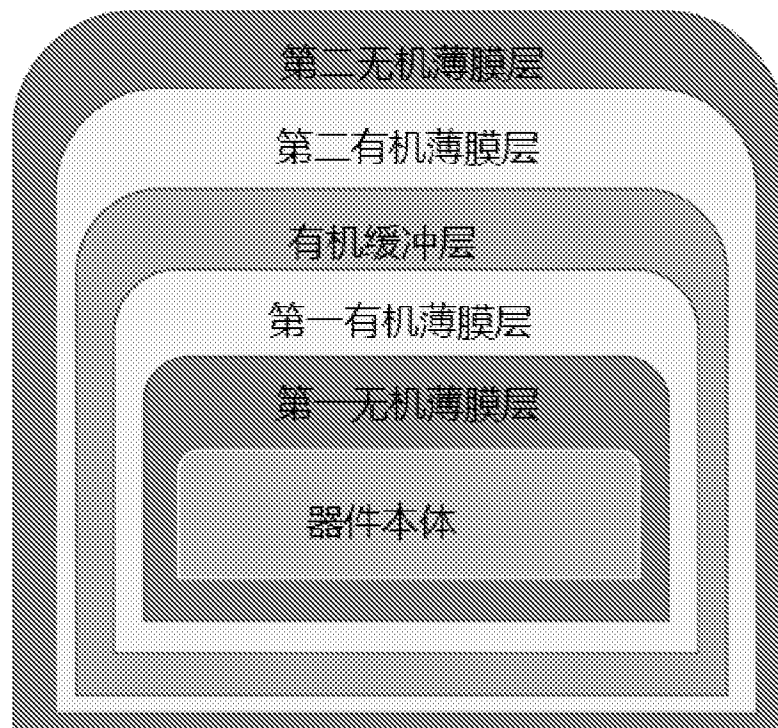


图6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/093873

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61J 1/00 (2006.01) i

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)

A61J

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)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT: 深圳先进技术研究院, 杨春雷, 赵赛赛, 冯叶, 吴天准, 封装, 包封, 密封, 假体, 植入, 移植, 层, 膜, 无机, 有机, 聚对二甲苯, 聚酰亚胺, 派瑞林, 氧化物, seal +, encapsulat+, capsulat+, pack+, prosthe+, implant+, membrane?, layer?, poly+, coat+, film

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105517946 A (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 20 April 2016 (20.04.2016), description, paragraphs [0008]-[0066]	1, 7, 8
Y	CN 105517946 A (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 20 April 2016 (20.04.2016), description, paragraphs [0008]-[0066]	1-10
Y	CN 103118649 A (FUJIFILM CORP.) 22 May 2013 (22.05.2013), description, paragraphs [0009]-[0085], and figures 1 and 2	1-10
A	CN 104070744 A (INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE) 01 October 2014 (01.10.2014), entire document	1-10
A	CN 104736194 A (ADDEY, MARCIAC et al.) 24 June 2015 (24.06.2015), entire document	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 21 March 2018	Date of mailing of the international search report 26 April 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer HAO, Xing Telephone No. (86-10) 53962501

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/093873

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 1160533 A (BECTON, DICKINSON AND COMPANY) 01 October 1997 (01.10.1997), entire document	1-10
A	US 2004134821 A1 (TORNIER, ALAIN) 15 July 2004 (15.07.2004), entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/093873

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105517946 A	20 April 2016	US 9773715 B2	26 September 2017
		CN 105517946 B	09 January 2018
		US 2016133540 A1	12 May 2016
		WO 2015041944 A1	26 March 2015
		EP 3046869 A1	27 July 2016
CN 103118649 A	22 May 2013	US 2013216749 A1	22 August 2013
		WO 2012043823 A1	05 April 2012
		JP 2012075716 A	19 April 2012
		JP 5761950 B2	12 August 2015
		CN 103118649 B	24 May 2017
CN 104070744 A	01 October 2014	TW I549823 B	21 September 2016
		TW 201437017 A	01 October 2014
		US 2014295196 A1	02 October 2014
		CN 104070744 B	27 April 2016
CN 104736194 A	24 June 2015	US 8831730 B2	09 September 2014
		US 2016001084 A1	07 January 2016
		EP 2877235 A2	03 June 2015
		US 2014031913 A1	30 January 2014
		US 2014052212 A1	20 February 2014
		EP 2877090 A2	03 June 2015
		EP 2877234 A2	03 June 2015
		WO 2014049448 A2	03 April 2014
		US 9855032 B2	02 January 2018
		WO 2014016694 A2	30 January 2014
		CN 104736194 B	17 May 2017
		EP 2877233 A2	03 June 2015
		US 2015057727 A1	26 February 2015
		US 9511238 B2	06 December 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/093873

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 2877232 A2	03 June 2015
		US 8948871 B2	03 February 2015
		WO 2014016693 A2	30 January 2014
		US 8897880 B2	25 November 2014
		US 2017112491 A1	27 April 2017
		US 9393435 B2	19 July 2016
		WO 2014016692 A2	30 January 2014
		US 9220908 B2	29 December 2015
		WO 2014016691 A2	30 January 2014
		WO 2014016688 A2	30 January 2014
		US 9220907 B2	29 December 2015
		AU 2013294705 A1	26 February 2015
		AU 2017265025 A1	07 December 2017
		US 2014031904 A1	30 January 2014
		KR 20150112923 A	07 October 2015
		US 2014031892 A1	30 January 2014
		WO 2014016687 A2	30 January 2014
		AU 2013294692 A1	26 February 2015
		US 9555257 B2	31 January 2017
		US 2014031889 A1	30 January 2014
		EP 2877235 B1	23 August 2017
		WO 2014057361 A2	17 April 2014
CN 1160533 A	01 October 1997	None	
US 2004134821 A1	15 July 2004	FR 2848183 A1	11 June 2004
		FR 2848183 B1	27 January 2006
		EP 1428757 A1	16 June 2004
		US 7364694 B2	29 April 2008

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/093873

A. 主题的分类 A61J 1/00 (2006.01) i 按照国际专利分类 (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) A61J 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)) WPI、EPDOC、CNKI、CNPAT: 深圳先进技术研究院, 杨春雷, 赵赛赛, 冯叶, 吴天准, 封装, 包封, 密封, 假体, 植入, 移植, 层, 膜, 无机, 有机, 聚对二甲苯, 聚酰亚胺, 派瑞林, 氧化物, seal+, encapsulat+, capsulat+, pack+, prosthete+, implant+, membrane?, layer?, poly+, coat+, film																										
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105517946 A (加州理工学院) 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20) 说明书第[0008]-[0066]段</td> <td>1, 7-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105517946 A (加州理工学院) 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20) 说明书第[0008]-[0066]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103118649 A (富士胶片株式会社) 2013年 5月 22日 (2013 - 05 - 22) 说明书第[0009]-[0085]段, 附图1-2</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104070744 A (财团法人工业技术研究院) 2014年 10月 1日 (2014 - 10 - 01) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104736194 A (阿迪·玛西亚克 等) 2015年 6月 24日 (2015 - 06 - 24) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1160533 A (贝克顿迪金森公司) 1997年 10月 1日 (1997 - 10 - 01) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2004134821 A1 (TORNIER, ALAIN) 2004年 7月 15日 (2004 - 07 - 15) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105517946 A (加州理工学院) 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20) 说明书第[0008]-[0066]段	1, 7-8	Y	CN 105517946 A (加州理工学院) 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20) 说明书第[0008]-[0066]段	1-10	Y	CN 103118649 A (富士胶片株式会社) 2013年 5月 22日 (2013 - 05 - 22) 说明书第[0009]-[0085]段, 附图1-2	1-10	A	CN 104070744 A (财团法人工业技术研究院) 2014年 10月 1日 (2014 - 10 - 01) 全文	1-10	A	CN 104736194 A (阿迪·玛西亚克 等) 2015年 6月 24日 (2015 - 06 - 24) 全文	1-10	A	CN 1160533 A (贝克顿迪金森公司) 1997年 10月 1日 (1997 - 10 - 01) 全文	1-10	A	US 2004134821 A1 (TORNIER, ALAIN) 2004年 7月 15日 (2004 - 07 - 15) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	CN 105517946 A (加州理工学院) 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20) 说明书第[0008]-[0066]段	1, 7-8																								
Y	CN 105517946 A (加州理工学院) 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20) 说明书第[0008]-[0066]段	1-10																								
Y	CN 103118649 A (富士胶片株式会社) 2013年 5月 22日 (2013 - 05 - 22) 说明书第[0009]-[0085]段, 附图1-2	1-10																								
A	CN 104070744 A (财团法人工业技术研究院) 2014年 10月 1日 (2014 - 10 - 01) 全文	1-10																								
A	CN 104736194 A (阿迪·玛西亚克 等) 2015年 6月 24日 (2015 - 06 - 24) 全文	1-10																								
A	CN 1160533 A (贝克顿迪金森公司) 1997年 10月 1日 (1997 - 10 - 01) 全文	1-10																								
A	US 2004134821 A1 (TORNIER, ALAIN) 2004年 7月 15日 (2004 - 07 - 15) 全文	1-10																								
☐ 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 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “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 “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 “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 “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 “&” 同族专利的文件																										
国际检索实际完成的日期 2018年 3月 21日		国际检索报告邮寄日期 2018年 4月 26日																								
ISA/CN的名称和邮寄地址 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		授权官员 郝星 电话号码 (86-10) 53962501																								

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/093873

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105517946	A	2016年 4月 20日	US	9773715	B2	2017年 9月 26日
				CN	105517946	B	2018年 1月 9日
				US	2016133540	A1	2016年 5月 12日
				WO	2015041944	A1	2015年 3月 26日
				EP	3046869	A1	2016年 7月 27日
CN	103118649	A	2013年 5月 22日	US	2013216749	A1	2013年 8月 22日
				WO	2012043823	A1	2012年 4月 5日
				JP	2012075716	A	2012年 4月 19日
				JP	5761950	B2	2015年 8月 12日
				CN	103118649	B	2017年 5月 24日
CN	104070744	A	2014年 10月 1日	TW	1549823	B	2016年 9月 21日
				TW	201437017	A	2014年 10月 1日
				US	2014295196	A1	2014年 10月 2日
				CN	104070744	B	2016年 4月 27日
CN	104736194	A	2015年 6月 24日	US	8831730	B2	2014年 9月 9日
				US	2016001084	A1	2016年 1月 7日
				EP	2877235	A2	2015年 6月 3日
				US	2014031913	A1	2014年 1月 30日
				US	2014052212	A1	2014年 2月 20日
				EP	2877090	A2	2015年 6月 3日
				EP	2877234	A2	2015年 6月 3日
				WO	2014049448	A2	2014年 4月 3日
				US	9855032	B2	2018年 1月 2日
				WO	2014016694	A2	2014年 1月 30日
				CN	104736194	B	2017年 5月 17日
				EP	2877233	A2	2015年 6月 3日
				US	2015057727	A1	2015年 2月 26日
				US	9511238	B2	2016年 12月 6日
				EP	2877232	A2	2015年 6月 3日
				US	8948871	B2	2015年 2月 3日
				WO	2014016693	A2	2014年 1月 30日
				US	8897880	B2	2014年 11月 25日
				US	2017112491	A1	2017年 4月 27日
				US	9393435	B2	2016年 7月 19日
				WO	2014016692	A2	2014年 1月 30日
				US	9220908	B2	2015年 12月 29日
				WO	2014016691	A2	2014年 1月 30日
				WO	2014016688	A2	2014年 1月 30日
				US	9220907	B2	2015年 12月 29日
				AU	2013294705	A1	2015年 2月 26日
				AU	2017265025	A1	2017年 12月 7日
				US	2014031904	A1	2014年 1月 30日
				KR	20150112923	A	2015年 10月 7日
				US	2014031892	A1	2014年 1月 30日
				WO	2014016687	A2	2014年 1月 30日
				AU	2013294692	A1	2015年 2月 26日
				US	9555257	B2	2017年 1月 31日
				US	2014031889	A1	2014年 1月 30日
				EP	2877235	B1	2017年 8月 23日
				WO	2014057361	A2	2014年 4月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/093873

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1160533	A	1997年 10月 1日	无			
US	2004134821	A1	2004年 7月 15日	FR	2848183	A1	2004年 6月 11日
				FR	2848183	B1	2006年 1月 27日
				EP	1428757	A1	2004年 6月 16日
				US	7364694	B2	2008年 4月 29日