

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61F 2/04 (2006.01)

A61L 27/24 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01115782.8

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1264483C

[22] 申请日 2001.6.28 [21] 申请号 01115782.8

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 28 [33] US [31] 60/214,848

[71] 专利权人 ED·盖斯特里西父子化学工业股份
公司

地址 瑞士沃尔胡森

[72] 发明人 米仑·斯佩克特 洛塔尔·施勒赛尔
彼得·盖斯特里西

审查员 许 敏

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

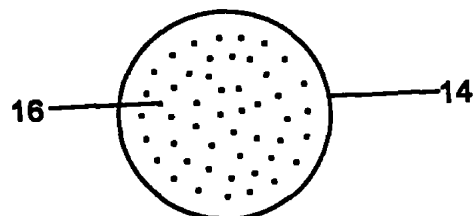
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称

用于神经再生的胶原导管

[57] 摘要

通过将损伤的神经末梢插入胶原导管而使损伤的神经重接和再生，所述的导管具有致密光滑的屏障外表面，防止结缔组织向内生长，避免疤痕组织的形成并使损伤的神经未受损害地愈合。所述的导管具有与光滑的屏障表面相对的纤维性内表面。导管的柔软的纤维性内表面促进神经生长。



1. 用于重新连接神经末梢的神经再生导管，所述的导管由可再吸收的侧壁材料的单层形成，其包含胶原层材料，所述的层材料具有致密、光滑的屏障外表面以防止细胞粘附其上并起屏障作用防止细胞从其穿过，所述的层材料另外具有与所述的致密、光滑的屏障外表面相对的纤维性内表面，其中所述的侧壁由 III 型胶原和 I 型胶原的混合物组成，所述的导管的内径为 0.5-5 mm，所述的导管具有相对的末端，神经末梢被插入所述的末端中以进行所述的神经的再连接和再生。

2. 权利要求 1 的导管，其中所述的混合物含有 1—10%的 III 型胶原和 90—99%的 I 型胶原。

3. 权利要求 2 的导管，其中所述的混合物含有 1—5%的 III 型胶原和 95—99%的 I 型胶原。

4. 权利要求 1 的导管，其含有由 I 型胶原、IV 型胶原或其混合物组成的填充材料。

5. 权利要求 4 的导管，其中所述的填充材料由相对于所述的导管具有基本上纵向取向的胶原纤维组成。

6. 权利要求 4 的导管，其中所述的填充材料是 I 型胶原和 IV 型胶原的混合物。

7. 权利要求 6 的导管，其中所述的填充材料的 I 型胶原和 IV 型胶原的重量比为 1:1。

8. 权利要求 4 的导管，其中所述的填充材料另外包含神经生长刺激剂、神经生长因子或其混合物。

9. 权利要求 8 的导管，其中所述的填充材料含有层粘蛋白作

为神经生长刺激剂。

10. 权利要求 1 的导管，其中所述的侧壁来源于胶原膜组织。

11. 权利要求 10 的导管，其中所述的膜组织是腹膜组织。

12. 权利要求 1 的神经再生导管，其长度为 10-100 mm。

13. 制备如权利要求 1 所述的神经再生导管的方法，所述的方法包括：

a) 提供由 III 型胶原和 I 型胶原的混合物组成的胶原材料的单层，所述的层具有致密、光滑的屏障外表面以防止细胞粘附其上并起屏障作用防止细胞从其穿过，以及与所述致密、光滑的屏障外表面相对的纤维性表面；以及

b) 将所述的单层形成具有侧壁的导管，所述的侧壁具有朝外定向的所述的致密、光滑的屏障外表面，所述的侧壁具有由与所述的致密、光滑的屏障外表面相对的所述的纤维性表面组成的内表面。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述的胶原材料层具有两个相对的侧缘，且所述的层的两个侧缘连接在一起以从所述的层形成所述的导管。

15. 权利要求 14 的方法，另外包括将所述的两个侧缘连接在一起以从所述的层形成所述的导管的步骤。

16. 权利要求 13 的方法，其中所述的层形成所述的导管，在所述的导管内具有由 I 型胶原、IV 型胶原或其混合物组成的填充材料。

17. 权利要求 13 的方法，其中所述的层具有两个交叠以形成所述的导管的相对的侧。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述的层形成所述的导管，在所述的导管内具有由 I 型胶原、IV 型胶原或其混合物组成的填充材料。

用于神经再生的胶原导管

本申请要求于 2000 年 6 月 28 日提交的临时申请系列号 60/214848 的优先权。

本发明涉及神经再生领域。

我们已经知道损伤的神经有时可以通过导管形成（entubulation）方法重接，其中将神经末梢插入硅酮导管，所述的导管可以含有多孔的、可再吸收的胶原接枝糖胺聚糖（胶原-GAG 或 CG）共聚物(collagen-graft-glycosaminoglycan copolymer)。尽管该方法已经被应用于重接神经，但是，使用不可再吸收的硅酮导管需要过后的手术过程来去除导管。

为了避免用以去除硅酮导管的第二次手术过程，已经使用由 I 型牛腱胶原形成的可再吸收的导管。已形成具有约 22 纳米的侧壁孔的 I 型腱胶原导管（称为“多孔胶原”），以及侧壁孔直径小于 3.8 纳米的 I 型腱胶原导管（有时被不正确地称为“无孔胶原”）。这些由 I 型腱胶原形成的导管是通过将纯化的 I 型胶原纤维的内脏凝胶（viscus gel）施加在旋转心轴上并挤压该材料以形成紧密压缩的纤维而形成的。导管化学交联并冻干。使用上述得自 I 型腱胶原的导管的一个缺点是结缔组织和成纤维细胞能够穿透 I 型腱胶原导管壁上的孔，其导致形成疤痕组织并阻止神经末梢的重接。另外，如上所述形成的 I 型腱胶原导管的内表面也可能阻止神经末梢的重接。

本领域仍然需要用于损伤的神经的再生和重接的改进的方法和结构。

根据本发明，具有可再吸收的侧壁的神经过再生导管由具有致密、光滑的屏障外表面以防止细胞粘附其上并起屏障的作用防止细

胞从其穿过的胶原材料组成。该导管具有与光滑屏障表面相对的柔软的纤维性内表面。

图 1 是用以形成本发明的一个实施方案的导管的膜的侧视示意图。

图 2 是本发明的一个实施方案的填充的导管的端视示意图。

图 3 是本发明的一个实施方案的导管的侧视部分示意图。

图 4 是本发明的另一个实施方案的交叠的导管的端视示意图。

本发明提供用于损伤的神经，例如如外周脊神经的再生和重接的方法和结构。本发明使用由可再吸收的胶原材料形成的导管，其具有致密光滑的外表面以防止结缔组织向内生长，避免形成疤痕组织且使损伤的神经未受损害地愈合。

本发明的导管的屏障外表面阻止细胞粘附其上，并起屏障作用以防止细胞如成纤维细胞从其穿过。

本发明的导管的侧壁具有与光滑的屏障表面相对的柔软的纤维性内表面。

在本发明的优选的实施方案中，导管是 III 型胶原和 I 型胶原的混合物，例如，III 型胶原的含量为约 1—10%（重量），I 型胶原的含量为约 90—99%（重量）。在特别优选的实施方案中，导管中 III 型胶原的含量为约 1—5%（重量），I 型胶原的含量为约 95—99%（重量）。

在优选的实施方案中，本发明的导管的侧壁来源于牛、猪或者其他动物的胶原膜组织。

在优选的实施方案中，膜组织是小牛的腹膜组织。

用于形成本发明的导管的一种合适的材料是 Bio-Gide[®]，得自 ED·盖斯特里西父子化学工业股份公司，即本发明的受让者。Bio-Gide[®]材料及其形成在美国专利第 5837278 号中有所描述，该文献引入本文做参考。

Bio-Gide®材料含有约 1—5%的 III 型胶原和约 95—99%的 I 型胶原。

图 1 显示了用于形成本发明的导管的胶原材料层，其具有致密光滑的屏障外表面 10 和与光滑屏障表面 10 相对的柔软的纤维性表面 12。

据信本发明的神经再生导管的柔软的纤维性内表面 12 促进神经再生。

在本发明的神经再生导管内提供神经生长促进填充材料可以促进神经再生。在优选的实施方案中，神经生长促进填充材料由 I 型胶原、IV 型胶原，或其混合物组成。最优选填充材料由相对于导管的轴具有基本上纵向取向的胶原纤维组成。图 2 显示了本发明的导管 14 的端点视图，其含有由相对于导管 14 具有基本上纵向取向的胶原纤维组成的填充材料 16。

在一个特别优选的实施方案中，填充材料 16 是 I 型胶原和 IV 型胶原的混合物，两者的最优选比例是 1:1（重量）。

填充材料 16 可以另外含有其他促进神经生长的成分，如神经生长刺激剂（例如层粘蛋白）、神经生长因子（NGF）等，或其混合物。

根据一个实施方案，本发明的神经再生导管由一种方法生产，其中提供如上所述的胶原材料层，如 Bio-Gide®，该层形成导管。在一个实施方案中，如图 3 所示，将材料层的两个相对的侧缘 18 和 20 连接在一起，形成导管 14。两个相对的侧缘 18 和 20 可以通过任何合适的方法连接在一起以形成导管，如通过使用由可生物降解的线形成的可再吸收的缝线 22，如用图 3 所示，所述的可生物降解的线例如由胶原、聚交酯或聚乙交酯等组成。或者，可以使用医学上可接受的粘合剂，如纤维蛋白胶、淀粉或胶原浆。

参考图 2，可以在导管 14 形成后，将神经生长促进填充材料 16

注射到导管 14 中。

或者，神经生长促进填充材料可以形成并冷冻干燥以形成胶原海绵状物，将其切成直径与导管 14 的内径相近的圆柱体。然后可以在导管 14 形成后将海绵状物圆柱体挤压并引入该导管。

在另一个实施方案中，可以将神经生长促进填充材料浆液在导管形成之前施加在如图 1 所示的胶原材料层的纤维性表面 12 上。然后通过卷起具有附着于纤维性表面的填充材料浆液的膜而形成导管，以在一个步骤内形成内部填充的导管。两个侧缘可以用缝线、粘合剂连接，或者填充材料浆液可以作为粘合剂。

在图 4 所示的实施方案中，两个相对的侧缘 18' 和 20' 交叠以形成导管 14'。交叠的边缘 18' 和 20' 可用缝线或粘合剂 24 连接在一起，如图 4 所示。或者，神经生长促进物质可以作为粘合剂连接相对的侧缘而形成导管。

当神经生长促进填充材料是以用于填充导管的浆液的形式被提供时，填充的导管被冷冻干燥以在手术使用前储存。

作为从膜材料如 Bio-Gide® 直接形成本发明的导管的一种选择，本发明的导管侧壁可以用胶原浆液制成，以提供致密光滑的屏障外表面和与上述光滑屏障表面相对的纤维性内表面。该材料然后可以被冷冻干燥以形成本发明的导管。在使用期间，将神经末梢插入本发明的导管 14 的开口端 26 和 28，以促进神经末梢的重接。

本发明通过以下实施例加以阐述，但这些实施例是非限制性的。

实施例 1

导管由 Bio-Gide® 膜形成，其内径约为 0.5—5 毫米，长度约为 10—100 毫米。管的边缘用缝线或粘合剂连接。

实施例 2

如下由猪皮制备凝胶状 I 型胶原块。将猪皮切碎成最大 1 厘米³ 大小的块。用水溶性有机溶剂从猪皮中除去水，并使溶剂挥发。用液体烃溶剂将干燥的猪皮块脱脂。除去液体烃溶剂，使干燥的猪皮块吸水。水化的猪皮块用 1 N 氢氧化钠处理并洗涤。然后用 0.04 N 盐酸溶液处理猪皮块并再次洗涤。这样处理的材料用胶体研磨机研磨成约含 1.5% 胶原的均一的浆液。将浆液置于注射器中，向实施例 1 的导管中填充浆液。在 -20℃ 冷冻填充的导管 24 小时，并在低于 1 毫巴的压力下冷冻干燥 72 小时。

实施例 3

由 50% I 型胶原和 50% IV 型胶原组成的填充材料按如下制备。如实施例 2 所述，从猪皮制备含 1.5% I 型胶原的浆液。商品化的 IV 型胶原在搅拌器中与水混合制成 1.5% 的浆液。将 I 型胶原和 IV 型胶原浆液等量混合。将混合的浆液置于注射器中，如实施例 1 所述形成的导管用该浆液混合物填充。在 -20℃ 冷冻导管 24 小时，并在低于 1 毫巴的压力下冷冻干燥 72 小时。

实施例 4

将根据实施例 2 制备的浆液或根据实施例 3 制备的混合浆液施加在 Bio-Gide® 层的纤维性的侧面上，将层卷至层的侧缘交叠，在一个步骤内，在连接侧缘的同时将浆液包入。然后这样填充的导管在 -20℃ 冷冻 24 小时，并在低于 1 毫巴的压力下冷冻干燥 72 小时。

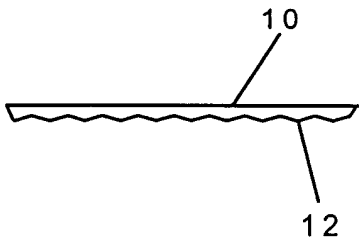


图 1

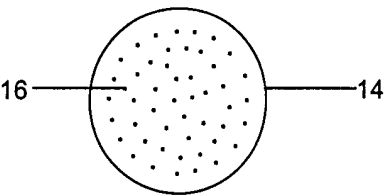


图 2

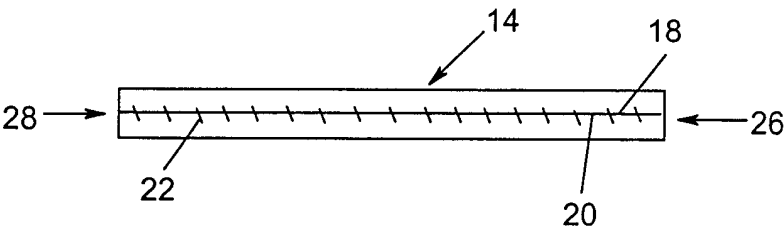


图 3

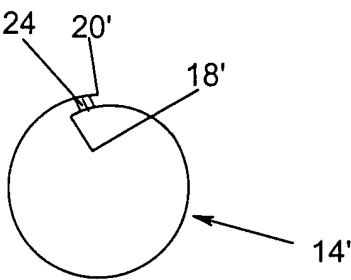


图 4