

(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  
2024 年 2 月 15 日 (15.02.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/031883 A1**

(51) 国际专利分类号:

**A61L 27/54** (2006.01) **A61F 2/82** (2013.01)

**A61L 27/50** (2006.01) **A61L 27/12** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01) **A61L 27/18** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/136766

(22) 国际申请日: 2022 年 12 月 6 日 (06.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210956058.8 2022年8月10日 (10.08.2022) CN

(71) 申请人: 深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTE 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: 王新峦 (WANG, Xinluan); 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)。秦岭 (QIN, Ling); 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)。孟祥波 (MENG,

Xiangbo); 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)。曹会娟 (CAO, Huijuan); 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)。李玲 (LI, Ling); 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)。黄翠珊 (HUANG, Cuishan); 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: 北京中巡通大知识产权代理有限公司 (BEIJING ZHONG XUN TONG DA INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国北京市西城区西直门外大街1号院2号楼7层7C1, Beijing 100044 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,

(54) Title: USE OF CINNAMALDEHYDE AND TISSUE ENGINEERING SCAFFOLD

(54) 发明名称: 桂皮醛的应用及组织工程支架

AA

BB

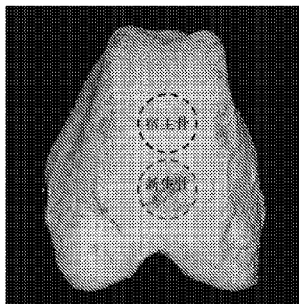


图 2

AA Host bone  
BB New bone

(57) Abstract: The present application relates to the technical field of medical application, in particular to the use of cinnamaldehyde and a tissue engineering scaffold. Specifically, the use of cinnamaldehyde is as follows: 1) use in the preparation of a drug-device product for treating osteosclerosis in an inflammatory environment; 2) use in the preparation of a drug-device product for preventing osteosclerosis in an inflammatory environment; 3) use in the preparation of a drug-device product for alleviating osteosclerosis in an inflammatory environment; and 4) use in the preparation of a drug-device product for resisting osteosclerosis in an inflammatory environment. The present application has found that the drug-device product prepared with cinnamaldehyde can effectively treat, prevent, alleviate, and resist osteosclerosis in an inflammatory environment. Therefore, cinnamaldehyde can be used for preparing a drug-device product related to osteosclerosis in an inflammatory environment, and has a good application prospect clinically.

(57) 摘要: 本申请涉及医药用途技术领域, 尤其涉及一种桂皮醛的应用及组织工程支架, 具体是桂皮醛的下述任一应用: 1) 制备治疗炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用; 2) 制备预防炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用; 3) 制备缓解炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用; 4) 制备抵抗炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用。本申请发现了桂皮醛制成的药械产品可以有效治疗、预防、缓解和抵抗炎症环境中骨硬化, 因此, 桂皮醛可以用于制备炎症环境中骨硬化相关的药械产品, 在临床上具有很好的应用前景。

MW, MX, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))。

## 桂皮醛的应用及组织工程支架

### 技术领域

5       本申请属于医药用途技术领域，尤其涉及一种桂皮醛的应用及组织工程支架。

### 背景技术

10       在组织病理学中，骨硬化又称骨质增生硬化（Hyperosteosclerosis），是指由于骨质增生构成关节的软骨、椎间盘、韧带等软组织变性、退化，关节边缘形成骨刺，滑膜肥厚等变化，而出现骨质塌陷，随后则出现软骨下骨硬化现象。骨硬化的原因有多种，目前研究可知除了骨性关节炎导致外，还可能与遗传因素导致有关。

15       骨关节炎（Osteoarthritis，OA）又称为退行性关节炎，是最常见的关节疾病，其病变主要包括软骨退变、软骨下骨的改变和滑膜的炎症。目前 OA 的发病机理尚不明确，相关研究报道软骨下骨硬化可能是 OA 的始发因素。软骨下骨作为结构梁和相邻关节软骨的减震器，异常的骨形成和硬化增强软骨下骨的强度和刚度，但减少弹性变形和冲击吸收能力，导致机械应力分布不均或在关节软骨过度负荷，使软骨承受异常应力并损伤，从而引起关节软骨结构发生改变并进一步加重，加速 OA 的发生与发展。软骨下骨硬化作为 OA 的一种病因导致软骨的退变，软骨退变又反作用于软骨下骨，致使软骨下骨硬化进一步加剧，进而又加重软骨的退化，最终加速 OA 的进程。因此，开发调控软骨下骨代谢和重塑的药物，改善软骨下骨硬化，将为 OA 防治开辟一条新途径。

25       桂皮醛又名肉桂醛、苯丙烯醛、桂醛，是桂枝或肉桂挥发油的主要成分，呈浅黄色油状液体，有强烈的肉桂气味。国内外对桂皮醛的大量研究表明，其具有抗炎、解热镇痛、抗肿瘤、抗菌、降糖、抗肥胖等多种药理活性，但其在

骨硬化方面的功效未见相关报道。

## 发明内容

5 本申请的目的在于提供一种桂皮醛的应用和组织工程支架，旨在解决如何防治炎症环境中骨硬化的技术问题。

为实现上述申请目的，本申请采用的技术方案如下：

第一方面，本申请提供一种桂皮醛的下述任一应用：

制备治疗炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；

制备预防炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；

10 制备缓解炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；

制备抵抗炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用。

在一实施例中，骨硬化包括软骨下骨硬化。

在一实施例中，骨硬化包括骨性关节炎引起的骨硬化或遗传因素引起的骨硬化。

15 在一实施例中，骨硬化包括新生骨的骨硬化或宿主骨的骨硬化。

在一实施例中，药械产品包括含有桂皮醛的组织工程支架。

在一实施例中，药械产品为含有桂皮醛的组织工程支架，组织工程支架为三维多孔支架，三维多孔支架包括可降解有机无机支架材料和负载在可降解有机无机支架材料中的桂皮醛。

20 在一实施例中，可降解有机无机支架材料包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物和  $\beta$ -磷酸三钙。

在一实施例中，可降解有机无机支架材料与桂皮醛的质量比为 1g: 4~6mg；和/或，

组织工程支架的孔隙率为 67~75%。

25 第二方面，本申请还提供一种治疗、预防、缓解或抵抗炎症环境中骨硬化的组织工程支架，组织工程支架为三维多孔支架，三维多孔支架包括可降解有

机无机支架材料和负载在可降解有机无机支架材料中的桂皮醛。

在一实施例中，可降解有机无机支架材料包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物和  $\beta$ -磷酸三钙；和/或，

三维可降解高分子支架材料与所述桂皮醛的质量比为 1g: 4~6mg；和/或，

5 组织工程支架的孔隙率为 67~75%。

本申请发现了桂皮醛的新用途，即桂皮醛制成的药械产品可以有效治疗、预防、缓解或和抵抗炎症环境中的骨硬化，因此，桂皮醛可以用于制备骨硬化相关的药械产品，在临床上具有很好的应用前景。

本申请提供一种组织工程支架，包括可降解有机无机支架材料和负载在可  
10 降解有机无机支架材料中的桂皮醛，本申请提供的含桂皮醛的组织工程支架可以有效治疗、预防、缓解或和抵抗炎症环境中的骨硬化，因此，在临床上具有很好的应用前景。

## 附图说明

15 为了更清楚地说明本申请实施例中的技术方案，下面将对实施例描述中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本申请的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获得其他的附图。

图 1 是本申请实施例提供的含有桂皮醛的组织工程支架 micro-CT 图；

20 图 2 是本申请实施例提供的含有桂皮醛的组织工程支架的定量分析兴趣区；

图 3 是本申请实施例提供的含有桂皮醛的组织工程支架在炎性环境和非炎性环境中的骨再生效果图。

## 25 具体实施方式

为了使本申请要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白，以

下结合实施例，对本申请进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本申请，并不用于限定本申请。

应理解，在本申请的各种实施例中，上述各过程的序号的大小并不意味着执行顺序的先后，部分或全部步骤可以并行执行或先后执行，各过程的执行顺序应以其功能和内在逻辑确定，而不对本申请实施例的实施过程构成任何限定。

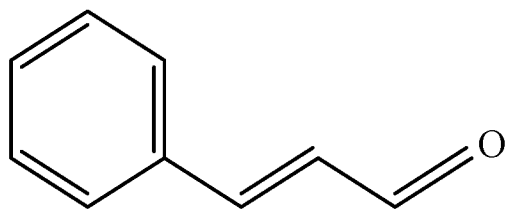
在本申请实施例中使用的术语是仅仅出于描述特定实施例的目的，而非旨在限制本申请。在本申请实施例和所附权利要求书中所使用的单数形式的“一种”、“所述”和“该”也旨在包括多数形式，除非上下文清楚地表示其他含义。

本申请实施例说明书中所提到的相关成分的重量不仅仅可以指代各组分的具体含量，也可以表示各组分间重量的比例关系，因此，只要是按照本申请实施例说明书相关组分的含量按比例放大或缩小均在本申请实施例说明书公开的范围之内。具体地，本申请实施例说明书中所述的质量可以是  $\mu\text{g}$ 、 $\text{mg}$ 、 $\text{g}$ 、 $\text{kg}$  等化工领域公知的质量单位。

本申请实施例第一方面提供桂皮醛的下述任一应用：

- 1) 制备治疗炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；
- 2) 制备预防炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；
- 3) 制备缓解炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；
- 4) 制备抵抗炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用。

桂皮醛的英文名为：Cinnamaldehyde，分子式  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$ ，桂皮醛可以从植物中分离得到，化学结构如下：



药械产品系指由药品与医疗器械（如组织工程材料）共同组成，并作为一

个单一实体生产的医疗产品。本申请实施例中，意外地发现了桂皮醛的新用途，即桂皮醛制成药械产品可以有效治疗、预防、缓解或和抵抗炎症环境中的骨硬化，因此，桂皮醛可以用于制备骨硬化相关的药械产品，在临床上具有很好的应用前景。

5 具体地，有效治疗、预防、缓解或和抵抗的骨硬化可以是炎症环境中的骨硬化。进一步地，骨硬化包括骨性关节炎引起的骨硬化或遗传因素引起的骨硬化，基于引起炎症环境中的骨硬化的因素有多种，如骨性关节炎或者遗传因素，而本申请的桂皮醛制备的相关药械产品可以治疗、预防、缓解或和抵抗多种因素导致的骨硬化。需要说明的是，本申请中所指的骨硬化一般是指哺乳动物和  
10 人中的骨硬化。

在一实施例中，骨硬化包括新生骨的骨硬化或宿主骨的骨硬化。

本申请首次发现桂皮醛制备的药械产品能够促进炎症环境中软骨下骨再生，具有治疗、预防、缓解或抵抗骨性关节炎或遗传因素等因素引起的骨硬化的作用。可用于治疗关节炎引起的骨硬化和软骨下骨再生。

15 本申请实施例采用患有骨性关节炎骨软骨缺损的新西兰大白兔动物模型来证明桂皮醛能够在炎症环境中促进软骨下骨再生，并且可用于治疗、预防、缓解或抵抗炎症环境中的骨硬化。结果显示，桂皮醛在炎性环境和非炎性环境中均能够显著增加缺损部位新生骨的骨量，并且炎性环境中新生骨的骨密度接近于非炎性环境中新生骨的骨密度，有效缓解或抑制新生骨的骨硬化；除此之外，  
20 还可以有效预防、缓解或和抵抗骨性关节炎中宿主骨的骨硬化。

在一实施例中，与骨硬化相关的药械产品包括含有桂皮醛的组织工程支架。

具体地，该药械产品可以是含有桂皮醛的载药组织工程支架。该组织工程支架为三维多孔支架，三维多孔支架包括可降解有机无机支架材料和负载在可降解有机无机支架材料中的桂皮醛。

25 进一步地，可降解有机无机支架材料包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）和  $\beta$ -磷酸三钙（ $\beta$ -Tricalcium phosphate,  $\beta$ -TCP）。

具体地，含有桂皮醛的载药组织工程支架的制备方法包括：以 1,4-二氧六环为溶剂，以 PLGA（75/25）和  $\beta$ -TCP 为材料，通过低温 3D 打印技术制备负载桂皮醛的组织工程支架（PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN 支架）。这样得到的组织工程支架的孔径大小均匀、支架连通性好，孔隙率高。具体地，三维可降解高分子支架材料与桂皮醛的质量比为 1g: 4~6mg，组织工程支架的孔隙率为 67~75%。这样得到的组织工程支架可以更好地释放桂皮醛。

本申请实施例中，将 PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN 支架植入患有骨性关节炎的骨软骨缺损的新西兰大白兔动物模型，植入 16 周后，取出膝关节，使用福尔马林固定，通过 micro-CT 和组织学评价缺损部位新生骨的骨量和骨密度。研究发现，PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN 支架能够有效促进缺损部位软骨下骨的骨再生，并且有效抑制关节炎引起的骨硬化。

本申请实施例第二方面提供一种治疗、预防、缓解或抵抗炎症环境中骨硬化的组织工程支架，组织工程支架为三维多孔支架，三维多孔支架包括可降解有机无机支架材料和负载在可降解有机无机支架材料中的桂皮醛。

本申请实施例提供的组织工程支架，包括可降解有机无机支架材料和负载在可降解有机无机支架材料中的桂皮醛，该含桂皮醛的组织工程支架可以有效治疗、预防、缓解或抵抗炎症环境中的骨硬化，因此，在临床上具有很好的应用前景。

在一实施例中，可降解有机无机支架材料包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物和  $\beta$ -磷酸三钙；三维可降解高分子支架材料与桂皮醛的质量比为 1g: 4~6mg；组织工程支架的孔隙率为 67~75%。具体地，本申请实施例通过低温 3D 打印技术制备负载桂皮醛的组织工程支架。

下面结合具体实施例进行说明。

## 实施例 1

### 实验材料：

本实施例所用桂皮醛购买于成都瑞芬思生物科技有限公司，为淡黄色液体，

分子量为：132.16，产品货号：104-55-2，纯度： $\geq 98\%$ 。本实施例用的桂皮醛用二甲基亚砜（DMSO）稀释，配成 75mg/ml 的桂皮醛溶液作为储存液，于 4℃冰箱保存，待用。聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA（75/25））分子量为 15 万道尔顿，购买于山东省药学科学院； $\beta$ -磷酸三钙（ $\beta$ -TCP），生物医用级，粒  
5 径 $<30\mu\text{m}$ ，纯度 $>98\%$ ，购买于阿拉丁试剂（上海）有限公司。

**含桂皮醛的组织工程支架的制备：**

配制 PLGA/ $\beta$ -TCP/桂皮醛 3D 打印“墨水”：称取 6.0g PLGA 和 1.5g  $\beta$ -TCP 置于 100 mL 烧杯中，加入 40 mL 1,4-二氧六环，室温（25~27℃）搅拌 12 小时，使其溶解。然后，加入 500 $\mu\text{L}$  浓度为 75mg/ml 桂皮醛溶液，充分搅拌混合均匀，  
10 备用。

3D 打印：将 3D 打印机的温度预冷至-30℃后，将上述配制的墨水倒入料仓，使用软管把料仓与打印机连接，按照设定好的参数制备含药组织工程支架；整个打印过程在-30℃条件下进行，以保证浆料中药物分子的活性。打印完毕后，将双相支架置于冷冻干燥机中，在真空条件下冷冻干燥 72 小时，去除材料中的  
15 有机溶剂，得到含桂皮醛的组织工程支架（即 PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN 支架）。另外，可以相同参数和方法制备得到不含桂皮醛支架（PLGA/ $\beta$ -TCP 支架）。

制备得到的含桂皮醛的组织工程支架（PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN 支架）使用 micro-CT 扫描，结果如图 1 所示。扫描设备 skyscan1176，扫描参数：电压：40 kv，电流：497  $\mu\text{A}$ ，分辨率：9  $\mu\text{m}$ ，No filter。扫描后对其正面和侧面孔径、  
20 孔隙率、连通性进行定量分析，结果如下表 1 所示。

表 1. 含桂皮醛的组织工程支架的正面和侧面孔径、孔隙率、连通性

|                        | 正面孔径/ $\mu\text{m}$ | 侧面孔径/ $\mu\text{m}$ | 孔隙率/%            | 连通率/% |
|------------------------|---------------------|---------------------|------------------|-------|
| PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN | 473.17 $\pm$ 13.19  | 265.28 $\pm$ 25.51  | 71.02 $\pm$ 3.80 | 100   |

**实施例 2**

将实施例 1 制备得到的含桂皮醛的组织工程支架植入到患有关节炎的骨软骨缺损部位，评价其在体内抗炎和促进骨软骨再生的能力。

首先，24 只新西兰大白兔右侧膝关节注射 0.2mL 浓度为 12.5mg/mL 的木瓜蛋白酶，构建关节炎动物模型，左侧膝关节注射相同体积的生理盐水，作对照组；然后，在股骨滑车中心建立 3.2×3.0mm 的骨缺损模型，随机分为 3 组（n=8）：（1）无支架组（control），（2）不含药的组织工程支架组（PLGA/β-TCP），（3）载药的组织工程支架组（PLGA/β-TCP/CIN）。16 周后，安乐死新西兰大白兔，取出股骨福尔马林固定 48 小时后，换 75%酒精长期保存，通过 micro-CT 评价缺损部位新生骨的骨量和骨密度。扫描设备：Skyscan1176，扫描参数：电压：70 kv，电流：114μA，分辨率：16.4μm，滤片：Al 1.0mm；扫描完成后重建生成图片；用 Data viewer 软件调整缺损部位分析角度；用 CT-An 软件选择兴趣区进行分析，分析缺损部位新生骨的骨量及新生骨密度；使用 CT-vol 软件对分析图片进行着色并保存；另选，股骨滑车（3.2×3.0 mm）无缺损区域分析宿主骨的骨量及骨密度，如图 2 所示。最终，各组宿主骨和新生骨在非炎性环境（Non-OA）和炎性环境（OA）中骨量的变化数据如表 2 所示，各组宿主骨和新生骨在非炎性环境（Non-OA）和炎性环境（OA）中骨密度的变化数据如表 3 所示。结果显示：载药的组织工程支架组（PLGA/β-TCP/CIN）缺损部位新生骨的骨量均明显高于无支架组（Control）和不含药的组织工程支架组（PLGA/β-TCP）；各组间宿主骨的骨量无显著差异（p > 0.05）。

表2. 各组宿主骨和新生骨在非炎性环境和炎性环境中骨量的变化

|     | 分组             | Non-OA                      | OA                          |
|-----|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 宿主骨 | Control        | 47.44 ± 5.97                | 47.27 ± 6.29                |
|     | PLGA/β-TCP     | 48.19 ± 3.50                | 47.17 ± 5.55                |
|     | PLGA/β-TCP/CIN | 46.58 ± 3.93                | 45.96 ± 4.83                |
| 新生骨 | Control        | 24.63 ± 2.77                | 19.19 ± 3.55                |
|     | PLGA/β-TCP     | 28.34 ± 2.37 <sup>a</sup>   | 21.62 ± 4.13                |
|     | PLGA/β-TCP/CIN | 37.47 ± 3.97 <sup>a,b</sup> | 30.66 ± 5.55 <sup>a,b</sup> |

a: vs Control, p <0.05; b: vs PLGA/β-TCP, p <0.05;

在炎性环境（OA）和非炎性环境（Non-OA）中的骨密度的变化结果如图3所示，表3为统计数据。结果显示：木瓜蛋白酶产生的炎性环境（OA）可显著增加宿主骨和新生骨的骨密度，形成骨硬化；与无支架组（Control）和不含药支架组（PLGA/ $\beta$ -TCP）相比，炎性环境中含药支架组（PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN）的骨密度显著降低，并且其数值接近于非炎性环境中的骨密度，这表明：载药的组织工程支架组中的桂皮醛与聚乳酸-羟基乙酸共聚物和  $\beta$ -磷酸三钙的组织工程支架材料共同作用，可有效治疗、预防、缓解或抵抗炎性环境中的新生骨和宿主骨的骨硬化。

表3. 各组宿主骨和新生骨在非炎性环境和炎性环境中骨密度的变化

|     | 分组                     | Non-OA            | OA                                |
|-----|------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 宿主骨 | Control                | 0.544 $\pm$ 0.082 | 0.753 $\pm$ 0.066 <sup>#</sup>    |
|     | PLGA/ $\beta$ -TCP     | 0.587 $\pm$ 0.042 | 0.790 $\pm$ 0.148 <sup>a, #</sup> |
|     | PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN | 0.513 $\pm$ 0.083 | 0.533 $\pm$ 0.083 <sup>a, b</sup> |
| 新生骨 | Control                | 0.493 $\pm$ 0.081 | 0.673 $\pm$ 0.053 <sup>#</sup>    |
|     | PLGA/ $\beta$ -TCP     | 0.448 $\pm$ 0.066 | 0.526 $\pm$ 0.079 <sup>a, #</sup> |
|     | PLGA/ $\beta$ -TCP/CIN | 0.433 $\pm$ 0.053 | 0.435 $\pm$ 0.063 <sup>a, b</sup> |

a: vs Control,  $p < 0.05$ ; b: vs PLGA/ $\beta$ -TCP,  $p < 0.05$ ; #: OA vs Non-OA,  $p < 0.05$ ;

以上所述仅为本申请的较佳实施例而已，并不用以限制本申请，凡在本申请的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本申请的保护范围之内。

## 权 利 要 求 书

1. 桂皮醛的下述任一应用：

制备治疗炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；

制备预防炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；

5 制备缓解炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用；

制备抵抗炎症环境中骨硬化的药械产品中的应用。

2. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述骨硬化包括软骨下骨硬化。

3. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述骨硬化包括骨性关节炎引起的骨硬化或遗传因素引起的骨硬化。

10 4. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述骨硬化包括新生骨的骨硬化或宿主骨的骨硬化。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的应用，其特征在于，所述药械产品包括含有所述桂皮醛的组织工程支架。

15 6. 如权利要求 5 所述的应用，其特征在于，所述药械产品为含有所述桂皮醛的组织工程支架，所述组织工程支架为三维多孔支架，所述三维多孔支架包括可降解有机无机支架材料和负载在所述可降解有机无机支架材料中的所述桂皮醛。

7. 如权利要求 6 所述的应用，其特征在于，所述可降解有机无机支架材料包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物和  $\beta$ -磷酸三钙。

20 8. 如权利要求 7 所述的应用，其特征在于，所述可降解有机无机支架材料与所述桂皮醛的质量比为 1g：4~6mg；和/或，

所述组织工程支架的孔隙率为 67~75%。

25 9. 一种治疗、预防、缓解或抵抗炎症环境中骨硬化的组织工程支架，其特征在于，所述组织工程支架为三维多孔支架，所述三维多孔支架包括可降解有机无机支架材料和负载在所述可降解有机无机支架材料中的桂皮醛。

10. 如权利要求 9 所述的组织工程支架，其特征在于，所述可降解有机无

机支架材料包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物和  $\beta$ -磷酸三钙；和/或，

所述三维可降解高分子支架材料与所述桂皮醛的质量比为 1g: 4~6mg；和/或，

所述组织工程支架的孔隙率为 67~75%。

5

10

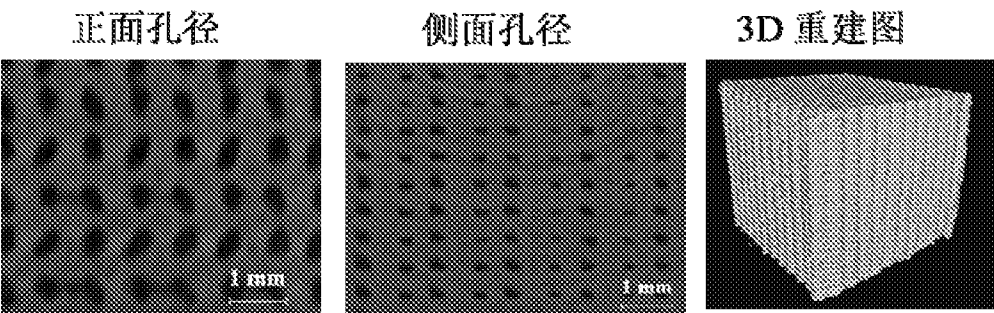


图 1

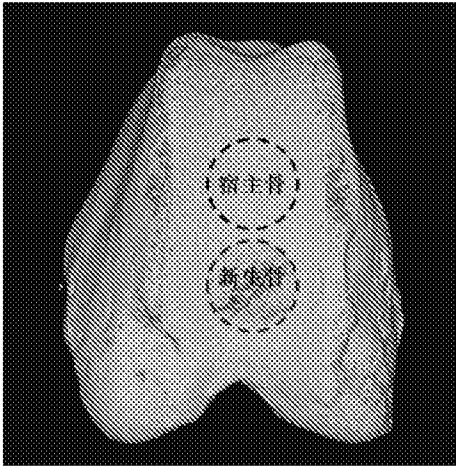


图 2

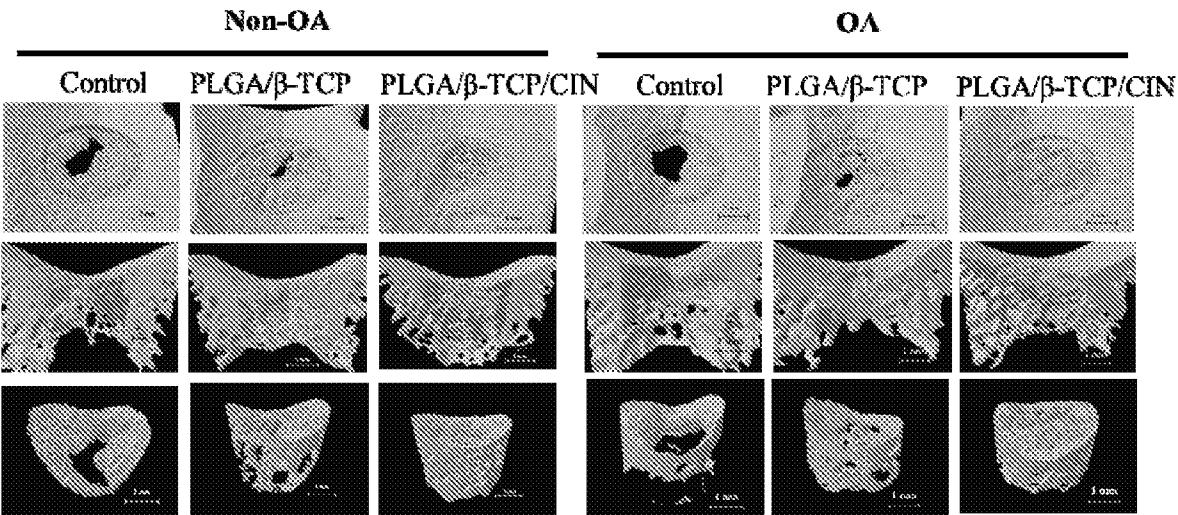


图 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/136766

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61L27/54(2006.01)i;A61L27/50(2006.01)i;A61L27/56(2006.01)i;A61F2/82(2013.01)i;A61L27/12(2006.01)i;A61L27/18(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)

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)

CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPL, CNTXT, ENTXT: 桂皮醛, 治疗, 预防, 缓解, 抵抗, 炎症环境, 炎性, 骨硬化, 组织工程, 支架, 三维, 多孔, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物,  $\beta$ -磷酸三钙, cinnamaldehyde, therapy+, treat+, prevent+, prophylaxis+, alleviat+, resist+, inflammatory environment, inflammatory, osteosclerotic, hyperosteo sclerosis, tissue engineering, scaffold, three-dimensional, porous, poly (lactic-co-glycolic) acid,  $\beta$ -tricalcium phosphate, PLGA,  $\beta$ -TCP

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PX        | CN 115414534 A (SHENZHEN INSTITUTE OF ADVANCED TECHNOLOGY) 02 December 2022 (2022-12-02)<br>claims 1-10                                                                                                                                                                             | 1-10                  |
| Y         | CN 111067881 A (SHENZHEN INSTITUTE OF ADVANCED TECHNOLOGY) 28 April 2020 (2020-04-28)<br>description, paragraphs [0007]-[0016], [0054]-[0085], and [0112]                                                                                                                           | 1-8                   |
| X         | CN 111067881 A (SHENZHEN INSTITUTE OF ADVANCED TECHNOLOGY) 28 April 2020 (2020-04-28)<br>description, paragraphs [0007]-[0016], [0054]-[0085], and [0112]                                                                                                                           | 9-10                  |
| Y         | 秦廷武主编 (QIN, Tingwu, editor-in-chief). "骨关节炎中软骨下骨的生物力学性能 (Non-official translation: Biomechanical Properties of Subchondral Bone in Osteoarthritis)" 临床生物力学基础 (Foundation of Clinical Biomechanics), 31 January 2015 (2015-01-31), page 36, last paragraph, and page 37, paragraph 1 | 1-8                   |



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  
 "D" document cited by the applicant in the international application  
 "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

20 February 2023

Date of mailing of the international search report

08 March 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,  
Beijing 100088

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/136766

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
| Y                                      | 孟祥波 (MENG, Xiangbo). "含中药分子的递送系统治疗骨性关节炎的研究 (Non-official translation: A Delivery System Containing Chinese Medicine Molecules for the Treatment of Osteoarthritis)"<br>万方学位论文 (Wanfang Dissertations), 05 December 2019 (2019-12-05),<br>pages 17-20, 26-27, and 38-40 | 1-8                   |
| X                                      | 孟祥波 (MENG, Xiangbo). "含中药分子的递送系统治疗骨性关节炎的研究 (Non-official translation: A Delivery System Containing Chinese Medicine Molecules for the Treatment of Osteoarthritis)"<br>万方学位论文 (Wanfang Dissertations), 05 December 2019 (2019-12-05),<br>pages 17-20, 26-27, and 38-40 | 9-10                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/136766**

| Patent document<br>cited in search report |           |   | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-----------|---|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| CN                                        | 115414534 | A | 02 December 2022                     | None                    |                                      |
| CN                                        | 111067881 | A | 28 April 2020                        | None                    |                                      |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/136766

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                     |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>A. 主题的分类</b><br>A61L27/54(2006.01)i;A61L27/50(2006.01)i;A61L27/56(2006.01)i;A61F2/82(2013.01)i;A61L27/12(2006.01)i;<br>A61L27/18(2006.01)i<br>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>B. 检索领域</b><br>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)<br>IPC: A61L, A61F<br>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献<br>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))<br>CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, CNTXT, ENTXT: 桂皮醛, 治疗, 预防, 缓解, 抵抗, 炎症环境, 炎性, 骨硬化, 组织工程, 支架, 三维, 多孔, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物, $\beta$ -磷酸三钙, cinnamaldehyde, therapy+, treat+, prevent+, prophylaxis+, alleviat+, resist+, inflammatory environment, inflammatory, osteosclerotic, hyperosteosclerosis, tissue engineering, scaffold, three-dimensional, porous, poly(lactic-co-glycolic) acid, $\beta$ -tricalcium phosphate, PLGA, $\beta$ -TCP |                                                                                                     |                                   |
| <b>C. 相关文件</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                     |                                   |
| 类 型*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                   | 相关的权利要求                           |
| PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CN 115414534 A (深圳先进技术研究院) 2022年12月2日 (2022 - 12 - 02)<br>权利要求1-10                                  | 1-10                              |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CN 111067881 A (深圳先进技术研究院) 2020年4月28日 (2020 - 04 - 28)<br>说明书第[0007]-[0016], [0054]-[0085], [0112]段 | 1-8                               |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CN 111067881 A (深圳先进技术研究院) 2020年4月28日 (2020 - 04 - 28)<br>说明书第[0007]-[0016], [0054]-[0085], [0112]段 | 9-10                              |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 秦廷武主编. "骨关节炎中软骨下骨的生物力学性能"<br>《临床生物力学基础》, 2015年1月31日 (2015 - 01 - 31),<br>第36页最后一段, 37页第一段           | 1-8                               |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 孟祥波. "含中药分子的递送系统治疗骨性关节炎的研究"<br>万方学位论文, 2019年12月5日 (2019 - 12 - 05),<br>第17-20, 26-27, 38-40页        | 1-8                               |
| <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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                     |                                   |
| <p>* 引用文件的具体类型:<br/>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br/>"D" 申请人在国际申请中引证的文件<br/>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br/>"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)<br/>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br/>"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</p> <p>"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<br/>"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<br/>"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<br/>"&amp;" 同族专利的文件</p>                                                                                                                    |                                                                                                     |                                   |
| 国际检索实际完成的日期<br>2023年2月20日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     | 国际检索报告邮寄日期<br>2023年3月8日           |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中国国家知识产权局<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                     | 授权官员<br>王墩<br>电话号码 (+86) 62089179 |

## 国际检索报告

|       |  |
|-------|--|
| 国际申请号 |  |
|-------|--|

PCT/CN2022/136766

### 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    | 孟祥波. “含中药分子的递送系统治疗骨性关节炎的研究”<br>万方学位论文，2019年12月5日（2019 - 12 - 05），<br>第17-20，26-27，38-40页 | 9-10    |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/136766

| 检索报告引用的专利文件 |           |   | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|----------------|
| CN          | 115414534 | A | 2022年12月2日     | 无    |                |
| CN          | 111067881 | A | 2020年4月28日     | 无    |                |