

ÖZET**AKSONAL REJENERASYONU GELİŞTİRMEK İÇİN OMURİLİK CİHAZLARI**

- 5 Mevcut buluş, Omurilik Hasarının (SCI) tedavisi için olan cihazlarla ilgilidir ve hasar gören omuriliğin beyaz ve gri maddesinin şekline, seviyesine, büyüklüğüne ve boyutlarına adapte edilmiş boyutlara sahip biyobozunur cihazlara yöneliktir. Bu cihazlar, akson rejenerasyonunun ve omurilikteki bir boşluğun köprülenmesi için büyümenin desteklenmesi amacıyla yaralanma yerine cerrahi olarak yerleştirilmek içindir. Cihazlar, iki omurilik ucu
- 10 arasındaki beyaz maddeden gri maddeye motor bağlantıların yanı sıra duyuşal bağlantılar sağlamak için tasarlanmıştır. Buluş ayrıca bir dizi cihazı içeren kitlelere ve ayrıca belirli bir hasta için optimal bir cihazın seçilmesine yönelik yöntemlere ilişkindir.

İSTEMLER

1. Hasar görmüş bir omuriliğin köprülenmesi ve aksonal rejenerasyonun teşvik edilmesi için bir omurilik cihazı **olup**, omurilik cihazı biyoyumlu, biyobozunur bir matristen oluşan bir gövdeyi içerir, gövde hasar görmüş bir omurilik bölümünün çıkarılmasından sonra hasarlı omuriliğin iki ucuna bağlantı için bir proksimal, kraniyal yüzey ve bir distal, kaudal yüzeye sahiptir; gövde iki omurilik ucunun kraniyal beyazdan kaudal gri maddeye inen motor yollarının ve kaudal beyazdan kraniyal gri maddeye çıkan duysal yollarının bağlantısı için kraniyal yüzey ve kaudal yüzeyde açıklıkları olan iki kesintisiz kanal kümesi A, B, C, D, E ve F'ye sahiptir;

özelligi; omurilik cihazının bir enine çapa (Dt), bir anteroposterior çapa (Da) ve bir uzunluğa (L) sahip olması; burada Dt 9 ila 13 mm aralığındadır ve anteroposterior çap/enine çap oranı (RAPT) 0,5 ila 1,0 aralığındadır ve:

(a) iki kanal kümesi A-F'nin, cihazın kraniyal yüzeyi ve kaudal yüzeyinin her birinde simetrik olarak düzenlenmesi;

(b) kraniyal yüzeyde, cihaz hasar görmüş bir insan omuriliğini köprülemek için kullanıldığında:

- A kanallarının, karşı lateral funikuliye ve bitişik karşı posterior hornlara yerleştirilmek üzere uyarlanması
- B kanallarının, karşı anterior hornların uçlarında beyaz maddeye yerleştirilmek üzere uyarlanması,
- C kanallarının, karşı posterior hornların uçlarında gri maddeye yerleştirilmek üzere uyarlanması,
- D kanallarının, C kanalları ile lateral hornlar arasında, posterior hornlara yerleştirilmek üzere uyarlanması,
- E kanallarının, D kanalları ile lateral hornlar arasında, posterior hornlara yerleştirilmek üzere uyarlanması ve
- F kanallarının, B kanalları ile lateral hornlar arasında, anterior hornlara yerleştirilmek üzere uyarlanması;

(c) kaudal yüzeyde, cihaz hasar görmüş bir insan omuriliğini köprülemek için kullanıldığında:

- A kanallarının, ilgili anterior horn, posterior horn ve ara gri maddenin birleşme yerlerine yerleştirilmek üzere uyarlanması,
- B kanallarının, karşı anterior hornların uçlarında gri maddeye ve ilgili anterior hornların uçlarına bitişik karşı anterior funikuliye yerleştirilmek üzere uyarlanması,
- C kanallarının, karşı posterior funikuliye ve karşı posterior hornların uçları arasına yerleştirilmek üzere uyarlanması,
- D kanallarının, karşı posterior funikuliye ve karşı C kanallarının arasına yerleştirilmek üzere uyarlanması,
- E kanallarının, karşı posterior funikuliye ve D kanallarının açıklıkları ile ara gri madde arasına yerleştirilmek üzere uyarlanması ve
- F kanallarının, karşı lateral funikuliye ve ilgili anterior funikuliye bitişik olarak yerleştirilmek üzere uyarlanması ve

(d) A kanallarının 2,0-2,9 mm aralığında bir çapa sahip olması ve:

- (i) B, C, D, E ve F kanallarının bir veya daha fazlasının 1,1-1,6 mm aralığında bir çapa sahip olması veya
- (ii) E kanallarının 1,1-1,6 mm aralığında bir çapa sahip olması ve B, C, D, E ve F kanallarının 0,5-0,9 mm aralığında bir çapa sahip olması,

cihazın hasar görmüş bir insan omuriliğini köprülemek ve aksonal rejenerasyonu desteklemek için uygun hale getirilmesidir.

2. İstem 1'e göre bir omurilik cihazı olup, özelliği; Da'nın 6-10 mm arasında olmasıdır.

3. İstem 1 veya 2'ye göre bir omurilik cihazı olup, özelliği; RAPT'ın 0,6-0,9 arasında olmasıdır.

4. İstem 1-3'e göre bir omurilik cihazı olup, özelliği; L'nin 15-40 mm arasında olmasıdır.

5. İstem 1'e göre çok sayıda cihaz içeren bir omurilik cihazı kiti olup, ilgili cihazların her biri, farklı boyutlara sahip hasar görmüş bir omuriliğe göre seçilir,

özelliği; kitin içindeki ilgili cihazların ilgili Dt'lerinin 9 ila 13 mm arasında esas olarak eşit bir aralıkta dağıtılması ve kit içindeki ilgili cihazların ilgili anteroposterior çap/enine çap oranının (RAPT) 0,5 ila 1,0 arasında dağıtılmasıdır.

6. İstem 5'e göre bir omurilik cihazı kiti **olup, özelliği**; en az 10 adet omurilik cihazı içermesi, bunların her birinin A, B, C, D, E ve F kanallarıyla birlikte bir enine kesite sahip olması, en az 10 adet omurilik cihazının sırasıyla aşağıdaki boyut tasarımlarına sahip olmasıdır:

5

Tasarım no.	Dt	Da	RAPT	Kanal Çapı		
				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. İstem 6'ya göre bir omurilik cihazı kiti **olup, özelliği**; en az iki cihazın aynı Dt, Da, RAPT ve Kanal Çapı boyutlarına ve farklı uzunluklara (L) sahip olmasıdır.

- 10 8. İstem 7'ye göre bir omurilik cihazı kiti **olup, özelliği**; Tasarım 1-10'un her biri için farklı uzunluklara (L) sahip en az iki cihazın sağlanmasıdır.

9. İstem 7'ye göre bir omurilik cihazı kiti **olup, özelliği**; Tasarım 1-10'un her biri için farklı uzunluklara (L) sahip en az altı cihazın sağlanmasıdır.

15

10. İstem 5-9'a göre bir omurilik cihazı kiti **olup, özelliği**; cihazların her birinin 15-40 mm arasında bir uzunluğa (L) sahip olmasıdır.

11. Bir hastanın hasar gören omuriliğini eski haline getirmek veya en azından büyük ölçüde eski haline getirmek için bir cihazın sağlanması için yöntem **olup, özelliği**; aşağıdaki adımları içermesidir:

i) sağlıklı omurilik dokusuna ulaşmak için gerektiğinde sinir uçlarının kesilerek çıkarılmasından sonra omuriliğin hasar görmüş bölümünün enine kesit yüzey alanının ve anteroposterior çap (D_a)/enine çap (D_t) oranının (RAPT) belirlenmesi ve

ii) i) adımı belirlenen anteroposterior çap (D_a)/enine çap (D_t) oranına (RAPT) ve omurilik yollarının sağlıklı dokusu arasında optimal bağlantı için bahsedilen hasar görmüş bölümün boyutlarına uyması için belirlenen omurilik enine kesit yüzey alanından biraz daha büyük bir enine kesit yüzey alanına sahip olan İstem 1' e göre bir omurilik cihazının seçilmesi.

12. İstem 11'e göre yöntem **olup, özelliği**; cihazın FGF1 içeren bir çözelti içine daldırılmasıdır.

13. İstem 11'e göre yöntem **olup, özelliği**; cihazın bir veya daha fazla farmasötik olarak aktif madde içeren bir çözeltiye daldırılmasıdır.

TARİFNAME

AKSONAL REJENERASYONU GELİŞTİRMEK İÇİN OMURİLİK CİHAZLARI

5 **Buluşun Alanı**

Mevcut buluş, Omurilik Hasarının (SCI) tedavisi için olan cihazlarla ilgilidir ve hasar gören omuriliğin beyaz ve gri maddesinin şekline, seviyesine, büyüklüğüne ve boyutlarına adapte edilmiş boyutlara sahip biyobozunur cihazlara yöneliktir. Bu cihazlar, akson rejenerasyonunun ve omurilikteki bir boşluğun köprülenmesi için büyümenin desteklenmesi amacıyla yaralanma yerine cerrahi olarak yerleştirilmek içindir. Cihazlar, iki omurilik ucu arasındaki beyaz maddeden gri maddeye motor bağlantıların yanı sıra duysal bağlantılar sağlamak için tasarlanmıştır. Buluş ayrıca bir dizi cihazı içeren kitlelere ve ayrıca belirli bir hasta için optimal bir cihazın seçilmesine yönelik yöntemlere ilişkindir.

15 **Buluşun Arka Planı**

Bir omurilik hasarı, travma veya hastalık omuriliğe zarar verdiğinde ve kısmi veya tam felç ile sonuçlandığında ortaya çıkar. Felç seviyesi, hasarın meydana geldiği yerde, yani boyunda veya sırtta belirlenir. Felç olmanın yanı sıra, genellikle duysal kayıp, inkontinans, inatçı ağrı ve bası yaraları belirtileri vardır. Dünya çapındaki yıllık SCI insidansının, SCI kaynaklı felç ile yaşayan yaklaşık 2,5 milyon sağ kalanla birlikte yaklaşık 22/milyon olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde, bu ciddi vakalarda omurilik fonksiyonunu geri kazandıran veya hatta anlamlı ölçüde iyileştiren bir tedavi yoktur.

Sıçanlarda omurilik boşluklarını köprülemek için periferik sinir greftlerini kullanma girişimleri Cheng vd., 1996 (Science, 273: 510) tarafından bildirilmiştir. Sinir greftleri, inen motor yolları kranial (proksimal) non-permisif beyaz maddeden kaudal (distal) permisif gri maddeye ve çıkan yolları kaudal beyazdan kranial gri maddeye yönlendirmiştir. Gliozu azaltmak ve akson rejenerasyonunu arttırmak için FGF1 eklenmiştir. Sinir greftleri iki omurilik ucu arasındaki boşluğa yerleştirilmiş ve doku tutkalı ile doğru pozisyonda tutulmuştur. Onarım prosedürüne, yani sinir greftlerinin FGF1 ile birlikte implantasyonuna tabi tutulan hayvanların arka bacak fonksiyonları önemli ölçüde iyileşmiştir. İlk gelişmeler ameliyattan birkaç hafta sonra gözlenmiş ve bir yıllık gözlem boyunca devam etmiştir. Omurilik onarımı

prosedürlerini daha da geliştirmeye yönelik girişimler, ameliyattan önce lezyon kapsamını değerlendirmek için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılarak yapılmıştır, bkz. Fraidakis vd. (Experimental Neurology 188 (2004) 33-42). İnce seri MRG bölümleri gri ve beyaz maddelerin tanımlanmasını ve kist oluşumunun görselleştirilmesini sağlamıştır.

- 5 Gerektiğinde lezyonlu omurilik kesilip çıkarıldıktan sonra otolog interkostal sinir greftleri implante edilmiş ve tamir bölgesi asidik FGF içeren fibrin yapıştırıcıya gömülmüştür.

Bir omurilikteki bir boşluğun köprülenmesi için önceden oluşturulmuş cihazlar ve bunların üretimi için yöntemler, önceki teknikten de bilinmektedir, bkz. US 6,235,041 (Cheng ve Olsson), US 7,163,545 (Yaszemski vd.) ve WO 2007/111562 (Svensson ve Mattsson). Genel tasarımlar tarif edilir ve WO 2007/111562 belgesi hasar görmüş alanın büyüklüğü ve şekli ve omuriliğin kesiti ile ilgili görüntü verilerinin üretilmesine yönelik tekniklerin kullanımını açıklar, fakat omurilik hasarının seviyesi, büyüklüğü ve şekline yönelik ve beyaz ve gri madde arasındaki bağlantı için kanalların konumu ve büyüklüğüne yönelik benimsenen cihazlarla ilgili bilgi yoktur.

Bununla birlikte, traktların beyazdan gri maddeye yönlendirilmesinin temel prensibinin ilk olarak açıklanmasının üzerinden önemli ölçüde zaman geçmiş olmasına rağmen, klinik olarak uygulanabilir bir yöntemle dönüştürülemediği. Piyasada hala hiçbir ürün bulunmamaktadır.

20 Omurilik, merkezi sinir sisteminin son derece önemli bir parçasıdır; burada tam bir yaralanması olan bir hasta, hastanın yaşam kalitesinde yıkıcı sonuçlarla ve bunun yanı sıra hastaya yardımı finanse etmek için uzun süreli maliyetlerle birlikte yaralanma yerinin altında kalıcı işlev kaybıyla karşı karşıyadır. Birçok durumda hasta, ciddi bir kazaya karışmış ve yaşamının geri kalanını işlevsel olarak iyileşme şansı olmayan bir şekilde geçirmek zorunda

25 kalacak olan oldukça genç bir kişidir.

Buluşun Özeti

Buna göre, mevcut buluşun bir amacı, Omurilik Hasarının (SCI) tedavisi için ve daha spesifik olarak, hasar gören bir omuriliğin köprülenmesi ve aksonal rejenerasyonun teşvik edilmesi için geliştirilmiş cihazlar ve kitler sağlamaktır.

Birinci düzenlemede, buluş, hasar görmüş bir omuriliğin köprülenmesi ve aksonal

rejenerasyonun desteklenmesi için bir omurilik cihazına yöneliktir; omurilik cihazı, biyouyumlu, biyobozunur bir matrinden oluşan bir gövdeyi içerir. Gövde, hasar görmüş bir omurilik bölümünün çıkarılmasından sonra hasar görmüş bir omuriliğin iki ucuna bağlantı için bir proksimal, kraniyal yüzey ve distal, kaudal bir yüzey içerir ve kraniyal yüzeyde açıklıklara sahip kesintisiz kanallara ve iki omurilik ucunun kraniyal beyazdan kaudal gri maddeye inen motor yollarının ve kaudal beyazdan kraniyal gri maddeye çıkan yollarının bağlantısı için kraniyal yüzey ve kaudal yüzeyde açıklıkları olan kanallara sahiptir. Omurilik cihazı bir enine çapa (D_t) bir anteroposterior çapa (D_a) ve bir uzunluğa (L) sahiptir, burada D_t 9-13 mm arasındadır ve anteroposterior çap/enine çap (RAPT) oranı 0,5 ila 1,0 arasındadır ve burada kanalların pozisyonu ve boyutu, RAPT değeri ve cihazın kraniyal yüzey alanı ve/veya kaudal yüzey alanı, omurilik yolları arasında optimal bağlantı için beyaz ve gri maddenin şekli, seviyesi, boyutu ve hasar görmüş omuriliğin boyutuna uygun olarak seçilir.

Başka bir düzenlemede buluş, hasar görmüş bir omuriliğin köprülenmesi ve aksonal rejenerasyonun teşvik edilmesi için çok sayıda cihaz içeren omurilik cihaz kitine yöneliktir, her bir cihaz hasar görmüş bir omurilik bölümünün çıkarılmasından sonra hasarlı omuriliğin iki ucuna bağlantı için bir proksimal, kraniyal yüzey ve bir distal, kaudal yüzeye sahip biyouyumlu, biyobozunur bir matrinden oluşan bir gövdeyi içerir, gövde iki omurilik ucunun kraniyal beyazdan kaudal gri maddeye inen motor yollarının ve kaudal beyazdan kraniyal gri maddeye çıkan yollarının bağlantısı için kraniyal yüzey ve kaudal yüzeyde açıklıkları olan kanallara sahiptir. Her bir cihaz bir enine çapa (D_t) bir anteroposterior çapa (D_a) ve bir uzunluğa (L) sahiptir, burada kit içinde ilgili cihazların ilgili D_t leri 9-13 mm aralığında büyük ölçüde eşit olarak dağıtılır ve kit içinde ilgili cihazların anteroposterior çap/enine çap (RAPT) oranı 0,5 ila 1,0 arasındadır ve burada kanalların pozisyonu ve boyutu, spesifik RAPT değeri ve her bir cihazın kraniyal yüzey alanı ve/veya kaudal yüzey alanı, omurilik yolları arasında optimal bağlantı için beyaz ve gri maddenin şekli, seviyesi, boyutu ve hasar görmüş omuriliğin boyutuna uygun olarak seçilir.

Mevcut tarifname ayrıca bir hastanın hasar görmüş omuriliğini eski haline getirmek veya en azından büyük ölçüde eski haline getirmek için bir yöntemle ilgili olup, yöntem hak talebinde bulunulan buluşun bir parçasını oluşturmaz ve i) sağlıklı omurilik dokusuna ulaşmak için gerektiğinde sinir uçlarının kesip çıkarılmasından sonra omuriliğin hasarlı bir bölümünün

- enine kesit yüzey alanının ve anteroposterior çap (D_a)/enine çap (D_t) oranının (RAPT) belirlenmesi, ii) omurilik yolları arasında optimal bağlantı için bahsedilen hasar görmüş bölümün boyutlarına uydurmak üzere i) adımı belirlenen anteroposterior çap/enine çap oranına (RAPT) ve omurilik enine kesit yüzey alanından biraz daha büyük bir yüzey alanına sahip olan buluşa göre bir omurilik cihazının seçilmesi, iii) isteğe bağlı olarak cihazın bir veya daha fazla farmasötik olarak aktif maddeyi içeren bir çözeltiye daldırılması, iv) kesintisiz kanallarda periferik otolog sinirlerin konumlandırılması ve v) hasar görmüş omurilikte veya sinirdeki boşluğu köprülemek için cihazın implante edilmesi, adımlarını içerir.
- 10 Cihazlar, kitler ve yöntemler omurilik hasarlarının tedavisinde iyileştirmeler sağlar. Çeşitli düzenlemeler ve ek avantajlar, aşağıdaki detaylı açıklamada daha ayrıntılı olarak tarif edilecektir.

Şekillerin Kısa Açıklaması

- 15 Aşağıdaki detaylı açıklama, şekillerin ışığında daha iyi anlaşılacaktır, burada:
- Şekil 1, "H" şeklinin gri maddeyi temsil ettiği ve beyaz madde ile çevrildiği bir omuriliğin şematik bir enine kesitini gösterir.
- Şekil 2, sinir dokusunun yerleştirilmesi için en az iki farklı çaplı açık kanallara sahip bir omurilik cihazının uç yüzeylerinin bir şematik enine kesitini gösterir.
- 20 Şekil 3, omurilik enine kesiti üzerine bindirilmiş sinir dokusunun yerleştirilmesi için üç çaplı açık kanallara sahip bir omurilik cihazının uç yüzeylerinin bir şematik enine kesitini gösterir. Kanal A ve B, inen motor yollarının enine kesit kanal alanlarını temsil eder. C, D, E ve F kanalları, çıkan duyu kanallarının enine kesit alanlarını temsil eder. Cihaz çapı, uymayı amaçladığı omurilik çapından yaklaşık 1 mm daha büyüktür.
- 25 Şekil 4, buluşa göre bir cihazın özel bir düzenlemesinin şematik bir enine kesitini gösterir.
- Şekil 5, cihazın kraniyal uç yüzeyi (11) ile kaudal uç yüzeyi (12) arasındaki kanalların cihaz gövdesinden (10) görünen perspektif görünüşlerini verir.
- Şekil 6, Örnek 2'de tarif edildiği gibi tedavi edilmiş hayvanların arka bacaklarında bilateral MEP'lerin FGF1'e bağımlı iyileşmesini göstermektedir.
- 30

Şekiller detaylı açıklamada daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır ve tarif edildiği gibi buluşu sınırlamazlar.

Ayrıntılı Açıklama

5 Mevcut buluşun cihazları, kitleri ve yöntemleri, omurilik uçları gerektiği şekilde kesilip çıkarıldıktan sonra, boşluğun uzunluğunun yanı sıra, hasar bölgesinde nöronal seviyeye ve boyutlara, omuriliğin az ya da çok elipsoidal enine kesitine göre seçilen cihazlar sağlayarak, kalıcı şekilde hasar görmüş bir omuriliğin onarımı için tekniği daha da geliştirmektedir. Omuriliğin uzunlmasına bir kesiti boyunca, beyaz doku miktarı kranial uçtan kaudal uca art
10 arda azalır ve bu durum değişen derecelerde elipsoidal şekil ile birleştiğinde, cihazın kanal sisteminin buna uygun olarak seçilmesini gerektirir. Teori ile sınırlanmayı istememekle birlikte, mevcut buluşun sahipleri, omurilik hasarını tedavi etmek için elverişli ürünlerin bulunmamasının bir nedeninin, bu çeşitli parametreleri dikkate alan ve omuriliğin komple fonksiyonel anatomisinin optimize rejenerasyonu için bir araç sağlayan herhangi bir cihaz
15 bulunmaması gerçeğinin olduğuna inanmaktadır. Hassasiyet ve güvenlik, optimize edilecek temel faktörlerdir.

Buluşun çeşitli düzenlemeleri, aşağıda, omuriliğin torasik kısmından, yani T2-T12 seviyesinden tartışılacak ve örneklendirilecektir.

20

Farklı seviyelerde insan omurilik enine kesiti bir eliptik şekle yaklaştırılacaktır, burada daha geniş çap enine çap, D_t olarak ifade edilir ve daha dar olan çap anteroposterior çap, D_a olarak ifade edilir (bakınız Şekil 1). Şekil 1'de gösterildiği gibi, bir omuriliğin enine kesiti "H" şekli ile temsil edilen gri maddeyi içerir ve bu beyaz madde ile çevrilidir.

25

Bir rejenerasyon stratejisinin, verimli rejenerasyon için cihazın her iki arayüzünde de sağlıklı ve fonksiyonel omurilik dokusu gerektirdiğine dair kanıtlar vardır. Başka bir deyişle, rejenerasyon için bir substrat, yaralanma bölgesinde skar dokusu ile temasa getirildiyse, rejenerasyon meydana gelmez. Şu anda omurilik hasarının derecesini belirlemek için altın
30 standart Manyetik Rezonans Görüntüleme'dir (MRI). Ne yazık ki, MRI omurilik dokusunun işlevini doğrudan ölçmemektedir. Omuriliğin fonksiyonel değerlendirmesi nörofizyoloji ile yapılabilir, ancak tekniğin önceki kullanımı bir SCI hastasında fonksiyonun kranial sinir

değerlendirilmesi ile sınırlandırılmıştır. Bir omurilik boşluğunu köprülemeyi amaçlayan herhangi bir rejenerasyon stratejisinde, SCI'nin kaudal sınırının operasyon öncesinde belirlenmesi önemlidir çünkü sağlıklı dokuya ulaşmak için gerekli olan beklenen rejenerasyon mesafesini hesaplamayı mümkün kılar. Bu problemin üstesinden gelmek üzere, SCI hastalarında lezyonun hem fonksiyonel hem de anatomik boyutunu belirlemek için MRI ve nörofizyolojiyi birleştiren yakın zamanda geliştirilmiş girişimsel olmayan bir protokol açıklanmıştır (Frostell vd., Spinal Cord, (2012) 50:315-319).

Kısaca, elektromiyogramlar lezyonun (hasar) üstünde, lezyonda ve lezyonun altındaki omurilik segmentleri tarafından sinirle donatılan kaslardan elde edilir. Tüm kaslar hem gönüllü aktivasyon sırasında hem de vücudun paretik kısmında hastanın spastisitesinin aktivasyonu sırasında incelenir. Bu, motor birim potansiyelinin (MUP) üç farklı şablonunu verir: lezyonun üstünde, gönüllü aktivasyon sırasında normal MUP'ler bulunur ve spastisitenin aktivasyonu sırasında hiç MUP bulunmaz. Nörolojik kayıp düzeyinde, hiçbir MUP görülmez ve pozitif keskin dalgalar ve fibrilasyon potansiyeli ile işaret edilen kronik denervasyon kanıtı bulunur. Yaralanma seviyesinin altında değişen sayıda segmentte, normal MUP'ler yeniden ortaya çıkar, ancak bunlar gönüllü aktivasyon sırasında değil, bunun yerine artık beyinle temas halinde olmayan vücut kısmının spastik aktivasyonu sırasında ortaya çıkar. Denervasyon sergileyen segmentlerin sayısı, MRI'de omuriliğin süreksizliği ile güçlü bir korelasyon göstermiştir. Tanımlanan yaklaşımın operasyon öncesi kullanımı ile, SCI-boşluğunun tam kapsamı, hem fonksiyonel hem de anatomik olarak belirlenebilir.

Buluş, aşağıda, hasar görmüş bir omuriliğin iki ucu arasında tam bir boşluğu kaplayan cihazlarla gösterilecektir, fakat buluşun ek düzenlemelerine göre, omuriliğin sadece hasar gören bir bölümünün değiştirilmesi için bir cihaz tasarlanabilir. Omuriliğin uzunluğuna dik kesimler yerine, omurilik farklı bir düzlemde kesilir ve cihaz eksik parçanın yerini alacak şekilde tasarlanır.

Anteroposterior ve enine çaplar arasındaki oran, D_a/D_t , RAPT olarak ifade edilir. Mevcut buluş sahipleri, RAPT'ın 0,5-1,0 aralığı içinde olduğu ve daha özel olarak 0,6-0,9 aralığında olduğu, enine çapların, D_t , yaklaşık 9-13 mm aralığında bir kombinasyonuna sahip olan cihazların, popülasyonun omurilik boyutlarını göz önünde bulundurarak, toraks yaralanması

olan durumların çoğunda ihtiyacı karşıladığını bulmuşlardır. Özel bir düzenlemede, anteroposterior çaplar D_a yaklaşık 6-10 mm aralığındadır. Cihazlar kabaca üç gruba ayrılır: i) 1,00'a yani 0,8-1,0'a yaklaşan bir RAPT değeri ile yuvarlak, ii) yaklaşık 0,65-0,80 aralığında bir RAPT ile normal ve yaklaşık 0,50-0,70 aralığında bir RAPT değeri ile düz. Uzunluk önemli ölçüde değişebilir, ancak 15-40 mm aralığında ilgili uzunluklara sahip bir dizi cihaz birçok durumda bu temel ihtiyacı karşılar. Bununla birlikte, omurilik cihazlarının kalıplanması için ekipmanlar, gerekirse daha az olağan, hastaya özgü bir cihaz uzunluğuna kolaylıkla ayarlanabilmektedir. Buna göre, mevcut buluşa göre cihazlar, omurilik yaralanmalarının çoğunluğunun cerrahi tedavisinde kullanılabilir. Özellikle, yukarıda tanımlanan boyut aralıkları içinde büyük ölçüde eşit olarak dağıtılmış olan buluşa göre bir dizi önceden oluşturulmuş cihaz içeren bir kit, cerrahi tedavi için çok önemli bir araç sağlar. Buluşa göre cihaz kitleri ile donatılmış bir hastane veya benzeri bir kurum, bu tip bir cerrahi tedaviye aday olarak tanımlanan bir omurilik hasarı olan bir hastanın tedavisi için iyi bir şekilde hazırlanır. Özellikle torasik seviyede tam bir travmatik omurilik hasarı, omuriliğin kesip çıkarılan iki ucu arasındaki bir boşluğun yerini alması için tasarlanmış bir cihazın kullanımı için önemli bir kriter olsa bile, uygun olduğunda sadece yüzey alanının bir bölümünün yerini alması için alternatif cihazlar üretilebilir.

Çeşitli biyouyumlu ve/veya biyobozunur malzemeler, omurilik cihazlarının imalatı için kullanım da dahil olmak üzere, vücudun çeşitli bölgelerinde implantlar olarak kullanılmak üzere önceki teknikte önerilmiştir ve mevcut cihazlarda kullanım için uygundur. Bu tür malzemelerin örneklerinden yalnızca bir kaçı fibrin yapıştırıcı, poli-L-laktik asit (PLA) polimerleri, poli(laktit-ko-glikolit asit (PLGA) polimerleri, poli-glikolik asit (PGA) polimerleri, polikaprolaktonlar ve kalsiyum sülfattır. Malzemenin önemli fonksiyonları, sinir kanallarının manipülasyonu için yeterli stabil bir matris sağlamak ve ameliyat yerinde uygulanacak çeşitli tiplerdeki ilaçların, özellikle büyüme faktörlerinin istenen yavaş salınımını sağlamaktır. Bu nedenle, biyobozunma az ya da çok sürekli bir işlem olsa bile, matris, hastanın hareketlerine bağlı olarak mekanik kuvvetlere direnç göstermek üzere sinir uçlarının yeterince sıkı bir şekilde bağlanması için birlikte büyümelerini sağlamak üzere yeterli bir süre boyunca kalmalıdır. Yavaş salım için, matris tercihen gözeneklidir, böylece uygulanacak maddelerin adsorpsiyonu/absorpsiyonu için yeterli yüzeyi sağlar.

Mevcut buluşa göre omurilik cihazlarının üretimi için olan malzeme için birincil tercih, uzun bir klinik kullanım öyküsüne sahip olan ve herhangi bir önemli enflamatuvar yanıt olmadan bozunma ürünlerinin hızlı ve tam bir şekilde emilimiyle birlikte iyi tolere edildiği gösterilmiş olan α -kalsiyum sülfat hemihidrattır. Bu madde ayrıca FGF, antibiyotikler ve küçük moleküllü ilaçlar, yani omurilik cihazı implantasyonu ile bağlantılı olarak kullanılacak tipte maddeler için de araç olarak kullanılmıştır. Buluş, aşağıda α -kalsiyum sülfat hemihidratın cihazın üretimi için kullanıldığı bir düzenlemeyle örneklenecektir, fakat teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen diğer malzemeler, elbette bunun yerine kullanılabilir.

10

Buluşun bir yönüne göre bir cihaz, yukarıda tartışılan çeşitli RAPT değerleri ile gösterildiği gibi az çok elipsoidal enine kesite ve uç yüzeylere sahip "silindirik" bir gövde ile karakterize edilir. Cihaz, teslim edildiği gibi açık olan veya isteğe bağlı olarak ameliyat için son hazırlık ile bağlantılı olarak açılabilen sinir kılavuz kanallarına sahip, biyouyumlu ve biyobozunur bir malzemedan yapılmıştır. Buluşa göre cihazlardan oluşan bir kit, yukarıda tanımlanan aralıklarda büyük ölçüde eşit olarak dağıtılmış boyutlara sahip bir cihaz kitini içermektedir. Böyle bir kitle, bir hastane bu tür bir tedavi için adayların çoğunu idare etmek için iyi donanımlıdır. Buluşun bir başka düzenlemesine göre, daha dar bir boyut aralığını kapsayan kitler sağlanabilir. Bir düzenlemede, bu tip bir dar kit, boyutların başlangıçta ameliyat öncesi tespitlerinden sonra seçilir, diğer taraftan omurilikte son boşluk yaratıldığında ve in situ olarak boyutlar daha kesin ölçülebildiğinde, son seçim implantasyondan hemen önce, yani ameliyat sırasında yapılır. Başlangıçtaki ameliyat öncesi ölçümlere dayanarak, hastaya özel bir kit seçilebilir ve cihaz seçimi, uygun çözeltilere daldırma ve implantasyondan hemen önce sinir dokusunun kanallara yerleştirilmesini içeren son implantasyon prosedürü için hazırlanabilir.

25

Omuriliğin sadece kısmen hasar gören ve çıkarılan kısmı olan durumlarda, cihaz, sadece "silindirik" uç yüzeyinin bir bölümü (fraksiyonu) olan bir boşluğu kapsayacak şekilde tasarlanır, bu bölümler (fraksiyonlar) iki uç yüzey arasında bile farklı olabilir.

30

Buluşa göre cihazların imal edilmesine yönelik bir düzenlemeye göre, "silindirik" çelik kalıplar kullanılmaktadır. Kalıplar tercihen, üretilecek olan cihazın uzunluğuna karşılık gelen bir h

mesafesi ile ayrılan iki elipsoida1 uc plakasına sahiptir. Cihazda sinir yönlendirme kanallarının oluşturulması için, iki elipsoida1 uc levha arasındaki iç kısımları kapsayan kesintisiz yapıların bir kısmı kalıplama sırasında kullanılır. Kesintisiz yapılar çıkarıldığında, kanallar oluşturulur. Her bir kanalın ucu, beyaz ve gri madde arasındaki optimal temas için her bir uc yüzeyinde

5 belirli bir yere konumlandırılır. Kanallar, tam uzunluk boyunca, yani iki uc yüzey arasında aynı enine kesite sahip olabilir, fakat aynı zamanda, gri ve beyaz sinir dokusunu iki ucta mümkün olduğunca etkili bir şekilde bağlamak için bir huni şekline sahip olabilir. Buluşun bir düzenlemesinde, beyaz maddeye bağlanacak olan enine kesit alanı, gri maddeye bağlanacak olan enine kesit alanından daha büyüktür.

10

Bu gibi kesintisiz yapıların örnekleri, örneğin sütür iplikleri veya omurilikteki beyaz ve gri maddelerin topografisi ile tanımlanan kalıp uc yüzeylerindeki spesifik konumlar arasında sabitlenmiş borulardır.

- 15 Bir cihazı imal etmek için özel bir düzenlemede, silindirik çelik kalıplar, kesip çıkarılan bir omuriliğin nöroanatomik şekline uyacak şekilde istenen bir elipsoida1 boyuttaki uc plakaları ile bir kalıp ekipmanına monte edilir. Polimer, örneğin politetrafloroetilen (PTFE) boru veya iplikleri üst uc plakası ve alt uc plakası arasına sokulur, böylece kalıbın iç kısmını kaplar ve sinir greftlerinin daha sonra konumlanması için kanalları oluşturur. α -Kalsiyum sülfat
- 20 hemihidrat tozu (veya diğer biyouyumlu, biyobozunur malzeme) enjeksiyon için uygun oranlarda, örneğin 1:0,30 (w/v) oranında su ile karıştırılır ve kalıba enjekte edilir. Ayarlama sırasında, kalsiyum sülfat macunundan hava kabarcıklarını çıkarmak için kalıp titreştirilir. Oda sıcaklığında yaklaşık 1 saat sonra, cihaz kalıptan çıkarılır. Kalıplama, x-ışını kırınım analizi ile saptandığı haliyle, kalsiyum sülfat dihidrattan oluşan bir omurilik cihazı ($\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$)
- 25 oluşturur. Dişler veya tüpler bir aşamada çıkarılır ve periferal sinir greftlerinin konumlandırılması için kanallar oluşturulur. Bu, üretim aşamasında veya implantasyondan hemen önce yapılabilir. Farklı boyutlardaki tüpler kullanılarak, kanallar, implantasyon ve sinir büyümesinden sonra çeşitli boyutlardaki omurilik yolları ile farklı omurga seviyeleri arasında optimal bağlantı için periferal sinirleri konumlandırmak üzere ayarlanır. Önceden
- 30 oluşturulmuş cihaz, açık kanallarla birlikte veya ameliyat için son hazırlık aşamasında bir adım olarak kesintisiz yapıların (dişler veya borular) çıkarılmasıyla, örneğin yapının cihazdan çekilmesiyle açılan kanallarla birlikte cerrahi ekip için temin edilebilir. Özel bir düzenlemede,

cihazlar açık kanallarla temin edilir ve açık kanalların her biri, daha sonra, periferel sinirlerin kanala çekilmesi için kullanılabilen ince bir ipliği içerir. Cihaz, içinden geçen kesintisiz yapı kaldırıldığında bu tür dişlerle kolaylıkla donatılır. Periferel sinirlerin kanallara sokulması için başka yollar, örneğin emme de kullanılabilir.

5

FGF1 gibi büyüme faktörlerinin, sinir rejenerasyonunda ve sinir iyileşmesinde ve bir veya daha fazla büyüme faktöründe önemli bir rol oynadığı ve ayrıca diğer farmasötik olarak aktif bileşenlerin isteğe bağlı olarak buluşa göre bir omurilik cihazının implantasyon bölgesine uygulanabileceği bilinmektedir. Bu tür bir uygulama, örneğin cihaza adsorbe edilen veya absorbe edilen bileşenlerin temin edilmesiyle birçok farklı şekilde yapılabilir. Özellikle gözenekli veya en azından kısmen gözenekli cihazlarda, bileşen(ler)i bağlamak için yeterli bir yüzey alanı mevcuttur. Buluşun cihazını kullanmanın bir yöntemine göre, implantasyondan önce cihaz, belirli bir zaman periyodu için örneğin cihazın çözelti içine, örneğin 10-50 ml'lik çözelti içine daldırılmasıyla bileşeni veya bileşenlerin bir kokteyli içeren bir sulu çözelti ile temas ettirilir.

15

Böyle bir standart çözelti, aşağıdaki maddelerden seçilen bir veya daha fazla bileşeni içerebilir: FGF1, Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), Glial kökenli nörotrofik faktör (GDNF), nörotrofik faktör (NGF), siliyer nötrofik faktör (CNTF), Kondroitinaz ABC, rejenerasyonu artıran kalsiyum akış antagonistleri, örneğin nimodipin, peptidazlar, S-mRNA, otolog aktif makrofajlar, donörlerden gelen makrofajlar, koku alma hücreleri, otolog kök hücreler, oligodendrosit progenitörler, Schwann hücreleri, Kortizon, anjiyogenez inhibitörleri, eritropoetin, Rho inaktivatörleri (ör. Cethrin), geniş spektrumlu antibiyotikler (ör. Minosiklin), Riluzol ve NMDA reseptörünün fizyolojik antagonistleri, ör. magnezyum. Örneğin ön-dejenere periferel sinir greftleri, EGF, NT-3, PDGF, IGF1, İnsülin, bFGF, HGF, Calpain inhibitörü, Hematopoetik inhibitör, İndüklenmiş pluripotent kök hücreler, Nöronal kök hücreler, Embriyonik kök hücreler, Mezenkimal kök hücreler, Anti Nogo, Rho antagonisti, PEG ve/veya EPO gibi birkaç ilave bileşen önemli olabilir.

25

30

Cihazı etkili bir miktarda FGF1 ile yüklemek için, cihaz örneğin yaklaşık 0,5-5 saat boyunca yaklaşık 0,005-50 mikrogram/ml FGF1 içeren bir çözelti içine daldırılır. Bir örnekte, çözeltinin konsantrasyonu 0,5 mikrogram/ml'dir ve cihaz 30 ml çözelti içine 1 saat için daldırılmıştır. Ek

düzenlemelerde, FGF1'in daha da iyi bir etkisi için, FGF1, FGF1'i bağlayan ve aktive eden heparin ile, örneğin yaklaşık 1:100'lük bir molar oranda karıştırılır. Cihaz tarafından verilecek heparin ile aktive edilmiş FGF1'in uygun bir dozu, 0,01-100 ng/mg cihaz, daha spesifik olarak, 0,1-10 ng/mg cihaz veya daha spesifik olarak 0,5-5 ng/mg cihaz aralığında ve özellikle de yaklaşık 1 ng/mg cihazdır. İmplantasyondan sonra, cihaz birkaç hafta içinde aktif bileşen(ler)i, ana miktarın birkaç gün içinde verileceği şekilde iletacaktır.

İmplantasyondan önce, periferel sinirler cihazın açık kanallarına yerleştirilir. Bu, kanalların her birine bir sinirin çekilmesiyle yapılabilir. Sinir, (hastadan alınan) otolog bir periferel sinir olabilir, fakat aynı zamanda, sinir hücresi kültürlenmesi tarafından, tercihen hastadan alınan sinir hücreleri tarafından üretilen yapay sinir dokusu da olabilir. Cihazı standart bir farmasötik olarak aktif bileşen çözeltisiyle veya belirli bir hasta için tasarlanmış bir kokteyllle yükledikten sonra, kanalların her birine sinir dokusu uygulanır ve cihaz implantasyon için hazırdır.

Omuriliğin iki ucu arasındaki boşluk üzerinde kraniyal (proksimal) beyaz maddeden kaudal (distal) beyaz maddeye inen motor yolları ve kaudal (distal) beyaz maddeden kraniyal (proksimal) gri maddeye çıkan duyusal yolları yaratmak için cihaz çeşitli kesintisiz kanallar ile donatılmıştır. İki yönde yolların uygun bir kombinasyonunu elde etmek için, kanalların en azından bazılarının doğrusal olmamasına izin verilir. Bir düzenlemede, cihaz birinci çapa sahip birinci bir kanal kümesine ve ikinci çapa sahip ikinci bir kanal kümesine sahiptir, burada birinci çap Şekil 2'de A, B, C, D, E ve F kanalları ile gösterildiği gibi ikinci çaptan daha büyüktür. Bir düzenlemede, A kanalı 2,0-2,9 mm aralığında bir birinci çapa sahiptir ve bir veya B, C, D, E ve F kanallarından bir veya daha fazlası 1,1-1,6 mm aralığında ikinci bir çapa sahiptir.

Başka düzenlemelerde, buluşa göre omurilik cihazı, Şekil 2'de gösterildiği gibi konumlandırılan A, B, C, D, E ve F kanallarını içerir veya Şekil 3 ve 5'te gösterildiği gibi konumlandırılan A, B, C, D, E ve F kanallarını içerir. Başka bir düzenlemede, mevcut buluşa göre omurilik cihazı, Şekil 3 ve 5'te gösterildiği gibi konumlandırılan ve nispi olarak boyutlandırılan A, B, C, D, E ve F kanallarını içerir. Şekil 3'te gösterilen özel bir düzenlemede, cihaz birinci kanal kümesinden (A) ve ikinci kanal kümesinden (E) daha kısa çapa sahip

üçüncü bir kanal kümesi (B, C, D ve F) içerir. Daha spesifik bir düzenlemede, A kanalları 2,0-2,9 mm aralığında bir birinci çapa sahiptir, E kanalları 1,1-1,6 mm aralığında bir ikinci çapa ve B, C, D ve F kanalları 0,5-0,9 mm aralığında bir üçüncü çapa sahiptir. Daha özel bir düzenleme, Şekil 4'te gösterilmektedir. Başka düzenlemelerde bir veya daha fazla ilave kanal kümesi eklenebilir. Tüm şekillerde, sadece simetri düzleminin sol tarafındaki kanallar işaretlenmiştir, ancak verilen gösterimler, sağ taraftaki ilgili kanallar için de geçerlidir.

Cihazın uç yüzeylerinin her birinde bulunan kesintisiz kanalların konumu ve çapı, omurilik boşluğu üzerindeki önemli uzunlamasına yolların yönlendirilmesi için en iyi koşulları elde etmek açısından önemlidir. Buluş sahipleri, buluşa göre, bu koşulların 12 kanal ile elde edilebildiğini, kanalların Şekil 2'de gösterildiği gibi veya Şekil 3'te gösterildiği gibi konumlandığını bulmuşlardır.

Omurilik yolu kanallarında olabildiğince fazla yüzey alanının kullanılması arzu edilir, fakat aynı zamanda, her kanalın duvarının, imalat ve implantasyon öncesi manipülasyonlar sırasında ezilmeyecek kadar kalın olması gerekir. Bu bakımdan gereksinim, kullanılan malzemeye ve üretim yöntemine bağlı olarak değişebilir. Buluş sahipleri, özellikle buluşu temsil eden düzenlemede kullanılan α -kalsiyum sülfat hemihidrat ile tercih edilen bir duvar kalınlığının yaklaşık 0,3 mm veya biraz daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. A kanalları, 2,0-2,9 mm aralığında bir çapa sahiptir, B, C, D ve F kanalları 0,6-0,9 mm aralığında bir çapa sahiptir ve E kanalları, 1,1-1,6 mm aralığında bir çapa sahiptir. Buluşun özel düzenlemelerine göre, kanalların her bir yüzeyindeki pozisyon Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tercihen, kraniyal (proksimal) taraftaki beyaz maddeden kaudal (distal) taraftaki gri maddeye inen motor yollarını oluşturan kanallar, proksimal taraftaki beyaz madde ile, "motor kanalı girişi" ile esasen %100 bağlantıya sahiptir. Kaudal (distal) motor çıkış tarafında, gri maddeye bağlanan kanal yüzeyinin yüzdesi %50'den fazladır, örneğin %50-60 aralığındadır veya tercihen %50-70 arasındadır. Yukarıda ele alınan huni tipi kanalların kullanıldığı bir düzenlemeye göre, daha yüksek bir yüzdeye, örneğin %60'tan, %70'den, %80'den veya %90'dan daha yüksek bir yüzdeye ulaşılabilir.

Kaudal (distal) taraftaki beyaz maddeden kraniyal (proksimal) taraftaki gri maddeye çıkan

motor yolaklarını oluşturan kanallar, distal taraftaki beyaz madde ile büyük ölçüde %00 bağlantıya sahiptir. Kanal açıklıklarının en azından %60'ı, örneğin %60-80'i aralığı proksimal taraftaki gri maddeye bağlanır. Bu yüzde, kanal boyutlarının, özellikle de huni şekilli kanalların uygun modifikasyonuna sahip düzenlemelerde arttırılabilir.

5

Beyaz maddenin fonksiyonel yollarını kullanarak, kanal sisteminin mevcut tasarımı ile, inen motor kanallara bağlı kraniyal (proksimal) taraftaki toplam beyaz madde alanı düşük olsa bile, iyi bir fonksiyonun elde edilmesinin mümkün olduğu bulunmuştur. Kaplanmış beyaz maddenin bu yüzdesi, %10'dan büyüktür ve özellikle %15'ten daha büyüktür, örneğin

10 buluşun bir düzenlemesinde %15-30 aralığındadır.

Kaudal (distal) taraftaki çıkan duyusal beyaz maddeye bağlı kanal alanlarının karşılık gelen yüzdesi, buluşun bir düzenlemesinde, en az %5, tercihen %10'dan daha büyük, örneğin %10-20 aralığındadır.

15

Buluşun bir düzenlemesine göre, istenen sayıda alternatif boyutu kapsayan bir dizi cihazı içeren kitler sağlanmaktadır. Bu tür bir kitin bir örneği, farklı uç yüzey boyutları ve konfigürasyonları, yani tasarımları olan yaklaşık 10 cihaz içerir ve torasik örnekte en fazla sayıda kesit alternatifini kapsayacaktır. Ek bir düzenlemede, bu uç yüzey konfigürasyonlarının

20 veya tasarımlarının her biri için, farklı uzunluklara sahip cihazlar üretilir. Bir düzenlemede, aynı D_t , D_a , RAPT ve kanal çap boyutlarına ve farklı uzunluklara (L) sahip en az iki cihaz sağlanır. Diğer bir düzenlemede her bir konfigürasyon ya da tasarım için farklı uzunluklara (L) sahip en az iki cihaz sağlanır. Bir başka düzenlemede, her bir yüzey konfigürasyonu veya tasarımı için 6 farklı uzunlukta cihaz sağlanmıştır, bu şekilde on farklı uç yüzey tasarımına

25 sahip böyle bir kitin bir örneği 60 cihaz içerir. Yine, bunun, buluşa göre bir cihaz kitinin sadece bir örneği olduğu vurgulanmalıdır.

30

Bir torasik yaralanma durumunda implantasyon için hazırlanmasında seçilmesi için bir hastanenin cihazlar için temel gereksinimini karşılayan, buluşa göre olan cihazlardan oluşan

30 bir kitin enine kesit alanlarının ve kanal çaplarının bir örneği aşağıda verilmiştir. Bu cihaz tasarımlarının her biri, örneğin 15-40 mm aralığında çeşitli uzunluklarla donatılır. Her biri için

6 uzunluk ile eşit aralıklarla dağıtılan tipik bir kit, toplamda yaklaşık 60 cihazdan oluşur (boyutlar mm olarak verilmiştir):

Tasarım No.	D_t	D_a	RAPT	Kanal Çapı		
				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

5

Bu örnekte kit, farklı yüzey alanı boyutlarına ve konfigürasyonlarına, yani tasarımlara sahip 10 cihaz içerir. Bununla birlikte, bir kit içindeki cihazların sayısı, farklı konfigürasyonlarla boşlukları örtme amacına bağlı olarak elbette farklı olabilir.

- 10 Tanıdan sonra, omurilik yaralanması implantasyonu için bir aday olması için omurilik hasarının anteroposterior ve enine boyutların kaba bir tahminini veren MRI sonuçlarına dayanarak, omurilik uçları gerektiği şekilde kesilerek çıkarılır. Yüzey boyutları, yani D_t ve D_a ve iki omurilik ucu arasındaki boşluğun uzunluğu (L) belirlenir. Bu, pek çok farklı yolla yapılabilir ve geniş boyut (D_t , D_a ve L) aralığındaki bir dizi model bu belirleme için tercihen in situ olarak
- 15 kullanılır. Aynı şekle sahip, ancak çapı yaklaşık 1 mm daha büyük olan bir cihaz seçilir.

Cihaz, ameliyat yerine uygulanacak olan bir veya daha fazla farmasötik olarak aktif bileşen(ler), örneğin heparin ile aktive edilmiş FGF1 içeren çözelti ile temas ettirilir. Bir sonraki adımda sinir dokusu cihazdaki tüm kanallara yerleştirilir ve daha sonra cihaz implante edilir.

20

Örnekler

Örnek 1

- 5 Bu örnek, sıçandaki omurilik hasarının tedavisi için heparin ile aktive edilmiş rhFGF1 ile biyobozunur bir kalsiyum sülfat cihazını değerlendirir.

- Şekil 5'te gösterildiği gibi benzer geometrili 12 kanallı α -kalsiyum sülfat hemihidrattan imal edilen SCI cihazları heparin ile aktive edilmiş rhFGF1 ile yüklenmiştir. Test hayvanları, Sprague Dawley sıçanları, 5 çalışma grubuna ayrılmıştır. Laminektomi, çalışma grubundan bağımsız olarak tüm hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kontrol gruplarının omuriliği ya transekte edilmiş (grup 1, negatif kontrol) ya da dokunulmamıştır (grup 2, pozitif kontrol). 3-5. Grup sıçanların omurilikleri transekte edilmiş ve çıkarılmış omurilik dokusu, sinir greftleri içeren cihazlarla değiştirilmiştir. Çalışma grubu 4 için kullanılan SCI-cihazları 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ heparin ile aktive edilmiş rhFGF1 (rhFGF1: heparin, 1:1, w/w) içine daldırılmıştır. Çalışma grubu 5 için SCI cihazları 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ heparin ile aktive edilmiş rhFGF1 içine daldırılmıştır. Otofajiye bağlı olarak, 20 haftalık çalışmanın bitiminden önce birkaç hayvanın feda edilmesi gerekmiştir. 20. Haftadan önce feda edilen hayvanlar, gruplar arasında eşit olarak dağılmıştır.
- 20 Feda edilmeden önce, sıçanların arka bacaklarında motor uyarılmış potansiyeller (MEP'ler) ölçülmüştür. Sıçanların motor fonksiyonu, çalışmanın yaşam süresi boyunca haftalık olarak değerlendirilmiştir. 500 veya 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ heparin ile aktive edilmiş rhFGF1 (grup 4 ve 5) içine daldırılmış SCI-cihazı ile tedavi edilen tüm hayvanlar, ameliyat sonrası 20. haftada (17-23 aralığında) haftada her iki arka bacakta pozitif MEP skorları sergilemiştir. Sadece omuriliği kesilip çıkarılan hayvanlar, herhangi bir bilateral pozitif MEP sinyali göstermemiştir. Sinyalin rejenere aksonlar tarafından yönlendirildiğini doğrulamak için omurilik yeniden lezyonlanmış ve ikinci bir ölçüm yapılmıştır. Yeniden lezyonlanan hayvanların hiçbirisi pozitif MEP sergilememiştir.

30 Örnek 2

- Bu örnek, sıçandaki omurilik hasarının tedavisi için biyobozunur kalsiyum sülfat cihazında uygulanan heparin ile aktive edilmiş rhFGF1'in doz-bulgusunu değerlendirir.

Örnek 1'deki ile aynı tip cihazlar kullanılmıştır. Her bir cihaz 1 saat boyunca oda sıcaklığında heparin ile aktive edilmiş rhFGF1 (FGF1:heparin, 1:100 molar oran) çözeltisine daldırılmıştır. Koruyucu madde içermeyen heparin çözeltisi (10 000 IE/ml H₂O, Leo Pharma Danimarka) kullanılmıştır. Cihazlar 45, 0,9, 0,01 ve 0 ng/mg'lık bir doza karşılık gelecek şekilde (çözelti alımına ve adsorpsiyonuna bağlı olarak), heparin ile aktive edilmiş rhFGF1'nin 50 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,005 µg/ml ve 0 µg/ml'lik konsantrasyonlarına daldırılmıştır.

Tedavi edilmiş hayvanların arka bacaklarında bilateral MEP'lerin FGF1'e bağımlı iyileşmesi Şekil 6'da gösterilmektedir. Tüm hayvanlar ameliyattan 1 hafta sonra arka bacaklarında tespit edilemeyen MEP'ler sergilemiş, 2 hafta sonra ise pozitif MEP'ler kaydedilmiştir. Sonuçlar, ifşa edilen cihazda sıçandaki tam SCI'nin tedavisinde heparin ile aktive edilmiş rhFGF1'in etkili bir dozunun, en az 0,5 µg/ml'lik heparin ile aktive edilmiş rhFGF1 çözeltisi (0,9 ng heparin ile aktive edilmiş rhFGF1/mg cihazı verir) konsantrasyonu ile elde edildiğini göstermektedir.

Örnek 3

Domuzlarda periferik sinir greftleri ile heparin ile aktive edilmiş rhFGF1 yüklü SCI-cihazlarının implantasyonu - operasyon tekniği ve sınırlı güvenlik çalışması

Şekil 5'te gösterildiği gibi 15 mm yükseklikte ve 9,0-6,9 mm'lik bir oval enine kesite sahip olan ve sinir grefti konumlandırması için 12 kanal içeren klinik SCI-cihazları, müteakip sterilizasyon ile α-kalsiyum sülfat hemihidrattan yapılır.

Her cihaz, çözeltinin cihaz tarafından adsorbe edilmesini sağlamak için 1 saat pH 7'de 5 µg/ml rhFGF1, 80 µg/ml Gentamicin, 10 mM NaPO₄, 150 mM NaCl, 0,3 mM EDTA'dan oluşan 30 ml'lik bir daldırma çözeltisine yerleştirilir. Heparin konsantrasyonu 430 µg/ml'dir ve rhFGF1:heparin oranı 1:100'dür (molar).

Hayvanlar dişi Landrace domuzudur. 10 Günlük alıştırmadan sonra, domuz bir fentanil, midazolam ve propofol kombinasyonu ile uyuşturulur ve ameliyat için hazırlanır. Cerrahi işlem sırasında 0,004 mg/kg/saat fentanil, 0,5 mg/kg/saat midazolam ve 3 mg/kg/saat

propofol ile intravenöz anestezi sürdürülür. Ameliyat için hazırlık, antibiyotik tedavisi ile kombine halde ameliyat edilen alanların dezenfekte edilmesini içerir.

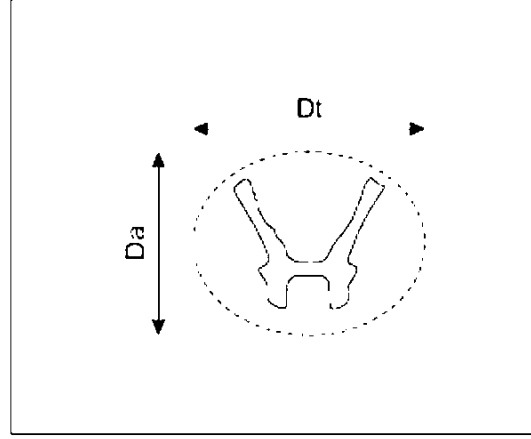
5 Boyundaki büyük damarların üzerinde bir kesi yapılır ve vasküler kılıf araştırılır. Sıvıların infüzyonu ve gerektiğinde yoğun bakım ilaçlarının uygulanması için juguler ven içine santral venöz kateter yerleştirilir ve sabitlenir.

10 Domuz sırtı yukarı gelecek şekilde yerleştirilir. Torasik omurilik üzerinde bir kesi yapılır ve bir laminektomi gerçekleştirilir. Dura mater kesilir ve omurilik açığa çıkarılır. Alt torasik omuriliğin SCI cihazına uyacak kadar büyük bir segmenti kesilerek çıkarılır.

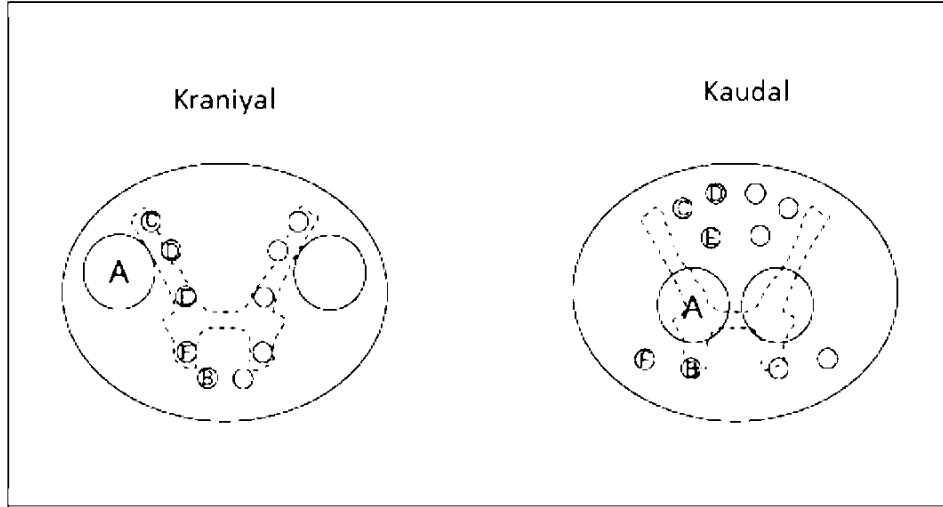
15 SCI cihazı için uygun olan sinirler açığa çıktıktan ve kesilerek çıkarıldıktan sonra alt arka uzuvda bir kesi yapılır. Sinirler, bir saat boyunca rhFGF1 çözeltisine daldırılmış olan SCI cihazına yerleştirilmeleri için yeterli boyutlara kesilir. Daha sonra, periferik sinirler cihazdaki 12 kanaldan çekilir. Sinir uçları cihaz yüzeyinde kesilir ve cihaz omurga boşluğuna yerleştirilir, öyle ki cihaz üzerindeki gösterge dorsal ve kraniyaldır. Daha sonra SCI cihazı omurilik güdüklerine bağlanır. Dura mater ve ayrıca kas tabakaları ve deri kapatılır.

20 Gözlem için mevcut beş gün içinde, cihaz kısmen omuriliğe yapışır.

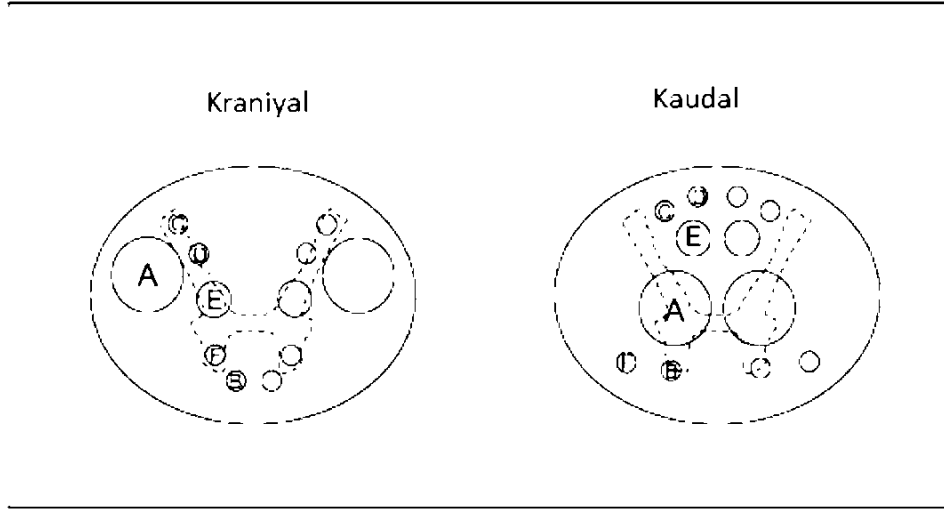
Bu tarifnamede ortaya konan spesifik düzenlemeler ve örnekler, doğası gereği açıklayıcıdır ve mevcut istemlerle tanımlanan buluşun kapsamını sınırlandırmamaktadır. Teknikte uzman kişilerce spesifikasyonun okunması üzerine açıklanan cihazların ve kitlerin farklı yönleri akla gelse de, bu buluş, bu gibi modifikasyonları içerir ve sadece istemlerin kapsamı ile sınırlıdır.



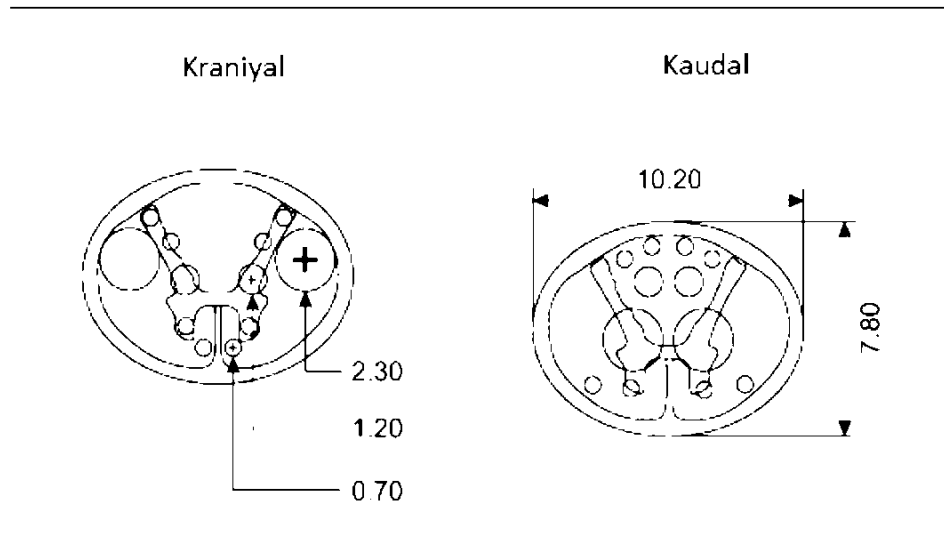
ŞEKİL 1



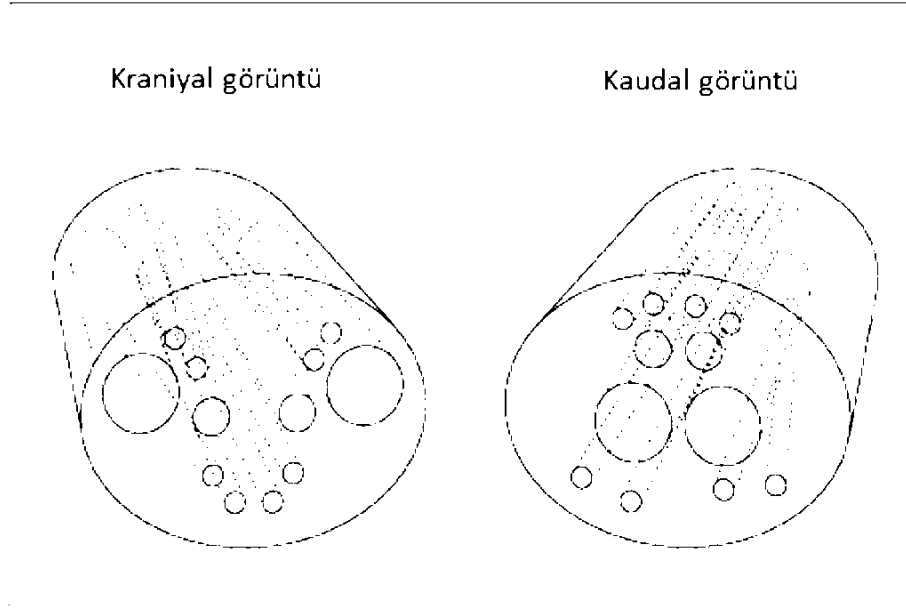
ŞEKİL 2



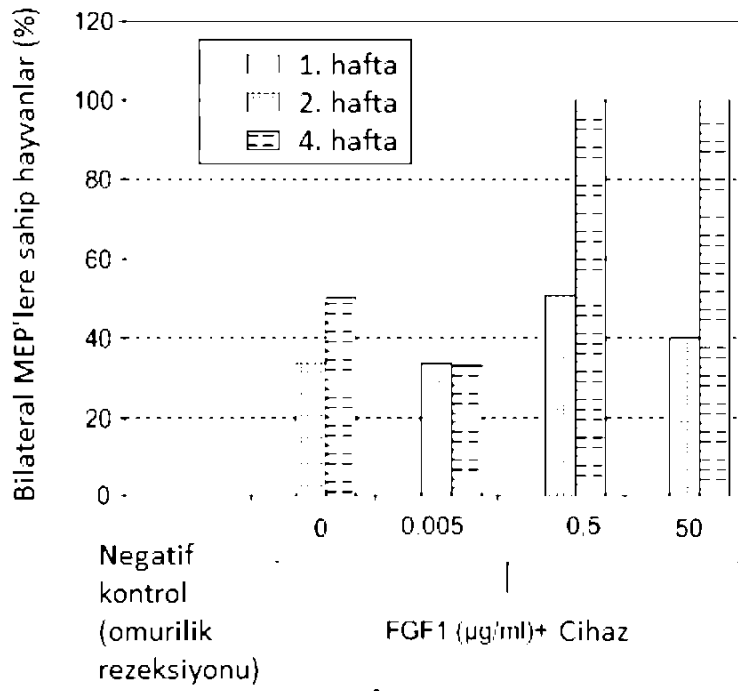
ŞEKİL 3



ŞEKİL 4



ŞEKİL 5



ŞEKİL 6