



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104093367 B

(45)授权公告日 2017. 10. 24

(21)申请号 201280069171.9

(22)申请日 2012.12.03

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104093367 A

(43)申请公布日 2014.10.08

(30)优先权数据

61/567,450 2011.12.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.08.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/056924 2012.12.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/084137 EN 2013.06.13

(73)专利权人 生命北极神经科学公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

(72)发明人 阿维德·弗罗斯泰尔

佩尔·马特松 米卡埃尔·斯文松

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 余刚 张英

(51)Int.Cl.

A61B 17/11(2006.01)

A61B 17/00(2006.01)

A61L 27/58(2006.01)

审查员 孙茜

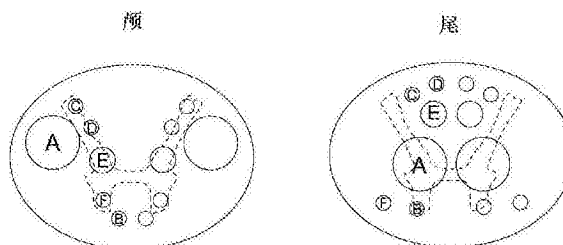
权利要求书2页 说明书9页 附图3页

(54)发明名称

脊髓器件和用于促进轴突再生的方法

(57)摘要

一种脊髓器械包括生物相容的、可生物降解的基质形成的主体。主体包括近端的颅表面和远端的尾表面，用于在去除损伤区段之后连接损伤脊髓的两端，并且具有在颅表面和尾表面中带开口的贯通通道，用于连接下行运动路径和上行感觉路径。器件具有横向直径(D_t)、前后直径(D_a)和长度(L)，其中 D_t 为9至13mm，并且前后直径/横向直径的比率(RAPT)为0.5至1.0，并且其中，为了脊髓束之间的最佳连接，根据白质和灰质的形状、水平、尺寸，以及损伤脊髓的大小来采用通道的位置和尺寸，RAPT值，以及器件的颅表面积和/或尾表面积。器械包和方法采用这种器件。



1. 一种用于桥接损伤脊髓并促进轴突再生的脊髓器件, 所述脊髓器件包括生物相容的、可生物降解的基质形成的主体, 所述主体包括近端的颅表面和远端的尾表面, 用于在去除损伤脊髓区段之后连接损伤脊髓的两端; 所述主体具有在所述颅表面和所述尾表面中带开口的贯通通道, 用于连接两个脊髓端部的颅白质到尾灰质的下行运动路径以及尾白质到颅灰质的上行感觉路径;

其中, 所述脊髓器件具有横向直径 D_t 、前后直径 D_a 和长度 L ; 其中 D_t 在9至13mm的范围内, 并且前后直径/横向直径的比率 $RAPT$ 在0.5至1.0的范围内;

其中, 每个所述颅表面和每个所述尾表面具有一对通道A、通道B、通道C、通道D、通道E和通道F, 并且在各个表面的前后轴周围对称地定位每一对通道,

其中在所述颅表面中, 沿着表示灰质的H形的边, 定位通道C、通道D、通道E和通道F, 其中在所述H形的一端的所述边之间的距离大于在所述H形的另一端的所述边之间的距离, 与所述H形的桥相邻处沿着所述H形的每一条边, 定位通道E, 与所述H形的另一端的边相邻并在所述H形外定位通道B, 并且在所述桥和所述H形的一端之间, 与所述H形相邻并在所述H形外定位通道A;

其中在所述尾表面中, 与H形的桥相邻处, 沿着表示灰质的所述H形的每一条边定位通道A, 在所述H形的一端的所述边之间并在所述H形外定位通道C、通道D和通道E, 通道E定位于最靠近所述H形的所述桥处, 在所述H形的另一端的所述边处定位通道B, 并且与通道B相邻并在所述H形外定位通道F;

其中 (i) 通道A具有2.0-2.9mm范围内的第一直径, 并且通道B、通道C、通道D、通道E和通道F中的一个或多个具有1.1-1.6mm范围内的第二直径; 或 (ii) 通道A具有2.0-2.9mm范围内的第一直径, 通道E具有1.1-1.6mm范围内的第二直径, 并且通道B、通道C、通道D和通道F具有0.5-0.9mm范围内的第三直径。

2. 根据权利要求1所述的脊髓器件, 其中 D_a 在6至10mm的范围内。

3. 根据权利要求1所述的脊髓器件, 其中 $RAPT$ 在0.6至0.9的范围内。

4. 根据权利要求1所述的脊髓器件, 其中 L 在15至40mm的范围内。

5. 一种脊髓器件器械包, 包括多个根据权利要求1所述的器件, 各个器件中的每一个被不同尺寸的损伤脊髓采用,

其中在所述器械包中的所述各个器件的各自的 D_t 均匀分布在9至13mm的范围内, 并且在所述器械包中的所述各个器件的各自的前后直径/横向直径的比率 $RAPT_s$ 分布在0.5至1.0的范围内。

6. 根据权利要求5所述的脊髓器件器械包, 包括至少10个脊髓器件, 其中, 所述至少10个脊髓器件分别具有下列尺寸设计, D_t 、 D_a 和通道直径以mm计:

设计号	D_t	D_a	RAPT	通道直径		
				A	E	B、C、D、F
1	9.25	7.83	0.85	2.00	1.10	0.60
2	10.40	8.78	0.84	2.30	1.20	0.70
3	11.56	9.74	0.84	2.60	1.40	0.80
4	9.00	6.92	0.77	2.00	1.10	0.60
5	10.20	7.80	0.76	2.30	1.20	0.70
6	11.40	8.69	0.76	2.60	1.40	0.80
7	12.60	9.57	0.76	2.90	1.60	0.90
8	9.83	6.61	0.67	2.00	1.10	0.60
9	11.18	7.53	0.67	2.30	1.20	0.70
10	12.58	8.45	0.67	2.60	1.40	0.80

7. 根据权利要求6所述的脊髓器件器械包, 其中, 提供至少两个具有相同的 D_t 、 D_a 、RAPT和通道直径尺寸和不同长度L的器件。

8. 根据权利要求7所述的脊髓器件器械包, 其中, 对于每个设计1-10, 提供至少两个具有不同长度L的器件。

9. 根据权利要求7所述的脊髓器件器械包, 其中, 对于每个设计1-10, 提供至少六个具有不同长度L的器件。

10. 根据权利要求5-9中任一项所述的脊髓器件器械包, 其中, 所述器件的每一个的长度L在15至40mm的范围内。

11. 一种用于提供用于恢复或至少基本上恢复患者的损伤脊髓的器件的方法, 包括以下步骤:

i) 在根据需要切除神经末端以达到健康脊髓组织后, 测定所述脊髓的损伤区段的横截表面积以及前后直径 D_a /横向直径 D_t 比率RAPT, 以及

ii) 为了脊髓束之间的最佳连接, 选择具有i) 中测定的所述前后直径/横向直径比率RAPT以及比脊髓横截表面积稍大的横截表面积的根据权利要求1的脊髓器件以适合所述损伤区段的尺寸。

12. 根据权利要求11所述的方法, 其中, 将所述器件浸泡在包含FGF1的溶液中。

13. 根据权利要求11所述的方法, 进一步包括(iii) 将所述器件浸泡在包含一种或多种药物活性物质的溶液中。

脊髓器件和用于促进轴突再生的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及脊髓损伤 (SCI) 的治疗, 并涉及具有根据损伤的脊髓的白质和灰质的形状、水平 (level)、大小和尺寸而采取的尺寸的可生物降解器件。在损伤部位通过外科手术插入这些器件, 以促进用于桥接脊髓中间隙的轴突再生和生长。将器件设计为提供动力以及从在两个脊髓末端之间的白质到灰质的感官连接。本发明还涉及包括一系列器件的器械包 (工具包、成套工具包, kit), 用于为特定患者选择最佳器件的方法, 以及用于植入根据本发明的器件的手术方法。

背景技术

[0002] 当创伤或疾病损害脊髓时, 发生脊髓损伤, 并导致部分或完全瘫痪。瘫痪程度由损害发生的部位决定, 即在颈部或在背部。除了瘫痪通常有感觉丧失、大小便失禁、顽固性疼痛和压疮的迹象。SCI 的全球范围内每年的发病率估计为每百万约 22 例左右, 其中约 250 万幸存者生活在 SCI 引起的瘫痪中。截至今日, 在那些严重病例中没有治疗能够恢复或甚至显著提高脊髓功能。

[0003] Cheng 等人在 1996 年 (Science, 273:510) 报道了在大鼠中尝试使用周围神经移植用于桥接脊髓间隙。神经移植物重新定向从颅部的 (近端) 非许可 (non-permissive) 白质到尾部的 (远端) 许可 (permissive) 灰质的下行运动路径以及从尾部的白质到颅部的灰质的上行路径。加入 FGF1 以减少胶质细胞增生并增强轴突再生。将神经移植物定位于两个脊髓末端之间的间隙中, 并通过组织胶保持在正确的位置。动物经受修复过程, 即一起植入神经移植物与 FGF1, 显著改善了其后肢功能。在手术后几周观察第一个改善, 并继续观察一年。通过使用磁共振成像 (MRI) 已进行了进一步改善脊髓修复过程的尝试, 以评估术前病变程度, 见 Fraidakis 等人 (Experimental Neurology 188 (2004) 33-42)。薄的连续的 MRI 切片允许识别灰质和白质, 及可视化囊肿形成。在切除损伤的脊髓后, 在必要时, 植入自体肋间神经移植物, 并且修复部位包埋在含酸性 FGF 的纤维蛋白胶内。

[0004] 用于桥接脊髓内间隙的预成型器件及制造其的方法, 也是已知的现有技术, 例如, 见 US 6,235,041 (Cheng 和 Olsson)、US 7,163,545 (Yaszemski 等人) 和 WO 2007/111562 (Svensson 和 Mattsson)。公开了一般设计, 但并没有适合 (adopt for) 脊髓损伤的水平、大小和尺寸的器件的教导。

[0005] 然而, 尽管从连接白质到灰质中神经束的路径的基本原理的早期披露花费了大量时间, 但是仍不存在转化为临床上适用的方法。市场上仍没有可用产品。脊髓是中枢神经系统的极其重要的部分, 其中完全损伤的患者面临着损伤以下部位的功能的永久性损失, 对患者生活质量具有恶劣影响, 以及帮助患者的长期财政成本。在许多情况下, 被卷入严重事故的患者是相当年轻的人, 将不得不在没有功能改善机会的情况下度过余生。

发明内容

[0006] 因此, 本发明的一个目的是提供用于治疗脊髓损伤 (SCI), 更具体地, 用于桥接损

伤的脊髓和促进轴突再生的改进的器件、器械包和方法。

[0007] 在第一个实施方式中,本发明涉及用于桥连损伤脊髓并促进轴突再生的脊髓器件,脊髓器械包括生物相容的、可生物降解的基质形成的主体。主体包括近端的颅(cranial)表面和远端的尾(caudal)表面,用于在去除损伤脊髓区段之后连接损伤脊髓的两端,并且具有在颅表面和尾表面中带开口的贯通通道,用于连接两个脊髓末端的颅白质到尾灰质的下行运动路径和尾白质到颅灰质的上行感觉路径。脊髓器件具有横向直径(D_t)、前后直径(anteroposterior diameter) (D_a) 和长度(L)。其中 D_t 在9至13mm的范围内,并且前后直径/横向直径的比率(RAPT)在0.5至1.0的范围内,并且其中为了在脊髓束之间的最佳连接,通道的位置和尺寸,RAPT值,以及所述器件的颅表面积和/或尾表面积适合于白质和灰质的形状、水平、尺寸,以及损伤脊髓的大小。

[0008] 在另一个实施方式中,本发明涉及包括多个器件的脊髓器件器械包,用于桥连损伤脊髓并促进轴突再生,每个器械包括生物相容的、生物降解的基质形成的主体,主体具有近端的颅表面和远端的尾表面,用于在去除损伤脊髓区段之后连接损伤脊髓的两端,主体具有在颅表面和尾表面带中开口的贯通通道,用于连接两个脊髓末端的颅白质到尾灰质的下行运动路径和尾白质到颅灰质的上行感觉路径。器械包的每个器件具有横向直径(D_t)、前后直径(D_a) 和长度(L),其中在器械包中的各个器件的各自的 D_t 主要均匀分布在9至13mm的范围内,并且在器械包中的各个器件的前后直径/横向直径的各自的比率(RAPT)在0.5到1.0的范围,并且其中,为了脊髓束之间的最佳连接,每个器件的通道的位置和尺寸,特定的RAPT值,以及颅表面积和/或尾表面积适合白质和灰质的形状、水平、尺寸,以及损伤脊髓的大小。

[0009] 在另一个实施方式中,本发明涉及用于恢复或至少基本上恢复患者损伤脊髓的方法,包括步骤:i)在根据需要切除神经末端达到健康的脊髓组织后,测定脊髓的损伤区段的横截表面积和前后直径(D_a)/横向直径(D_t)比率(RAPT),ii)为了脊髓束之间的最佳连接,选择具有i)中测定的前后直径/横向直径比率(RAPT)以及比脊髓横截表面积稍大的表面积的根据本发明的脊髓器件以适合损伤区段的尺寸,iii)可选地将器件浸泡在包含一种或多种药物活性物质的溶液中,iv)将周围自体神经定位在贯通通道中,以及v)植入器件以桥连损伤脊髓或神经中的间隙。

[0010] 提供器件、器械包和方法以改善脊髓损伤的治疗。在下面详细说明中将更充分地描述各种实施方式和这些及其它优点。

附图说明

[0011] 根据附图将更全面地理解下面的详细说明,其中:

[0012] 图1示出了脊髓的示意性横截面,其中“H”-形表示灰质并由白质包围。

[0013] 图2示出了用于插入神经组织的带有至少两个不同的直径的开口通道的脊髓器件的端部表面的示意性横截面。

[0014] 图3示出了用于插入叠加在脊髓横截面上的神经组织的带有三个直径的开口通道的脊髓器件的端部表面的示意性横截面。通道A和B表示下行运动神经束的通道横截面积。通道C、D、E和F表示上行感觉神经束的横截面积。为了适合的目的,器件直径比脊髓直径大约1mm。

[0015] 图4示出了根据本发明所述器件的一个具体实施方式的示意性横截面。

[0016] 图5示出了通过器件的颅端表面(11)和尾端表面(12)之间的器件主体(10)的通道的透视图。

[0017] 图6示出了FGF1-如在实施例2中描述的治疗的动物的后肢中,双侧MEPs的依赖性恢复。

[0018] 在详细的描述中进一步详细地讨论了附图,并且附图是本发明的非限制性描述。

具体实施方式

[0019] 在根据需要切除脊髓末端后,通过提供适合(adopt to)神经水平和尺寸,脊髓在损伤部位的大致的椭圆形横截面,以及间隙的长度的器件,本发明的器件、器械包和方法进一步改进了用于修复永久损伤的脊髓的技术。沿脊髓的纵截面,白色组织的量从颅端到尾端相继减少,并结合椭圆形形状的不同程度,这需要相应地采用器件的通道系统。虽然不希望受理论束缚,本发明人认为缺乏能够治疗脊髓损伤的可行产品的一个原因是没有任何可用器件考虑这些各种参数并提供优化脊髓的复杂功能性解剖的再生的工具的事实。精确度和安全性是优化的关键因素。

[0020] 将在下文根据脊髓的胸部,即T2-T12水平,讨论和例证本发明的各种实施方式。

[0021] 人类脊髓在不同水平的横截面近似为椭圆形,其中较宽的直径被称为横向直径, D_t ,而较窄直的径被称为前后直径, D_a (见图1)。如图1所示,脊髓的横截面包括“H”-形灰质,并由白质包围。

[0022] 有证据表明,再生策略需要在两个界面的健康和功能性脊髓组织与用于有效再生的器件。换言之,如果将用于再生的底物与损伤区中的瘢痕组织相接触,将不会发生再生。目前用于确定脊髓损伤程度的金标准是磁共振成像(MRI)。不幸的是,MRI无法直接测量脊髓组织的功能。可以用神经生理学进行脊髓的功能评价,但该技术的先前使用已经限制在SCI患者中功能的颅边界(cranial border)的评价。在任何目的在于桥接脊髓间隙的再生策略中,SCI的尾边界(caudal border)的术前确定是必不可少的,因为它使得能够计算达到健康组织所需的预期的再生距离。为克服这个问题,已经描述了最近开发的结合MRI和神经生理学的非侵入性治疗方案(Frostell等人,Spinal Cord, (2012) 50:315-319),以确定SCI患者中病变的功能和解剖程度。

[0023] 简单地说,从通过在病变(lesion)(损伤)上,在病变处和病变下的脊髓节段刺激肌肉获得肌电图。在自主激活以及在身体的局部麻痹部分,患者的痉挛状态的激活过程中检查所有肌肉。这产生了运动单位电位(MUP)的三种不同模式:在自主激活过程中在病变上发现正常的MUP和在痉挛状态的激活过程中没有MUP。在神经系统损伤的水平上,没有发现MUP并且发现了由正尖波指示的慢性去神经的证据以及纤颤电位。在损伤水平以下的不同数量的节段,再出现正常的MUP,但不是在自主激活过程中——而是它们出现在不再与大脑接触时身体部分的痉挛性激活过程中。节段的数量显示去神经与MRI上脊髓的不连续性密切相关。通过术前使用描述的方法,可以功能地和解剖地确定SCI间隙的精确程度。

[0024] 在下文将通过覆盖在损伤脊髓两端之间的全部间隙的器件说明本发明,但根据本发明的其它实施方式,器件可以被设计为仅取代脊髓的损伤部分。不是垂直于脊髓的长度切断,在不同平面切断脊髓,并且所述器件被设计为取代失去的部分。

[0025] 前后和横向直径之间的比率, D_a/D_t , 被称为RAPT。考虑到人的脊髓尺寸, 本发明人现在已经发现具有横向直径 D_t 在范围约9-13mm的组合的器件, 其中RAPT在0.5-1.0范围内, 并且更具体地在0.6-0.9范围内, 满足了胸部受伤大多数情况下的需要。在一个具体实施方式中, 前后直径 D_a 在约6-10mm范围内。所述器件可大致分为三组: i) 圆形, 具有接近1.00, 即0.8-1.0的RAPT值, ii) 正常的 (标准的, normal), 具有约0.70-0.80的RAPT以及扁平的 (变形的, flat) 具有约0.50-0.70的RAPT值。长度可能相差很大, 但具有范围15-40mm各自长度的一系列器件, 在许多情况下满足了基本需求。然而, 如果需要的话, 可以很容易地将用于模塑脊髓器件的装置调整至较不常见的、患者特定的器件长度。因此, 根据本发明的器件可以用在大多数脊髓损伤的外科手术治疗中。特别地, 包括根据本发明一系列预成型 (预制, preformed) 器件的器械包, 其基本上均匀地分布在上述限定的尺寸范围内, 提供了用于外科手术治疗的非常重要的工具。配备有根据本发明的器件器械包的医院或同类机构, 对于治疗患有脊髓损伤的患者具有充分的准备, 该患者已被确定为这种类型的外科手术治疗的候选人。即使完整的外伤性脊髓损伤, 特别是在胸部水平, 是设计用于更换在脊髓的两个完全切除端之间的间隙的器件的主要使用标准, 可以生产替代器件, 适当地用于替换表面积的仅一部分。

[0026] 在现有技术文献中已经提出一些生物相容的和/或可生物降解的材料, 用作在身体的各个部分的植入物, 包括用于制造脊髓器件, 并且适合用在本发明器件中。这种材料的例子是纤维蛋白胶、聚-L-乳酸 (PLA) 聚合物、聚丙交酯-共-乙交酯酸 (PLGA) 聚合物、聚乙醇酸 (PGA) 聚合物、聚己酸内酯和硫酸钙, 只是仅举几例。材料的重要功能是提供足够稳定的基质以操作神经通道, 并提供所需的各种类型药物的缓释, 在手术现场施用, 特别是生长因子。因此, 即使生物降解是大致的连续过程, 所述基质必须保持一段时间足以使神经末端一起生长, 足够牢固附着以抵抗由于患者运动的机械力。对于缓释, 基质优选是多孔的, 以便为要施用的物质的吸附/吸收提供足够的表面。

[0027] 目前, 用于生产根据本发明脊髓器件的主要选择材料是硫酸钙半水合物, 其具有很长的临床使用历史, 并且已被证明对降解产物的快速和完全吸收有良好的耐受性, 无任何显著炎症反应。此外, 它已被用作FGF、抗生素和小分子药物的媒介物, 即也可以结合脊髓器件植入使用的类型的物质。在下文中, 将通过一个实施方式举例说明本发明, 其中 α -硫酸钙半水合物用于制造器件, 但当然也可以用本领域技术人员已知的其它材料来代替。

[0028] 根据本发明的一个方面的器件, 其特征在于“圆柱形”主体, 有大致椭圆形横截面和端表面, 如通过各种以上讨论的RAPT值所指示的。该器件是由生物相容的和可生物降解的材料制成, 具有当传送时为打开的, 或可选地与手术最后准备相连打开的神经导引通道。根据本发明器件的器械包包括一组在上述所定义的范围内具有基本均匀分布的尺寸的器件。具有这种器械包, 良好的装配医院来处理这种治疗的大多数候选人。根据本发明的进一步实施方式, 可以提供覆盖更窄尺寸范围的器械包。在一个实施方式中, 在初始术前确定尺寸之后, 选择这种窄的器械包, 而在植入前, 即在手术过程中立即进行最后的选择, 当在脊髓中建立最终间隙时可以原位进行测量更精确尺寸。基于初始术前测量, 可以选择患者特异性器械包, 并准备最终植入过程, 包括器件选择, 在适当的溶液中浸渍, 以及在植入前立即将神经组织引入通道。

[0029] 在只有局部损伤并且除去脊髓区段的情况下, 器件被设计为覆盖仅是“圆柱形”端

表面的一个区段(部分)的间隙,其中,这些区段(部分)在两个端表面甚至可以是不同的。

[0030] 根据用于制造根据本发明器件的一个实施方式,使用“圆柱形”钢模具。所述模具优选具有两个由距离 h 分隔开的椭圆形端板,该距离对应于要生产的器件的长度。对于在器件中的神经导引通道的建立,在塑模过程中使用跨越两个椭圆形端板之间内部的多个贯通结构。当移除所述贯通结构时,建立通道。每个通道的端部定位于在每个端表面的特定位置,用于在白质和灰质之间的最佳接触。通道在整个长度上,即在两个端面之间可以具有相同横截面,但也可以有漏斗形状,以在两端尽可能有效地连接灰色和白色神经组织。在本发明的一个实施方式中,要连接至白质的横截面面积大于要连接至灰质的横截面面积。

[0031] 这种贯通结构的实例是线,例如缝合线,或固定在由脊髓中白质和灰质的形貌限定的模具端表面处的特定位置之间的管。

[0032] 在制造器件的具体实施方式中,圆柱形钢模具被安装在带所需的椭圆形尺寸的端板的工模夹具(mould fixture)中,以适应切除的脊髓的神经解剖学形状。聚合物,例如,聚四氟乙烯(PTFE),管或线插在上端板和下端板之间,从而横跨模具的内部,并为神经移植随后的定位形成通道。 α -硫酸钙半水合物粉末(或其他生物相容的,可生物降解的材料)与水混合,用于以适当的比例注射,例如,1:0.30(w/v),并注入到模具中。在设置过程中,振动模具以从硫酸钙膏中除去气泡。在室温设置约1小时后,从模具中移除器件。成型产生由二水硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)(通过X射线衍射分析确定)组成的脊髓器件。在某些阶段中除去线或管,并形成定位周围神经移植物的通道。这可以在制造步骤或在刚植入之前进行。通过使用具有不同尺寸的管,可以在植入和神经生长之后采用定位周围神经的通道,用于在各种尺寸的并且在不同椎骨水平的脊髓束之间的最佳连接。可以为外科团队提供预成型器件,其具有开放通道或通过除去贯通结构(线或管)而开放的通道,例如,通过从器件中拉出结构,作为手术的最后准备的一个步骤。在一个具体实施方式中,用开放通道传送器件,并且每个开放通道包括细线,该细线随后可以用于将周围神经入通道。当去除贯通结构时,器件很容易地配备这种线。也可以使用将周围神经插入通道的其它方法,例如通过抽吸。

[0033] 已知生长因子,例如FGF1,在神经再生和神经复原中起到重要作用,并且一种或多种生长因子,以及其它药用活性成分可选地施用至根据本发明的脊髓器件的植入位置。可以以许多不同方式进行这种施用,例如通过提供吸附的或吸附到器件上的组分。特别地,用多孔或至少部分多孔器件,可用足够表面面积结合一种或多种组分。根据本发明的一个实施方式,在植入之前,使器件与含一种组分或多种组分混合物的水溶液相接触,例如,通过将器件浸泡在溶液中给定的时间,例如10-15ml。

[0034] 这种标准溶液可以包括选自下列物质组的一种或多种组分:FGF1、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质源性神经营养因子(GDNF)、神经营养因子(NGF)、睫状神经营养因子(CNTF)、软骨素酶ABC、增加再生的钙流拮抗剂,例如尼莫地平、肽酶、S-mRNA、自体激活巨噬细胞、来自供体的巨噬细胞、嗅鞘细胞、自体干细胞、少突胶质祖细胞、雪旺氏细胞、可的松、血管生成抑制剂、促红细胞生成素(erythropoietin)、Rho的灭活剂(如Cethrin)、广谱抗菌素(如米诺环素)、利鲁唑和针对NMDA受体的生理学拮抗剂(physiological antagonist),例如镁。几个附加组分可能是很重要的,例如预变性周围神经移植物、EGF、NT-3、PDGF、IGF1、胰岛素、bFGF、HGF、钙蛋白酶抑制剂、造血抑制剂、诱导多能干细胞、神经干细胞、胚胎干细胞、间充质干细胞、轴索过度生长抑制因子(Anti Nogo)、Rho拮抗剂、PEG和/或EPO。

[0035] 为了将FGF1的有效量装入器件,例如,将器件浸泡在含约0.005–50微克/毫升FGF1的溶液里约0.5–5小时。在一个实例中,溶液的浓度为0.5微克/毫升,和器件在30ml溶液中浸泡1小时。在另外实施方式中,为了FGF1甚至更好的效果,将FGF1与结合并活化FGF1的肝素混合,例如以约1:100的摩尔比。由器件输送的肝素活化的FGF1的合适剂量在0.01–100ng/mg器件范围,更具体地,0.1–10ng/mg器件,或更具体地,0.5–5ng/mg器件,并且特别是约1ng/mg器件。在植入后,器件将输送一种或多种活性组分几周,其中输送主要量几天。

[0036] 在植入之前,周围神经被定位在器件的开放通道内。这可以通过将神经拉至每个通道中来完成。神经可以是自体周围神经(取自患者),但也可以是由神经细胞培养产生的人工神经组织,优选地神经细胞取自患者。在将药物活性组分的标准溶液或为特定患者设计的混合物装入器件后,将神经组织应用在每个通道中,并且器件已准备好用于植入。

[0037] 为了在脊髓的两端之间的间隙上从颅(近端)白质至尾(远端)灰质创建下行运动路径,以及从尾(远端)白质至颅(近端)灰质创建上行感觉路径,将器件装配多个通道。为了在两个方向获得路径的适当组合,至少允许一些通道是非线性的。在一个实施方式中,器件具有具有第一直径的第一组通道和具有第二直径的第二组通道,其中第一直径大于第二直径,如通过图2中通道A、B、C、D、E和F所示的。在一个实施方式中,通道A具有2.0–2.9mm范围内的第一直径,并且通道B、C、D、E和F中的一个或多个具有1.1–1.6mm范围内的第二直径。在一个实施方式中,第一直径的每个通道具有约3–7mm²的横截面积并且第二直径的每个通道具有0.8–2.0mm²的横截面积。

[0038] 在进一步实施方式中,根据本发明的脊髓器械包括如图2所示定位的通道A、B、C、D、E和F,或包括如图3和图5所示定位的通道A、B、C、D、E和F。在进一步实施方式中,根据本发明的脊髓器械包括如图3和图5中示出的定位的和相对尺寸的通道A、B、C、D、E和F。在一个具体实施方式中,如图3所示,所述器械包括具有比第一组通道(A)和第二组通道(E)较短直径的第三组通道(B、C、D和F)。在一个更具体的实施方式中,通道A具有2.0–2.9mm范围内的第一直径,通道F具有1.1–1.6mm范围内的第二直径,并且通道B、C、D和F具有0.5–0.9mm的第三直径。在进一步的实施方式中,第一直径的通道A具有约3–7mm²内的横截面积,第二直径的通道E具有0.8–2.0mm²的横截面积,并且第三直径的B、C、D和F具有0.2–0.7mm²的横截面积。一个更具体的实施方式示于如4中。在进一步实施方式中,可以引入一个或多个额外组的通道。在所有图中,仅标记了在对称面的左侧的通道,但给出的标示也是与右侧的相应通道相应的。

[0039] 在器件的每个端表面中的贯穿通道的位置和直径是重要的,以便获得最佳位置用于在脊髓间隙上引导重要的纵向神经束。根据本发明的一个实施方式,本发明人已经发现可以通过约12个通道获得这些条件,并且在进一步实施方式中,如图2所示或如图3所示定位通道。

[0040] 理想的是在脊髓神经束通道中使用尽可能多的表面积,但同时,每个通道的壁需要足够厚,以便在植入之前,在制造和操作过程中不被压碎。在这方面,要求可以根据所用材料和制造方法变化。本发明人已经发现优选的壁厚,尤其是在说明本发明的实施方式中所用的 α -硫酸钙半水合物,约为0.3mm或略高。通道A具有在2.0–2.9mm范围内的直径,通道B、C、D和F具有0.6–0.9mm范围内的直径并且通道E具有1.1–1.6mm范围内的直径。根据本发明的具体实施方式,在通道的每个表面上的位置示于图2和图3。

[0041] 优选地,从在颅(近端)侧上的白质到在尾(远端)侧上的灰质创建下行运动路径的通道,基本上100%连接到在近侧上的白质,“运动通道入口”。在尾(远端)运动出口侧,连接到灰质的通道表面的百分比大于50%,例如在50-60%区间,或优选50-70%。根据一个实施方式,其中所用的上述漏斗型通道,可以获得更高的百分比,例如高于60%、70%、80%或90%。

[0042] 从在尾(远端)侧上的白质到在颅(近端)侧上的灰质创建上行感觉路径的通道,优选基本上100%连接到在远侧上的白质。至少60%,例如,在通道开口60-80%区间连接在近侧上的灰质。在实施方式中这个百分比可以增加,通道尺寸进行合适修改,特别是漏斗形通道。

[0043] 通过使用白质的功能性束,已经发现用目前设计的通道系统能够获得良好的功能,即使在颅(近端)侧上连接到运动下行通道的白质的总面积是低的。覆盖白质的百分比大于10%,并特别是大于15%,例如在本发明的一个实施方式中涵盖15-30%区间。

[0044] 在本发明的一个实施方式中,连接到尾(前端)侧上的上行感觉白质的通道区域的相应百分比至少为5%,优选大于10%,例如在10-20%区间。

[0045] 根据本发明的一个实施方式,提供了包括多个覆盖所需数量的可替代尺寸的器件的器械包。这种器械包的一个实例包括具有不同端面尺寸和配置(即,设计)的约10个器件,并在胸部实例中将涵盖大多数横截面替代物。在另一个实施方式中,对于每个这些端面配置或设计,生产具有不同长度的器件。在一个实施方式中,至少提供两个具有相同 D_t 、 D_a 、RAPT和通道直径尺寸和不同长度 L 的器件。在另一个实施方式中,对于每个配置或设计,提供至少两个具有不同长度 L 的器件。在另一个实施方式中,对于每个表面配备和设计,提供了6种不同长度的器件,从而具有十种不同端表面设计的这种器械包的实例包含60个器件。此外,应当强调的是,这只是根据本发明器件器械包的一个实例。

[0046] 下面给出了包括根据本发明器件的器械包的横截面积和通道直径的实例,实现医院对于在胸部受伤情况中选择器件用于为植入准备的基本需要。这些器件设计的每一个具有不同长度,例如在15-40mm范围内。每个有6种长度,均匀分布在范围内,典型的器械包包括总共约60个器件(尺寸以mm计):

设计号	D _t	D _a	RAPT	通道直径			
				A	E	B、C、D、F	
[0047]	1	9.25	7.83	0.85	2.00	1.10	0.60
	2	10.40	8.78	0.84	2.30	1.20	0.70
	3	11.56	9.74	0.84	2.60	1.40	0.80
	4	9.00	6.92	0.77	2.00	1.10	0.60
	5	10.20	7.80	0.76	2.30	1.20	0.70
	6	11.40	8.69	0.76	2.60	1.40	0.80
	7	12.60	9.57	0.76	2.90	1.60	0.90
	8	9.83	6.61	0.67	2.00	1.10	0.60
	9	11.18	7.53	0.67	2.30	1.20	0.70
	10	12.58	8.45	0.67	2.60	1.40	0.80

[0048] 在这个实例中,器械包包括具有不同表面积尺寸和配置(即设计)的10个器件。然而,在器械包中,器件的数量当然可以是不同的,取决于覆盖不同结构的间隙的意向。

[0049] 在诊断后,基于给出了脊髓植入候选者的脊髓损伤的前后和横向尺寸的粗略估计的MRI结果,根据需要切除脊髓末端。测定表面尺寸,即D_t和D_a,和两个脊髓末端之间的间隙的长度L。这可以以许多不同方式完成,并且对于该测定,优选在原位使用具有宽尺寸范围(D_t、D_a和L)的一系列仿制品。选择具有相同形状,但比直径大约1mm的器件。

[0050] 器件与施用到手术部位的含一种或多种药物活性成分的溶液相接触,例如肝素活化的FGF1。在接下来步骤中,神经组织被引入到器件的所有通道中,然后植入器件。

[0051] 实施例

[0052] 实施例1

[0053] 这个实施例评估了具有肝素活化的rhFGF1的可生物降解的硫酸钙器件,用于治疗大鼠的脊髓损伤。

[0054] 具有12个通道(具有如图5所示的类似的几何形状)的由硫酸钙半水合物制造的SCI器件,装有肝素活化的rhFGF1。实验动物,SD大鼠(Sprague Dawley rat)被分配成5个研究组。在所有独立研究组的动物中进行椎板切除术。对照组的脊髓被横切(组1,阴性对照)或保持不变(组2,阳性对照)。将组3-5的大鼠的脊髓横切,并且除去的脊髓组织被含神经移植物的器件替代。为研究组4采用的SCI器件被浸泡在500μg/ml肝素活化的rhFGF1中(rhFGF1:肝素,1:1,w/w)。对于研究组5,SCI器件浸泡在50μg/ml肝素活化的rhFGF1中。由于自噬,在20周研究结束之前必须牺牲一些动物。在20周之前牺牲的动物均匀分布在各组中。

[0055] 在牺牲前,在大鼠的后肢中测量运动诱发电位(MEP)。在研究的寿命期间,每周评估大鼠的运动功能。用浸泡在500或50μg/ml肝素活化的rhFGF1中的SCI器件治疗的所有动物(组4和5),在术后20周(范围17-23周)在两个后肢中呈现阳性MEP分数。仅脊髓切除的动物没有表现出任何双侧阳性MEP信号。为了验证信号是由再生轴突介导的,重新损伤脊髓并

进行第二次测量。重新损伤的动物没有表现出阳性MEP。

[0056] 实施例2

[0057] 该实施例评估了在可生物降解的硫酸钙器件中用于治疗大鼠的脊髓损伤而施用的肝素活化的rhFGF1的剂量探索。

[0058] 使用如实施例1所示的相同类型的器件。在室温下将每个器件都浸泡在肝素活化的rhFGF1 (FGF1:肝素, 1:100摩尔比) 溶液中1h。采用不含防腐剂的肝素溶液 (10,000IE/ml H₂O, Leo Pharma Denmark)。将器件浸泡在50μg/ml、0.5μg/ml、0.005μg/ml和0μg/ml浓度的肝素活化的rhFGF1中, 对应45、0.9、0.01和0ng/mg器件的剂量 (基于溶液吸收和吸附)。

[0059] 图6示出了FGF1-在治疗的动物的后肢中双侧MEP的依赖性恢复。所示的所有动物在术后1周, 在后肢中都探测不到MEP, 而在2周后, 记录了阳性MEP。该结果表明, 在完成SCI治疗的大鼠中, 在所公开的器件中实现了肝素活化的rhFGF1的有效剂量, 具有至少0.5μg/ml肝素活化的rhFGF1溶液的浓度 (产生0.9ng肝素活化的rhFGF1/mg器件)。

[0060] 实施例3

[0061] 含有肝素活化的rhFGF1的具有有周围神经移植物的SCI器件在猪中的植入——操作技术和有限安全性研究的发展。

[0062] 如图5所示的临床SCI器件, 15mm高并具有9.0–6.9mm的椭圆形横截面, 包括用于神经移植定位的12个通道, 其由α-硫酸钙半水合物制造, 随后灭菌。

[0063] 每个器件都置于30ml由5μg/ml rhFGF1、80μg/ml庆大霉素、10mM NaPO₄、150mM NaCl、0.3mM EDTA组成的浸泡液中, 在pH 7浸泡1小时, 以使得溶液被吸收到器件中。肝素浓度为430μg/ml并且rhFGF1:肝素的比率为1:100 (摩尔)。

[0064] 动物为雌性长白猪 (Landrace pig)。10天适应期后, 用芬太尼、咪达唑仑和异丙酚的组合物麻醉猪, 并为外科手术做准备。在外科手术过程中, 用芬太尼0.004mg/kg/h、咪达唑仑0.5mg/kg/h和异丙酚3mg/kg/h保持静脉麻醉。外科手术的准备包括进行手术的区域消毒, 结合抗生素处理。

[0065] 在颈部大血管上做一个切口, 并探索血管鞘。插入中心静脉导管并固定在颈静脉中用于注入液体, 并且如果需要用于施用重症监护药物。

[0066] 背朝上放置猪。在胸部脊髓上做一个切口并进行椎板切除术。切开硬膜并暴露脊髓。切除足够大以容纳下胸脊髓的SCI器件的区段。

[0067] 在较低后肢中做一个切口, 将适合SCI器件的神经后的地方暴露并切除。将神经修剪成适当的尺寸, 用于插入已经浸泡在rhFGF1溶液中1小时的SCI器件中。随后, 将周围神经通过器件中的12个通道拉出。在器件表面修剪神经末梢, 并以在器件上的指示器是背侧和颅侧的方式, 将器件插入到脊髓间隙。接着, 将SCI器件连接到脊髓残余部分。将硬膜以及肌肉层和皮肤闭合。

[0068] 在可观察的五天内, 将器件部分地粘附到脊髓上。

[0069] 本说明书中给出的具体实施方式和实施例在本质上是示例性的, 而不是限制由所附权利要求限定的本发明的范围。尽管对本领域的技术人员而言, 可以通过阅读本说明书想到所公开的器件、器械包和方法, 本发明包括这种修改并仅由权利要求的范围来限定。

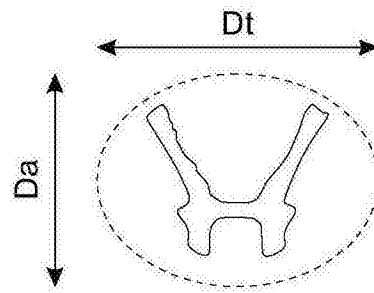


图1

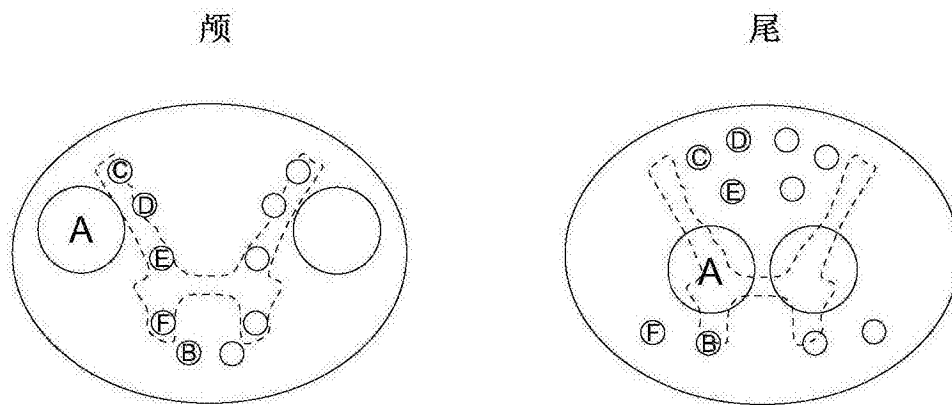


图2

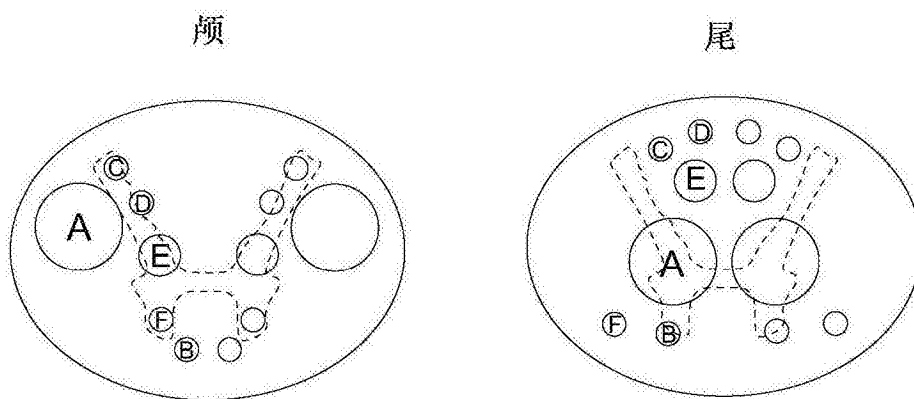


图3

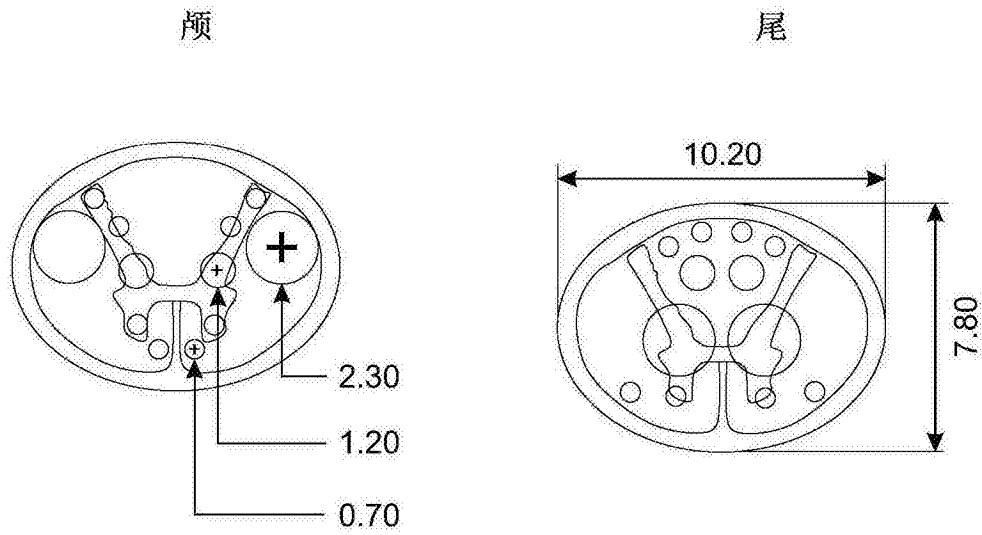


图4

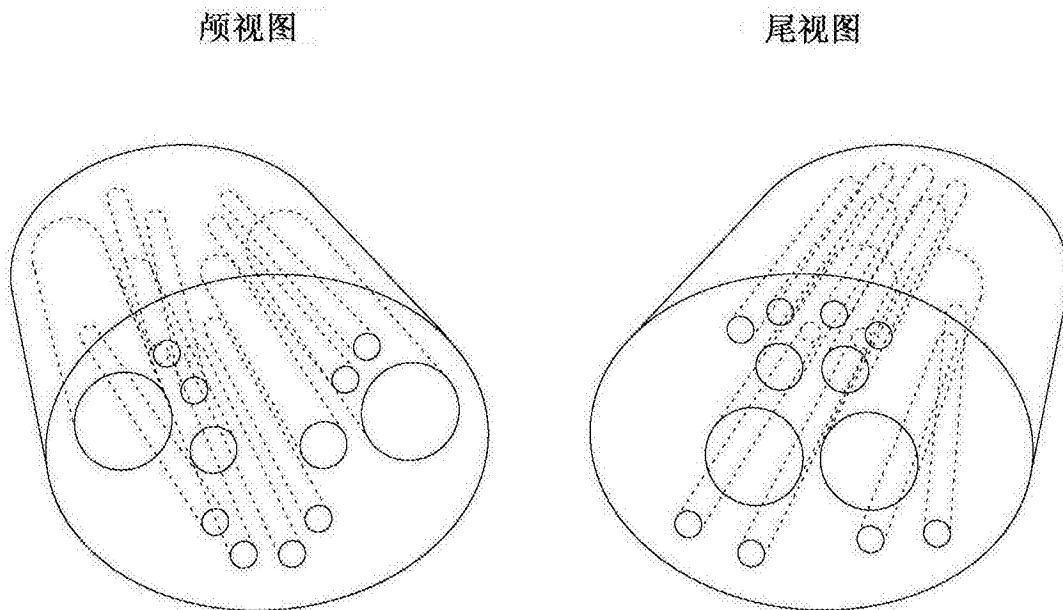


图5

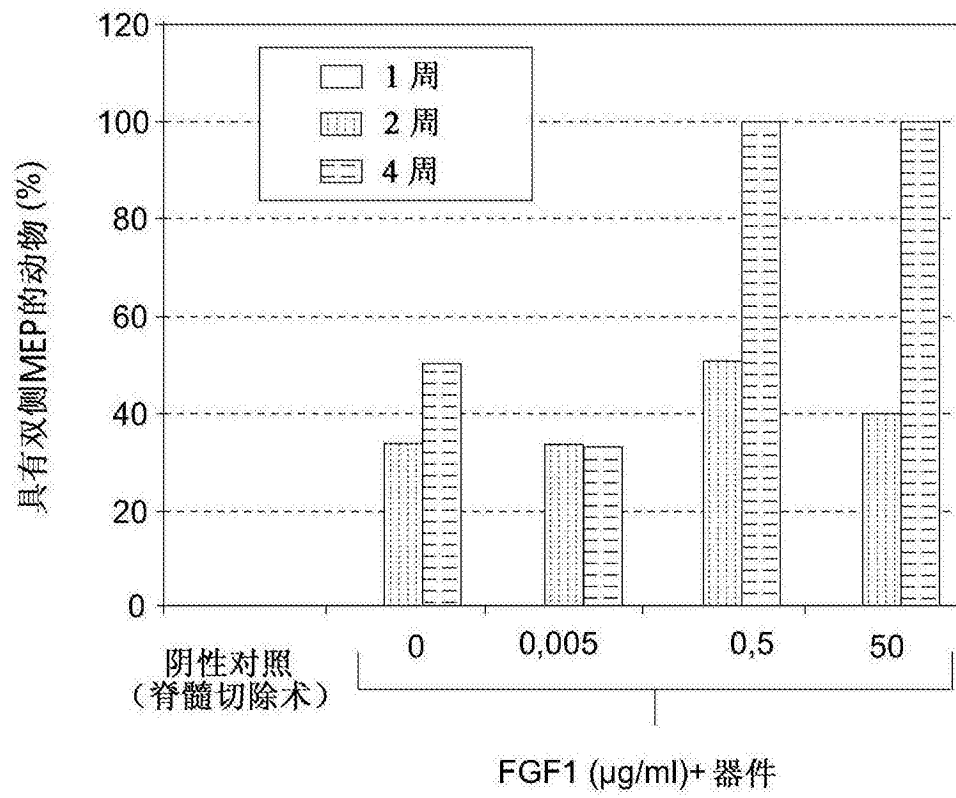


图6