



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105879112 B

(45)授权公告日 2019.02.19

(21)申请号 201610345822.2

(22)申请日 2016.05.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105879112 A

(43)申请公布日 2016.08.24

(66)本国优先权数据

201610250822.4 2016.04.21 CN

(73)专利权人 四川大学

地址 610041 四川省成都市武侯区一环路
南一段24号

(72)发明人 苟马玲 魏于全 陶杰 张久盟

苟智元

(74)专利代理机构 成都虹桥专利事务所(普通

合伙) 51124

代理人 梁鑫

(51)Int.Cl.

A61L 27/22(2006.01)

A61L 27/58(2006.01)

A61L 27/50(2006.01)

(56)对比文件

CN 101312753 A, 2008.11.26, 说明书第7页
第1-2段、第7页倒数第4段.

WO 2015/105459 A2, 2015.07.16, 权利要求
1-10.

Ju-Ying Chang等. "In Vivo Evaluation
of a Biodegradable EDC/NHS-Cross-Linked
Gelatin Peripheral Nerve Guide Conduit
Material".《Macromolecular Bioscience》
.2007, 第7卷(第4期), 第500页摘要、第501页实
验部分以及第503页的图1.

Ju-Ying Chang等. "In Vivo Evaluation
of a Biodegradable EDC/NHS-Cross-Linked
Gelatin Peripheral Nerve Guide Conduit
Material".《Macromolecular Bioscience》
.2007, 第7卷(第4期), 第500页摘要、第501页实
验部分以及第503页的图1.

李辉勇等. "明胶及其在智能型药物载体中
的应用".《明胶科学与技术》.2014, 第34卷(第02
期), 95-104.

审查员 唐敏健

权利要求书1页 说明书4页 附图2页

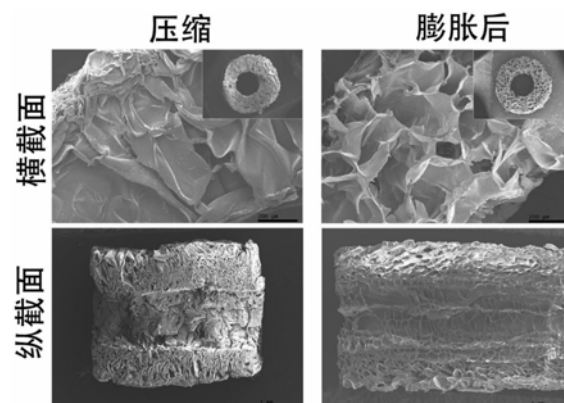
(54)发明名称

一种促神经修复管及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明涉及生物工程领域,具体涉及一种促神经修复管及其制备方法和应用。为了克服目前直接神经缝合术后神经功能恢复不佳的问题,本发明提供了一种具有形状记忆性能的促神经修复管。该神经修复管是将明胶溶液注入神经修复管模具中制备成型而成。而其神经管模具可为通过3D打印制得的神经修复管模具。这种促神经修复管具有形状记忆的功能,在植入体内后,可在水的作用下,恢复原来的形状,自动沿神经轴向延伸,从而更好的包裹覆盖在受损神经的周围,为神经的生长提供了一个稳定的微环境。还可大大减小手术分离神经的创面,有利于伤口恢复,促进神经的功能恢复,具有很好的临床应用前

景。



1. 促神经修复管,其特征在于是由明胶和/或明胶衍生物溶液制成的中空管,是将明胶和/或明胶衍生物溶液与EDC·HCl混合后通过模具灌注,在零摄氏度以下充分反应,然后进行冷冻干燥处理得到的;所述促神经修复管干燥处理后,还进行通过轴向压缩和径向扩张使其轴向长度变短、且内径扩张的处理;所述轴向压缩处理,压缩到原长度的20~60%;所述径向扩张内径的处理,扩张内径至原内径的101~150%。

2. 根据权利要求1的促神经修复管,其特征不在于:明胶和/或明胶衍生物溶液的质量体积浓度为2~20%。

3. 根据权利要求1或2所述的促神经修复管,其特征不在于:所述促神经修复管扩张内径至原内径的120~140%。

4. 制备促神经修复管的方法,其特征不在于包括以下步骤:

- a、分别准备明胶和/或明胶衍生物溶液和促神经修复管模具;
 - b、将明胶和/或明胶衍生物溶液与EDC·HCl混合注入模具中,放置在零摄氏度以下充分反应,待形成凝胶,得到促神经修复管;
 - c、将促神经修复管进行干燥处理;
 - d、通过轴向压缩和径向扩张使上述促神经修复管的轴向长度变短、且内径扩张;
- 所述的明胶和/或明胶衍生物的溶液为水溶液。

5. 根据权利要求4所述的方法,其特征不在于:上述方法步骤c的干燥为使用冻干法去除促神经修复管中的残留水分。

6. 根据权利要求4所述的方法,其特征不在于:所述促神经修复管轴向压缩到原长度的20~60%。

7. 根据权利要求6所述的方法,其特征不在于:所述促神经修复管径向扩张内径至原内径的101~150%。

8. 根据权利要求4所述的方法,其特征不在于:施加压缩促神经修复管长度的轴向力是利用压缩神经管长度的模具进行。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征不在于:所述压缩神经修复管长度的模具为圆环状或平板状。

10. 根据权利要求4所述的方法,其特征不在于:所述施加扩张促神经修复管内径的径向力是利用扩大神经修复管内径的模具来进行。

11. 根据权利要求10所述的方法,其特征不在于:进一步的,所述的扩张促神经修复管内径的模具的形状为圆锥体。

一种促神经修复管及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及生物工程和生物医学领域,具体涉及一种促神经修复管及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 目前各种外伤如压迫、牵伸、撕裂、切断等原因造成神经系统的部分或全部损伤,从而神经导致功能丧失和其他神经性疾病。对于出现损伤的神经,神经的神经元轴突在适当的情况下可以再生。借助神经外科特别是微神经外科的发展,神经损伤的修复和再生已成为可能。目前研究和临床上应用的神经修复技术主要有:直接缝合、神经移植(自体移植或异体移植)以及通过促神经修复管修复。直接吻合只限于较短的神经断伤(小于5mm),否则会存在吻合张力,不利于神经再生;神经移植由于受到供体的限制,难以普遍使用;而促神经修复管主要用于长截断的神经修复,其神经的功能性恢复在临床上不是十分满意。在无张力的情况下,直接的神经缝合是目前最好的临床手段。然而直接进行神经缝合,其术后神经支配的器官功能的恢复状况也不是很好。一个好的微环境可以促进神经的物理形貌和功能的恢复。目前,本领域急需开发能够使直接神经缝合术后神经恢复的技术。

发明内容

[0003] 为了解决本领域存在的上述问题,本发明提供了一种具有形状记忆性能的促神经修复管。

[0004] 该神经修复管是将明胶溶液注入促神经修复管模具中制备成型而成。

[0005] 其中,上述促神经修复管中所述的明胶为明胶和/或明胶衍生物。

[0006] 其中,上述促神经修复管中所述的明胶衍生物为括甲基丙烯化的明胶或接有RGD的明胶。RGD即RGD肽,由精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸组成。

[0007] 其中,上述促神经修复管中所述的明胶溶液的浓度为2~20%。所述浓度为质量体积比,单位为mg/uL或g/mL,如浓度2~20%即0.02~0.2g/mL或0.02~0.2mg/uL。

[0008] 其中,上述促神经修复管中所述的5、根据权利要求1所述的神经修复管,其特征在于:明胶溶液的浓度为3%~10%。

[0009] 其中,上述神经修复管中所述是将明胶溶液通过模具灌注成型的。

[0010] 其中,上述促神经修复管中所述促神经修复管成型后还经过了干燥处理。

[0011] 其中,上述促神经修复管中所述的所述干燥处理为冻干。

[0012] 其中,上述促神经修复管成型后还经过了轴向的压缩处理。

[0013] 其中,上述促神经修复管压缩到原长度的20~60%

[0014] 其中,上述促神经修复管压缩到原长度的30~50%。

[0015] 其中,上述促神经修复管成型后还经过了径向的扩张内径的处理。

[0016] 其中,上述促神经修复管扩张内径至原内径的101%~150%。

[0017] 其中,上述促神经修复管扩张内径至原内径的120%~140%。

[0018] 其中,上述促神经修复管的模具为通过3D打印制得的个性化间接促神经修复管模具或金属间接促神经修复管模具。

[0019] 进一步的,上述的促神经修复管成型后还经过了冻干处理。

[0020] 本发明还提供了制备上述的促神经修复管的方法。该方法包括以下步骤:

[0021] a、准备明胶溶液;

[0022] b、将明胶溶液注入促神经修复管模具中,待形成凝胶,得到促神经修复管。

[0023] 进一步的,该方法还包括步骤c、将促神经修复管进行冻干处理。

[0024] 其中,上述方法中明胶在注入模具前应EDC.HCl (1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐)混合后添加到模具中。将模具放置到零摄氏度以下环境中反应至凝胶成型。EDC.HCl和明胶的用量配比0.1%~99%。

[0025] 其中,步骤b形成凝胶后,还应将得到的促神经修复管从模具中取出,放到水中清洗,除去其中的EDC.HCl

[0026] 进一步的,上述方法步骤c的冻干处理为处理至去除促神经修复管中的水分。

[0027] 由于本发明制备得到的促神经修复管具有记忆功能,本发明还提供了该神经管的使用方法。该方法包括以下步骤:通过机械外力的作用下使上述促神经修复管变形为所需形状。

[0028] 进一步的,所述的机械外力包括扩张促神经修复管内径的径向力和压缩促神经修复管长度的轴向力。

[0029] 其中,施加压缩促神经修复管长度的轴向力是利用压缩神经修复管长度的模具进行。

[0030] 进一步的,所述压缩神经管长度的模具为圆环状。使用圆环进行促神经修复管的压缩变形,主要是为了让促神经修复管能够在管的轴向变形,在神经套入过程中就更加便捷。而且在轴向变形的同时,有利于使用径向扩张的模具扩大内径。

[0031] 其中,施加扩张促神经修复管内径的径向力是利用扩大神经修复管内径的模具来进行。

[0032] 进一步的,所述的扩张促神经修复管内径的模具的形状为圆锥体或圆柱体。其底面直径和高度根据要扩张的促神经修复管的需要的尺寸确定。一般常用的尺寸为:圆锥体的底面直径为1~5mm,高4~10mm。

[0033] 其中,上述的扩张促神经修复管内径的模具和压缩长度的模具可用3D打印方式制得。比如可以使用聚己内酯等本领域常见的3D打印原料进行打印。

[0034] 更进一步的,上述方法中所述的变形为压缩促神经修复管的长度,且扩张促神经修复管的内径。

[0035] 所述促神经修复管压缩到原长度的20~60%。优选的,压缩到30~50%。

[0036] 所述扩张内径至原内径的101~150%。优选的,扩张内径至原内径的120%~140%。在本发明提供的一个实施例中,将其扩张至原内径的133%。

[0037] 本发明的有益效果在于:本发明通过间接3D技术,制备了一种形状记忆的水凝胶促神经修复管。这种促神经修复管具有形状记忆的功能,在植入体内后,可在水的作用下,恢复原来的形状,自动沿神经轴向延伸,从而更好的包裹覆盖在受损神经的周围,为神经的生长提供了一个稳定的微环境。还可大大减小手术创面,有利于伤口恢复,并不会因为促神

经修复管的植入而过多的剥离神经,从而造成二次伤害,降低了手术难度,并能促进神经的功能恢复。由于明胶促神经修复管多孔的形貌使神经生长所需要的物质进入,为神经的再生提供了稳定的内部环境。而本发明通过3D打印制备的明胶促神经修复管具有良好的生物相容性和一定的机械强度,随着时间推移,明胶促神经修复管会逐步分解,避免了神经管对神经的后继压迫和引发炎症,也避免二次手术,具有很好的临床应用前景。

附图说明:

[0038] 图1为促神经修复管变形过程示意图。如图所示,先使用模具把促神经修复管进行压缩,再用扩大神经管的模具把神经管的内径扩大。即得到纵向压缩,内径扩大的促神经修复管。

[0039] 图2为压缩变形和膨胀后的促神经修复管横截面和纵截面的SEM图。从图中可知,我们制备的神经管为压缩中空的管状结构,当膨胀后会恢复到多孔状的结构,孔径为150 μ m左右。

[0040] 图3为神经修复管的体内降解实物图,在7天的时候,促神经修复管在体内基本没有降解;在30天时,包裹在神经外围的神经管已经降解了大部分;在60天时,已经完全降解。

[0041] 图4为促神经修复管在大鼠体内的功能性评估。a为30,60,90天的套上神经修复管的大鼠后脚掌的示意图。从图中可以看出,大鼠在自然状态下后脚掌的脚趾的分开程度越来越接近正常脚掌。b图为不同组别和时间的神经传导速率图。c图为不同时间和组别的静态坐骨神经指数图。随着时间的延长,神经传导速率和静态坐骨神经指数越来越接近假手术组的数值。说明促神经修复管对坐骨神经的功能性恢复起到了促进作用。

具体实施方式:

[0042] 实施例一、本发明促神经修复管的制备和使用

[0043] 由于大鼠的坐骨神经直径一般为1.5mm,我们通过3D打印机用聚己内酯打印了内径为1.5mm,直径为4mm,长度15mm的神经管模具。先将50mg的明胶溶解到1mL的去离子水中(60 $^{\circ}$ C),然后快速和10mg的EDC.HCL混合添加到模具中。在-20 $^{\circ}$ C的冰箱中反应12小时,取出成型的促神经修复管。将促神经修复管放在去离子水中除去多余的EDC.HCL。将促神经修复管放在-20 $^{\circ}$ C,使其中的水结晶,然后把神经管放在冻干机经3天冻干以除去其中的水。将冻干的促神经修复管通过模具先进行压缩后扩孔,使直径为原来的37%内径增大至原内径的133%。我们通过扫描电镜观察压缩和膨胀后促神经管不同截面的微观结构图(参见图2),可以观察到我们制备了一个形状记忆的神经管。不管是在总界面或者是横截面,神经管的孔状结构是被压缩。当用生理盐水使神经管膨胀后,可以得到孔径为150 μ m左右的多孔的神经管。

[0044] 在大鼠右侧坐骨神经处切开1毫米与股骨平行的伤口,将股二头肌分开,露出坐骨神经。在距离分叉神经5mm处剪短神经。然后将促神经修复管套上神经的一侧,随后将神经缝合。然后把促神经修复管移动到神经缝合处,添加生理盐水让神经修复管恢复初始的形状。在30天,60天,90天,我们取了促神经修复管的体内实物图(参见图3),从图中我们可以看到,在60天左右已经降解了大部分,在90天的时候已经基本降解完全。

[0045] 实施例二、本发明促神经修复管的体内效果试验

[0046] 动物实验:我们选取了成年大鼠(体重200-250克),来评估在形状记忆促神经修复管修复神经的性能。我们将大鼠分成4组接受功能评估,A组为假手术组、B组为阴性对照组、C组为促神经修复管。对大鼠进行腹腔注射水合氯醛(0.5毫升/100克)进行麻醉。将大鼠右后身毛去除,在坐骨神经处切开1毫米与股骨平行的伤口,将股二头肌分开,露出坐骨神经。在距离分叉神经5mm处,假手术组不剪断神经,B组剪断神经后缝合,C组剪断神经包形状记忆促神经修复管,然后通过组织学,静态坐骨神经指数,电生理等方式检测具有形状记忆的促神经修复管对坐骨神经的功能性恢复的作用,结果参见图4。通过实验结果分析,随着时间的延长,使用神经管组的大鼠的坐骨神经指数和神经传导速率都越来越接近假手术组,说明这种促神经修复管在动物实验中具有较好的结果。

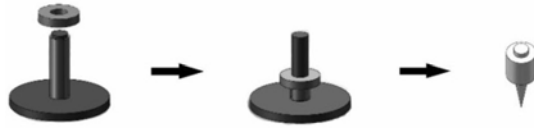


图1

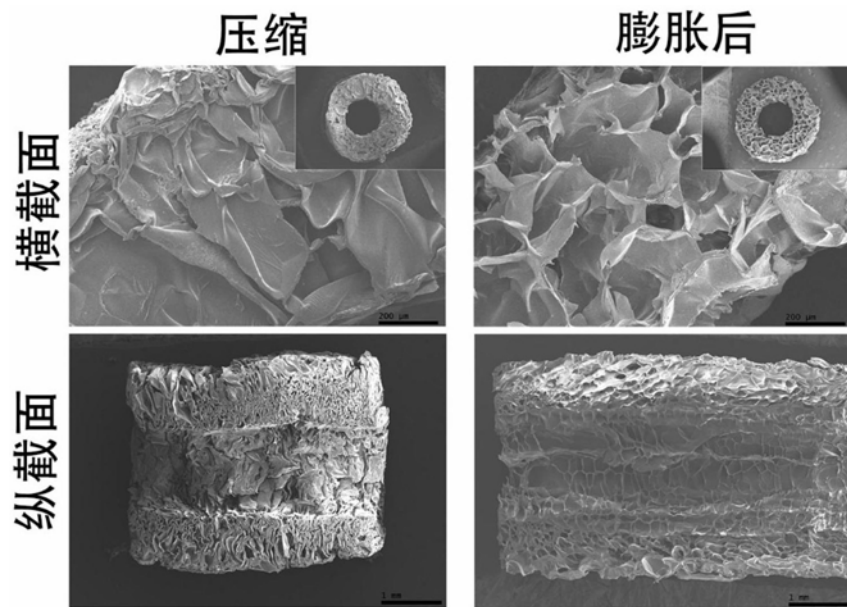


图2

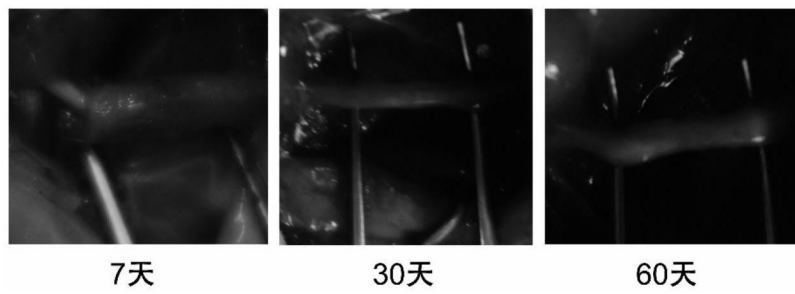


图3

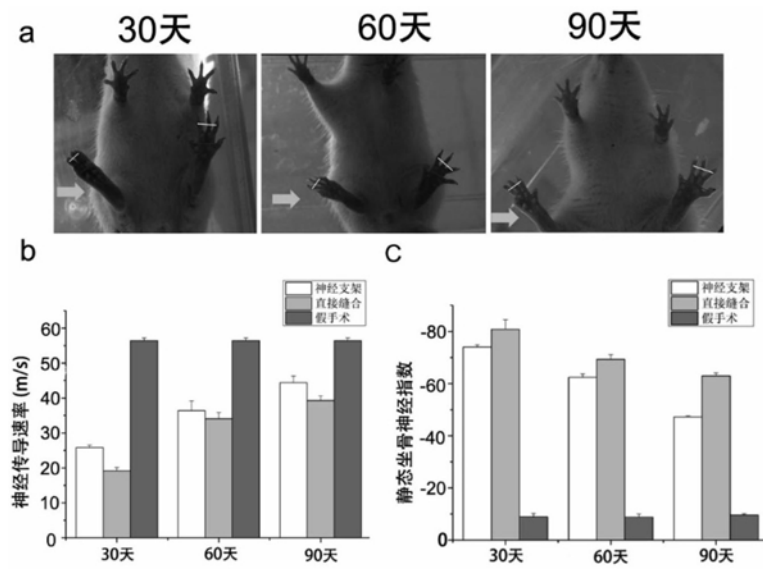


图4