



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102123746 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 13

(21) 申请号 200980131831. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 06. 15

A61L 31/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61L 31/16 (2006. 01)

61/061317 2008. 06. 13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 02. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/047300 2009. 06. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02009/152487 EN 2009. 12. 17

(71) 申请人 史密夫和内修有限公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 N·科顿 E·赖特 S·阿斯托里诺

S·阿利

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李进 李炳爱

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 6 页

(54) 发明名称

用于组织修复的固定装置

(57) 摘要

用于组织修复的固定装置,例如缝线、手术箭、钩环、镖、栓、螺杆、钮、锚钉、钉、铆钉,或有刺装置包含以下材料中的至少一种:血管生成材料;能够在体内分解以形成血管生成材料的血管生成前体材料;或组织工程材料,所述组织工程材料能够产生血管生成材料。在优选形式中,将材料掺入具有预定疏水性的聚合物基质内以允许控制释放血管生成材料如丁酸或羟基丁酸或其盐。还提供含有血管生成材料的聚合物基质组合物和用于组织修复的方法。

1. 一种用于组织修复的固定装置,包含以下材料中的至少一种:血管生成材料或能够在体内分解以形成血管生成材料的血管生成前体材料,其中所述血管生成材料与聚丙烯混合。

2. 权利要求 1 的固定装置,其中所述血管生成材料包括以下物质中的一种或多种:丁酸、丁酸盐、 α -一丁酸甘油酯、 α -二丁酸甘油酯、 β -二丁酸甘油酯、三丁酸甘油酯;或羟基丁酸酯。

3. 权利要求 2 的固定装置,其中所述丁酸盐选自钠、钾、钙、铵和锂盐。

4. 前述权利要求中任一项的固定装置,其中所述血管生成材料包括以下血管生成因子中的一种或多种:血管生成肽生长因子,包括这些因子的自体、异种、重组和合成形式,包括血管内皮生长因子 VEGF121、165、189 和 206;成纤维细胞生长因子 FGF-1、FGF-2、FGF-7(角化细胞生长因子);转化生长因子家族(TGF- α 、 $-\beta$),血小板衍生生长因子 PDGF-AA、PDGF-BB 和 PDGF-AB;血小板衍生内皮细胞生长因子(PD-ECGF);缺氧诱导因子-1(HIF-1);分散因子(SF,也称为肝细胞生长因子或 HGF);胎盘生长因子(PIGF)-1、-2;肿瘤坏死因子 α (TNF- α);中期因子;多效生长因子;胰岛素样生长因子-1;表皮生长因子(EGF);内皮细胞生长因子(ECGF);内皮细胞刺激血管生成因子(ESAF);结缔组织生长因子(CTGF);CYR61;血管生成素;或血管营养素。

5. 前述权利要求中任一项的固定装置,其中所述血管生成材料包括一种或多种血块分解产物,包括凝血酶、肝素,和这些材料的自体、同种异体、异种、重组和合成形式。

6. 前述权利要求中任一项的固定装置,其中所述血管生成材料包括以下物质中的一种或多种:透明质素、甲状旁腺素、血管生成素 1、del-1、促红细胞生成素、fas(CD95)、卵泡抑素、巨噬细胞移行抑制因子、单核细胞趋化蛋白-1 和烟酰胺。

7. 前述权利要求中任一项的固定装置,其中所述血管生成前体材料包括以下物质中的一种或多种:纤维蛋白,包括其自体、同种异体、异种、重组和合成形式,和透明质酸。

8. 前述权利要求中任一项的固定装置,其中将血管生成材料、血管生成前体材料或组织工程材料中的一种或多种涂覆在固定装置的至少一个外表面上。

9. 前述权利要求中任一项的固定装置,所述固定装置使血管生成材料、血管生成前体材料和组织工程材料中的至少一种浸渍至其至少一个区域内。

10. 前述权利要求中任一项的固定装置,其中所述固定装置包括缝线、手术箭、钩环、镖、栓、螺杆、钮、锚钉、钉或铆钉,或有刺手术装置。

11. 一种治疗有临床需要的哺乳动物生物体的方法,所述方法包括将前述权利要求中任一项的固定装置植入哺乳动物生物体的组织缺损内的步骤。

12. 权利要求 11 的方法,其中所述植入固定装置的组织是无血管组织。

13. 权利要求 11 或权利要求 12 的方法,其中所述组织是半月板软骨、关节软骨、韧带、骨骼或缺血组织。

14. 一种组合物,所述组合物包含聚丙烯和足以促进血管生成的治疗有效量的水溶性或水混溶性血管生成材料或血管生成前体的掺混物。

15. 权利要求 14 的组合物,其中所述血管生成材料包括以下物质中的一种或多种:丁酸、羟基丁酸,所述酸的钠、钾、钙、铵和锂盐和聚合物,或一丁酸甘油酯。

16. 权利要求 14 或权利要求 15 的组合物,所述组合物包含最高达约 12% 重量的所述

血管生成材料。

用于组织修复的固定装置

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请是 2008 年 6 月 13 日提交的美国专利申请号 61/061,317 的 PCT 国际申请,其公开内容通过引用全文结合到本文中。

[0003] 背景

1. 发明领域

[0004] 本发明涉及提供改善组织修复的固定装置和此类装置在医学治疗中的用途。具体来讲,本发明涉及组织的固定,所述组织具有有限的或不具有血管供应,其中血管生成是良好组织修复的理想或先决条件。

[0005] 2. 相关技术

[0006] 有多种固定装置用于侵入性医学治疗。在手术及其它医学治疗过程中和之后可将这些装置用于重接、再固定、支承或另外参与组织的修复。

[0007] 在手术后,医生的目的是例如刺激整个治疗部位快速愈合和组织修复。促进组织修复的因素是修复细胞及其它因子可渗透通过所述组织的程度。这又取决于血管可在该部位和周围形成的程度。

[0008] 从业已存在的血管中形成新血管称为血管生成。血管生成是人体发育特别是胚胎发育过程中的重要过程。在血管形成的过程中人胚胎发育开始与血岛融合成血管结构,接着血管生成开始,新的血管从血管形成过程中形成的血管中萌芽。但是,在成年人后,血管生成通常逐渐消失。除了女性生殖系统之外,成年人的血管生成主要发生在创伤或炎症后组织修复过程中,但也与成年人疾病有关,如肿瘤生长、类风湿性关节炎、银屑病和糖尿病。

[0009] 参与血管生成的主要细胞类型是微血管内皮细胞。在损伤后和/或由于对血管生成因子的反应,在母血管中内皮细胞的基底膜降解,该过程由内皮细胞蛋白酶介导。一旦基底膜降解,内皮细胞向外移行进入血管周隙。在新芽基底的细胞增殖和取代移行的细胞。然后形成新的基底膜,两个邻近的新芽融合在一起以形成环。接着管腔形成,血液开始流动。

[0010] 内皮细胞是参与血管生成的中央细胞类型,因为它能够表达用于形成新的微血管网络的所有必需信息。通过与许多不同细胞类型协同作用以形成新血管而实现。尽管不希望受任何理论的约束,这些其它细胞类型可通过表达生长因子和细胞因子促进血管生成,所述因子刺激血管壁主要细胞组分的增殖和移行,包括内皮细胞。

[0011] 治疗性血管生成是血管生成因子,或者有时是编码这些因子的基因增强或促进血管在缺血/无血管组织中发育的临床用途。治疗性血管生成的理想药物将是安全、有效、价廉和容易给药的。也非常需要在预定时间段内以控制的方式提供血管生成因子。

[0012] 本发明的目的是提供医学装置,该装置释放促进周围组织血管形成的血管生成因子。

[0013] 本发明又一目的是提供固定装置,该装置促进周围组织的组织修复,将释放促进血管舒张的因子。用固定装置例如缝线或手术带递送此类因子或药物活性剂,要求缝线或手术带具有某些特征,使其能够发挥缝线或手术带和固定或递送装置的功能。例如,缝线必

须具备足够长度、打结和滑行性能以发挥其作为缝线的主要作用。作为生物制剂递送装置，缝线必须能够在负载过程中无论如何不改变活性剂的方式将活性剂掺入其结构内。活性剂在结构内必须稳定，以允许在使用前正常贮存。一旦置于体内活性剂必须在某一时间段内以某一剂量释放，使其治疗性能最大化且不良反应最小化。用标准缝线缝合修复某些具有有限或无血管供应的组织，例如半月板软骨、关节软骨、韧带、肌腱、骨骼和缺血组织可能有问题。

[0014] 概述

[0015] 在本发明一方面，本发明涉及用于组织修复的固定装置，包括以下材料中的至少一种：血管生成材料或能够在体内分解以形成血管生成材料的血管生成前体材料，其中血管生成材料与聚丙烯混合。

[0016] 在一个实施方案中，血管生成材料包括以下物质中的一种或多种：丁酸、丁酸盐、 α -一丁酸甘油酯、 α -二丁酸甘油酯、 β -二丁酸甘油酯、三丁酸甘油酯或羟基丁酸酯。在另一个实施方案中，丁酸盐选自钠、钾、钙、铵和锂盐。在又一个实施方案中，血管生成材料包括一种或多种以下血管生成因子：血管生成肽生长因子，包括这些因子的自体、异种、重组和合成形式，包括血管内皮生长因子 VEGF 121、165、189 和 206；成纤维细胞生长因子 FGF-1、FGF-2、FGF-7（角化细胞生长因子）；转化生长因子家族（TGF- α 、- β ）；血小板衍生生长因子 PDGF-AA、PDGF-BB 和 PDGF-AB；血小板衍生内皮细胞生长因子（PD-ECGF）；缺氧诱导因子-1（HIF-1）；分散因子（SF，也称为肝细胞生长因子或 HGF）；胎盘生长因子（PIGF）-1、-2；肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）；中期因子；多效生长因子（pleiotrophin）；胰岛素样生长因子-1；表皮生长因子（EGF）；内皮细胞生长因子（ECGF）；内皮细胞刺激血管生成因子（ESAF）；结缔组织生长因子（CTGF）；CYR61；血管生成素；或血管营养素（Angiotrophin）。

[0017] 在再一个实施方案中，血管生成材料包括一种或多种血块分解产物，包括凝血酶、肝素和这些材料的自体、同种异体、异种、重组和合成形式。在又再一个实施方案中，血管生成材料包括以下物质中的一种或多种：透明质素、甲状旁腺素、血管生成素 1、del-1、促红细胞生成素、fas（CD95）、卵泡抑素、巨噬细胞移行抑制因子、单核细胞趋化蛋白-1 和烟酰胺。在一个实施方案中，血管生成前体材料包括以下物质中的一种或多种：纤维蛋白，包括其自体、同种异体、异种、重组和合成形式，和透明质酸。

[0018] 在另一个实施方案中，将血管生成材料、血管生成前体材料或组织工程材料中的一种或多种涂覆在固定装置至少一个外表面上。在还另一个实施方案中，固定装置使血管生成材料、血管生成前体材料和组织工程材料中的至少一种浸入其至少一个区域内。在再一个实施方案中，固定装置包括缝线、手术箭、钩环、镖、栓、螺杆、钮、锚钉、钉或铆钉，或者有刺手术装置。

[0019] 在另一方面，本发明涉及治疗有临床需要的哺乳动物生物体的方法，包括将固定装置植入哺乳动物生物体的组织缺损内的步骤，固定装置包括以下材料中的至少一种：血管生成材料或能够在体内分解以形成血管生成材料的血管生成前体材料，其中所述血管生成材料与聚丙烯混合。

[0020] 在一个实施方案中，植入固定装置的组织是无血管组织。在另一个实施方案中，组织是半月板软骨、关节软骨、韧带、骨骼或缺血组织。

[0021] 在又一方面,本公开涉及组合物。所述组合物包括聚丙烯和足以促进血管生成的治疗有效量的水溶性或水混溶性血管生成材料或血管生成前体的掺混物。在一个实施方案中,血管生成材料包括以下物质中的一种或多种:丁酸,羟基丁酸,所述酸的钠、钾、钙、铵和锂盐和聚合物,或一丁酸甘油酯。在还另一个实施方案中,所述组合物包含最高达约12%重量的血管生成材料。

[0022] 下文将参考附图详细描述本发明的其它特征、方面和优点,以及本发明各种实施方案的结构和实施。

[0023] 附图简述

[0024] 附图,加入并形成本说明书的一部分,举例说明本发明的实施方案,与描述一起解释本发明的原理。在图中:

[0025] 图1举例说明半月板软骨红-白区的撕裂伤。

[0026] 图2显示在治疗的半月板上进行的生物力学测试的结果。

[0027] 图3显示5-0号和6-0号单丝的丁酸盐累积释放速率。

[0028] 图4显示2批不同的2号缝线的丁酸盐释放速率。

[0029] 图5显示3种不同构型的0号缝线的丁酸钠释放速率。

[0030] 图6显示不同聚合物组合物的丁酸释放速率。

[0031] 图7A-7C举例说明羊肢体的髌腱修复过程。

[0032] 图8显示在图7A-7C显示的修复后肌腱愈合的力学测试结果。

[0033] 图9A和9B举例说明对照和含丁酸缝线修复的肌腱-骨骼交界面。

[0034] 实施方案的详细描述

[0035] 用于本文时,术语“血管生成材料”应理解为不仅包括含有一种或多种血管生成因子的材料,还包括通过诱导业已存在的血管材料舒张刺激血液供应的材料。

[0036] 用于本文时,术语“血管生成因子”应理解为包括直接或间接促进血管生成的材料,例如能够在体内分解以形成血管生成材料的材料。

[0037] 用于本文时,术语“血管生成”应理解为包括新血管从已有的血管中生长。

[0038] 如上所述,血管生成材料包含一种或多种血管生成因子。落在本发明范围内的第一类血管生成因子包括血管生成肽和蛋白质生长因子,包括这些因子的自体、同种异体、异种和重组和合成形式。这类包括血管内皮生长因子家族,特别是 VEGF 121、165、189 和 206;成纤维细胞生长因子家族,特别是 FGF-1、FGF-2、FGF-7(角化细胞生长因子);转化生长因子家族(TGF- α 、 $-\beta$);血小板衍生生长因子,特别是 PDGF-AA、PDGF-BB 和 PDGF-AB;血小板衍生内皮细胞生长因子(PD-ECGF);缺氧诱导因子-1(HIF-1);分散因子(SF,也称为肝细胞生长因子或 HGF);胎盘生长因子(PIGF)-1、-2;肿瘤坏死因子- α (TNF- β);中期因子;多效生长因子;胰岛素样生长因子-1;表皮生长因子(EGF);内皮细胞生长因子(ECGF);内皮细胞刺激血管生成因子(ESAF);结缔组织生长因子(CTGF);CYR61;血管生成素;或血管营养素。

[0039] 落在本发明范围内的第二类血管生成因子包括血块分解产物,如凝血酶和肝素,包括这些材料的自体、同种异体、异种和重组和合成形式。

[0040] 落在本发明范围内的第三类血管生成因子包括以丁酸为基础的那些,包括:

[0041] ■丁酸(丁酸, $C_4H_8O_2$)和丁酸盐,包括钠、钾、钙、铵和锂盐

[0042] ■ 丁酸衍生物和含丁酸残基的聚合物

[0043] ■ α -一丁酸甘油酯 (1-甘油丁酸酯; 1-(2,3-二羟基丙基)丁酸酯; $C_7H_{14}O_4$)

[0044] ■ α -二丁酸甘油酯 (1,3-甘油二丁酸酯; 1,3-(2-羟基丙基)二丁酸酯; $C_{11}H_{20}O_5$)

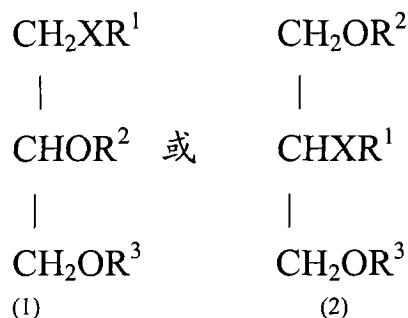
[0045] ■ β -二丁酸甘油酯 (1,2-甘油二丁酸酯; 1,2-(3-羟基丙基)二丁酸酯; $C_{11}H_{20}O_5$)

[0046] ■ 三丁酸甘油酯 (甘油基三丁酸酯; 1,2,3-丙基)三丁酸酯; $C_{15}H_{26}O_6$)

[0047] ■ 羟基丁酸酯和含羟基丁酸残基的聚合物。

[0048] 公开于 PCT 国际专利申请公布 WO 90/11075 的化合物,其公开内容通过引用全文结合到本文中,也明确包括在本发明范围内。这些化合物具有通式:

[0049]



[0050] ■ 其中 X 是 O、NH、S 或 CH_2 , R^1 是 2-10C 的烷基或酰基,其为饱和或不饱和,且其未被取代或被一个或多个不干扰血管生成活性的取代基取代,所述取代基选自 OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、 NR_2 和卤素,其中各 R 独立是低级烷基 (1-4C); R^2 和 R^3 各自独立是 H、 PO_3^{2-} ,或是如上文定义的烷基或酰基,或者在式 1 中, R^2 与 R^3 结合在一起是亚烷基部份或 OR^2 和 OR^3 形成环氧化物,其量在所述受试者中有效刺激血管生成。

[0051] ■ 其中 R^2 和 R^3 是酰基或 H

[0052] ■ 其中所述酰基是 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n1}\text{CO}$, 其中 $n1$ 是整数 0-8;或者是新戊酰基或环己基羰基

[0053] ■ 其中在式 1 化合物中, R^2 和 R^3 结合在一起是

[0054] ■ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n2}\text{CCH}_3$, 其中 $n2$ 是整数 0-7

[0055] ■ 上述方法,其中 R^2 和 R^3 之一是 H,另一个是烷基 (1-10C)

[0056] ■ 上述方法,其中 X 是 O

[0057] ■ 上述方法,其中 R^1 是酰基 (2-6C)

[0058] 落在本发明范围内的第四类血管生成因子包括炎症介质。这些材料促进组织炎症,这又促进血管生成。此类包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α);前列腺素 E1 和 E2;白介素 1、6 和 8;和一氧化氮。

[0059] 已知不属于任何类别的不同的其它血管生成因子。这组包括透明质素、甲状旁腺素、血管生成素 1、del-1、促红细胞生成素、fas (CD95)、卵泡抑素、巨噬细胞移行抑制因子、单核细胞趋化蛋白-1、转移因子 (transferring) 和烟酰胺。

[0060] 本发明的固定装置适合包含血管生成前体材料,该材料能够在体内分解以形成血管生成材料。本发明的血管生成前体材料包括纤维蛋白,包括其自体、同种异体、异种、重组和合成形式,和透明质酸。已发现具有有利的血管生成性质的纤维蛋白降解片段包括片段 D 和 E。

[0061] 或者,本发明的固定装置可包含组织工程材料,该组织工程材料能够产生血管生成材料。落在本发明范围内的组织工程材料包括能够产生血管生成材料的材料,该血管生成材料包含第一类血管生成因子(见上文)包括的血管生成因子。本发明的组织工程材料包括但不限于专利产品如 DERMAGRAFT™ 和 TRANSCYTE™。

[0062] 有利的是,血管生成材料的存在量在治疗上对所述哺乳动物生物体有效。优选血管生成材料的存在量在治疗上对人有效。用于本文时,术语“治疗有效量”应理解为指足以导致或增加血管生成的速率。什么构成治疗有效量对血管生成材料包含的血管生成因子具有特异性。例如在 VEGF 和 FGF-2 的情况下,固定装置应当每 mg 装置包含最高达 50 μ g 因子,优选小于 25 μ g/mg。

[0063] 术语“固定装置”包括用于重接、再固定、支承或另外参与组织修复的任何装置。此类装置的非穷举名单包括缝线、手术箭、钩环、镖、栓、螺杆、钮、锚钉、钉、铆钉或有刺装置。本发明的固定装置还包括增强装置,如用于促进不同组织类型如韧带与骨骼或肌腱与肌肉交界处血管生成的袖带。

[0064] 将血管生成材料掺入本发明装置内或其上的方法包括如下:

[0065] 可在制造固定装置后用血管生成材料浸渍本发明的固定装置。浸渍可导致血管生成材料分布各处乃至整个固定装置。血管生成材料的分布可能均匀或不均匀。在后一种情况下,固定装置将包含含有较高浓度血管生成材料的局部区域。优选浸渍导致血管生成材料存在于从装置的至少一个外表面延伸入其内的至少一个区域内。更优选浸渍导致血管生成材料分布在整个固定装置各处。血管生成材料在装置各处分布均匀或不均匀,如果不均匀,形成分布曲线,将取决于将获得的效应。具体来讲,分布曲线将严重影响血管生成材料进入周围组织内的释放特性。

[0066] 可用于本发明的浸渍方法包括但不限于浸湿、浸泡和真空(如果合适)。

[0067] 在第二个实施方案中,血管生成因子、材料或其前体可以在物理上掺入固定装置的主要织物内。因此,血管生成材料将适当地在固定装置的织物内构成分离区。血管生成材料的线或丝可适当与含有固定装置主要织物的纤维或丝状材料共纺或织造在一起。例如,可将血管生成材料的线与用于制备缝线的聚对苯二甲酸乙二醇酯或超高分子量聚乙烯纤维一起编织。或者,可将血管生成材料与固定装置的主要织物材料一起共挤出。

[0068] 在第三个实施方案中,可在制造固定装置后将血管生成材料直接涂覆在固定装置至少一个外表面上,或者掺入载体内,从中可控制其释放,然后直接涂覆在固定装置上。

[0069] 优选当血管生成因子、材料或前体涂覆在固定装置上或形成为固定装置内的分离部件或区域时,可将它们首先用疏水聚合物配制,以便通过扩散机制从含有因子和疏水聚合物的整块基质中在控制释放条件下递送。因此,例如通过将水混溶性或水溶性血管生成材料掺入疏水性聚合物基质内,可控制血管生成材料的释放速率。需要用水溶解材料,从而接着释放材料。聚合物基质的疏水度(degree of hydrophobicity)控制水渗透的速率,从而控制血管生成材料的释放速率。

[0070] 优选疏水聚合物基质是聚丙烯。通常,将血管生成材料掺混入聚丙烯内形成混合物,然后将其拉成单丝。可将单丝扭曲或编织以形成复丝。优选,可将血管生成材料和聚丙烯单丝的混合物与其它聚合物纤维或单丝,包括但不限于超高分子量(UHMW)聚乙烯或聚酯纤维或单丝,共编织以形成缝线。

[0071] 影响血管生成材料释放速率的因素包括血管生成材料的选择, 掺混入聚丙烯基质内的血管生成材料量 (也称为血管生成因子负荷), 和单丝的直径。

[0072] 对于本发明目的而言, 疏水聚丙烯基质与丁酸或丁酸盐一起使用。丁酸的盐内在稳定, 具有低挥发性。尽管疏水聚丙烯基质可与具有合适水溶性或混溶性的任何血管生成材料一起使用。

[0073] 以前尚未证实丁酸 (或其盐) 作为血管生成材料的有效用途。这可能有两方面原因。首先是丁酸具有特别刺鼻的气味, 使用令人不快。第二个原因是发现丁酸生物降解如此快以致不能在其分解成无效代谢物之前有效地促进血管生成。

[0074] 我们已发现通过用聚丙烯配制丁酸或其水溶性 / 混溶性盐, 可避免所述缺点。可以控制的剂量率, 以无恶臭的量递送血管生成材料。

[0075] 还可使用聚丙烯配制羟基丁酸及其衍生物、盐和聚合物, 和丁酸甘油酯衍生物如一丁酸甘油酯。

[0076] 因此根据本发明另一方面, 提供组合物, 所述组合物包含聚丙烯和足以促进血管生成的治疗有效量的水溶性或水混溶性血管生成材料或其前体的掺混物。

[0077] 对于本发明目的而言, 所述组合物包含聚丙烯和足以促进血管生成的治疗有效量的丁酸或其水溶性或水混溶性盐的掺混物。

[0078] 适合本发明组合物的丁酸或羟基丁酸的水溶性或水混溶性衍生物, 包括钠、钾、钙、铵和锂盐。

[0079] 将聚丙烯适当地与最高达约 12% 重量、更适当地与最高达约 7% 重量的血管生成材料混合或掺混。

[0080] 含有血管生成因子的聚丙烯可作为涂层用于任何固定装置。

[0081] 可将血管生成材料涂覆在固定装置的所有外表面上。可使用的涂层方法包括浸涂法和喷涂法。

[0082] 本发明还提供修复损伤组织的方法, 包括将本发明装置植入组织缺损内的步骤。

[0083] 优选植入固定装置的组织的血管分布最小。更优选组织是半月板软骨、关节软骨、韧带、肌腱、骨骼或缺血组织。本发明的固定装置可在不同组织类型如韧带与骨骼之间或肌肉与肌腱之间的交界面使用。

[0084] 本发明将通过以下实施例来举例说明。

[0085] 实施例 1

[0086] 用丁酸或一丁酸甘油酯浸渍 0 Ti-Cron™ 编织缝线, 此类缝线不可再吸收, 因此应当对血管生成没有明显作用。丁酸浸渍的缝线的释放速率为每天每 cm 缝线 25-3000ng, 或者每 1.4mg 缝线 25-3000ng 丁酸, 持续 21 天。通过将缝线浸泡在丁酸原液中至少 7 天将其浸透。一丁酸甘油酯浸渍的缝线的释放速率为每天每 cm 缝线 25-3000ng, 或者每 1.4mg 缝线 25-3000ng 一丁酸甘油酯, 持续 7 天。在手术前从原液中取出缝线, 用手术棉签擦拭 2 次。

[0087] 蓝脸莱斯特羊杂交萨福克羊 Tubs (Blue Faced Leicester Cross Suffolk Tubs) 用于本实施例。这是一种具有巨大长骨的相当强壮的绵羊。在解剖学上羊骨非常接近人骨, 通常用作骨移植替代物和愈合的模型。植入缝线的手术操作涉及通过标准内侧关节切开术到达半月板。使用手术刀, 在一个内侧半月板的红 - 白区产生 8mm 完整厚度的纵向撕裂伤。

[0088] 然后用以下缝线缝合撕裂伤: (i) 已用丁酸浸透的 0Ti-Cron 缝线, 如上详述, 或者

(ii) 已用一丁酸甘油酯浸透的 0Ti-Cron 缝线,如上详述,或者 (iii) 不含有丁酸或一丁酸甘油酯的对照未处理 0Ti-Cron 缝线。所用缝合技术是外-内水平褥式缝合。然后关闭关节,让动物康复。

[0089] 允许动物在其后立即在关节上负重,在 6 周时间点终止。

[0090] 附图的图 1 举例说明撕裂伤,切过半月板软骨的红-白区,如上描述制作。图 1 显示苏木素和荧光桃红染色的组织切片。修复的撕裂伤大致用虚线 (1) 表示,是红-白撕裂伤。在切片 (3) 中可见缝线定位的位置。可将观察到的采用移行内皮细胞和新形成血管形式的血管生成 (2) 作为撕裂伤的愈合。

[0091] 本实验成功最好的标志是采用血管生成的形式:如上文讨论,血管生成是从原有血管中形成新的血管。这意味着只可在红区中看到从原有血管放射状发出的血管生成,事实上看到的是从红区通过过渡区向白区前行的新血管 (2) 的平稳的前端。

[0092] 参考图 2,在体内 6 周后通过处理的半月板活检进行生物力学评估。测试基于由 Roeddecker et al. (1994) 进行的实验,涉及环状撕开半月板,测量修复区的平均撕裂负荷和平均撕裂能。

[0093] 最初,在每个半月板的后角切开约 5-10mm 以产生 2 个“游离端”。该切口与半月板修复区对齐并达到修复区。有时难以确定半月板的完全修复区,因此根据最佳判断确定切口的位置。用于启动修复的缝线暴露在半月板外周,切除缝线打结。

[0094] 用 Instron 5566 材料测试机进行测试。在测试自始至终用拔钉钳柄抓紧每个半月板的“游离端”,用 100N 容量测压元件测量所得撕裂负荷。一旦完成,用 2 个游标从力/位移曲线中确定平均撕裂负荷,自动计算在力/位移曲线相同面积下的撕裂能。

[0095] 测试 3 种对照半月板,其中用未处理的缝线启动修复,测试 3 种其中已用丁酸浸透缝线的半月板,测试 3 种其中已用一丁酸甘油酯浸透缝线的半月板。

[0096] 用血管生成因子浸透的缝线使修复组织的强度显著增加高于未处理的对照。正常半月板组织具有 14N/mm 的撕裂强度。

[0097] 实施例 2(单丝缝线)

[0098] 使聚丙烯 (ECM Plastics) 和丁酸钠 (Alfa Aesar,纯度:99%) 在 Leistritz 双螺杆挤出机中混合。制备 4 种混合物,每一种含有 2.5、5、7.5 和 10% w/w 丁酸钠。将混合物挤出以形成小棒,然后进一步加工以形成小粒。然后将小粒挤成 USP 大小 5-0 单丝,(USP 大小在 USP 29,2006 中定义)。将由 5% w/w 混合物形成的小粒也挤成 USP 大小 6-0 单丝。

[0099] 在 90℃去离子水中提取后,通过液相层析 (HPLC) 测量单丝的丁酸钠总含量。为测定单丝中丁酸钠 (NaB) 的释放速率和总释放,将 20 英寸长的单丝置于 37℃磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中。在 28 天时间内,每天通过 HPLC 分析 PBS 以分析丁酸盐的存在。每次分析后,将 PBS 用新鲜 PBS 代替。

[0100] 发现 5-0 单丝的丁酸钠含量在 1.9-7.5% w/w 范围内。发现 6-0 单丝的丁酸钠总含量为 4.1% w/w。图 3 举例说明 5-0 单丝的累积释放速率。发现 5-0 单丝的丁酸钠释放速率既取决于缝线直径也取决于丁酸钠的起始浓度。在所有情况下,约 28 天后丁酸钠释放耗尽。

[0101] 实施例 3(编织缝线)

[0102] 使聚丙烯 (ECM Plastics) 和丁酸钠 (Alfa Aesar,纯度:99%) 在 Leistritz 双

螺杆挤出机中混合。制备含有 5 和 7.5% w/w 丁酸钠的混合物。将混合物挤出以形成小棒，然后进一步加工以形成小粒。然后将小粒挤成 USP 大小 5-0 单丝和 USP 大小 6-0 单丝。

[0103] 然后将 3 种终 USP 大小为 6-0 的 5% w/w 丁酸钠单丝与超高分子量聚乙烯丝一起编织以形成混合、2 号大小的编织缝线。还用 3 种不同的单丝 / 聚乙烯混合物制备 0 号大小的编织缝线。3 种 0 号大小的缝线具有一端或两端为 USP 大小 5-0 的 7.5% w/w 丁酸钠单丝，或者两端为 USP 大小 6-0 的 5% w/w 丁酸钠单丝，与超高分子量聚乙烯丝一起编织。

[0104] 在 90°C 去离子水中提取后，通过液相层析 (HPLC) 测量缝线的丁酸钠总含量。为测定缝线中丁酸钠的释放速率和总释放，将各缝线的称重长度置于 37°C 磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中。在 28 或 56 天时间内，通过 HPLC 分析 PBS 以分析丁酸盐的存在。每次分析后，将 PBS 用新鲜 PBS 代替。

[0105] 图 4 举例说明 2 批不同的 2 号缝线的丁酸盐释放速率。2 批给出相似的释放速率最高达约 21 天，证明缝线制造与从中释放丁酸钠的一致性。

[0106] 实施例 4

[0107] 图 5 举例说明实施例 3 的 3 种构型 0 号大小缝线的丁酸钠释放速率。发现缝线内单丝的组成、大小和数量影响缝线的丁酸钠释放速率和总释放。

[0108] 实施例 5

[0109] 将丁酸及其盐用不同的聚合物组合物配制，测定释放入 PBS 的速率。

[0110] 实施例 5a：将用 0Ti-Cron 制备的缝线浸泡在丁酸溶液 ($50,000 \mu\text{g cm}^{-3}$) 中。66 小时后，从丁酸溶液中取出缝线，置于 2ml PBS 中。每天更换 PBS 最高达 7 天，然后在 2 和 3 周时间点更换。用 HPLC 法分析分离的 PBS 提取物中的丁酸含量。在前 4 天内释放超过 90% 丁酸 (图 6)。

[0111] 实施例 5b：将丁酸钠 (1% w/w) 混合入聚 (L) 乳酸 (PLLA) 内，然后挤出聚合物小棒。如上所述评估这些小棒的丁酸释放速率。丁酸从 PLLA 快速释放入 PBS 内 (图 6)。

[0112] 实施例 5c：将丁酸钙 (1% w/w) 混合入乙烯 - 乙酸乙烯酯共聚物 (33% 重量乙酸乙烯酯含量) 内，然后挤出聚合物小棒。如上所述评估这些小棒的丁酸释放速率。

[0113] 由此可看到通过改变聚合物的疏水性，可控制血管生成因子的释放速率 (图 6)。

[0114] 实施例 6

[0115] 用髌腱进行羊的急性修复。用于该修复的手术方案可参阅 Newsham-West R, Nicholson H, Walton M, Milburn P. 愈合骨骼肌腱交界面的长期形态学：羊模型的组织学观察 (Long-term morphology of a healing bone tendon interface: a histological observation in a sheep model), Journal of Anatomy, Vol. 210, (2007), pp. 318-327, 其公开内容通过引用全文结合到本文中。在手术修复之前，将羊膝关节固定在 5° - 10° 屈曲位以防止愈合过程中髌腱的拉伸负荷。一旦关节固定，用手术刀片削下胫骨肌腱。刮干净暴露骨表面上的任何残留肌腱，然后用牙钻轻轻地研磨直至有少量血管渗漏。然后用钻在胫骨上钻 2 个孔。制备的骨床显示于图 7A。如图 7B 显示，然后将 2 个缝线锚钉植入制备骨床的孔内。接着使锚钉缝线垂直穿过肌腱，如图 7C 显示，系紧缝线以保证肌腱在骨表面上。在手术区施加外固定，手术后保持膝关节固定 3 周。

[0116] 在 3 周后，撤除外固定，让动物恢复全负重。用于锚钉中的缝线是用单丝制备的编织缝线，该单丝用与丁酸钠混合的聚丙烯挤出。在修复之前，测试编织缝线材料随时间推

移的丁酸钠总含量和丁酸释放。一式四份测试所有样品。发现最终的测试缝线包含平均 $7.4 \mu\text{g}/\text{cm}$ 丁酸钠 (范围 $6.6\text{--}9.0 \mu\text{g}/\text{cm}$)，连续 28 天，在体外可检测到缝线的丁酸释放，从而证明延长释放。

[0117] 第二种同样的修复用含有用聚丙烯单丝制备的缝线的缝线锚钉进行，该单丝只由聚丙烯挤出，未与丁酸钠混合。该缝线用作对照。

[0118] 在 12 周后，进行肌腱愈合的力学测试。测试证明在相同简单构型下，与对照缝线相比，在简单缝线构型中使用含丁酸缝线修复导致修复的骨骼：肌腱交界面的强度：障碍特性在统计学上显著 ($p < 0.01$) 增强 (41%)。可见含丁酸缝线在强度：障碍方面的增强类似于用更复杂的足印缝线构型修复。如图 8 显示，与对照缝线的简单构型相比，含丁酸缝线增加 41%，改良足印缝线构型增加 31%。

[0119] 在组织学上，对照和含丁酸缝线修复的肌腱 - 骨骼交界面看起来相似，一些证据显示丁酸缝线样品的成骨活性增加。图 9A 表示对照缝线修复的肌腱 - 骨骼交界面，图 9B 表示含丁酸缝线修复的肌腱 - 骨骼交界面。图 9A 和 9B 的虚线表示骨骼：肌腱交界面。

[0120] 总之，与对照缝线相比，含丁酸缝线促进肌腱：骨骼愈合，如在羊肌腱修复急性模型中经过 12 周愈合后通过肌腱 - 骨骼交界面的强度：障碍力学测试所测量。该数据支持用促血管生成缝线代表改善肌腱：骨骼愈合的可行方法的结论。

[0121] 选择和描述以上实施方案以便最好地解释本发明的原理及其实际应用，从而使本领域技术人员能够最好地在各种实施方案中利用本发明，在适合考虑使用的具体情况下进行各种修改。

[0122] 因为可对本文描述和举例说明的结构和方法进行各种修改，而不背离本发明的范围，预期在上述描述中包含或在附图显示的所有事物应理解为例示性而非限制性。因此，本发明的宽度和范围不应受上述任何例示性实施方案的限制，而应只根据以下所附权利要求及其等同方案来限定。



图 1

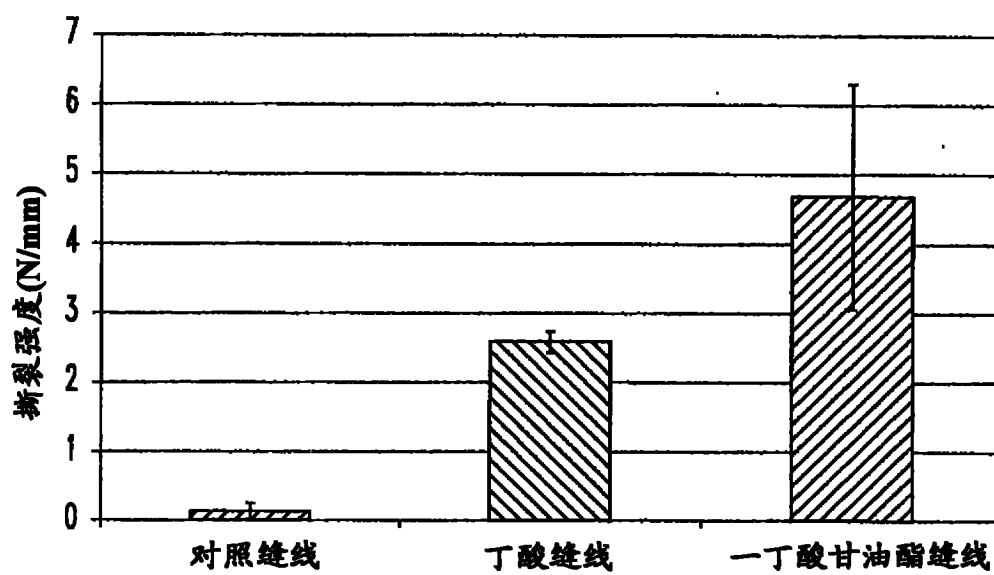


图 2

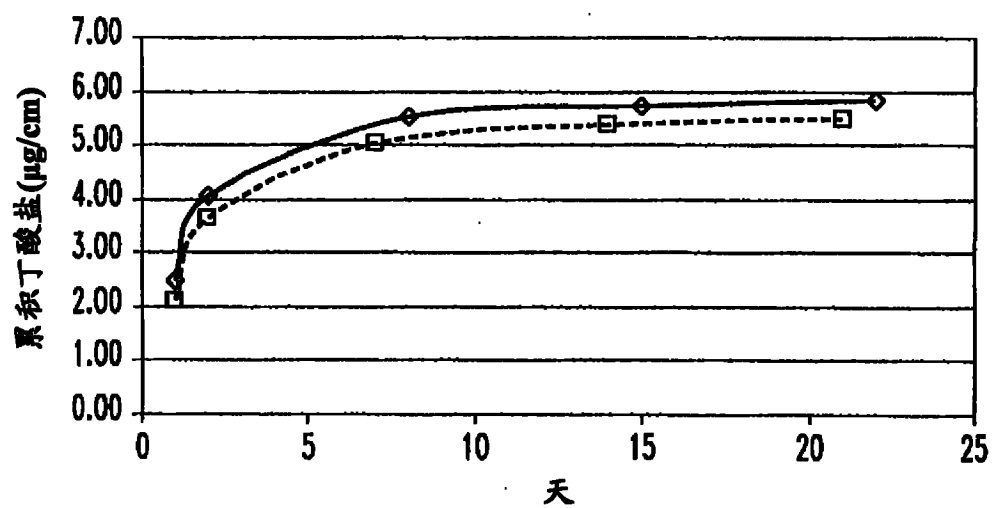


图 4

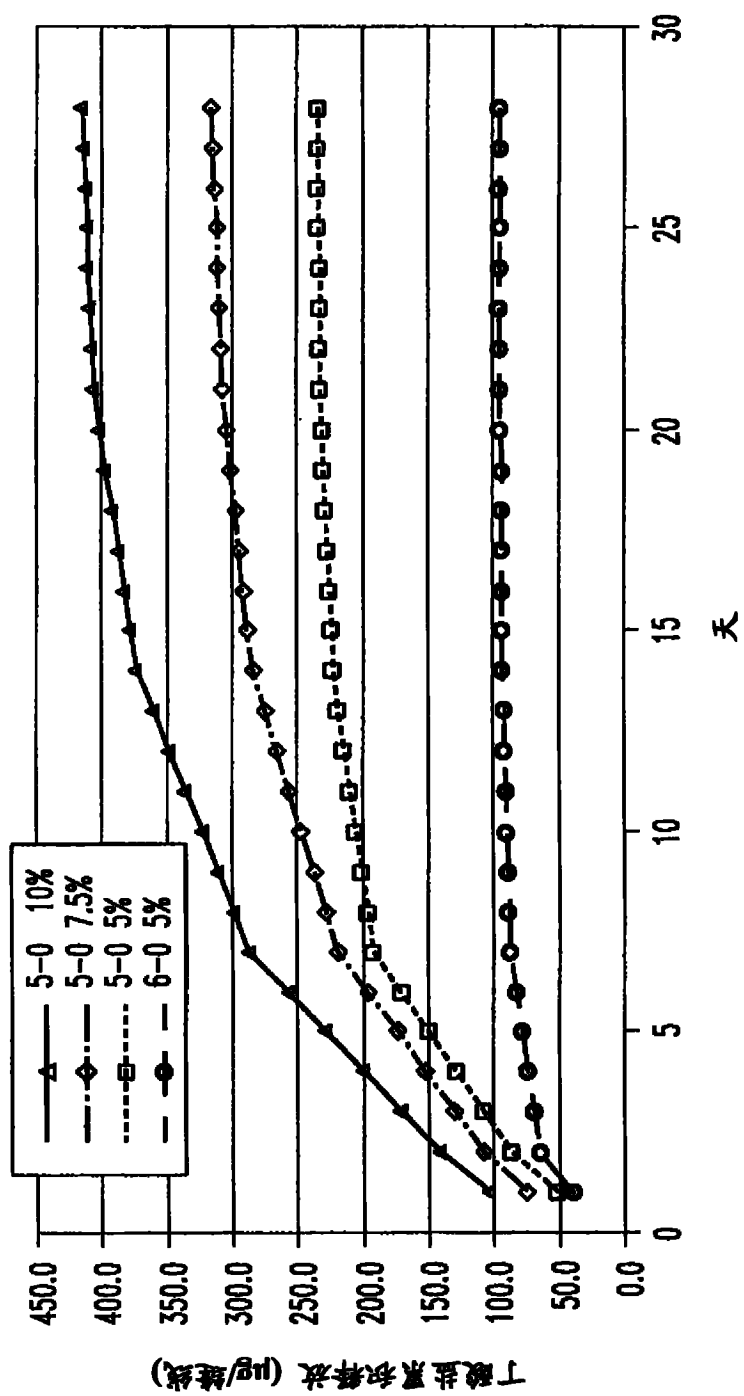


图 3

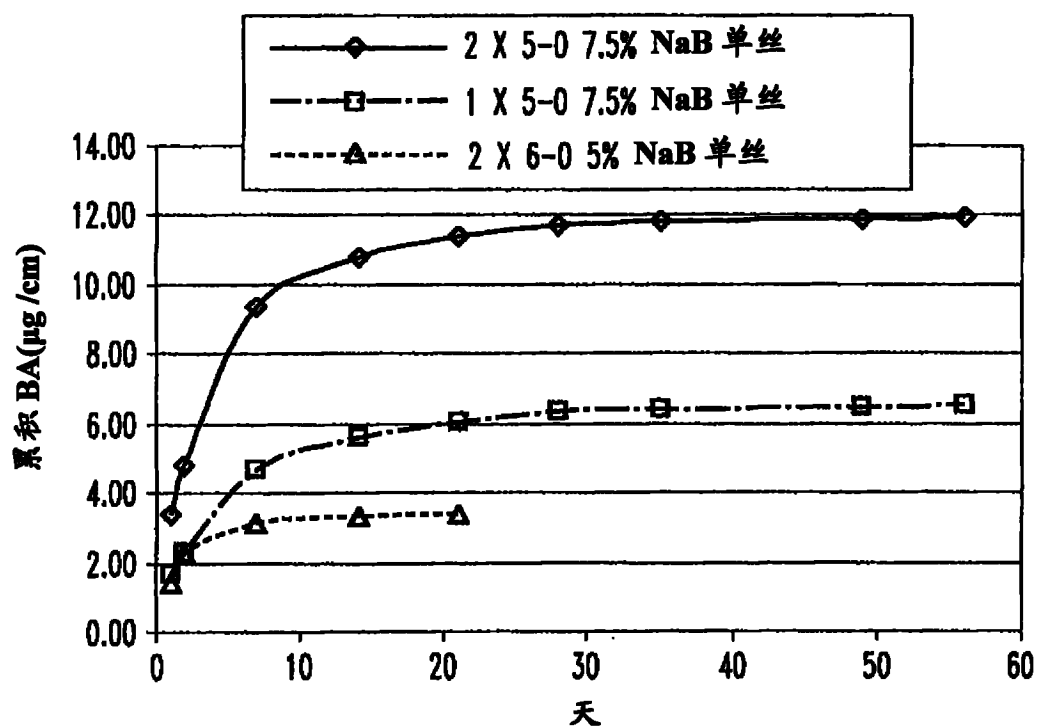


图 5

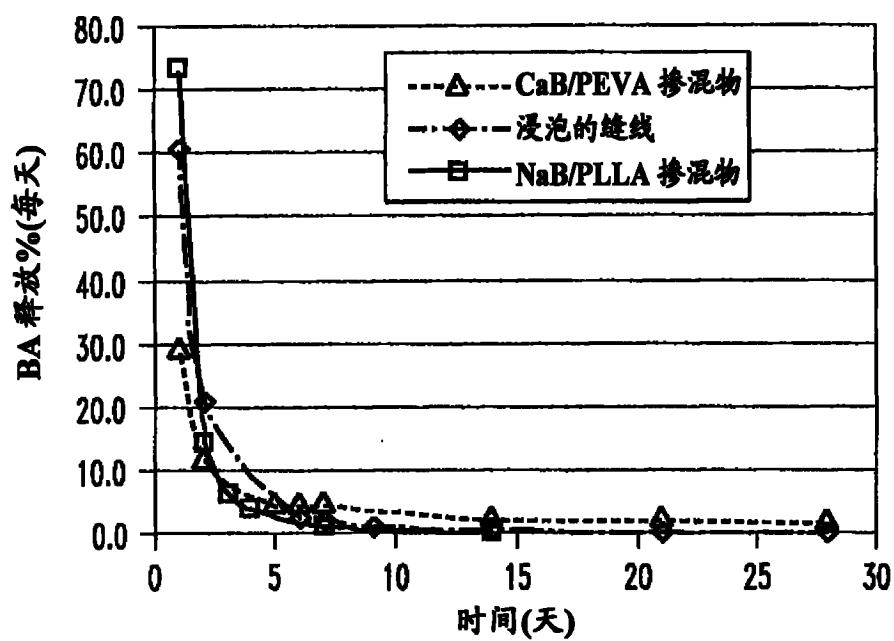


图 6



图 7A



图 7B

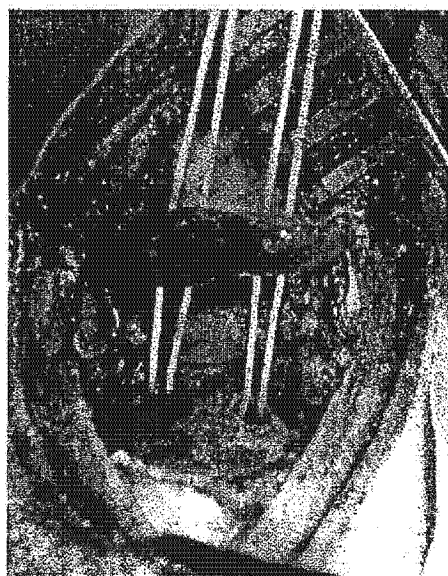


图 7C

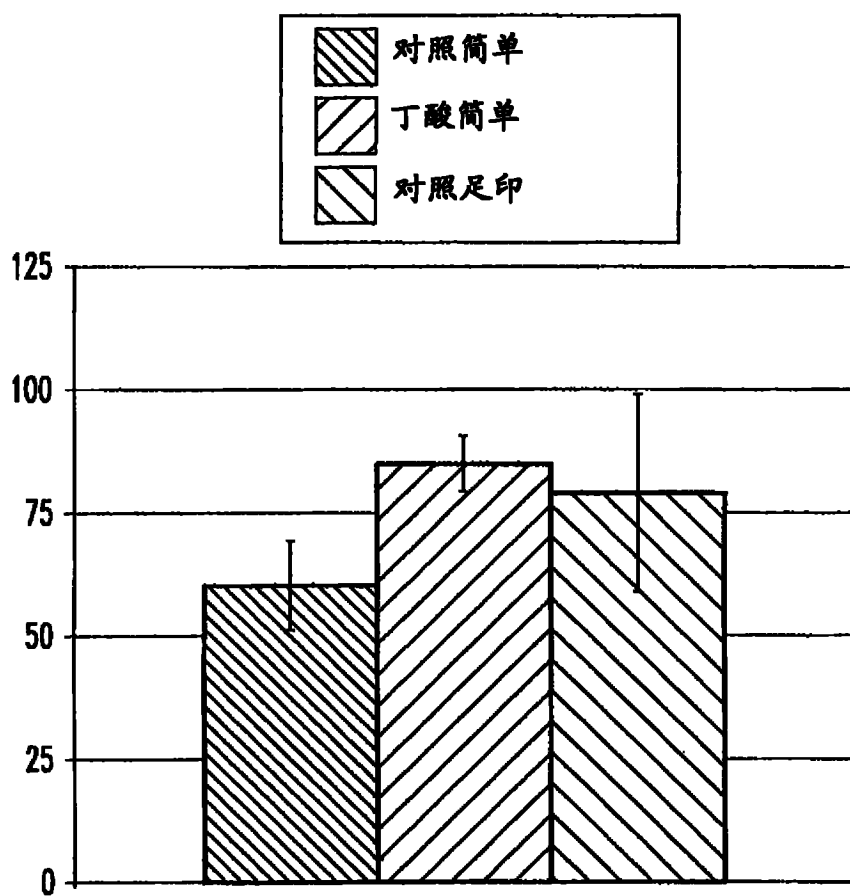


图 8

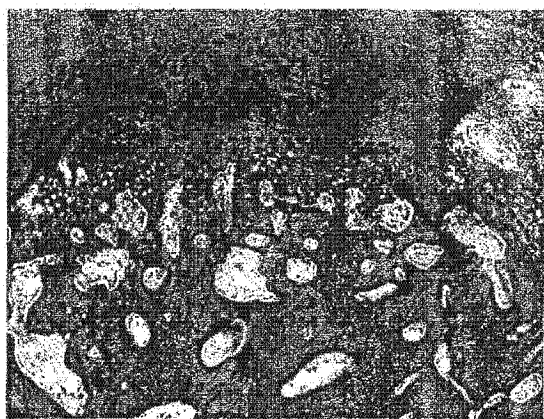


图 9A



图 9B