

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61F 2/00

A61F 13/00 A61L 15/16



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01809239. X

[43] 公开日 2003 年 12 月 31 日

[11] 公开号 CN 1464782A

[22] 申请日 2001. 3. 12 [21] 申请号 01809239. X

[30] 优先权

[32] 2000. 3. 10 [33] US [31] 60/196,869

[32] 2000. 9. 11 [33] US [31] 60/231,800

[86] 国际申请 PCT/US01/07989 2001. 3. 12

[87] 国际公布 WO01/67987 英 2001. 9. 20

[85] 进入国家阶段日期 2002. 11. 8

[71] 申请人 马克罗珀尔公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 C·J·卡尔霍恩

R·E·霍尔梅斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张广育 郭广迅

权利要求书 5 页 说明书 11 页 附图 12 页

[54] 发明名称 用于瘢痕组织减弱的可吸收微膜

[57] 摘要

公开了可吸收的聚交酯聚合物瘢痕组织减少性屏障膜和它们的应用方法。 瘢痕组织减少性屏障膜完全由聚交酯可吸收聚合物构成, 它们被设计为随时间相对缓慢地吸收进入体内, 目的是减少潜在的副作用。 瘢痕组织减少性屏障膜具有微米数量级的厚度, 例如厚度在 10 与 300 微米之间。 利用溶接凸缘使膜预成形, 贮存在无菌包装内。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、可吸收的瘢痕组织减少性微膜，用于在体内手术操作之后在术后部位上减弱愈合中的术后部位与相邻的周围组织之间的术后瘢痕组织形成，该植入物具有预植入物的构型，这被定义为在术后部位与相邻周围组织之间形成植入物之前立即形成的构型，该植入物包含

可吸收聚合物基础材料的基本为平面的膜，具有基本平滑的第一侧边和基本平滑的第二侧边，该可吸收聚合物基础材料的基本为平面的膜在基本平滑的第一侧边与基本平滑的第二侧边之间包含单一的可吸收聚合物基础材料层，该单一的可吸收聚合物基础材料层具有基本均匀的组成；

其中该单一的可吸收聚合物基础材料层在基本平滑的第一侧边与基本平滑的第二侧边之间测量的厚度在约 10 微米与约 300 微米之间；

其中该单一的可吸收聚合物基础材料层是非多孔性的；

其中该单一的可吸收聚合物基础材料层基本上由这样一种材料组成，该材料选自由聚交酯聚合物和两种或多种聚交酯的共聚物组成的组；

其中该单一的可吸收聚合物基础材料层适合于在愈合中的术后部位与相邻的周围组织之间保持表面平滑的屏障达相对长的时间阶段，足以减弱或消除瘢痕组织在术后部位与相邻周围组织之间的形成，并且适合于在大约 18 至 24 个月内从最初植入哺乳动物体内的位置吸收进入哺乳动物体内。

2、如权利要求 1 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收聚合物基础材料是 70:30 聚(L-交酯-共-D,L-交酯) (PLA)。

3、如权利要求 1 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收聚合物基础材料是聚-L-交酯(PLLA)。

4、如权利要求 1 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中厚度约 100 微米。

5、如权利要求 1 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中厚度约 200 微米。

6、如权利要求 1 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该单一

的可吸收聚合物基础材料层不是流体可渗透的。

7、如权利要求1所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜浸渍有至少一种影响细胞移行的趋化性物质、影响细胞移行的抑制性物质、影响细胞增殖的致有丝分裂生长因子、影响细胞分化的生长因子和促进新血管生成（新血管的生成）的因子。

8、如权利要求1所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被密封在无菌包装内。

9、如权利要求8所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜包含大量沿该可吸收的瘢痕组织减少性微膜边缘排列的孔。

10、如权利要求9所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该边缘延及该可吸收的瘢痕组织减少性微膜周围。

11、如权利要求10所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜不包含任何基本远离该可吸收的瘢痕组织减少性微膜边缘的孔。

12、如权利要求11所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中在该可吸收的瘢痕组织减少性微膜外周形成狭缝，以便该边缘沿着该狭缝延伸。

13、如权利要求10所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中：  
该可吸收的瘢痕组织减少性微膜进一步包含大量远离边缘排列的孔；

每个外周附近的孔具有第一直径；

每个中心附近的孔具有第二直径；

第一直径大于第二直径。

14、如权利要求13所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中在该可吸收的瘢痕组织减少性微膜外周形成狭缝，以便该边缘沿着该狭缝延伸。

15、如权利要求8所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜包含排列在非多孔性材料中的狭缝。

16、如权利要求 8 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成大小和形状适合于在解剖上紧密安装在现有神经根的硬膜上，由此减弱瘢痕组织在硬膜与周围肌肉组织之间的形成，并且被密封在无菌包装内。

17、如权利要求 8 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成折叠在解剖结构周围。

18、如权利要求 8 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜包含排列在非多孔性材料中的凹痕。

19、如权利要求 8 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜包含大量排列在非多孔性材料中的凹痕。

20、如权利要求 1 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成非矩形和非圆形的形状，并且被密封在无菌包装内。

21、如权利要求 2 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成大小和形状适合于在解剖上紧密安装在现有神经根的硬膜上，由此减弱瘢痕组织在硬膜与周围肌肉组织之间的形成，并且被密封在无菌包装内。

22、如权利要求 2 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成折叠在解剖结构周围，并且被密封在无菌包装内。

23、如权利要求 2 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中厚度约 100 微米。

24、如权利要求 2 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中厚度约 200 微米。

25、如权利要求 2 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该单一的可吸收聚合物基础材料层不是流体可渗透的。

26、如权利要求 1 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜浸渍有至少一种影响细胞移行的趋化性物质、影响细胞移行的抑制性物质、影响细胞增殖的致有丝分裂生长因子、影响细

胞分化的生长因子和促进新血管生成（新血管的生成）的因子。

27、如权利要求 2 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被密封在无菌包装内。

28、可吸收的瘢痕组织减少性微膜，用于在体内手术操作之后在术后部位上减弱愈合中的术后部位与相邻的周围组织之间的术后瘢痕组织形成，该植入物具有预植入物的构型，这被定义为在术后部位与相邻周围组织之间形成植入物之前立即形成的构型，该植入物包含

可吸收聚合物基础材料的基本为平面的膜，具有基本平滑的第一侧边和基本平滑的第二侧边，该可吸收聚合物基础材料的基本为平面的膜在基本平滑的第一侧边与基本平滑的第二侧边之间包含一层可吸收聚合物基础材料，该层可吸收聚合物基础材料具有基本均匀的组成；

其中该层可吸收聚合物基础材料在基本平滑的第一侧边与基本平滑的第二侧边之间测量的厚度在约 10 微米与约 300 微米之间；

其中该层可吸收聚合物基础材料是非多孔性的；

其中该层可吸收聚合物基础材料基本上由这样一种材料组成，该材料选自由聚交酯聚合物和两种或多种聚交酯的共聚物组成的组；

其中该可吸收聚合物基础材料的基本为平面的膜被密封在无菌包装内，并且预先形成在无菌包装周围。

29、如权利要求 28 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成具有非矩形和非圆形的形状，被切制成符合解剖结构地安装在现有神经根上且保护之，并且被密封在无菌包装内。

30、如权利要求 28 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成具有非矩形和非圆形的形状，被切制成折叠在现有神经根上和周围且保护之，并且被密封在无菌包装内。

31、如权利要求 28 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成具有非矩形和非圆形的形状，并且被密封在无菌包装内。

32、如权利要求 28 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜，其中该可

吸收的瘢痕组织减少性微膜被切制成具有非矩形和非圆形的形状,是按照解剖结构被切制的。

33、如权利要求 28 所述的可吸收的瘢痕组织减少性微膜,其中该微膜包含可吸收聚合物基础材料的基本为平面的膜,具有基本平滑的第一侧边和基本平滑的第二侧边,该可吸收聚合物基础材料的基本为平面的膜在基本平滑的第一侧边与基本平滑的第二侧边之间包含单一的可吸收聚合物基础材料层,该单一的可吸收聚合物基础材料层具有基本均匀的组成。

## 用于瘢痕组织减弱的可吸收微膜

### 相关申请

本申请按照 35 U.S.C. 119(e) 要求保护 2000 年 9 月 11 日提交的临时申请 No. 60/231,800 和 2000 年 3 月 10 日提交的临时申请 No. 60/196,869 的优先权。

### 发明领域

本发明总体上涉及药具，更确切地涉及用于减弱术后部位与相邻周围组织之间的术后粘连形成的药具和方法。

### 发明背景

与手术恢复或炎性疾病有关的主要临床问题是粘连，这发生在手术或疾病后愈合过程的最初阶段。粘连是涉及异常组织连接形成的状况。所形成的这些连接可以削弱机体功能，产生不育，阻塞肠与胃肠道的其他部分（肠梗阻）和产生广泛的不适，例如骨盆痛。该状况可以危及生命。最普遍的粘连形式发生在手术之后，是手术干预的结果，不过粘连也可以是其他过程或事件的结果，例如骨盆炎性疾病、机械损伤、放射治疗和外来材料的存在。

为了防止手术后粘连，已经进行了各种努力。例如，采用腹腔灌洗、肝素化溶液、促凝剂、改进手术技术（例如利用显微镜或腹腔镜手术技术）、排除手术手套上的滑石、采用更小的缝合线和采用物理屏障（膜、凝胶或溶液）都已经尝试过，目的是最小化浆膜表面的对合。不幸的是，这些方法仅见到非常有限的成功。各种形式的屏障材料例如膜和粘性腹膜内溶液，被设计用来限制组织对合，也仅取得有限的成功。最好的屏障材料包括纤维素屏障、聚四氟乙烯材料和葡聚糖溶液。

Tokahura 等的美国专利 No. 5,795,584 公开了抗粘连的或减少瘢痕组

织的薄膜或膜，Cohn 等的美国专利 6,136,333 公开了相似的结构。在 Tokahura 的专利中，使可生物吸收的聚合物与适合的碳酸酯共聚，然后形成非多孔的单层粘连屏障，例如薄膜。在 Cohn 的专利中，利用尿烷化学，无需交联即可形成抗粘连的聚合水凝胶。这些专利都涉及相对复杂的化学式和/或反应，以得到用作手术粘连屏障的特定结构。

### 发明概述

已经发现了可吸收的聚交酯聚合物瘢痕组织减少屏障膜和它们的应用方法。按照本发明的一个方面，瘢痕组织减少屏障膜完全由聚交酯可吸收聚合物构成，它们被相对缓慢地吸收进入体内，目的是减少潜在的副作用。所形成的瘢痕组织减少屏障膜具有微米数量级的厚度，例如厚度在 10 与 300 微米之间。利用溶接凸缘使膜预先成形，贮存在无菌包装内。

### 附图说明

图 1 阐述椎板切开操作，其中椎骨的一部分后弓（椎板）被手术切除；

图 2 是图 1 的放大视图；

图 3 阐述按照本发明第一种预形成的实施方式用于现有脊髓神经根的瘢痕减少性可吸收屏障微膜；

图 4 阐述按照本发明第二种预形成的实施方式用于两条现有脊髓神经根的瘢痕减少性可吸收屏障微膜；

图 5 阐述按照本发明第三种预形成的实施方式用于四条现有脊髓神经根的瘢痕减少性可吸收屏障微膜；

图 6a 是按照本发明第四种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 6b 是图 6a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 7a 是按照本发明第五种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 7b 是图 7a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 8a 是按照本发明第六种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障



膜的顶平面视图；

图 8b 是图 8a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 9a 是按照本发明第七种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 9b 是图 9a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 10a 是按照本发明第八种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 10b 是图 10a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 11a 是按照本发明第九种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 11b 是图 11a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 12a 是按照本发明第十种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 12b 是图 12a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 13a 是按照本发明第十一种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 13b 是图 13a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 14a 是按照本发明第十二种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 14b 是图 14a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 15a 是按照本发明第十三种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 15b 是图 15a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 16a 是按照本发明第十四种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 16b 是图 16a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 17a 是按照本发明第十五种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障膜的顶平面视图；

图 17b 是图 17a 所示瘢痕减少性可吸收屏障膜的横断面视图；

图 18 阐述植入大鼠脊柱的本发明瘢痕减少性可吸收屏障微膜，两个脊突位于植入物的相对两端；

图 19 是显示比较本发明瘢痕减少屏障膜对若干其他材料和对照所得研究结果的柱状图，指示手术操作后约三周在硬膜内和周围所发现的胶原百分率。

### 优选实施方案

本发明提供膜形式的可吸收植入物，它能够用于各种手术背景，以阻碍或预防组织粘连，减少瘢痕形成。本发明的聚交酯聚合物和共聚物需要相对简单的化学反应和配方。据信本发明的聚交酯聚合物和共聚物的瘢痕减少性可吸收屏障膜能够诱发相对微小的局部组织炎症，但是该炎症据信被最小化的原因是如本文所述的目前设计的组成、构造和应用，由此非常有效地减少瘢痕组织。

本发明的瘢痕减少性可吸收屏障膜可以比其他膜更有效，因为它是非常平滑的和非多孔的。而且，屏障膜在体内优选地是可生物吸收的。缺乏多孔性起到形成屏障的作用，不允许组织发生相互作用。屏障膜的非多孔性和平滑性可以减少组织湍动，增强组织导向，最小化瘢痕形成。而且，屏障膜材料的平滑、不间断的表面可以有利于硬膜和该区域周围的局部组织的运动，因此减少摩擦和磨损，这些可以诱发瘢痕组织形成。

本文所用的术语“非多孔的”指这样一种材料，它一般是水密性的，并且按照优选的实施方式不是流体可渗透的。不过，在改进的发明实施方式中，微孔（也就是流体可渗透的但不是细胞可渗透的）可以存在于本发明的瘢痕减少性可吸收屏障膜中，其程度例如是它们基本不破坏可吸收屏障膜表面的平滑性而导致组织的瘢痕形成。基本改进的有限应用的实施方式中，可以制造和使用这样的孔，它们是细胞可渗透的，但不是血管可渗透的。正如目前优选的，利用模压操作制造可吸收屏障膜，得到基本非多孔的薄膜。本发明的屏障膜材料可以具有半刚性构造，当加热至大约 55 摄氏度时是完全可成形的。正如目前具体化的，即使不加热，很多更薄的膜的厚度足以成形。

材料可以用于大量手术应用，包括：骨折眶底的手术修复、鼻隔与耳鼓屏障膜穿孔的手术修复、作为保护性覆材有利于骨生成、尿道解剖的手术修复与尿道狭窄的修复、颅融合与前臂骨折的完全矫正手术中骨性结合的预防、软组织纤维变性或骨样生长的减轻、作为临时性覆盖物用于分阶段修复操作期间的产前破裂脐突出、引导组织在牙与龈缘之间再生、鼓膜修复、硬膜覆盖与神经修复、心血管修复、疝气修复、腱的吻合、临时性关节垫片、伤口敷料、瘢痕覆盖物和作为腹裂的覆盖物。本发明的屏障膜材料特别适合于预防手术后组织异常地纤维性连接在一起，后者可以引起异常的瘢痕形成，干扰正常的生理功能。在有些情况下，这类瘢痕形成可以强迫和/或干扰继续的、矫正的或其他手术操作。

例如，有证据表明硬膜外粘连是可能引起回手术失败的因素。硬膜外纤维变性可以发生在脊柱损伤之后或者作为术后并发症。硬膜上和神经根周围的密集瘢痕形成以前被描述为“椎板切开术膜”，赋予随后的脊柱手术以更大的技术难度。在椎板切除术操作中，例如，可取地在椎板切开术后将本发明的瘢痕减少性可吸收的屏障膜插入在硬膜套与脊柱旁肌肉系统之间，容易适应封闭已暴露的椎板髓成分。强加于脊柱旁肌肉系统与硬膜外空间之间的屏障膜材料据信减少来自所覆盖的肌肉与相邻暴露的癌性骨的细胞往来与血管侵袭进入硬膜外空间。而且，试验已经显示，本发明屏障膜材料似乎不干扰正常的在后的伤口愈合，与此同时抑制所不需要的粘连和瘢痕形成。

在本发明的优选实施方式中，屏障膜材料包含聚交酯聚合物或共聚物，更优选地包含 70:30 聚 L-交酯-共-D 和聚 L-交酯(PLA)。正如目前具体化的，材料包含聚(L-交酯-共-D,L-交酯) 70:30 Resomer LR708，由德国的 Boehringer Ingelheim KG 制造和供应。由 PLA 制成的预形成膜可以在手术之时成形，利用加热铁、热空气、加热海绵或热水浴的方法使该材料达到玻璃化转变温度。本发明的瘢痕组织减少性屏障膜优选具有小于约 300 微米的均匀厚度，优选小于 200 微米，更优选在 10 微米与 100 微米之间。正如本文所定义的，本发明的“微膜”包含厚度在 10 微米与 300 微米之间，优选在 10 与 100 微米之间。

这些微膜的非常薄的构造据信基本加快植入物的吸收速率，尤其与相同材料的更厚的膜植入物的吸收速率相比。不过，据信微膜吸收进入体内太快会在局部 pH 水平下产生不可取的小滴，从而例如引起/加剧局部炎症、不适和/或外来抗体反应。进而，屏障膜降解太早所得不平坦的（例如有裂缝的、破碎的、变粗糙的或片状）表面例如可以在发生适当的伤口愈合之前不可取地导致组织之间的湍动，导致潜在的组织炎症和瘢痕形成。据信厚度约 200 微米或以下的本发明微膜应当在基本降解之前保持其结构完整超过三周，更优选至少 7 周，以便能够实现和优化抗瘢痕形成功能。在与相同材料的更厚的膜相比不加速降解的程度上，微膜应当在基本降解之前保持其结构完整超过 6 个月，更优选至少一年，目的是实现和优化抗瘢痕形成功能。根据本发明这方面的聚交酯的可吸收聚合物屏障膜从而被设计为以相对缓慢的速率被吸收进入体内。

在术后部位减少酸度水平和/或组织湍动以及任何伴随的炎症（例如肿胀）的目的据信在脊柱手术背景中是特别重要的，这些手术经常恰恰是为了缓解炎症诱发的不适。据信神经组织例如可以特别敏感于轻微上升的酸度水平和炎症。在典型的脊柱手术操作期间，例如椎板切开术，从患者椎骨除去一部分椎板结构，目的例如是提供脊柱和/或椎间盘的入口。

屏障膜材料可以是矩形膜，例如边长若干厘米，或者可以在包装和灭菌之前由厂商切成特定形状、构型和大小。在改进的实施方式中，聚交酯的各种已知制剂和共聚物可以影响瘢痕减少性可吸收屏障膜和/或桥连膜的物理性质。本发明薄屏障膜的柔韧性足以适应解剖结构，不过对更厚的构型来说，在热水浴中加热可能是必要的。在改进的实施方式中，某些聚交酯在 0.25mm 以上的厚度下多少变得更加刚性和脆性，可以用一种共聚物和另一种聚交酯软化，例如可以形成瘢痕减少性可吸收屏障微膜。而且，按照本发明的另一方面，瘢痕组织减少性屏障微膜和/或桥连膜可以包含用于细胞控制的物质，例如至少一种影响细胞移行的趋化性物质、影响细胞移行的抑制性物质、影响细胞增殖的致有丝分裂生长因子、影响细胞分化的生长因子和促进新血管生成（新血管的生成）的因子。

更确切地参照附图，图 1 阐述椎板切开术操作，其中两个椎骨 20 和

22 是分开的，用螺钉 24 和螺杆 26 固定，一部分椎板已被除去，在椎骨 22 中留下窗口 28（以虚线矩形表示）。图 2 是椎骨 22 中的窗口 28 的放大视图。脊索 30 和现有神经根 32 暴露出来。按照本发明，将瘢痕减少性可吸收屏障微膜敷于脊索 30 和现有神经根 32 的硬膜，由此减弱或消除在现有神经根 32 附近发生术后瘢痕形成。在改进的实施方式中，更厚的桥连膜敷于椎骨 20 和 22 之一或之二，由此跨越和覆盖窗口 28。按照各种实施方式，这种桥连膜可以是非多孔的、流体可渗透的、细胞可渗透的或血管可渗透的，厚度优选在约 0.5mm 与 2.0mm 之间，用于防止相邻肌肉组织脱垂进入小孔（也就是含有脊索 30 和现有神经根 32 的脊腔）。按照各种实施方式，桥连膜可以单独或者与瘢痕减少性可吸收屏障微膜结合使用，或者可以使用瘢痕减少性可吸收屏障膜而不用桥连膜。

可以采用各种手段连接屏障膜与结构，例如肌肉组织、其他软组织或骨。例如，可以使用缝合线或钩环连接膜与脊柱旁肌肉。作为另一种实例，特别可以使用可吸收的骨螺钉或大头针将桥连膜固定于椎骨。将膜材料卷入或折入解剖缝，足以固定其位置。可以进一步采用粘合剂，例如纤维蛋白密封剂或可吸收的氰基丙烯酸酯粘合剂来固定膜，单独或者结合上述连接手段。

按照本发明的一个方面，瘢痕减少性可吸收屏障微膜可以被加热粘合、超声溶接或类似地直接密封于脊索 30 和现有神经根 32 的硬膜，例如利用两极性电容装置。这样一种装置可以用于在各种位置加热屏障膜，例如在边缘和中间的点，至少达到其玻璃化转变温度以上，优选达到其软化点温度以上。优选材料（70:30 聚 L-交酯-共-D 和聚 L-交酯(PLA)）的玻璃化转变温度约为 55 摄氏度，而其软化点温度在 110 摄氏度以上。材料是与相邻组织一起被加热的，以便这两种组分在其界面粘合在一起。在另一种实施方式中，瘢痕减少性可吸收屏障膜例如可以被加热粘合或直接密封于椎骨 20 和 22 之一或之二，或者肌肉或其他软组织。在另外一种实施方式中，瘢痕减少性可吸收屏障微膜例如可以在敷用时被加热粘合或直接密封于本身，其中将微膜包住结构，然后加热粘合之。而且，加热密封屏障膜材料于本身或机体组织的技术可以与另一种连接方法结合起来，以加强

固定。例如，可以采用电溶装置，利用两个或多个加热密封点临时固定屏障膜材料（也就是加热溶接），然后可以加入缝合线或大头针，以固定屏障膜。

参见图 3，利用第一溶接凸缘 36 和第二溶接凸缘 38 形成预形成的瘢痕减少性可吸收屏障微膜。主干部分 40 安装在脊索 30 上，分支部分 42 安装在现有神经根 32 上。第一溶接凸缘 36 是由第一狭缝 44 和第二狭缝 46 形成的，第二溶接凸缘 38 是由第一狭缝 48 和第二狭缝 50 形成的。在敷用时，将预形成的瘢痕减少性可吸收屏障微膜 34 置于脊索 30 和现有神经根 32 上，随后，弯曲第一溶接凸缘 36 和第二溶接凸缘 38，至少部分围绕现有神经根。分支部分 42 的圆形末端 52 安装在现有神经根 32 上距离脊索 30 最远的部分。正如目前具体化的，第一溶接凸缘 36 和第二溶接凸缘 38 包住、优选卷在现有神经根 32 的下方（也就是后方）。在优选的实施方式中，然后加热溶接第一溶接凸缘 36 和第二溶接凸缘 38。优选地切制凸缘，使其完全包住现有神经根 32，并彼此覆盖。第一溶接凸缘 36 可以缝合于第二溶接凸缘 38，单独或者另外加热溶接，由此使第一溶接凸缘 36 固定于第二溶接凸缘 38。在另一种实施方式中，既不使用加热溶接也不使用缝合，而仅卷起来，部分或完全包住现有神经根 32（取决于神经根 32 的大小）。当使用缝合线时，预形成的瘢痕减少性可吸收屏障微膜 34 可以预先形成，用可选的缝合孔 60 包装。然后优选将边缘 64 和 66 与脊索 30 溶接。两个边缘 68 和 70 形成第三溶接凸缘 72。第四溶接凸缘 74 是由狭缝 76 和 78 形成的，第五溶接凸缘 80 是由狭缝 82 和 84 形成的。这些溶接凸缘的固定方式可以类似于有关溶接凸缘 36 和 38 所讨论的那些。加热溶接可以进一步固定其他边缘和预形成的瘢痕减少性可吸收屏障微膜 34 的表面，例如图 18 中 90 所示。而且，可以在本发明膜上刻凹痕，例如在改进形状实施方式的末端 64 和 66 上，例如用于容纳脊柱加工。这类示范性凹痕如图 18 和 22 所示。

图 4 阐述根据本发明另一种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障微膜，用于敷于脊索的两个现有神经根 32 和 98。图 5 阐述根据本发明另一种预形成实施方式的瘢痕减少性可吸收屏障微膜，类似于图 4，但是

适合敷于脊索的四个现有神经根。例如，分支部分 100 在缝合和手术中类似于图 3 实施方式中的分支部分 42，另一分支部分 102 容纳现有神经根 98。相似的元素如图 5 100a、102a、100b 和 102b 所示。图 6-17 实施方式阐述用于容纳不同解剖结构的其他构型。例如，图 7、10、12、14 和 15 的构型被设计形成锥体结构，构成带有延伸至膜中心的突出的基本部分。所阐述的图 6-17 实施方式在其周边形成缝合穿孔，很多显示有细胞和血管可渗透的孔。

按照本发明，预形成的瘢痕减少性可吸收屏障微膜是预先形成的，密封在经过灭菌的包装内，随后为外科医师所用。由于本发明的瘢痕减少性可吸收屏障微膜的目的是减少尖锐边缘和表面，膜的预先形成据信有助于——尽管以相对微小的程度——使边缘圆润，减少摩擦、组织湍动和炎症。也就是说，瘢痕减少性可吸收屏障微膜的表面和任何尖锐边缘据信能够响应于膜暴露于空气水分而随时间降解，由此形成更圆的边缘。这据信是极其微小的效果。而且，对切好的、包装前的和/或包装后的膜的灭菌加工（E-束或加热）可以进一步使任何尖锐边缘圆润，这与最初在即将植入时将预切制的膜加热至玻璃化温度的效果是一样的。而且，本发明非常薄的瘢痕减少性可吸收屏障微膜可以特别敏感于这些现象，也许在更显著的程度上敏感于断裂或处理时的破损，从而赋予瘢痕减少性可吸收屏障微膜的预先形成保持其完整性的益处。

已经在大鼠研究中测试了瘢痕减少性可吸收屏障膜的实施方式，同若干瘢痕组织减少性屏障凝胶比较，结果是有利的。具体而言，将本发明的屏障膜材料和瘢痕组织减少性凝胶插入 52 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠的脊柱，每只重 400 余克。进行后部中线切开，暴露从 L4 至 L7 的骨后单元，利用手术放大镜在 L5 和 L6 水平进行双侧椎板切除术。椎板切除术后，利用显微镜在中间收回硬膜（向左再向右），暴露 L5/L6 处的椎间盘，利用 26 计量针头进行双侧控制椎间盘损伤。止血和冲洗后，向两个椎板切除术部位施用抗炎剂。

将大鼠分五组处理：1)正常对照，没有手术；2)未处理，仅接受椎板切除术；3)向椎板切除术部位施用 0.1cc 高分子 hyaleronan (HA 凝胶)；

4)向椎板切除术部位施用 0.1cc Adcon-L 瘢痕组织减少性凝胶；和 5)已向椎板切除术部位插入本发明的屏障膜。按常规方式封闭伤口，存活期为三周。

每只大鼠处死后，从前面解剖双侧 L5 段神经根。切除神经根，包括小孔在内（1cm 长）。另外，从前面暴露硬膜。除去来自 L4 近尾侧至 L7 近头侧的硬膜（1.5cm 长），包括所有连接的瘢痕。对样本进行生物化学分析，提取脂肪，然后真空干燥，测定总胶原的量和来自羧基脯氨酸含量的胶原百分率。总胶原的量以毫克表示，胶原百分率以无脂肪干重的百分率表示。

利用 Fisher 氏多对比成对 t 检验，将每个处理组与正常对照和经过手术但没有处理的对照比较。另外，利用方差的单向分析比较处理组。在未处理而仅接受椎板切开术的样本中，硬膜中的总胶原增加两倍以上（p 值为 0.0009）。在未处理组中，硬膜和神经根中的胶原百分率显著增加（p 值分别为 0.001 和 0.005）。用 HA 凝胶(p=0.010)、Adcon-L (p=0.004)或本发明屏障膜(p=0.002)处理显著减少硬膜中的总胶原量。同样，胶原百分率也是如此，数值为：HA 凝胶(p=0.015)、Adcon-L (p=0.041)和本发明屏障膜(p=0.011)。有趋势显示与 HA 凝胶和 Adcon-L 相比，本发明屏障膜减少大约 50%以上的总胶原和胶原百分率。在神经根中，用 HA 凝胶、Adcon-L 或本发明屏障膜处理后，总胶原量和胶原百分率都没有显著改变。

总胶原量和胶原百分率的这些生物化学测量能够获得关于椎板切开术后瘢痕形成的定量数据。该模型中的全部发现和生物化学分析证明，未处理的椎板切开术瘢痕变得与硬脑膜背部粘连，这是明显不可取的结果。单用 HA 凝胶或 Adcon-L 证明在硬膜水平下是有益的。不过，HA 凝胶的半衰期小于 24 小时，Adcon-L 在大约四周内被吸收，这提示可以进行进一步的长期研究。另外，Adcon-L 具有延迟在后伤口愈合的潜力，可能引起伤口感染和/或伤口裂开（副作用少，产品手册证实小于 1%）。另一方面，本发明的屏障膜似乎可以围住所覆盖的肌肉，潜在地保护细胞往来和血管向内生长，似乎不干扰正常的在后伤口愈合。利用本发明屏障膜本身所得结果的可能改善可以利用该屏障膜结合抗炎凝胶剂获得，后者例如用



于屏障膜的下放。另外，瘢痕组织减少性屏障膜可以与固定装置结合使用，用于使骨缺损稳定，例如图 1 椎骨 20 和 22 所示。

图 19 阐述柱状图，显示上述各组大鼠试验所得胶原百分率。本发明屏障膜的结果标以大孔，最后以 MAC + HA 表示的结果是本发明膜材料结合 HA 凝胶。结果表明，比 HA 凝胶或 Adcon-L 有显著改善，与 $\beta$ 组织生长因子和已知为 Decorin 的材料相比也有显著改善。

上述即为本发明优选实施方式的完整说明，不过可以使用各种替代、改进和等价方式。而且，显而易见的是可以在所附权利要求书的范围内实施某些其他改进方式。

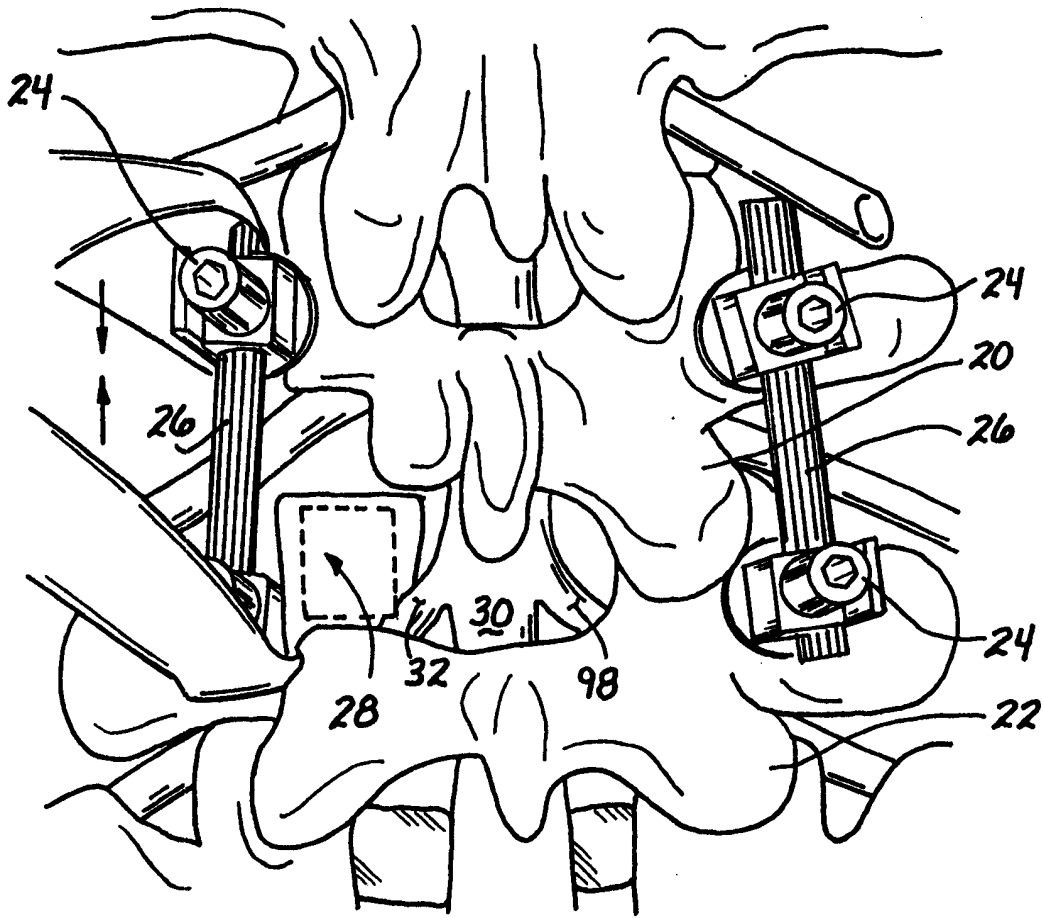


图 1

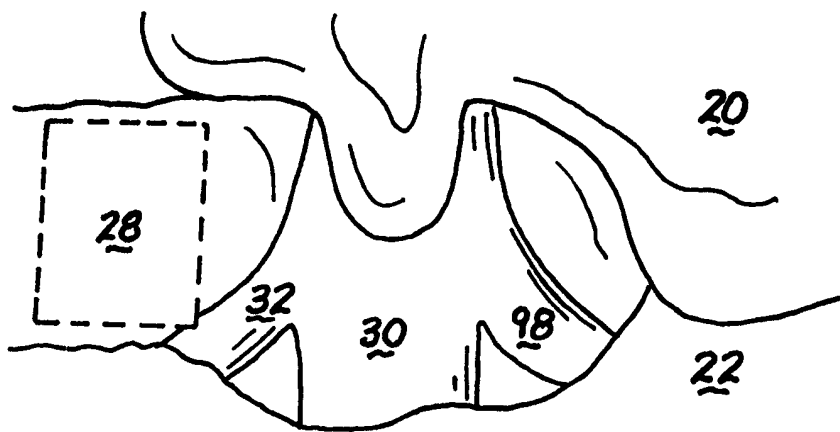


图 2

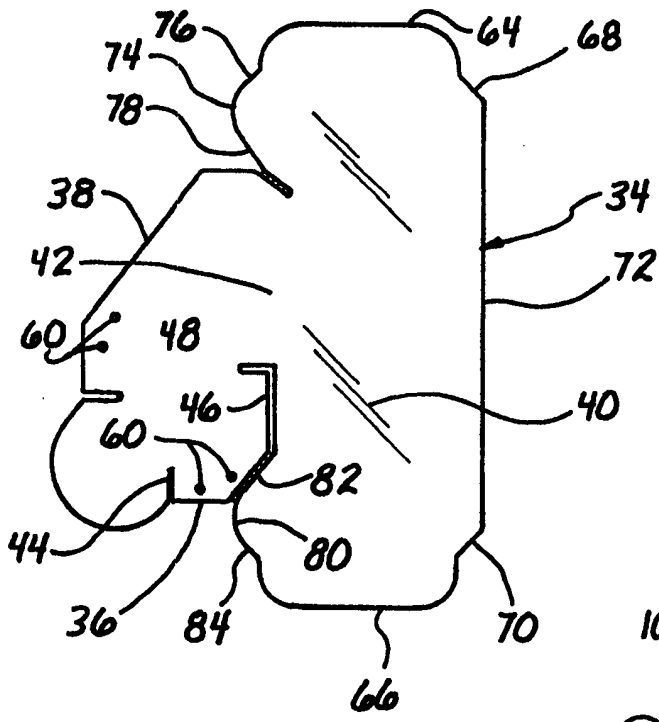


图 3

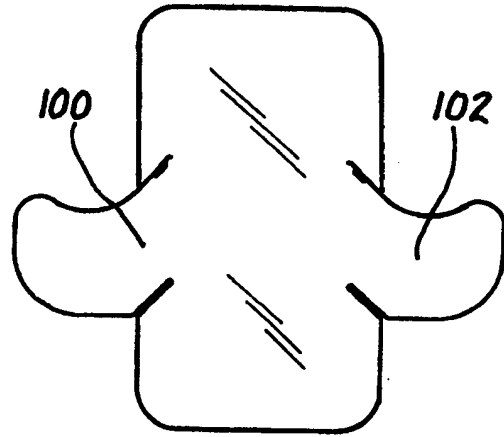


图 4

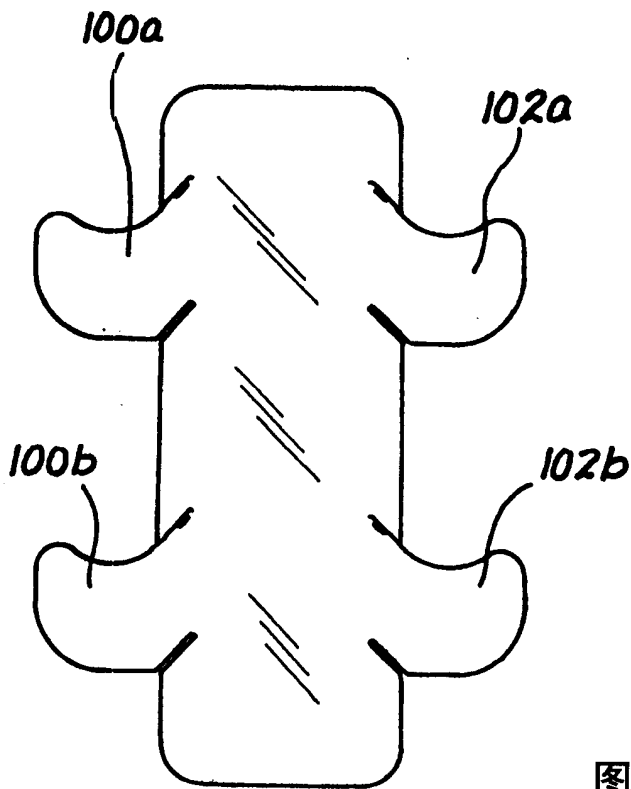


图 5



图 7b

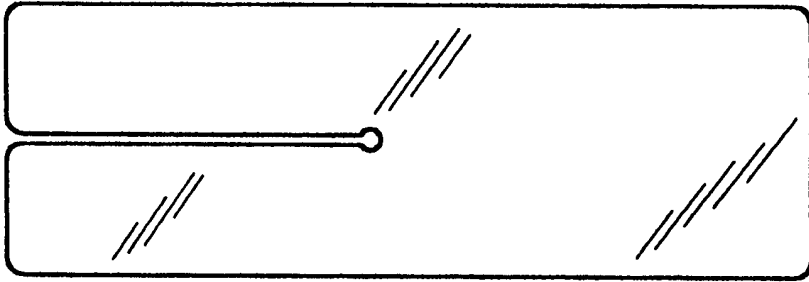


图 7a

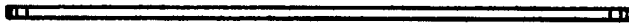


图 6b

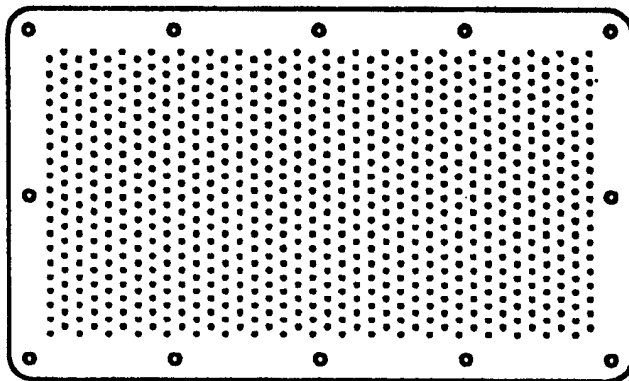
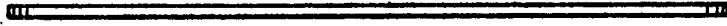
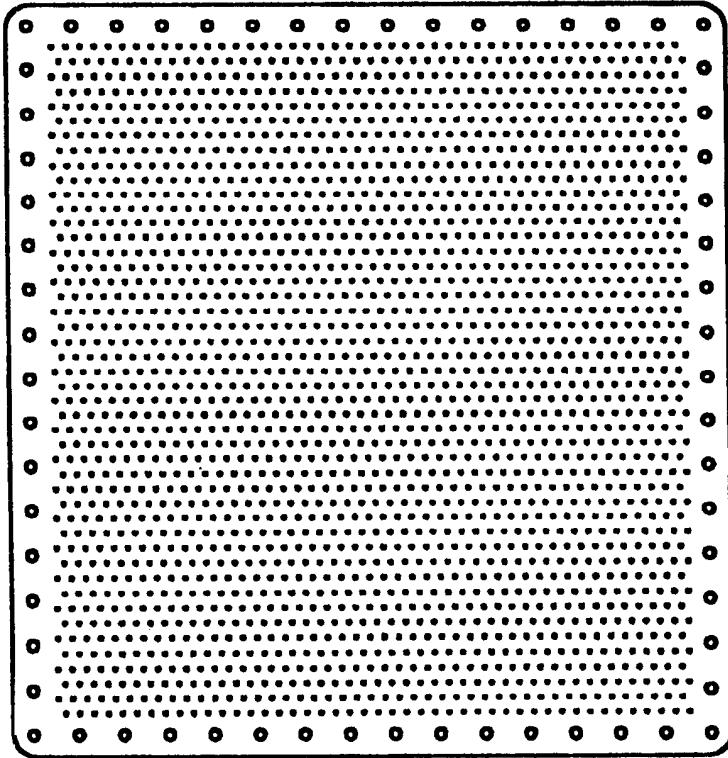


图 6a



8b

图



8a

图



图 9b

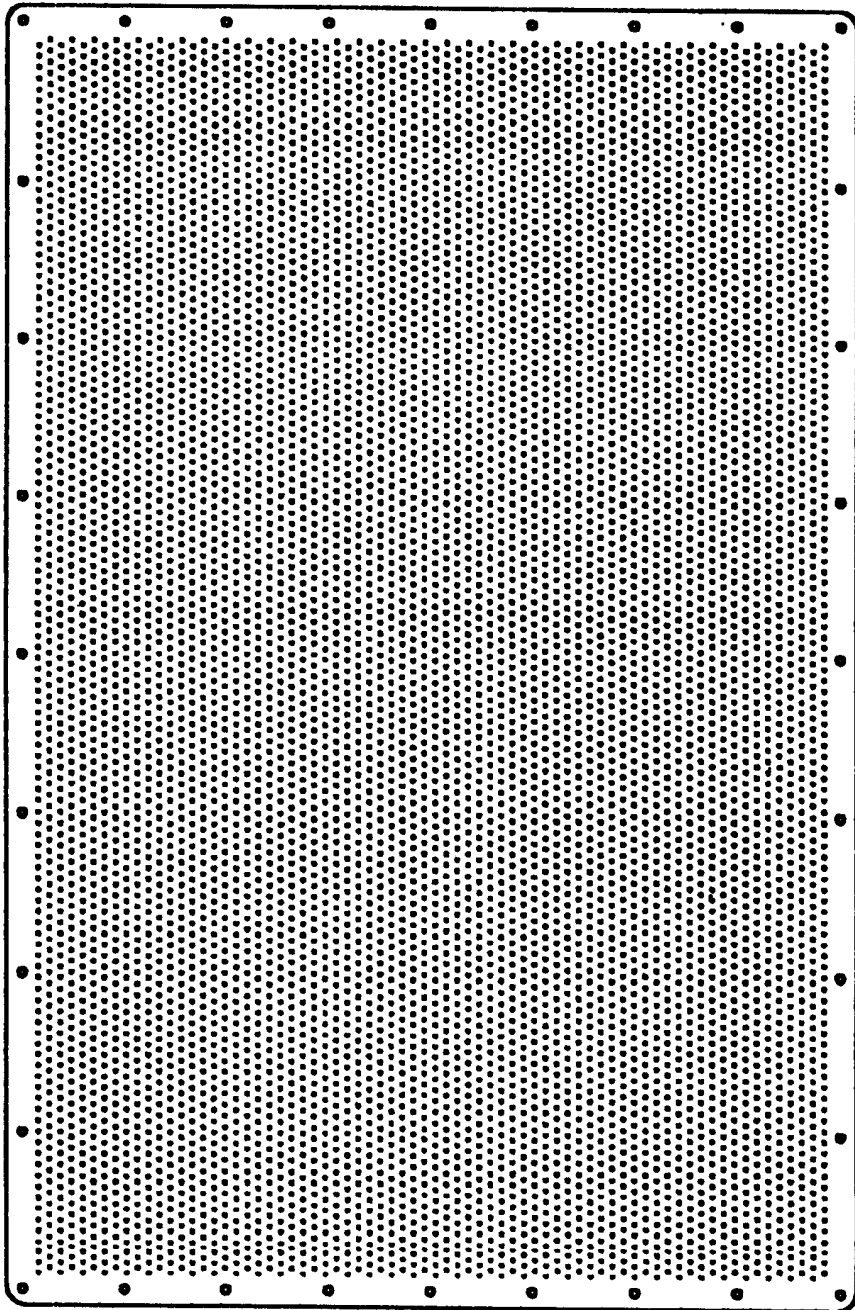


图 9a

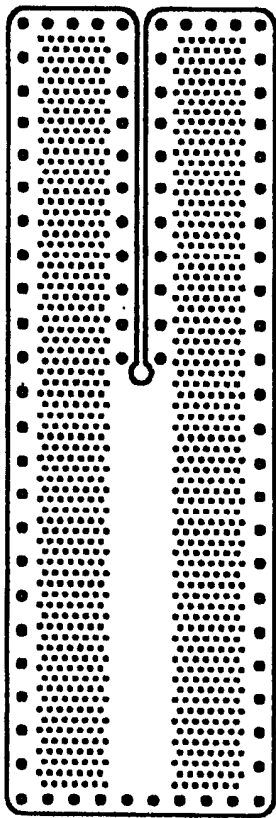


图 10a



图 10b

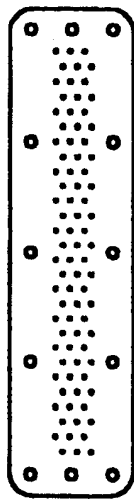


图 11a



图 11b

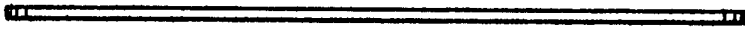


图 12b

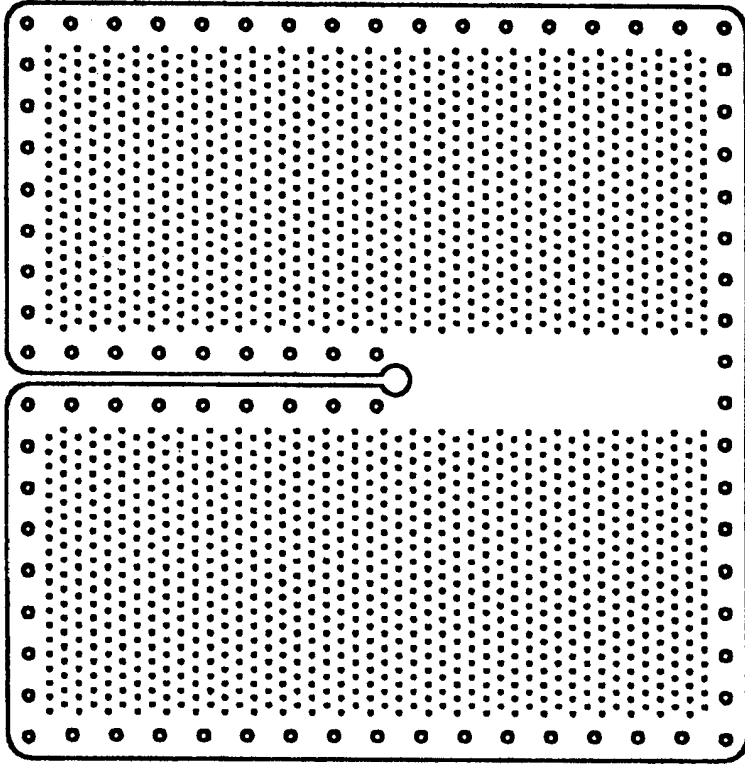


图 12a



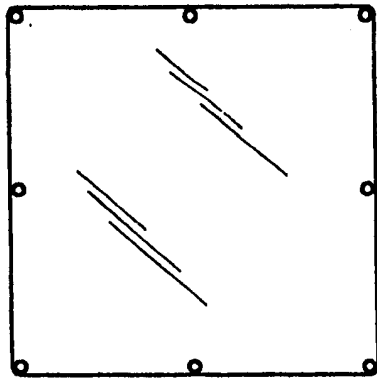


图 13a



图 13b

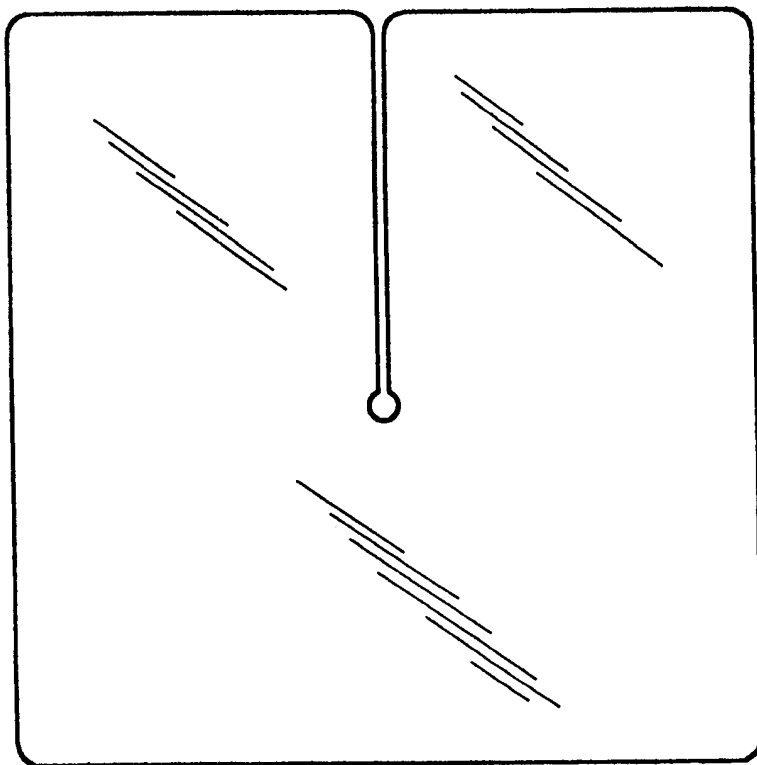


图 14a



图 14b

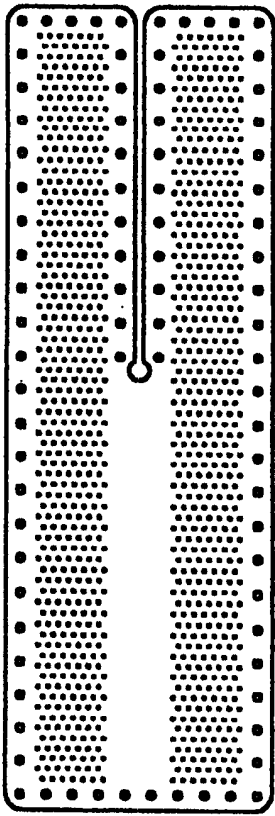


图 15a



图 15b

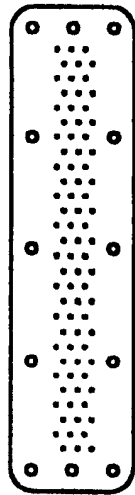


图 16a



图 16b

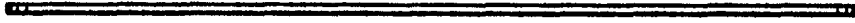


图 17b

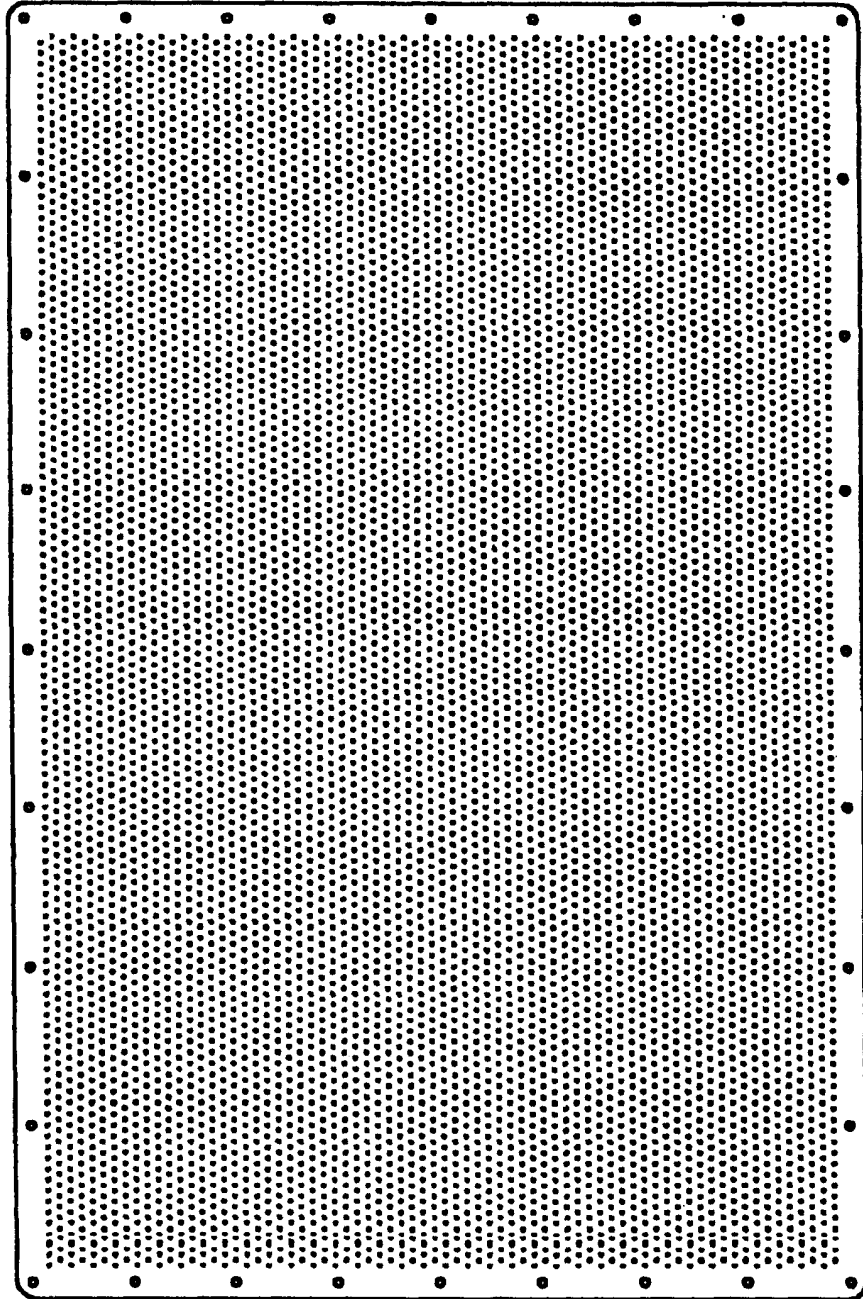


图 17a

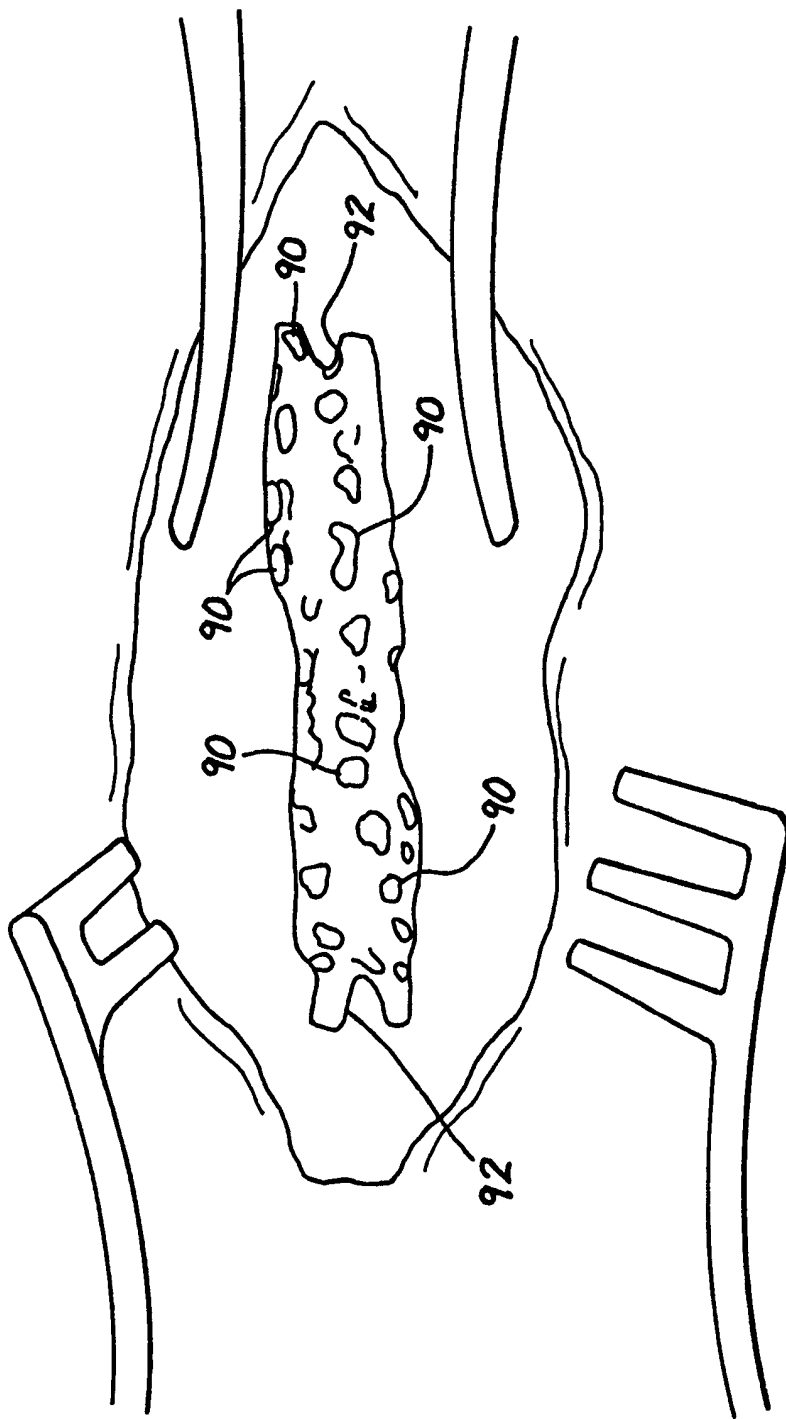


图 18

硬脑脊膜中胶原的百分比-DURA

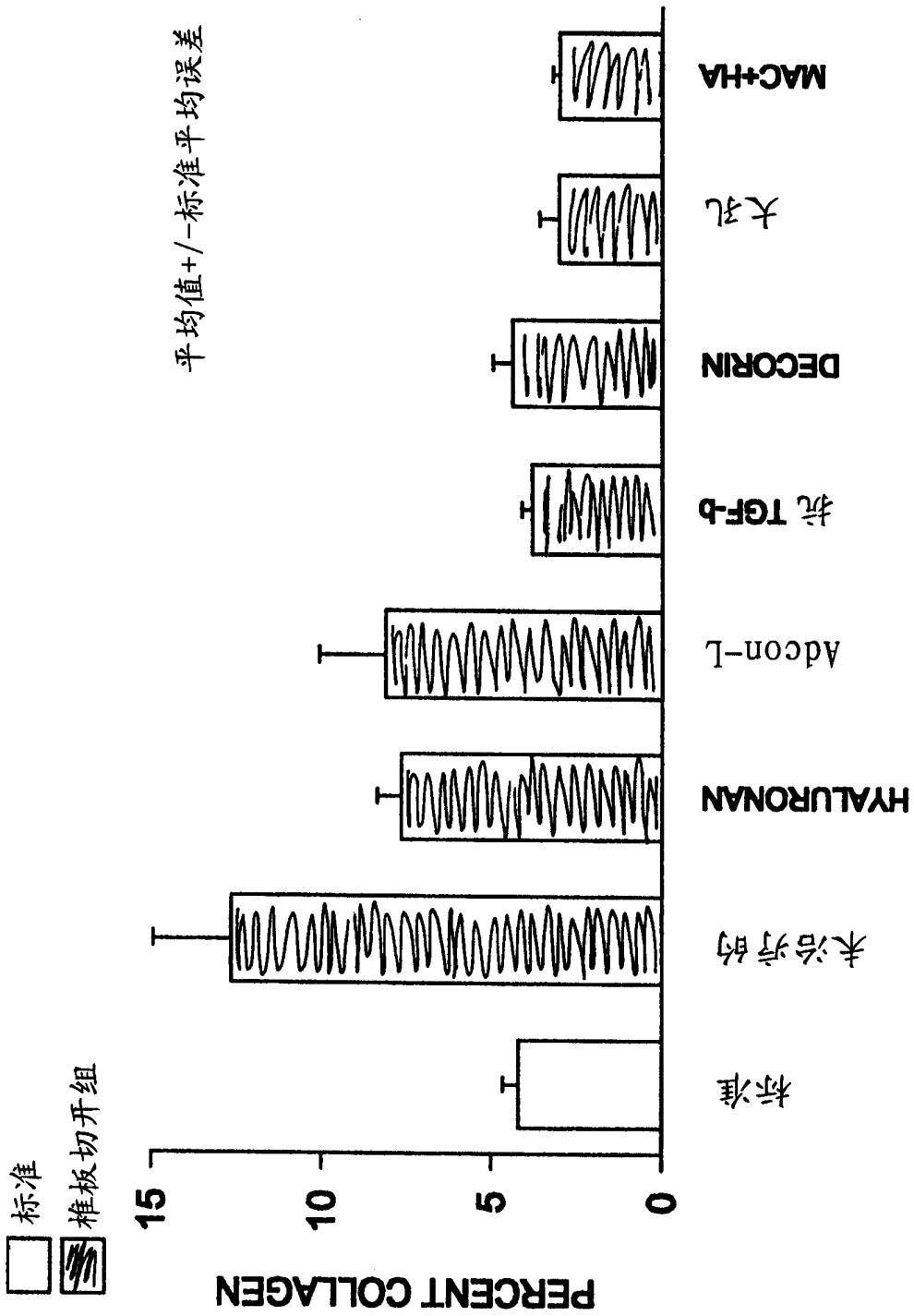


图 19