



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104853784 B

(45)授权公告日 2020.04.10

(21)申请号 201380049387.3

(22)申请日 2013.09.25

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104853784 A

(43)申请公布日 2015.08.19

(30)优先权数据  
61/705,251 2012.09.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.03.23

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2013/061586 2013.09.25

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/052392 EN 2014.04.03

(73)专利权人 阿克松根公司

地址 美国佛罗里达州

(72)发明人 柯特·戴斯特 克里斯特尔·西蒙

(74)专利代理机构 北京德崇智捷知识产权代理  
有限公司 11467

代理人 王金双

(51)Int.Cl.  
A61L 31/04(2006.01)

(56)对比文件  
US 2010/0055149 A1,2010.03.04,  
US 4778467 A,1988.10.18,  
US 4778467 A,1988.10.18,

审查员 邹鑫

权利要求书1页 说明书5页 附图4页

(54)发明名称

用于防止神经瘤的材料和方法

(57)摘要

本发明提供了用于缓解与神经瘤形成相关的不适的装置和方法。本发明的装置和方法有效地使用了重建植入的生物材料的机体自然反应,以最小化神经瘤的尺寸,隔离并保护神经瘤。在优选实施方式中,本装置是圆柱形帽,其中圆柱形帽的内部腔室与神经物理分隔以能够排列神经纤维(与通常神经瘤中产生的随意排列的神经纤维不同)。此外,帽的材料在植入后重塑为组织垫层,其防止神经瘤受到刺激并产生疼痛。

1. 一种用于防止在切断的神经残端形成的神经瘤的无菌装置,其包括:

具有开放的近端和与本体一体形成的封闭的远端的本体,其中所述装置的本体直径小于100 mm 且长度小于500 mm;

包括封闭的远端的本体限定了内部腔室,除了近端之外没有开口,当所述装置植入到神经残端时,通过将所述神经残端插入到近端的开口,所述内部腔室抑制轴突从装置逸出;

位于内部腔室内的分区,其能够细分内部腔室从而产生多个单独的体积,再生轴突在所述多个单独的体积中生长,使得一个或多个再生轴突与一个或多个其它再生轴突物理隔离;

其中所述装置包含能在植入后重塑进入组织垫层的生物材料。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述装置包含选自由高密度聚乙烯 (HDPE)、聚乙二醇 (PEG) 水凝胶、从人体或动物体纯化的蛋白质组成的组中的生物材料。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中所述生物材料是小肠黏膜下层 (SIS)、羊膜、真皮、胶原或脱细胞筋膜。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述本体的形状是圆柱形。

## 用于防止神经瘤的材料和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2012年9月25日递交的美国临时申请序列号61/705,251的权益,其全部内容在此通过引用纳入本文。

### 背景技术

[0003] 在周围神经损伤后神经瘤发展为正常修复过程的一部分。当向远端神经或靶器官的神经修复失败及神经纤维不适当和不规律地再生到周围疤痕组织时形成神经瘤。神经瘤是由致密胶原基质中杂乱轴突、雪旺氏 (Schwann) 细胞、神经内膜细胞和神经束膜细胞与周围的成纤维细胞的混乱结构组成的 (Mackinnon SE等,1985.Alteration of neuroma formation by manipulation of its microenvironment. *Plast Reconstr Surg*.76:345-53)。在神经瘤形成过程中某些通道和受体的上调也可能引起受损轴突的异常敏感性和自发性活动 (Curtin C and Carroll I.2009.Cutaneous neuroma physiology and its relationship to chronic pain. *J.Hand Surg Am*.34:1334-6)。已知随意排列的神经纤维能产生刺激中枢神经元的异常活动 (Wall PD and Gutnick M.1974.Ongoing activity in peripheral nerves; physiology and pharmacology of impulses originating from neuroma. *Exp Neurol*.43:580-593)。这种进行中的活动可通过机械刺激加强,例如,在损伤部位不断重建疤痕 (Nordin M等,1984.Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain*.20:231-245; Scadding JW.1981.Development of ongoing activity, mechanosensitivity, and adrenaline sensitivity in severed peripheral nerve axons. *Exp Neurol*.73:345-364)。

[0004] 当神经是不可修复或不能修复且导致衰弱性疼痛时,神经残端的神经瘤是神经损伤不可避免的结果。如果神经瘤位于或靠近表面,这些现象特别容易发生,因为物理性刺激诱导神经中的信号传递产生疼痛感。

[0005] 神经瘤预防和衰减策略已经使用多种方法来限制神经瘤的大小并防止神经瘤的外部刺激。目前的预防方法,参见图1,试图通过限制表征神经瘤的混乱结构中其他轴突及轴突接触的数量,以限制神经瘤的大小从而减少或限制受损神经部位内轴突之间的可能联系。由于多种因素的影响,目前神经瘤缓解/预防方法具有无法接受的水平的疗效。

[0006] 虽然已经尝试多种预防、最小化或屏蔽神经瘤的方法,现有的治疗神经瘤的临床“黄金标准”是将神经末端(其将形成神经瘤)埋入肌肉或骨中钻出的孔中。周围组织缓冲并隔离神经瘤以使其不受刺激(所以其不会引起疼痛感)。然而这个过程可能极大地使手术复杂化,因为需要大量的额外解剖其他健康组织以放置神经残端。由于这些原因,神经残端的放置通常不在切断术(及许多其他神经过程)中进行,尽管事实上30%的神经瘤将产生疼痛,且未得到解决。

[0007] 使用的另一种方法是解剖神经残端后部以留下一部分突出的神经外膜,然后结扎突出的神经外膜,或用释放的神经外膜(或使用一部分远端神经的神经外膜)覆盖神经残端

的表面。还有另一种目前常用的方法是缝合结扎。基本上,将缝合环置于神经末端周围并固定。然后,该压力被认为机械地阻断轴突出口并最终在该位点形成疤痕组织。然而,临床和临床前证据已表明疼痛的神经瘤可以在结扎后形成。结扎的神经通常不被定位以最小化神经瘤的机械刺激,尽管有研究表明在保护区域内定位神经能够解决慢性残端疼痛。

[0008] 用硅橡胶管、静脉或硅橡胶塞(即具有密封末端的管子)覆盖神经残端也已经被使用。

[0009] 用于处理神经瘤的现有方法还并不成功,因此一般不采用。

[0010] 发明简述

[0011] 本发明提供了用于缓解与神经瘤形成相关的不适的装置和方法。特别是,本发明提供了用于限制神经瘤大小并预防神经瘤的生物学装置和方法。

[0012] 在优选实施方式中,本装置是被应用到受试者体内神经的圆柱形帽(例如,无菌的),其中圆柱形帽的内部腔室与神经物理分隔以能够排列神经纤维(与通常神经瘤中产生的随意排列的神经纤维不同)。优选地装置是无菌的。此外,帽的材料在植入后重塑为组织垫层,其防止神经瘤受到刺激并产生疼痛。优选地,所述装置本体的尺寸为:直径约1mm至25mm,且长1mm至100mm。

[0013] 在具体实施方式中,所述帽的内部分区是螺旋通道形式。所述帽的材料是可重塑的生物材料以产生围绕神经瘤的大量保护性结缔组织(而不是现在使用的生物材料以体积上容纳神经瘤)。在优选的实施方式中,所述帽的材料是膜生物材料,如小肠黏膜下层(SIS)、羊膜、真皮或脱细胞筋膜。

[0014] 在使用方法的一实施方式中,提供了一种装置,其在一末端含有中空凹槽(indentation)以允许神经残端插入,及外表面上的生物材料致密层以机械地隔离神经瘤并防止轴突由所述装置逸出。所述中空凹槽含有分区以细分由神经残端形成的神经瘤。神经残端被固定在中空凹槽中。在装置植入后,其被重塑进入体内自身组织以提供用于神经瘤的缓冲垫。

[0015] 通过物理分区限制神经瘤生长与创建结缔组织包膜的组合是独特的。这种新型特征和设计的组合有效地使用了重建植入的生物材料的机体自然反应,以最小化神经瘤的尺寸,隔离并保护神经瘤。

## 附图说明

[0016] 图1示出了目前的各种神经残端封端方法的连续步骤的图示:1-神经横断术;2-神经残端的制备(A和B,神经鞘必须被滑出,然后一片神经被移除以制备神经外膜的套筒状片段;C,帽可由任何自体组织形成,缝合到神经外膜);3-神经外膜的端部可以被捆绑(A)或缝合(B和C) Lewin-Kowalik J.等(2006) Prevention and Management of Painful Neuroma. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 46:62-68。

[0017] 图2示出了本发明的两个实施方式的立体图(2A和2C)和本发明的装置的实施方式的侧视图(2B)。

[0018] 图3示出了图2中所示的实施方式的近端的侧面剖视图和俯视图。

[0019] 图4A示出了未处理的神经瘤的示意图。

[0020] 图4B是使用本发明的实施方式的装置处理神经瘤的示意图。

[0021] 图5A是本发明的装置的另一种实施方式的示意图。

[0022] 图5B示出了通过压制成型装置进行压制成型过程制造如图5A所示的装置的实施方式的图示。

[0023] 发明详述

[0024] 本发明提供了缓解与神经瘤相关的不适的装置和方法。更具体地说,本发明涉及用于限制神经瘤的尺寸并且物理包围神经瘤以阻止引发神经性疼痛的刺激发生的装置和方法。在某些实施方式中,本发明涉及组织工程支架,其提供了:限制神经瘤尺寸的屏障,细分神经瘤的体积以降低轴突的相互沟通联系(cross-talk),和神经瘤的机械隔离。

[0025] 本发明的装置设计成为围绕神经瘤的保护性结缔组织包膜。在屏障创建的空间内,细分受伤的神经限制轴突之间相互作用的量,从而限制神经瘤内的信号级联,这在感觉神经信号转导发生时,可以被解释为疼痛。通过提供机械性隔离,本装置限制了神经瘤的刺激,其是信号级联的主要起因,继而是疼痛的直接起因。当与轴突残端的物理分区相组合时,本装置的材料能够重塑到天然组织缓冲垫的能力是另一个优点。

[0026] 本发明提供了神经弓上的瓣(或结扎)的益处来限制神经瘤的尺寸并将神经埋入单独的现成装置中的机械隔离位置。该装置分隔并保护神经瘤从而阻止疼痛的感觉发生,而不需要神经的任何重新定位。相反地,装置被固定到神经的残端,然后整合到宿主组织中。

[0027] 本发明的实施方式的图示在图2-4中示出。在如图2所示的一个实施方式中,本发明的装置10具有本体15,其包括近端20和远端25。

[0028] 如图2所示,装置10的本体15的一个实施方式是圆柱形的。然而,装置10的本体15的形状可以根据神经残端的类型、直径和位置以及本领域技术人员已知的那些因素进行改变。例如,本体的圆周形可以变化,并且非限制性的实施例是卵形、圆形、方形、矩形、三角形或任何其它多边形形状。在一个示例性的实施方式中,本体的圆周形式基本上是圆形的。

[0029] 本体的尺寸可以根据神经残端的类型、直径和位置以及本领域技术人员已知的那些因素进行改变。装置的本体可具有的尺寸为大约1mm至25mm的直径和1mm至100mm的长度。典型地,装置的本体的直径小于100mm,长度小于500mm。

[0030] 在一个实施方式中,本体15的远端25的直径可以比近端20的直径窄,例如,如图2和3所示。在一个实施方式中,例如,如图3所示,近端20是开放的,而本体15的远端25是被30完全地封闭,以形成帽。图3还示出了一个实施方式,其中,在本体15内设置有中空凹槽35。在某些实施方式中,本体15的封闭部30的内表面可以是斜面40的形式,可选地,封闭部可以是平面。

[0031] 根据本发明的一个实施方式,本体15可以包括螺旋分区45。有利地,螺旋分区45能够细分并排列轴突远离神经残端。在某些相关的实施方式中,本体包括密封螺旋的生物材料实心片材。优选地,其中本体包括密封螺旋的生物材料实心片材,其中没有能够导致轴突从本装置中脱离的空隙。

[0032] 在一个实施方式中,如图4B所示,生物材料50的未分隔成腔室的层设置在本装置的分隔成腔室的本体15的外表面。生物材料优选隔离神经瘤,并阻止轴突逸出本装置的本体15。图4A示出了未处理的神经瘤的示意图。

[0033] 天然的和合成的生物材料都可以用于制作本发明的装置。在某些实施方式中,生

物材料是均质材料。用于制造本发明的生物材料的例子包括,但不限于,高密度聚乙烯(HDPE)、聚乙二醇(PEG)水凝胶、从人体或动物体纯化的蛋白质(例如,纯化的胶原或纤维蛋白的膜),以及脱细胞化的组织构架(例如,脱钙骨、羊膜、SIS、真皮或筋膜)。HDPE或PEG装置可以包括或由圆柱形的多孔HDPE或PEG组成,其被无孔的HDPE或PEG层所包围。能够形成液体材料的生物材料,例如可溶性纯化的胶原或微粒状SIS和真皮,可直接铸造,从而形成装置而不需要作为中间体的膜。

[0034] 在某些实施方式中,装置的本体可通过滚压生物材料片材以形成螺旋分区来制备。其中装置的本体是螺旋分区的“辊”,辊的层稍微分离,以允许神经在进入装置之前短距离内的再生,并被浸润性非神经组织(也就是说,辊类型具有纵向孔或纵向特征)阻止。在具体相关的实施方式中,滚压的生物材料层这样定位,以使螺旋通道存在于装置面向神经残端的面上,但是装置面对神经残端的外部是实心的。

[0035] 在另一些实施方式中,装置的本体可由多孔生物材料制备,在还一些实施方式中,本体包括中空的中央腔,以便于神经残端的插入。在某些其他的实施方式中,本体设置有中央腔,其中生物材料支架层填充中空的腔的部分,以创建层状结构或多层层状结构60(参见图2C)。

[0036] 如图5A所示的可替代的实施方式中,装置的本体15类似于试管,而本体由生物材料薄层制备(可以是单层或少数层)。并且存在中空的中央腔55以便于神经残端的插入。

[0037] 在图5B中示出的是用于制备图5A的装置的实施方式的方法。图5B示出了用于制造图5A的装置的压制成型装置100。如图5A所示,生物材料105的薄层(生物材料的单层或者是少量层)被安装在压制成型装置100的接收部115上。接收部115具有用于容纳冲头125(punch)的开口120,其中开口120的形状对应于冲头125。接收部115和冲头125可以通过模塑成型制造。优选地,冲头125是棒状的,然而,本领域技术人员已知的其他形状也可以用于接收部的开口和冲头。

[0038] 生物材料105的薄层排列在接收部115的开口120之上。一旦定位了生物材料105,然后冲头125被向下驱动,并容纳在开口120之中。以这种方式,装置的本体15形成。

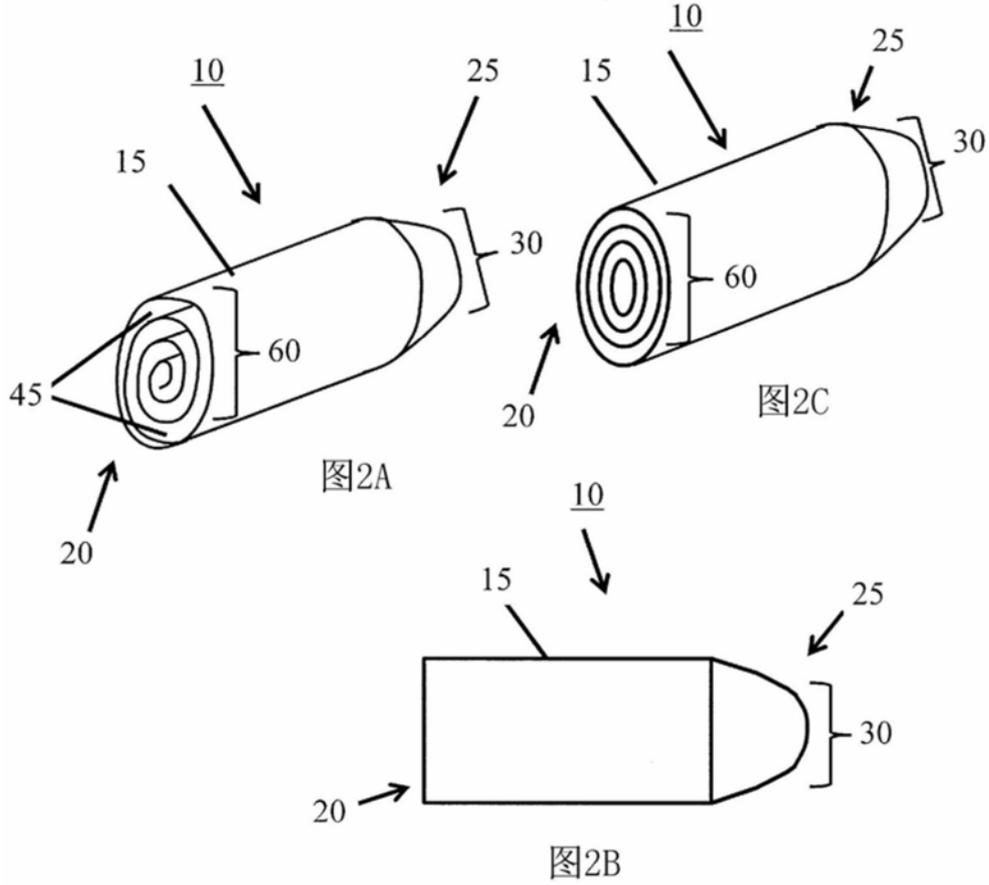
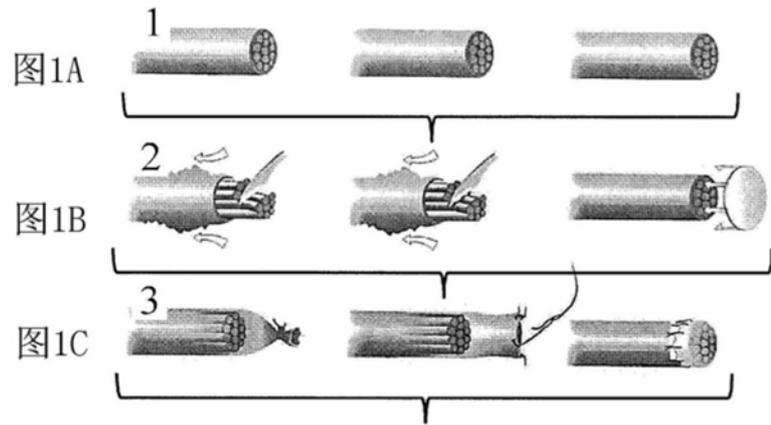
[0039] 在进一步的实施方式中,圆柱体具有中空的内部,其设置有开口端。本体的远端在制造过程中可以是“卷曲的”以呈现出作为屏障的更结实的生物材料,从而阻止轴突从装置中逸出。一个例子是在滚压缸的真空压制过程中使用卷曲的模具,这样滚压缸的一端具有更小的直径。

[0040] 在优选的实施方式中,本装置的本体包括SIS圆柱。在近端设置有中空腔,以允许神经残端插入。在本体中存在有深的螺旋分区,以细分神经瘤,其由神经残端形成,并且生物材料的致密层设置在外部表面,以机械隔离神经瘤并阻止轴突逸出该装置。

[0041] 在使用方法中,神经残端通过缝合、钉子、夹子、外科粘合剂或密封胶被固定在中空凹槽中。植入后,帽被重塑在本体自己的组织中并给神经瘤提供缓冲垫。当宿主细胞浸润生物材料时,它被转化形成结缔组织。轴突和雪旺氏细胞也将从残端渗透。当成纤维细胞(和其他支撑重塑的细胞进入结缔组织)1)比雪旺氏细胞/轴突迁移和增殖更快并且2)从多个侧面渗透3)当遇到其他组织(如肌肉,结缔组织层等)时,轴突再生停止;装置将以血管组织包膜形成包围小神经瘤的结缔组织层。该包膜提供想要的隔离与保护。

[0042] 本文引用的所有的专利、专利申请、临时申请和公开文本都通过参考全部纳入本

文,包括所有的附图、表格,而它们不与本说明书的明确教导相矛盾。



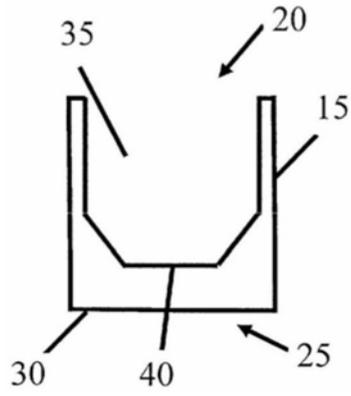


图3A

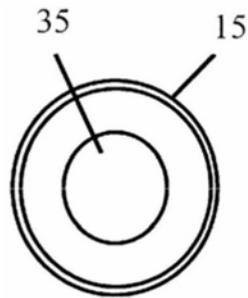


图3B

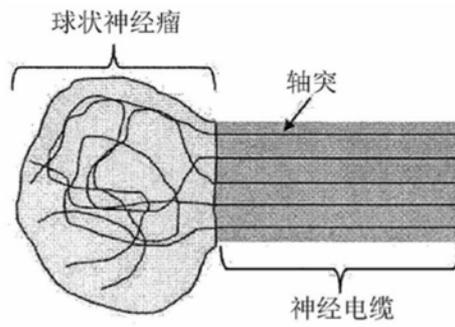


图4A

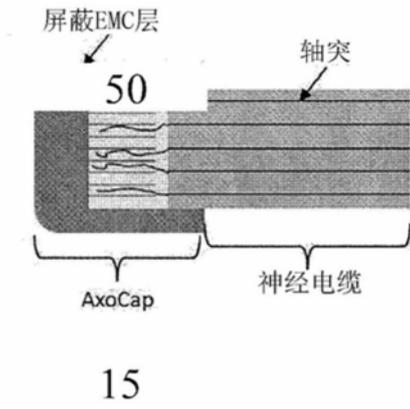


图4B

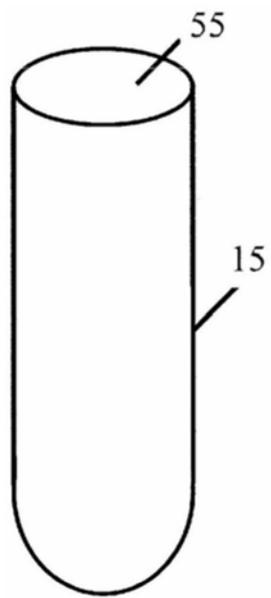


图5A

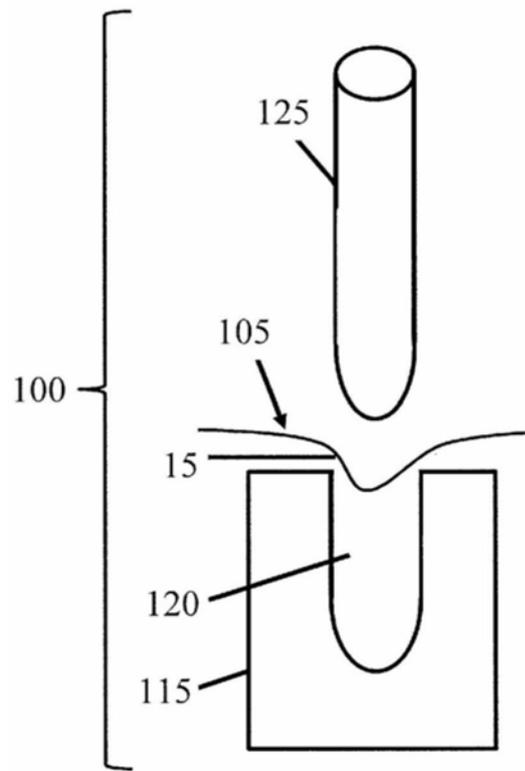


图5B