



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108778405 A

(43)申请公布日 2018.11.09

(21)申请号 201780013517.6

(22)申请日 2017.02.23

(30)优先权数据

1600070-5 2016.02.26 SE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.08.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2017/000014 2017.02.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/146627 EN 2017.08.31

(71)申请人 神经毫微股份公司

地址 瑞典卡尔斯港

(72)发明人 J·舒恩伯格

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 钱文字 杨昀

(51)Int.Cl.

A61N 1/05(2006.01)

A61B 5/04(2006.01)

A61N 1/36(2006.01)

A61N 1/372(2006.01)

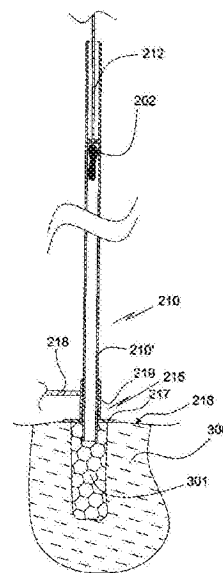
权利要求书4页 说明书14页 附图15页

(54)发明名称

细胞聚集物和组织片段的植入方法

(57)摘要

在用于植入的方法中,将物理稳化的活细胞聚集物或组织片段注入于软组织中提供的填充有水性凝胶的通道。还公开了用于使所述聚集物和片段稳化的方法,在软组织中形成所述通道的方法,以及用于进行所述方法的器件。



1. 一种用于在软组织,具体为神经组织中形成线性通道的装置,其用于活细胞聚集物或软组织片段,具体为胚性组织片段的植入,其包含或由如下部分组成:具有前端和后端的椭圆形刚性针体,和包含干凝胶形成剂或由干凝胶形成剂组成的层,所述干凝胶形成剂置于以远端方向从所述前端延伸的针体区段上,并包封该区段,其中所述层包含少于20重量%的水,优选少于10重量%,最优选少于5重量%,其中所述针体具有足够刚性,以使它在不具有其包含干凝胶形成剂或由干凝胶形成剂组成的层的情况下能够被插入神经组织;其中,所述针体包含在其前端和其后端之间延伸的通路,其中,该通路在径向截面上是矩形、长菱形或梯形的或大致矩形、长菱形或梯形的。

2. 如权利要求1所述的装置,其中,所述通路在给定的轴向位置处的径向宽度以2或3或5或更多的倍数大于与其垂直的径向宽度。

3. 如权利要求1或2所述的装置,其中,所述针体是圆柱形、椭圆形、矩形、长菱形或梯形的,或大致圆柱形、椭圆形、矩形、长菱形或梯形的。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的装置,其中,所述针体具有金属或包含金属或具有聚合物材料。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的装置,其包括选自电极器件、光纤器件、传感器器件的一个或多个器件。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的装置,其中,所述轴向延伸型通路在其远端开口被栓体栓塞,所述栓体在水性体液中可溶解或可降解。

7. 如权利要求6所述的装置,其中,所述栓体由凝胶形成剂组成或包含凝胶形成剂。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的装置,其中,该剂在与水性体液接触时能形成凝胶,所述水性体液包括选自下组的一种或多种物质:凝胶形成性蛋白、糖、糖蛋白。

9. 如权利要求8所述的装置,其中,所述蛋白质选自生物相容性凝胶形成性物质,尤其是选自以下的物质:明胶,透明质酸,化学改性的明胶,重组明胶,化学改性的透明质酸,重组透明质酸,及其盐。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的装置,其中,所述层包含药物活性物质。

11. 如权利要求10所述的装置,其中,所述药物活性物质选自:凝结剂,抗凝剂,抗生素,渗透压调节剂,抗炎剂,营养物,刺激生长的因子,刺激细胞分化的因子,激素,免疫抑制剂。

12. 一种用于将活细胞聚集物或软组织片段,具体为胚性组织的片段,植入软组织,尤其是神经组织的方法,其包括:

在组织中提供填充有水性凝胶的通道,所述通道任选地包含针体,其包含具有设置于其中的开放的远侧前端和后端的轴向通路;

任选地提供如下之一:包含活塞的注射器和吸移管;

用所述聚集物或片段加载所述注射器或吸移管或通路;

任选地,将该注射器针头或吸移管插入所述凝胶;

将所述聚集物或片段从所述注射器或吸移管或通路排出进入所述凝胶;

任选地,从所述凝胶撤出所述注射器针头或吸移管;

其中,提供所述通道和植入之间的时间差任选地为至少数分钟,具体为至少1或2或6小时,和甚至至少1或2或5天。

13. 如权利要求12所述的方法,其中,所述聚集物或片段包含于支持物。

14. 如权利要求13所述的方法,其中,所述支持物是选自下组之一:包含开放通道的基质,和固体材料的片材。

15. 如权利要求14所述的方法,其中,所述基质包含纤维材料或由纤维材料组成。

16. 如权利要求15所述的方法,其中,所述纤维材料在水性体液中可溶解或生物可降解。

17. 如权利要求14所述的方法,其中,固体材料的片材在水性体液中可溶解或生物可降解。

18. 如权利要求16所述的方法,其中,所述纤维包含天然和/或重组和/或交联明胶,或由天然和/或重组和/或交联明胶组成。

19. 如权利要求16所述的方法,其中,所述纤维包含或由选自下组的一种或多种组分组成:阿拉伯半乳聚糖凝胶,阿拉伯糖基木聚糖凝胶,半乳聚糖凝胶,半乳甘露聚糖凝胶,地衣多糖凝胶,木聚糖凝胶纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;凝胶形成性蛋白例如乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白;透明质酸。

20. 如权利要求17所述的方法,其中,固体材料的片材由天然和/或交联明胶组成或包含天然和/或交联明胶。

21. 如权利要求17所述的方法,其中,固体材料的片材包含或由选自下组的一种或多种组分组成:阿拉伯半乳聚糖凝胶,阿拉伯糖基木聚糖凝胶,半乳聚糖凝胶,半乳甘露聚糖凝胶,地衣多糖凝胶,木聚糖凝胶纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;凝胶形成性蛋白例如乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白;透明质酸。

22. 如权利要求12所述的方法,其中,该注射器针头或吸移管腔或所述针体的通路在径向截面上是非环状的。

23. 如权利要求12所述的方法,其中,所述通道由如下方式形成:

i) 提供装置,所述装置包含或由如下部分组成:具有前端和后端的椭圆形刚性针体,和包含干凝胶形成剂或由干凝胶形成剂组成的层,所述干凝胶形成剂置于以远端方向从所述前端延伸的针体区段上,并包封所述区段,其中,所述层或干凝胶形成剂包含少于20重量%的水,优选少于10重量%,最优选少于5重量%,其中,所述针体具有足够刚性,以使它在不具有包含干凝胶形成剂或由干凝胶形成剂组成的层的情况下能够被插入神经组织;其中,所述针体任选地包含在其前端和其后端之间延伸的通路;

ii) 将该针体插入神经组织,以其前端为最前;

iii) 通过使凝胶形成剂与水性体液接触,允许在针体周围形成填充有水性凝胶的通道;

iv) 从所述凝胶撤出针体。

24. 管状注射器或吸移管,包含具有恒定径向截面的导体,其具有前部开口和后部开口,以及活塞,该活塞具有所述导体中的一个或多个通孔。

25. 如权利要求24所述的注射器或吸移管,其具有对称的非环状的径向截面。

26. 如权利要求25所述的注射器或吸移管,其具有矩形、椭圆或梯形的截面。

27. 如权利要求24所述的注射器或吸移管,其中,所述导体包含两个或更多个轴向延伸型引导槽,用于与所述导体中设置的用于细胞聚集物的固体支持物协作,从而限制其径向位移而非轴向位移。

28. 如权利要求24-27中任一项所述的注射器或吸移管,其装载有包含活细胞聚集物或软组织片段,具体为胚性组织片段的支持物,其中,所述支持物选自下组:带开孔的基质,固体材料的片材,及其组合。

29. 如权利要求24所述的注射器或吸移管,其中,所述基质包含纤维材料或由纤维材料组成。

30. 如权利要求29所述的注射器或吸移管,其中,所述纤维材料选自下组:天然明胶;交联明胶;阿拉伯半乳聚糖;阿拉伯糖基木聚糖;半乳聚糖;半乳甘露聚糖;地衣多糖;木聚糖;纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;凝胶形成性蛋白例如乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白;透明质酸。

31. 如权利要求24所述的注射器,其装载有活细胞或活细胞聚集物,所述活细胞或活细胞聚集物置于带开孔的基质中,所述带开孔的基质具体为包含生物相容性纤维或由生物相容性纤维组成的基质。

32. 如权利要求31所述的注射器,其中,所述纤维在体液中可溶或生物可降解。

33. 包含活细胞的软组织片段和活细胞聚集物,其由生物相容性材料的片材,生物相容性纤维,及其组合中的任一种物理支持;

其中,所述片材具有在水性体液中生物可降解或可溶的材料;

其中,所述片材的尺寸为约0.5mm-1.0mm或更大,例如至多2mm或3mm或5mm或更大,尤其至多25mm且更大,所述片材具有任何形式,并且其中尺寸指定所述片材的最大宽度。

34. 如权利要求33所述的活细胞聚集物或软组织片段,其包含包封所述聚集物或组织的生物相容性纤维,其以形成包含开孔的非织物网络的方式置于所述片材上。

35. 如权利要求33所述的活细胞聚集物或软组织片段,其基本由如下部分组成:非织物网络,所述非织物网络包封所述细胞聚集物或组织片段,和微电极与光纤之一或两者,其中至少一者以不可释放的方式与所述网络相连。

36. 如权利要求35所述的活细胞聚集物或软组织片段,其中,所述生物相容性纤维包封所述微电极和/或所述光纤的部分。

37. 如权利要求33所述的活细胞聚集物或软组织片段,其中,所述支持物具有或包含明胶和/或交联明胶。

38. 如权利要求33所述的活细胞聚集物或软组织片段,其中,所述支持物包含两个或更多个齿状物,所述齿状物从所述片材侧向突出,用于与置于注射器针头或吸移管的腔中的两个或更多个轴向延伸型引导槽协作,或反之亦然,从而限制所述聚集物或片段在其置入所述腔中之后的径向位移而非轴向位移。

39. 如权利要求34所述的活细胞聚集物或软组织片段,其中,所述生物相容性纤维选自下组:天然明胶;交联明胶;阿拉伯半乳聚糖;阿拉伯糖基木聚糖;半乳聚糖;半乳甘露聚糖;地衣多糖;木聚糖;纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;凝胶形成性蛋白例如乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白;透明质酸。

40. 用于在软组织中形成填充有水性凝胶的线性通道的系统,其包含

-如权利要求1-11中任一项所述的装置,或与权利要求1的装置相对应但具有径向截面上为环形或椭圆形的通路而非在相同截面上为矩形、长菱形或梯形的通路或不具有所述通路的装置;

-管状插入引导物,其具有前端和远端,且包含用于将其相对于待插入所述装置的针体的软组织中的填充有水性凝胶的通道而固定的器件;

其中,所述装置的刚性针体由干凝胶形成剂覆盖,所述干凝胶形成剂以或能以可滑动式位移的方式置于所述插入引导物的腔中。

41.如权利要求40所述的系统,其中,所述管状插入引导物包含安装于其远端的径向延伸型法兰。

42.如权利要求40或41所述的系统,其中,所述固定器件包含刚性保持元件,该刚性保持元件在其一端与所述管状插入引导物或所述法兰相连,并且其中,所述保持元件能在另一端与所述组织所属的人或动物直接或间接地相连,从而相对于所述人或动物固定该组合。

43.用于植入活细胞聚集物或软组织片段的系统,其包含如权利要求24-32中任一项所述的注射器或吸移管,和管状插入引导物,该管状插入引导物具有前端和远端,且包含用于将其相对于待插入所述管状注射器或吸移管的软组织中的填充有水性凝胶的通道而固定的器件;

其中,所述管状注射器或吸移管以或能以可滑动式位移的方式置于所述插入引导物的腔中。

44.如权利要求43所述的系统,其中,所述管状插入引导物包含安装于其远端的径向延伸型法兰。

45.如权利要求43或44所述的系统,其中,所述固定器件包含刚性保持元件,该刚性保持元件在其一端与所述管状插入引导物或所述法兰相连,并且其中,所述保持元件可在另一端与所述组织所属的人或动物直接或间接地相连,从而相对于所述人或动物固定该组合。

## 细胞聚集物和组织片段的植入方法

### 发明领域

[0001] 本发明涉及将活细胞以细胞聚集物或组织片段的形式植入人或哺乳动物的软组织(具体为神经组织)的方法。此外,本发明涉及对应器件、提供该器件的方法,和所述提供中所用的设备。本发明所涉及的细胞聚集物和组织片段本身对于通过插入组织进行的直接植入而言在物理上不够稳定。

### 背景技术

[0002] 向软组织(具体为神经组织)植入活细胞(具体为干细胞,细胞聚集物和组织小块,其通过培养干细胞和其它细胞而获得)是存在问题的。在植入的过程中,单细胞被破坏的风险极大,而细胞聚集物或组织片段存在崩解的风险。又一个问题在于,如何将细胞或细胞聚集物置于期望的组织位置。另一个问题是,外来材料造成的神经组织刺激会导致星形胶质细胞增殖和神经元损失。

[0003] 发明目的

[0004] 本发明的主要目的是提供如前所述的方法,其能够解决与活细胞,细胞聚集物和组织片段向软组织(具体为神经组织)的插入相关的一个或多个问题。神经组织包括脑和脊髓组织以及外周神经、背根神经节和视网膜组织。

[0005] 本发明的其它目的是阻止或减少或终止沿神经组织插入通路的出血;以保护周围的神经细胞不受该植入的负面影响;以保留校正植入的细胞聚集物和组织片段的定位的能力。

[0006] 本发明的另一目的是提供用于所述方法的设备;

[0007] 本发明的另一目的是提供用于这类植入的装置和器具的制造方法。

[0008] 本发明的其它目的将通过以下发明内容,以附图形式说明的优选实施方式和所附权利要求书的描述而显见。

### 发明内容

[0009] 本发明基于如下发现:在神经组织中提供填充有生物相容性水性凝胶(例如水基明胶凝胶)的通道允许通过插入软组织(具体为神经组织)进行的活组织和活细胞聚集物(具体为神经组织片段和神经细胞的聚集物)的植入。推定此类聚集物和组织片段就向软组织(具体为神经组织)的直接插入而言物理稳定性不足。神经组织包括脑,脊髓,和内分泌组织,以及外周神经,背根神经节,视网膜和耳蜗组织。在该应用中,用于植入的优选的组织片段是胚性组织,也包括经体内工程改造以适于替代或支持宿主组织(例如中风后)的组织中的一种,的片段或片材。

[0010] 本发明还基于如下发现,宿主组织受植入操作的影响,会产生危及植入物存活的恶劣环境。众所周知,植入脑组织的大部分细胞不能存活。

[0011] 本发明还基于如下发现:选择用于植入的宿主组织通常处于炎性状态,其特征为血供不足和活化的免疫细胞,例如中风后或在退变进程中。

[0012] 用凝胶填充用于植入活细胞聚集物或活组织的片段的、人或动物的软组织(具体为神经组织)中的本发明的线性(优选圆柱形)通道,该凝胶通过使体液与干凝胶形成剂(dry gel forming agent)在基本刚性、优选圆柱形的针体(pin)上接触来形成。优选的凝胶形成剂包含或由如下物质组成:明胶,透明质酸及其盐,化学改性的明胶,化学改性的透明质酸及其盐。化学改性的明胶和化学改性的透明质酸部分包括水解降解的明胶和透明质酸和/或交联明胶和透明质酸。然而所述通道可能但不优选为圆柱形以外的其它形式;可通过采用相应形成的针体来提供大致方形或其它径向截面的通道。圆柱形通道可包括与通道直径相同的两个或更多水性凝胶的圆柱形层,或水性凝胶的中央圆柱形层由水性凝胶的外周层环绕。术语“圆柱(形)通道”包括径向截面为椭圆形式的圆柱通道。本发明的通道大致是直的,也即,从给定中轴偏离小于 $10^{\circ}$ ,具体为小于 $5^{\circ}$ 。所述通道的长度基本大于其宽度,具体为5倍或10倍或20倍或更大倍数。所述通道的侧和底(前)壁由活的软组织,具体为神经组织形成。基于此原因或其它原因,所述通道的几何结构可随时间变化。具体地,所述通道的直径可随时间推移而收缩。

[0013] 根据本发明,活细胞聚集物或活的软组织的片段被定位于本发明的通道(channel)中,该通道由水性凝胶填充,这通过使由干凝胶形成剂覆盖的针体适应用于所述定位的器件(该器件的具体形式为所述针体内的轴向延伸型通路(passage)),或通过提供用于在填充有水性凝胶的本发明通道中注入活细胞聚集物或软组织片段的分开装置来进行。

[0014] 因此,本发明公开了这样的分开装置,其用于将活细胞聚集物或活的软组织片段定位于软组织内的填充有水性凝胶的预形成通道中,所述装置包含或由如下部分组成:具有恒定径向截面的腔的吸移管或注射器,该腔包含前部和后部开口。根据本发明的一个方面,将所述聚集物或片段置于所述吸移管或注射器的腔内,将所述吸移管或注射器插入至所述通道内的期望深度,以其前端为最前;将所述聚集物或片段从所述吸移管或注射器的前部开口排入凝胶;然后从该凝胶撤回所述吸移管或注射器。

[0015] 因此,本发明公开了一种装置,其用于在软组织(具体为神经组织)中形成线性通道,所述装置适于植入活细胞聚集物或软组织片段。所述装置包括或由如下部分组成:长方形或椭圆形(oblong)的刚性针体,其具有前端和后端以及层体,该层体包含或由位于从该前端以远端方向延伸的针体区段上且包封该区段的干凝胶形成剂组成。该层包含或由干凝胶形成剂组成,该干凝胶形成剂包含少于20重量%的水,优选少于10重量%,最优选少于5重量%的水。该针体具有足够的刚性,以使其能够在不存在包含或由干凝胶形成剂组成的层的情况下被插入组织。所述针体优选包含在其前端和其后端之间延伸的通路。该通路优选是环形或椭圆形的。或者,该通路在径向截面上是矩形、长菱形或梯形的,或大致矩形、长菱形或梯形的;在该情况中,该通路在给定轴向位置处的径向宽度优选大于与其垂直的径向宽度,倍数关系为两倍或三倍或五倍或更多倍。所述针体优选在径向截面上是圆柱形,椭圆形,矩形,长菱形或梯形的,或大致圆柱形,椭圆形,矩形,长菱形或梯形的。

[0016] 所述针体由刚性材料制成,尤其是尽可能刚性的材料,从而提供具有尽可能小的径向尺寸的器具,以使对其所插入的组织造成的伤害最小化。

[0017] 本发明的一个方面中,所述针体包含或由如下物质组成:金属,金属合金或导电性聚合物或其它导电性非金属材料,例如碳,优选的金属选自下组:金,银,铜,铂,铱,钛,铬,

钨,铝及其合金,尤其优选钨,铱和不锈钢中的任一种。这使该针体能够另被用作电极。在该情况中,将导电性导线(lead)以导电形式连接至所述针体的后端处或附近。该导线建立所述针体与例如电压监控装置或电源之间的电连接。

[0018] 在本发明的另一方面,所述针体具有非导电材料,具体为适于提供足够硬度的聚合物材料,例如聚碳酸酯,聚苯乙烯,聚氯乙烯和聚丙烯酸酯。所述针体可由便于在形成水性凝胶之后撤出的材料组成或覆盖。聚对二甲苯-C,硅酮橡胶和Teflon®材料特别有用于实现该目的。

[0019] 根据本发明的特别优选的方面,所述装置包含管状插入引导物(guide),其具有前端和远端,其中置有所述刚性针体。由包含或由于凝胶形成剂组成的层覆盖的针体包括远端、中间和近端部分,其中,中间部分具有相同直径,远端部分的直径小于中间部分的直径且向其远端递减,且近端部分的直径与中间部分相同或更大,其中,所述插入引导物的腔在径向截面上的形式等同但略大于中间部分的径向截面,从而允许所述针体的中间部分在该引导物中滑动式地位移,并且其中,所述引导物包括用于将其相对于该针体所插入的组织进行固定的器件。根据一个优选实施方式,该管状插入引导物包括由其远端径向延伸的法兰或套管。将该插入引导物可以与所述针体相同的远端/近端取向安装于覆盖有包含或由于凝胶形成剂组成的层的刚性针体上。根据另一优选的实施方式,所述插入引导物包括与其管状部分或与所述套管相连的刚性安装元件,该安装元件可在另一端直接或间接地连接至所述组织所属的人或动物。

[0020] 根据本发明的另一优选方面,所述装置(具体为所述针体)包含选自电极器件,光纤器件,传感器器件的一个或多个器件。

[0021] 该针体的轴向延伸型通路优选在其远端开口被栓体栓塞,该栓体可在水性体液中溶解或降解,例如该栓体包含或由于凝胶形成剂组成,所述凝胶形成性剂能够在与水性体液接触时形成凝胶。

[0022] 本发明的干凝胶形成剂是生物相容性的,具体地,其为选自下组的物质:凝胶形成性蛋白,凝胶形成性糖,凝胶形成性糖蛋白,及其组合。凝胶形成性蛋白优选选自:生物相容性蛋白质凝胶形成剂,具体为选自下组的物质:明胶,透明质酸,化学改性的明胶,重组明胶,化学改性的透明质酸,重组透明质酸,及其盐。生物相容性凝胶阻止所述通道径向内向的收缩,并因此稳定所述通道的几何结构,至少在凝胶未基本变化(即通过酶降解或其它方式劣化)期间持续稳定。交联凝胶的应用可延长基本稳定的几何结构的时间,这可通过交联程度来调节。

[0023] 通过使干凝胶形成剂与水性体液接触而形成的生物相容性凝胶允许其中插入活细胞的小聚集物和活的软组织片段,具体为缓慢插入其中,而基本不影响其几何结构。慢速插入的速率为快至5mm/秒,具体为1或2mm/秒。这明显不同于软组织(尤其是神经组织)对该插入的阻抗。通常,本发明的水性凝胶的阻抗比神经组织(特别是脑膜和其它纤维膜层)的阻抗低10倍或更多,尤其低25倍或更多。对穿透的阻抗的度量为,给定尺寸的长方形或椭圆形针体在以轴向远端方向施加于所述针体的恒定力的作用下穿透限定深度所需的时间。

[0024] 本发明的生物相容性凝胶是半透明的,其对于通过所述通道内设置的光纤发出的可见光照射和近红外照射的应用而言是特别有利的。

[0025] 本发明的优选方面基于另一发现:所述通道中水性生物相容性凝胶(尤其是水性



明胶凝胶)的形成可具有神经保护作用,包括降低小胶质细胞对植入神经组织的医疗器具的响应。

[0026] 根据本发明,来自各种动物来源的明胶均可用作凝胶形成剂,例如牛、猪皮、家禽皮肤和鲔鱼(tuna)明胶。优选哺乳动物来源的明胶,这是因为其在体温下具有优异的胶凝能力。也可采用重组明胶。为了形成长期稳定的通道,优选使用化学交联的明胶,因其在体内降解速率较慢。有效的明胶交联剂的示例为二(乙烯基磺酰基)甲烷和1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)碳二亚胺。其它有用的交联方法为UV辐照。可通过交联程度来控制体内降解速率,其继而可由所用交联剂的量所控制或由与交联给定量明胶所用的UV辐照的暴露所控制。

[0027] 本发明其它水性生物相容性凝胶包括糖凝胶。本发明中可用的糖凝胶包括:阿拉伯半乳聚糖凝胶,阿拉伯糖基木聚糖凝胶,半乳聚糖凝胶,半乳甘露聚糖凝胶,地衣多糖凝胶,木聚糖凝胶,还包括纤维素衍生物,例如羟甲基丙基纤维素,并且其通过水性介质(具体为水性体液)与凝胶形成剂接触而形成,所述凝胶形成剂选自:阿拉伯半乳聚糖,阿拉伯糖基木聚糖,半乳聚糖,半乳甘露聚糖,地衣多糖(licenan),木聚糖,羟甲基纤维素和与水性介质接触后形成凝胶的其它纤维素衍生物。

[0028] 本发明其它水性生物相容性凝胶包括蛋白质凝胶。本发明中可用的不同于动物来源明胶的蛋白质凝胶包括乳清蛋白凝胶,大豆蛋白凝胶,酪蛋白凝胶,其通过水性介质(具体为水性体液)与选自乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白的凝胶形成剂接触来形成。

[0029] 本文所用的其它水性凝胶可通过水性介质(具体为水性体液)与选自下组的凝胶形成剂接触来形成:阿拉伯半乳聚糖;阿拉伯糖基木聚糖;半乳聚糖;半乳甘露聚糖;地衣多糖(lichenan);木聚糖;纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;乳清蛋白;大豆蛋白;酪蛋白;透明质酸;壳聚糖;阿拉伯胶;羧基乙烯基聚合物;聚丙烯酸钠;羧甲基纤维素;羧甲基纤维素钠;支链淀粉;聚乙烯吡咯烷酮;刺梧桐树胶;果胶;黄原胶;黄蓍胶;藻酸;聚甲醛;聚酰亚胺;聚醚;几丁质;聚乙醇酸;聚乳酸;聚乙醇酸和聚乳酸的共聚物;聚乳酸和聚环氧乙烷的共聚物;聚酰胺;聚酞;聚己内酯;马来酸酐共聚物;聚羟基丁酸酯共聚物;聚(1,3-二(对-碳苯氧)丙烷酸酐);通过与癸二酸或聚对苯二甲酸共聚合化形成的聚合物;聚(乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯);聚乙二醇;聚二噁烷酮;聚丙烯富马酸盐;聚(谷氨酸乙酯-共-谷氨酸);聚(谷氨酸叔丁氧基羰基甲基酯);聚己内酯;聚(己内酯-共-丙烯酸丁酯);聚羟基丁酸酯和其共聚物;聚(磷腈);聚(D,L-丙交酯-共-己内酯);聚(乙交酯-共-己内酯);聚(磷酸酯);聚(氨基酸);聚(羟基丁酸酯);聚缩酚酸肽;马来酸酐共聚物;聚磷腈;聚碳酸亚胺酯;聚[(7.5%二甲基-三亚甲基碳酸酯)-共-(2.5%三亚甲基碳酸酯)];聚环氧乙烷;羟丙基甲基纤维素,聚(亚乙基-共-乙酸乙烯酯);异丁烯和至少一种其它重复单元的基于异丁烯的共聚物,例如丙烯酸丁酯:甲基丙烯酸丁酯;取代的苯乙烯例如氨基苯乙烯,羟基苯乙烯,羧基苯乙烯,磺酸苯乙烯;聚乙烯基醇的均聚物;聚乙烯基醇和至少一种其它重复单元(例如乙烯基环己基醚)的共聚物;甲基丙烯酸羟甲酯;羟基-或氨基-封端的聚乙二醇;基于丙烯酸酯的共聚物如甲基丙烯酸、甲基丙烯酰胺,甲基丙烯酸羟甲酯;乙烯基醇共聚物;烷基或芳基硅氧烷和至少一种重复单元的硅酮基共聚物;聚氨酯;硫酸乙酰肝素;RGD肽;聚环氧乙烷;硫酸软骨素;YIGSR肽;硫酸角质素;VEGF仿生肽;串珠素(硫酸类肝素蛋白多糖2);含Ile-Lys-Val-Ala-Val(IKVAV)的层连蛋白 $\alpha$ -1链肽;修饰的肝素;血纤蛋白片段。

[0030] 根据本发明的优选方面,该形成凝胶的层包含药物活性物质,具体为选自下组中的一种:促凝剂,抗凝剂,抗生素,渗透压调节剂,抗炎剂,营养物,刺激生长的因子,刺激细胞分化的因子,激素,免疫抑制剂。

[0031] 本发明还公开了一种用于将活细胞聚集物或软组织片段(具体为胚性组织的片段)植入神经组织的方法,包括:在组织中提供填充有水性凝胶的通道,该通道任选地包括针体,该针体包括位于其中的具有开放远侧前端和后端的轴向通路;任选地提供如下之一:包含活塞的注射器和吸移管;在所述注射器或吸移管或通路中加载所述聚集物或片段;任选地,将注射器针头或吸移管插入凝胶;使所述聚集物或片段从注射器或吸移管或通路排入该凝胶;任选地,从该凝胶撤回所述注射器针头或吸移管。所述通道和植入的提供之间的时间差任选至少为数分钟,具体为至少1或2或6小时,且甚至至少1或2或5天。

[0032] 根据本发明的一个优选方面,所述聚集物或片段包含于支持物,具体为选自含开口通道的基质和固体材料片材的支持物。所述基质优选包含或由如下物质组成:纤维材料,具体为可在水性体液中溶解或生物可降解的纤维材料。所述纤维材料任选地包含纤维,该纤维包含或由天然和/或重组和/或交联明胶组成。还优选所述纤维包含或由选自下组的一种或多种组分组成:阿拉伯半乳聚糖凝胶,阿拉伯糖基木聚糖凝胶,半乳聚糖凝胶,半乳甘露聚糖凝胶,地衣多糖凝胶,木聚糖凝胶纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;凝胶形成性蛋白例如乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白;透明质酸。根据本发明的另一优选方面,固体材料片材可在水性体液中溶解或生物可降解。天然和/或重组和/或交联明胶是优选的片材材料。其它优选的片材材料为:阿拉伯半乳聚糖凝胶,阿拉伯糖基木聚糖凝胶,半乳聚糖凝胶,半乳甘露聚糖凝胶,地衣多糖凝胶,木聚糖凝胶纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;凝胶形成性蛋白例如乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白;透明质酸。

[0033] 根据本发明的其它有利方面,所述方法中使用的注射器针头或吸移管或所述针体的通路的腔在径向截面上是非环状形式。

[0034] 本发明公开了系统,其包含:本发明的注射器或吸移管(具体为装载有活细胞聚集物或活的软组织片段的形式),和插入引导物,其用于在将细胞聚集物或组织片段注射进入通道的过程中,将该注射器或吸移管相对于软组织中的填充有水性凝胶的通道保持在期望的径向位置。该插入引导物包括具有进入所述腔的前端和远端的管,所述吸移管或注射器可被插入其中并在轴向方向上滑动式地位移。为此,该管腔的径向截面略大于吸移管的径向截面。所述插入引导物优选包含固定于其远端的径向延伸型法兰。所述插入引导物还优选包含刚性保持元件,所述刚性保持元件在其一端与所述插入引导物的管和/或法兰相连,且在其另一端,能够直接或间接地连接至具有该通道的人或动物,从而将相对于所述人或动物固定该组合。

[0035] 根据本发明的另一优选方面,所述注射器或吸移管装载有包含活细胞聚集物或软组织片段(具体为胚性组织片段)的支持物,其中,所述支持物选自下组:带开孔的基质,固体材料的片材,及其组合。所述基质优选包含或由如下物质组成:纤维材料,具体为选自下组的纤维材料:天然明胶;交联明胶;阿拉伯半乳聚糖;阿拉伯糖基木聚糖;半乳聚糖;半乳甘露聚糖;地衣多糖;木聚糖;纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;凝胶形成性蛋白例如乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白;透明质酸。

[0036] 在优选的方面中,公开了本发明的装载有活细胞或活细胞聚集物的注射器或吸移

管,所述活细胞或活细胞聚集物置于带开孔的基质中,具体为包含或由生物相容性纤维组成的基质,所述生物相容性纤维具体为在体液中可溶或生物可降解的纤维。

[0037] 本发明的另一优选方面公开了一种系统,其包含由如下任一材料物理支持的活细胞聚集物或含有活细胞的软组织片段:生物相容性材料的片材或圆盘,生物相容性纤维,及其组合;

[0038] 其中,所述片材具有在水性体液中生物可降解或可溶的材料;

[0039] 其中,所述片材的尺寸为约0.5mm-1.0mm或更大,例如至多2mm或3mm或5mm或更大,尤其是至多25mm且更大。支持性片材可具有任何合适的形式,例如矩形和椭圆形的。片材器件的尺寸表示其最大宽度。物理支持的聚集物或片段优选包含,以形成含开孔的非织物网络的方式包封位于所述片材上的所述聚集物或组织的生物相容性纤维。特别优选的是这样的支持物,其包含明胶或其它生物相容性聚合物的纤维基质,包括已经化学和/或物理改性(例如通过交联改性)的此类聚合物。不同于明胶的聚集物或片材的生物相容性纤维优选选自下组中的一种:阿拉伯半乳聚糖;阿拉伯糖基木聚糖;半乳聚糖;半乳甘露聚糖;地衣多糖;木聚糖;纤维素衍生物例如羟甲基丙基纤维素;凝胶形成性蛋白例如乳清蛋白,大豆蛋白,酪蛋白;透明质酸。

[0040] 根据本发明的另一优选方面,该固体支持物包含微电极和/或光纤器件,用于引导在填充有凝胶的通道中进行的插入,以提供支持物在组织中的期望定位。在该情况中,活细胞聚集物或软组织片段优选基本由如下部分组成:非织物网络,该非织物网络包封所述细胞聚集物或组织片段,以及微电极和光纤之一或两者,其中至少一个以不可释放的方式连接于该网络;所述生物相容性纤维优选包封该微电极和/或该光纤的部分。

[0041] 根据本发明的另一优选方面,所述支持物包含从支持物片材侧向突出的两个或更多个齿状物(teeth),用于与定位于注射器针头或吸移管的腔中的两个或更多个轴向延伸型引导槽协作,从而限制所述聚集物或片段在置入该腔后的径向位移而非轴向位移。

[0042] 接下来通过参照多种优选实施方式来更详细描述本发明,所述实施方式由非成比例的粗略图说明。径向尺寸被大幅放大。所有图为轴向或径向截面。

## 附图说明

[0043] 图1.以轴向截面A-A显示本发明的用于在软组织(具体为神经组织)中形成通道的装置;

[0044] 图1a-1f说明本发明的用于在人或哺乳动物的神经组织中提供通道的方法,以供活细胞聚集物或活组织片段的植入,以及由此产生的通道(图1e),所述方法包括鉴定神经组织中的靶的位置,期望相对于该位置定位所述通道的前端;

[0045] 图1g、1h说明了安装于插入引导物中的本发明装置,以与图1(图1g)相同的视角和以径向截面(图1h)显示,位于主体表面上和处于插入软组织的过程中;

[0046] 图2a-2c说明了本发明的用于将活细胞聚集物植入神经组织的方法,该方法通过将其插入图1e的通道内而进行,和由此植入的聚集物(图2c);

[0047] 图3以侧视图说明了本发明的置于纤维基质中的细胞聚集物;

[0048] 图4.以轴向截面及其部分放大的视角说明了置于注射器中的图3的聚集物;

[0049] 图4a以轴向截面方式说明了图3的包含细胞聚集物的注射器,其通过插入引导物

器件安装于软组织中的填充有水性凝胶的通道处；

[0050] 图5以侧视图方式说明了在固体支持物上培养的细胞的单层聚集物，该固体支持物在其后端连接至可释放的插入引导物，仅显示了该插入引导物的远端部分；

[0051] 图5a是图5的聚集物的横向截面P-P；

[0052] 图6以径向截面和与图5a中相同的视角说明了图5、5a的聚集物，其位于大致矩形形式的注射器或吸移管的大致矩形的腔中；

[0053] 图7以径向截面和与图5a中相同的视角说明了图5、5a的聚集物，其位于大致椭圆形式的注射器或吸移管的腔中，所述支持物包含轴向延伸型光纤或微电极；

[0054] 图8以径向截面和图5a中相同的视角说明了图5、5a的聚集物的变体，其具有用于导电或照射的轴向延伸型导体，其位于椭圆体形式的注射器或吸移管的腔中；

[0055] 图9说明了本发明的用于在神经组织中形成填充有水性凝胶的通道的装置，所述装置包含光纤；

[0056] 图10说明了本发明的用于在神经组织中形成填充有水性凝胶的通道的装置，所述装置包含光纤和微电极；

[0057] 图11和11a以轴A\*-A\* (图7;图7a显示其放大部分) 截面说明了本发明的用于在神经组织中形成填充有水性凝胶的通道的装置，所述装置除了覆盖有干明胶并包含光纤与电极器件的圆柱形针体以外，还包括该针体中的轴向延伸型通路，用于将流体物质从该装置的远端面处的通路开口注入通道；

[0058] 图12-12c以轴A\*\*-A\*\* (图8;8a显示其放大部分) 和径向B-B (图8b、8c, 进一步放大) 截面说明了本发明的用于在神经组织中形成填充有水性凝胶的通道的装置，该装置除了覆盖有干燥明胶并包含光纤和电极器件的圆柱形针体以外，还包含针体中的轴向延伸型通路，用于将流体物质从所述装置的远端面处的开口注入通道，并且还包含从轴向延伸型通路径向延伸的多个通路，(图8c中所示该装置的变体的干燥的) 这些径向延伸的通路是具有栓塞的；

[0059] 图13-13c说明了对应于图12-12c的本发明的装置，其在明胶层上具有减摩剂层；

[0060] 图14说明了图13的装置的变体，且以相同截面，说明了由第一减摩层(以近端方向从针体远端延伸) 和含抗凝剂的第二层(以近端方向从减摩层的近端延伸) 覆盖的明胶层；

[0061] 图15-15c以轴向(通道轴) 截面说明了本发明的圆柱形针体的四种实施方式，所述针体被一层或多层干凝胶形成剂覆盖，所述干凝胶形成剂用于在神经组织中产生填充有水性凝胶的对应的圆柱形通道；

[0062] 图16-16c以轴向(通道轴) 截面说明了神经组织中的本发明的填充有一层或多层水性凝胶的圆柱形通道的四种实施方式，其分别通过植入图11、11a、11b、11c的针体来产生。

## 具体实施方式

[0063] 实施例1. 确定靶标、通道前(底)端、通道后(顶或开口)端的位置，提供引导信息以供插入通道形成装置。

[0064] 图1a是哺乳动物脑1截面的粗略示意图，相邻部分为头骨2和硬膜3。已在头骨2上产生通孔5，在移除硬膜3的部分之后，通过该通孔能够触及脑组织1的表面6。在脑组织1中

显示含100或更多细胞4的大量神经细胞或细胞簇。其中之一,4',已被鉴定为可能使用微电极的神经细胞的期望靶标。靶神经细胞/细胞簇4'的位置通过使用两种成像系统(如计算机断层扫描术(CT) 11和磁共振成像(MRI) 12)的组合来确定,该组合与控制单元13相连并由其控制。基于位置信息,控制单元13的微处理器确定通道形成装置20(图1)的插入轨道9,其通过控制单元13控制的激光束10可视。控制单元13还确定靶神经细胞4'簇附近的轨道上的点7,其对应于待形成的通道(23',图1c)的远端,从而限定通道形成装置20(图1)的插入深度。还确定插入轨道9上的点8,激光束在此处命中脑组织4的游离表面6。点8代表通道形成装置20(图1)向脑组织1中插入的点。

[0065] 实施例2. 本发明的通道形成装置的第一实施方式及其生产

[0066] 本发明的通道形成装置20的实施方式以轴向截面A-A示于图1。该通道形成装置20包含刚性材料的硬圆柱形针体21和位于针体21的部分上的明胶层22,该层从其前(远)端21'向其后(近)端21"延伸。明胶层22可被与身体接触时能够形成凝胶的其它物质(例如透明质酸或PEG或此类物质的组合)的相应层替代。层22的轴向延伸至少对应于待形成的通道的深度。针体21的直径小于待形成的通道的直径且应保持尽可能地小。针体上的层22的厚度由待形成的通道的期望宽度来确定。为减少植入过程中的组织损伤,针体21应向其远端逐渐变细,例如以尖锐或圆化顶端25为末端,尤其是圆锥形圆化顶端。针体21的材料并不重要,但应提供对明胶或在与水性体液接触后能够形成凝胶的其它物质的层22的良好粘附。另一方面,所述针体的材料或覆盖所述针体表面的材料应易于释放在干凝胶形成剂与水性体液接触后形成的水性凝胶,也即,应不具有对所形成的水性凝胶的良好粘附。使用多氟化材料例如Teflon®覆盖针体21所构成的影响是可接受的。其它有用的材料包括各种类型的硅铜。有用的针体21材料包括钢、铝、聚碳酸酯、聚酯、玻璃、陶瓷,以及钛、金、铂,及其合金。它们可被(例如)薄层多氟化材料或硅酮覆盖,或其表面可被硅烷化。

[0067] 在图1g、1h中,显示图1的装置20安装在插入引导物26中,该插入引导物包含管元件29,该管元件的内径(腔)略大于装置20的外径,也即,由凝胶形成剂22覆盖的针体21的直径。管元件29在其远端具有安装于其圆柱形的外面的径向延伸型法兰27。法兰27的功能是紧靠期望插入装置20的组织30的表面31,由此稳定装置20的操作。为了在插入软组织过程中使装置20进一步稳定,插入引导物26包含以近端方向距法兰27有一段距离处的紧固于管元件29的圆柱形外面的径向延伸型保持元件28。通过其保持元件28,插入引导物26可以一定方式确保定位,从而保持在原位,例如通过采用支持物(未显示)的牢固连接,待处理的人或动物被固定于其上。

[0068] 通道形成装置20可通过例如提供明胶的水性溶液和不锈钢的针体21来制造。明胶溶液的粘度通过温度和浓度来控制,从而使其明显粘稠但不胶凝。将针体21浸入明胶溶液中,然后取出,水平放置并旋转。针体21上的明胶溶液的干燥可通过加热和/或真空来加速。另一所需控制因素为生产环境的相对湿度。

[0069] 重复浸入步骤直到在针体21上形成所需厚度的明胶层22。为了避免干燥明胶的溶解,将针体21从明胶溶液中快速取出。

[0070] 在生产通道形成装置的另一方法中,通过用对应水性溶液的喷涂将明胶或与水接触时能形成凝胶的其它试剂施用于针体21。

[0071] 在生产通道形成装置的另一方法中,使用所需形式的模具生产该通道形成装置。

在一优选实施方式中,两片材的丙烯酸类材料(Plexiglass®),各含相同尺寸的半圆柱体模塑部分,构成圆柱体或椭圆柱体模具)以相邻位置安装,它们的轴围绕本发明圆柱形针体排列,所述针体的轴在模具中居中。所述片材通过所述模具外周设置的多个螺杆保持相邻位置。所述模具的径向尺寸稍大于所述针体的径向尺寸。在所述模具的一个轴末端处提供通道,通过该通道将凝胶形成剂的浓缩水性溶液注入针体和模具壁之间的空间。注入在溶液不胶凝的温度下进行。然后通过松动螺杆来缓慢松开模具的片材,以允许接触空气而干燥。干燥至水含量约2重量%后,从模具中移出覆有干燥的胶凝剂的针体。继而所述胶凝剂可用材料例如Kollikoat®覆盖,阻止干燥的胶凝剂与水性体液接触从而阻止胶凝开始及其结束。

[0072] 实施例3.形成植入通道

[0073] 形成本发明的植入通道的优选的实施方式示于图1b-1f。

[0074] 放置本发明的通道形成装置20(图1),使其前端21'处于可及脑组织4表面6的插入点8处,其轴A-A与插入轨道线9对齐(图1b)。然后通过对装置20的缺乏凝胶层22的后部施压而将装置20沿着轨道线9插入组织4。施压和插入可手动进行或通过使用合适的微操纵器(未显示)来进行。将装置20插入所需深度,即,直到其前端达到插入轨道或路径的前端7(图1c)。插入应尽量快地进行,以避免层22中的明胶在插入期间被水性体液溶解。完全插入后,将装置20留在完全插入位置(图1c),直到明胶层22完全被水性体液溶解并且在针体21周围形成明胶23的管状层(图1d)。针体21和明胶23的管状层的组合构成图1d中轮廓24所示的前通道。由于明胶层22的轴长度超出插入深度因而超出其与水性体液接触的轴向延伸,明胶层22的近末端部分22'不溶解。未溶解的明胶22'可在撤出针体20之前通过用盐水或人工脑脊液冲洗而溶解;通过这样的移出,防止了撤回针体20的过程中通道的凝胶的粘附以及对于通道中凝胶23的干扰。

[0075] 在后续步骤中,将针体21沿着插入通路9从凝胶23撤出(方向R)。针体21的撤出减少了前通道的体积(去除了针体21的体积),由此形成图1e轮廓24'所示的本发明通道。图1f(放大图)显示针体21撤出的起始阶段,其中明胶23'的远端部分已收缩至通道24'的直径并采用圆柱形,同时明胶23的邻近部分仍为管状。完全撤出后,形成了填充有明胶23'的植入通道24(图1e)。使用包含在水性体液中可溶或可降解的基质的物理稳化的微电极时,可减少用于形成通道24的明胶的量。

[0076] 通过使用交联明胶或其它交联的凝胶形成剂,可在针体撤出之后于组织中保留填充有水性体液的通道。所述通道被交联的凝胶的圆柱形壁环绕。未经物理稳化的微电极或本发明的其它探针或传感器插入软组织是特别有用的。

[0077] 实施例4.还含光纤器件的本发明设备的第二实施方式

[0078] 根据本发明的装置的第二实施方式50示于图9。聚丙烯酸酯的针体51包封居中的(轴A'-A')光纤55,所述光纤从所述针体的前端51'以近端方向延伸,使所述针体靠近其另一端,从而以一斜交角从针体的圆柱壁伸出。或者,所述光纤可以居中位置延伸通过整个针体并将针体留在其近端。针体51的侧壁由干燥的明胶的层51覆盖,所述层从远端51'延伸至光纤55从圆柱形壁伸出的远端位置。针体51的前端面未覆盖明胶。这使得能辐照从畅通的光纤55的前端的伸出和/或能检查(inspection)针体51前端之前的组织。

[0079] 实施例5.还含光纤和电极器件的本发明装置的第三实施方式

[0080] 根据本发明的装置的第三实施方式60示于图10。其为第二实施方式的更改形式，其中还包括电极功能。

[0081] 通过针体61上的导电金层66提供电极功能，其包封居中定位的光纤65并且与针体61(A"-A")共有中轴。除了靠近其远端的短部分，金层66用漆67电绝缘。金层66与控制单元(未显示)通过绝缘导线68电连接，该绝缘导线连接其近端处的金层66。干燥的明胶层62覆盖金层66的绝缘和非绝缘部分。

[0082] 实施例6. 物理支持的细胞聚集物和组织片段

[0083] 适于通过本发明方法植入的物理支持的细胞聚集物是已知的，例如参见，US 2014/0024117 A1, EP 2388022 A1, US 2002/0064875 A1, US 2004/0101518 A1, US 2004/0266000 A1, US 2005/0226856 A1, US 2006/0141000 A1, US 2007/0048292 A1, US 2009/0060969 A1, US 2010/0041146 A1, US 2010/0297208 A1, US 2012/0045487 A1, US 2014/0112894 A1, 其通过引用方式纳入本文。这类纤维支持物还可用以通过将组织片段包埋进入其中公开的生物相容性纤维的编织或非织物网络而使活的软组织片段物理稳定。

[0084] 因此，支持的细胞聚集物或软组织片段的尺寸使它们能够通过本发明方法被植入；因而，其尺寸从少于1mm，例如0.5mm，延伸至5mm或10mm，且尤其多至约25mm。

[0085] 由聚乙醇酸酯纤维202的非织物网络中的干细胞或胚胎细胞201组成的示例性的纤维-支持的细胞聚集物200示于图3。可将聚集物200置于吸移管的腔中，或具有活塞212的注射器210或吸移管的腔的远端隔室211中(图4)。该活塞任选地包含孔眼213，该孔眼以轴向方向延伸，以允许注射器210的远端211和近端214隔室中的液压或气压压差平衡，由此防止位于远端隔室中的气体或流体被错误地注入凝胶。隔室211、214可填充有气体，优选空气，任选富氧空气，或合适的水性流体，例如明胶或其它生物相容性凝胶形成剂的水性溶液或人工脑脊液。

[0086] 贴附于并由交联明胶的片材222支持的干细胞221的示例层示于图5和5a。片材222在其后端具有耦合轮廓223，用于与在其远端包含钳224的插入工具可释放地协作。将干细胞221和支持物222的组合220置于吸移管230的腔231中(图6)。吸移管230及其腔231在径向截面上是大致矩形的。

[0087] 吸移管230的修改形式和图7中所示的图5、5a的干细胞221与支持物222的组合220包括位于吸移管230' 壁的相对内面上的导轨235、236，其与片材222的侧面中的缺口237、238协作。通过该排布，避免了干细胞层221与吸移管230内壁的接触，从而避免了其可能的破坏。

[0088] 图8中所示的图6的吸移管230的修改形式240具有椭圆体形式。支持位于吸移管腔241中的干细胞241的层的片材242包含与其面(与干细胞241的层贴附的面相对的面)贴附的轴向延伸型导线244。轴向延伸型导线244可以是用于光纤(例如玻璃纤维)或电导体(例如微电极)的导线。

[0089] 实施例7. 细胞聚集物和组织片段植入

[0090] 物理支持或稳化的细胞聚集物202向脑组织中的植入示于图2a-2c。图3的细胞聚集物202置于管210的形式的注射器的腔中，该管210在活塞212的远端处具有恒定直径，该活塞在该管内是可移位的(图4)。将管210的远端部分插入填充有水性凝胶23' 的通道24' (图2a)至期望深度。然后通过将活塞212进一步插入管210而使细胞聚集物202向远端方向

移位,并最终从管201的远端开口排出进入凝胶23'。管210可填充有空气,其通过活塞214中的孔眼逸出,或填充有林格氏溶液或其它输注流体。从凝胶23'缓慢撤出管210,留下悬浮在黏性凝胶23'中的细胞聚集物202(图2c)。或者,细胞聚集物202的排出和吸移管或注射器管或针头210的撤出同时进行。

[0091] 然后,通过使用骨水泥或快硬组织凝胶或其它合适的材料的盖32关闭组织中的开口来阻闭通道24'与外界的连通。该截面中未提及的图2a-2c中的附图标记表示与图1-1f中相同的元件。

[0092] 在优选的实施方式中,注射器的管210或吸移管的管在植入过程中是位置稳化的(图4a)。管210滑动式地位于插入引导物215的管状导向元件219中,其腔在轴向截面上稍宽于管210。因此,管210在管状导向元件219中可轴向式而非径向式地位移。在远(前)端,管状导向元件219在管210的远端开口的平面上具有稳固连接的径向延伸型法兰217。插入引导物215固定于软组织300中的填充有水性凝胶的圆柱形的通道301处,其以一定方式放置,从而使其轴(未显示)与通道301的轴(未显示)大致一致,且使其法兰217紧靠环绕通道301的组织300的表面216,然后通过器件使插入引导物215位置固定,该器件使其通过连接至管状导向元件219的刚性保持元件218牢固连接至人或动物或将该人或动物固定于其上的支持物(未显示)。或者,可将保持元件218固定于法兰217的近相对面处(未显示)。

[0093] 为了置入软组织中填充有水性凝胶的通道,将由生物相容性材料222(例如天然明胶或交联明胶)支持并附着的干细胞或其它细胞的聚集物221置于具有恒定内径的注射器或吸移管230的腔231中。该注射器或吸移管230具有与聚集物221的形式相适应的径向截面。因此,腔不优选环形的,正如普通注射器或吸移管。在图6的实施方式中,腔231在横截面上是大致矩形的,从而能够以最佳方式适应图5a所示的细胞聚集物221和支持物222的组合的横截面。

[0094] 图7中所示的具有恒定直径的注射器或吸移管的变体230'包含器件235、236、237、238,用于保护贴附至固体支持物230'的细胞221'不与面向细胞221'的注射器或吸移管内壁234'的部分接触。所述器件包括以纵向或轴向方向延伸从注射器或吸移管的相对侧内壁突出的轨道235、236,轨道235、236分别在以相同方向延伸的支持物片材230'的侧壁中的槽237、238中运作。不同的是,在图6的实施方式中,支持物230上的细胞221可接触与其相对的注射器或吸移管230的壁截面234,尤其是在携带细胞221的支持物222在注射过程中移位时。

[0095] 实施例8. 本发明装置的第四实施方式,其包含用于流体的远端注入的流体通路器件

[0096] 根据本发明的装置的第四实施方式70具有近端70"、远端70'和侧向圆柱面78,示于图11和11a。其为本发明第三实施方式装置的改变形式,其中,其还包含针体71中居中的(轴A'-A')轴向延伸通路75的形式的流体通路器件。主要的圆柱通路75由位于针体71的轴向腔中的挠性管73形成,所述管73的内壁由高导电率金属(例如银或金)的薄层74覆盖。层74可用作电极但也可被省去。挠性管73优选为透明聚合物材料例如丙烯酸酯,因而能导光并用作光纤。距离装置70的近端70"的短距离处,挠性管73完全远离中轴A'-A'而弯曲,从而从针体71的侧面78伸出。干燥的明胶层72覆盖针体71的侧面78的部分,从前端70'向远端70"附近延伸,但不覆盖针体71的远端正面77并因此不覆盖通路75的远端开口。



[0097] 通路75可用于注入流体材料,该流体材料在其远端处冒出。流体材料可为例如药理学活性物质的水性溶液,所述药理学活性物质如神经递质(例如多巴胺或乙酰胆碱或组胺)。或者或额外地,通路75可用于将本发明的物理稳化的细胞聚集物或组织片段插入软组织中填充有水性凝胶的通道中;在该情况中,所述细胞聚集物或组织片段被置于该通路中,并在通路中以远端方向移位直至其从通路75的远端开口排出进入水性凝胶。应理解,细胞聚集物或组织片段从针体排出进入水性凝胶的过程需至少等到凝胶形成,但等待更长时间(例如数小时或甚至数天)可能更为有利。根据本发明的装置的其它实施方式的用于将物理稳化的细胞聚集物或软组织置注入填充有水性凝胶的通道中的类似应用也在本发明范围内。

[0098] 实施例9. 本发明装置的第五实施方式,其包含用于流体侧向注入的流体通路器件

[0099] 根据本发明的装置的第五实施方式80具有近端80”、远端80’和侧向圆柱面78,其示于图12、12a、12b。其为第四实施方式的修改形式,其包括针体81中居中定位的轴向(轴A\*\*~A\*\*)延伸通道85的形式的流体通路器件。主要的圆柱通道85由置于针体81的轴向腔中的挠性管83形成,所述管83的内壁由高导电率金属(例如银或金)薄层84覆盖。层84可用作电极但也可被省去。挠性管83优选为透明聚合物材料例如丙烯酸酯,因而能导光并用作光纤。在距离装置80的近端80”的短距离处,挠性管83远离中轴A\*\*~A\*\*弯曲,从而从针体81的侧面88伸出。水含量为约2重量%的干燥的明胶层82覆盖针体81,从近端80’向远端80”延伸但不覆盖含挠性管83的远端开口的针体81的远端正面87。径向延伸通道86从轴向通道85分支。它们可用于流体材料的注入,所述流体材料在将干燥明胶层82转变为水性凝胶后在其侧面冒出。该流体材料可为例如加速干燥明胶层82向水性凝胶转化的试剂的水性溶液,但也可包括或另包括药理学活性物质例如例如神经递质(例如GABA、多巴胺或乙酰胆碱或组胺)。细胞聚集物或组织片段在植入过程中可经冷却以降低其代谢,由此提高细胞存活率。

[0100] 侧向通道86还可用于吸取流体材料,尤其是在从组织撤出针体81的过程中。轴向设置的通道85可在其远端被栓塞或开口,栓体(未显示)由永久材料或随时间溶解或降解的材料(例如交联明胶)组成。缺少金属层84的第五实施方式的变体也包括在本发明中,其为缺少挠性管83或其从远端80’向近端方向延伸部分的变体;在该情况中,挠性管83被高导电性的金属管替代。径向延伸通道86,例如设置在径向平面(图8b)中的四个通道86,从轴向设置的通道85延伸通过挠性管83和金属层84壁,但不通过干燥的明胶层82。径向延伸通道86的外周末端部分可由水性流体中可溶的材料制成的栓体87(图12c)栓塞;这样便于用明胶覆盖针体81以形成干燥的明胶层82,从而避免堵塞径向延伸通道86。

[0101] 实施例10. 包括减摩层的本发明装置的第五实施方式的第一改变形式

[0102] 图13、13a、13b、13c所示的本发明装置的实施方式90对应于图12、12a、12b、12c所示的实施方式80,不同之处在于,其在相同轴向延伸的干燥的明胶层82’上包含减摩层89。附图编号81’和83’至88’所指特征与图12、12a、12b、12c的实施方式的特征81和83至88为相同类别。中轴A+~A+对应于图12的中轴A\*\*~A\*\*。附图编号90’和90”分别指示针体81’的远端和近端。截面B+~B+对应于图12的截面B~B。

[0103] 实施例11. 包括减摩层的本发明装置的第五实施方式的第二改变形式

[0104] 图14所示的本发明装置的实施方式91对应于图12、12a、12b的实施方式80,不同之处在于,其在干燥的明胶层82’上包含两个相邻层92、93,所述干燥的明胶层与层92、93的总延伸具有相同的轴向延伸。

[0105] 近端设置的层92包含减少从通道出血的凝结剂,所述通道由将装置91插入神经组织而形成,而远端设置的层93是减摩层,例如某一基于糖蛋白的黏液,以使针体81”插入过程中的组织损伤最小。附图编号82”、86”至88”所指特征与图12、12a、12b的实施方式的特征82和86至88为相同类别。中轴A++-A++对应于图12的中轴A\*\*-A\*\*”。附图编号91’和91”分别指示针体81”的远端和近端。

[0106] 实施例12. 本发明装置的实施方式,其中针体由一层或多层凝胶形成剂覆盖

[0107] 图15、15a、15b、15c以主要方式显示本发明装置100、100a、100b、100c,其中针体101的圆柱面(除了距离近端延伸一段短距离的部分)由一层或多层凝胶形成剂在不同位置覆盖。图15的实施方式100中,针体101由一个凝胶形成剂层102覆盖。在图15a的实施方式100a中,针体101由凝胶形成剂的内层102覆盖,其又由凝胶形成剂的外层103覆盖。图15b的实施方式100b中,针体101由从其远端向近端延伸约一半的第一层104覆盖,并由邻接所述第一层104的近端并从该处延伸至针体101的近端附近的第二层102覆盖。在图15c的实施方式100c中,针体101由两个内层102、104覆盖,所述内层以与图11b的实施方式的层相同的方式设置,所述内层102、104继而由外层103覆盖。

[0108] 实施例13. 填充有一层或多层水性凝胶的本发明的神经组织中通道的实施方式

[0109] 图16、16a、16b、16c以主要方式显示本发明的神经组织105中的通道,其填充有一层或多层水性凝胶102\*、103\*、104\*,所述凝胶分别由图16、16a、16b、16c中所示的本发明装置100、100a、100b、100c的针体101上的干燥的凝胶形成剂的相应层102、103、104通过与从神经组织105渗出的水性体液接触而形成。图16的通道均匀填充有水性凝胶102\*。图16a的通道填充有中央凝胶圆柱体102\*,其由邻接该通道的圆柱组织壁的管状凝胶圆柱体103\*环绕。从图16b的圆柱通道的底部延伸至约其一半高度的区段填充有第一水性凝胶104\*,所述通道的其余上方部分填充有第二水性凝胶102\*。图16c的通道的中央圆柱部分在图16b中的相同位置填充有第一104\*和第二102\*水性凝胶,并由在层102\*和104\*的合并高度上延伸的水性凝胶的管状层103\*环绕。通过采用凝胶形成剂的性质,可设计具有例如所需粘性或生物降解抗性的水性凝胶。还可在干燥的凝胶形成剂中纳入非胶凝剂,例如药理学活性物质和营养物,从而产生含非胶凝剂的对应水性凝胶。

[0110] 实施例14. 本发明方法的改变形式

[0111] 根据本发明,可采用包含轴向通路的本发明装置的针体(例如实施例8和9中所公开的),用于将物理稳化的活细胞聚集物或软组织片段注入软组织中的填充有水性凝胶的通道。实施例8和9的装置可与管状插入引导物组合并插入管状插入引导物,该管状插入引导物具有前端和远端且包含用于将其相对于待插入装置的针体的软组织中填充有水性凝胶的通道进行固定的器件,例如实施例2中公开的插入引导物。

[0112] 实施例15. 胚性组织培养

[0113] 用于本发明植入的组织可以是器官样组织,其由干细胞或胚胎学细胞或胚胎学或幼稚(juvenile)脑或脊组织的切片(片段)培养。所述组织片段或切片在胞外材料如交联明胶或基质胶(Matrigel)(一种胞外材料混合物,其大部分为胶原)上培养。本发明通道用于此类植入的应用为宿主脑或脊髓中的植入物创造了自由的环境。

[0114] 用于该目的的选择供于植入的组织需要以特定方式制备且不含病原体。一种制备是在适于从培养介质向通道中凝胶转移的固体支持物上培养该组织切片或片段。一个具有

吸引力的方案是使植入物在能被直接转移至凝胶的支持物上生长。作为载体,支持物应有益地具有某种形式,从而能被置于套管或吸移管的腔内。

[0115] 该问题的一个具有吸引力的解决方案是将组织移至交联明胶的平的片材上,并覆盖它以及已置有生物相容性纤维的非织物网络的该片材的至少表面,该网络足够松散以允许树突和轴突向外生长。不同于交联明胶的特别合适的纤维材料包括丝织物(silk)和纤维蛋白。

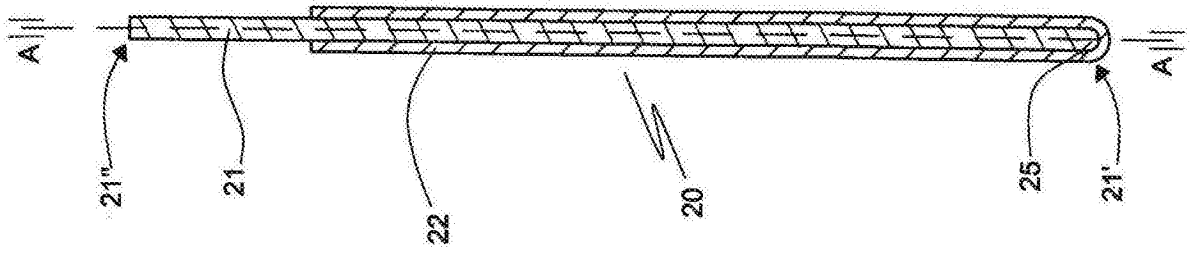


图1

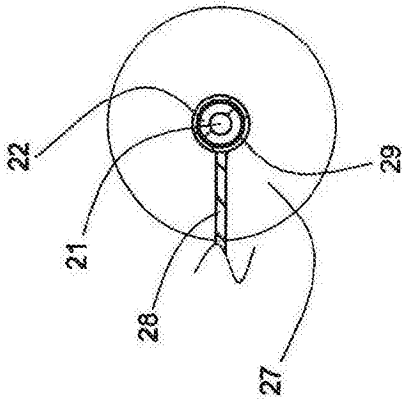


图 1h

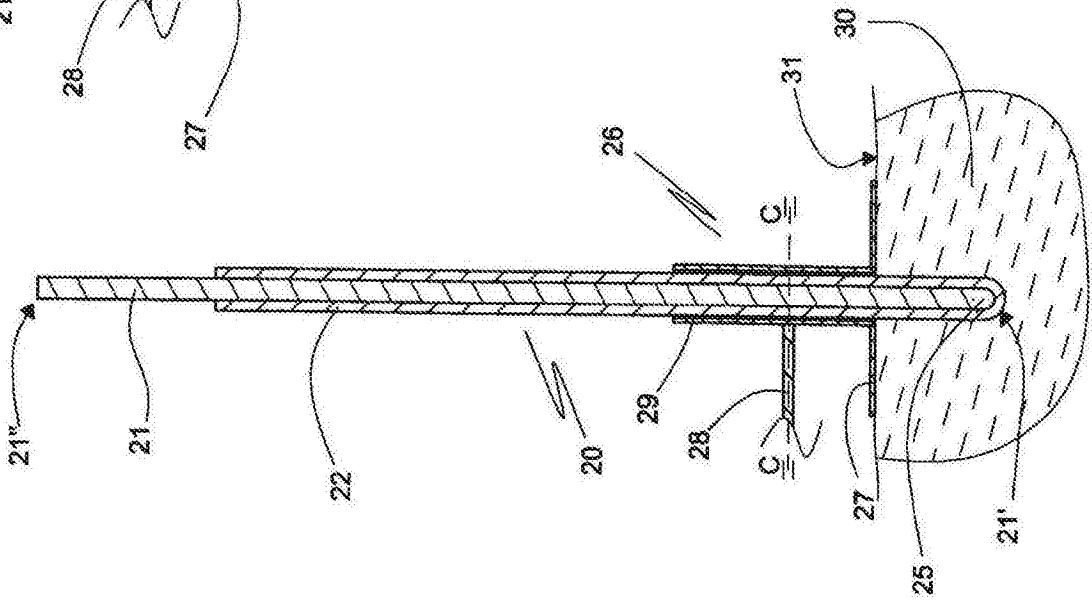


图 1g

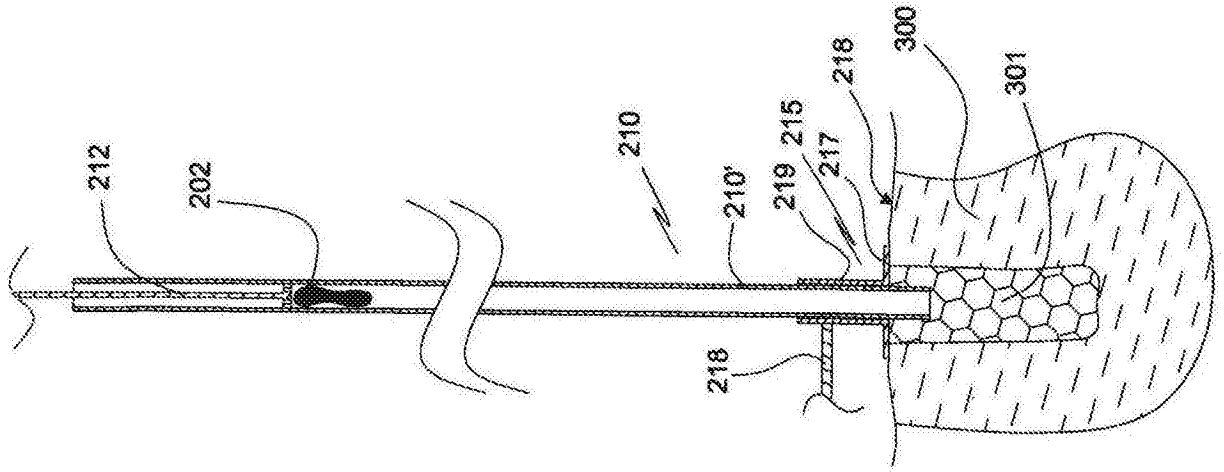


图4a

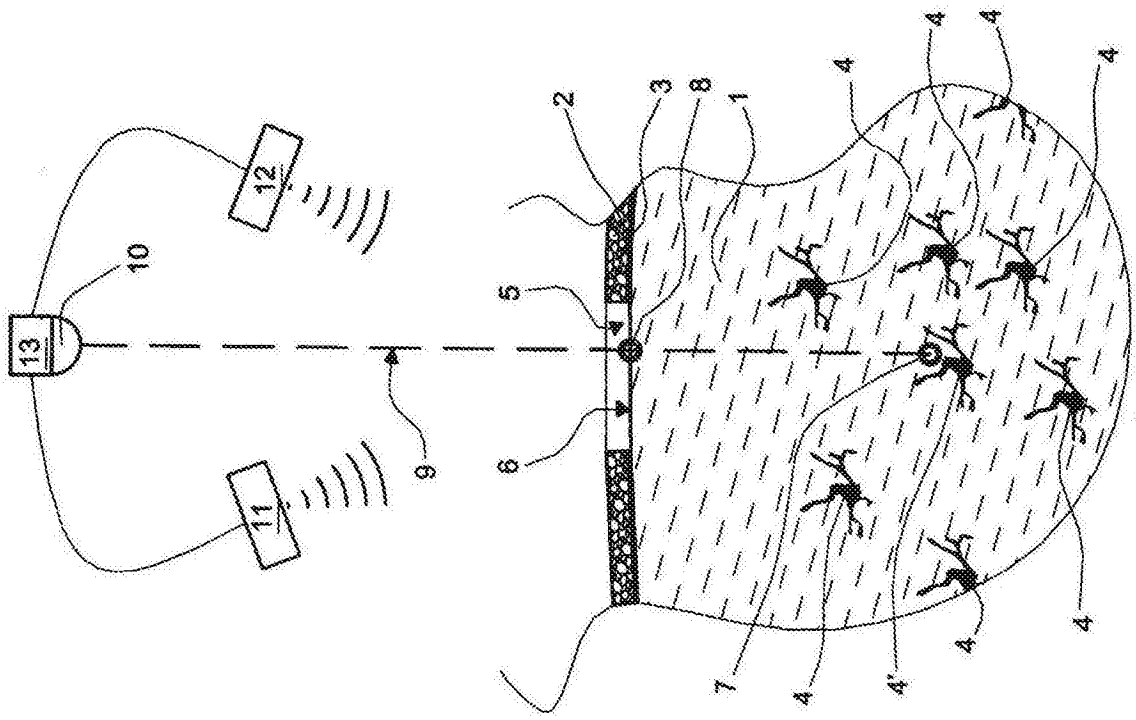


图1a

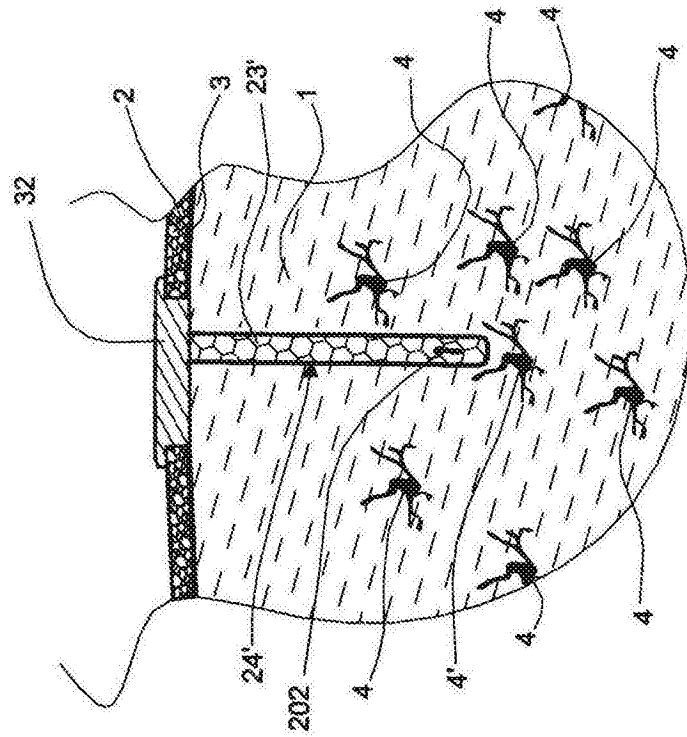


图2c

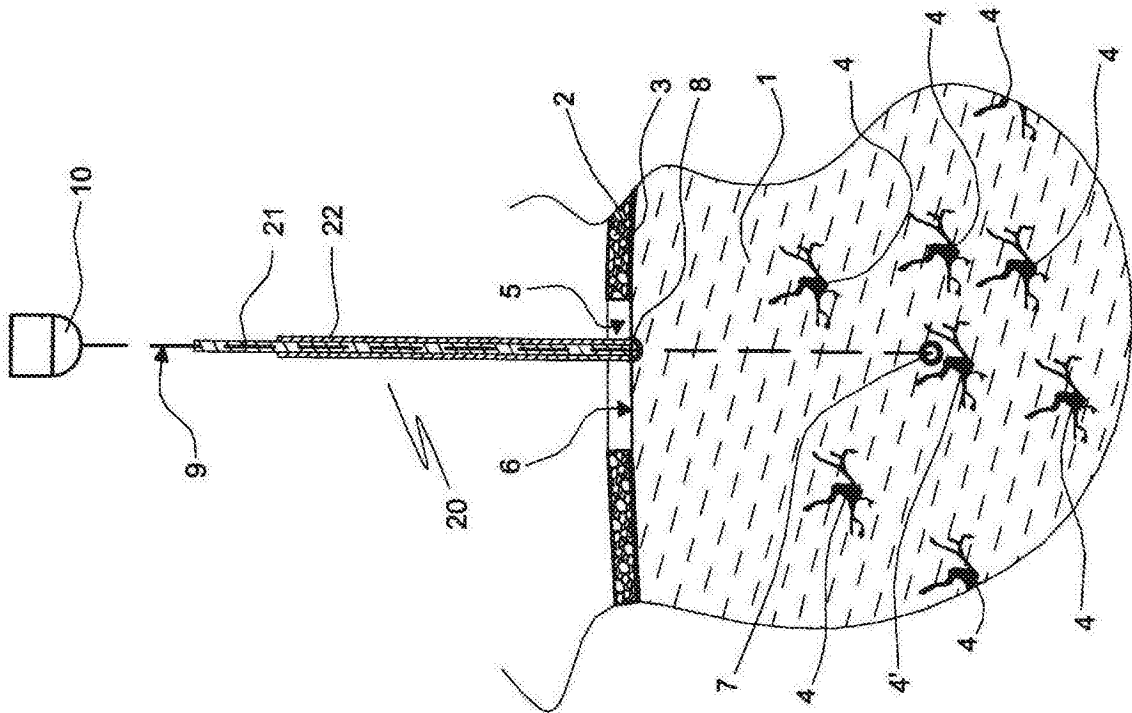


图1b

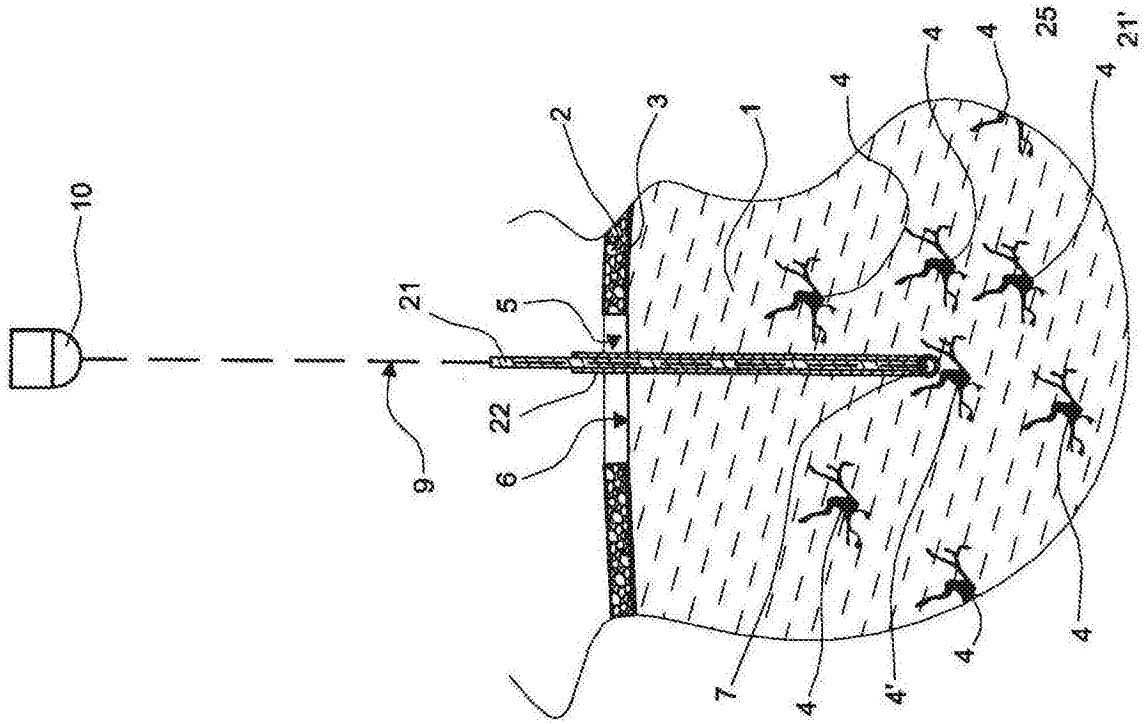


图1c

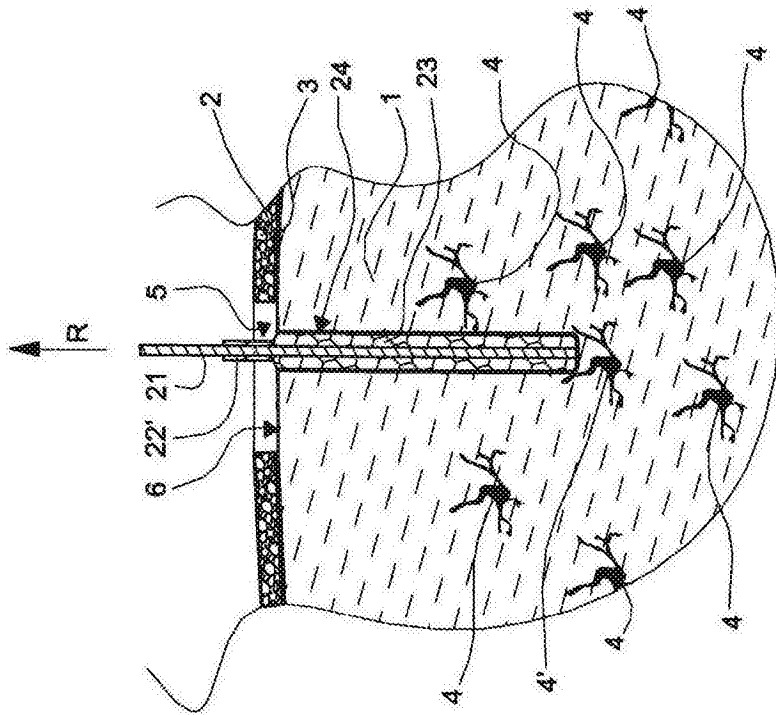


图1d

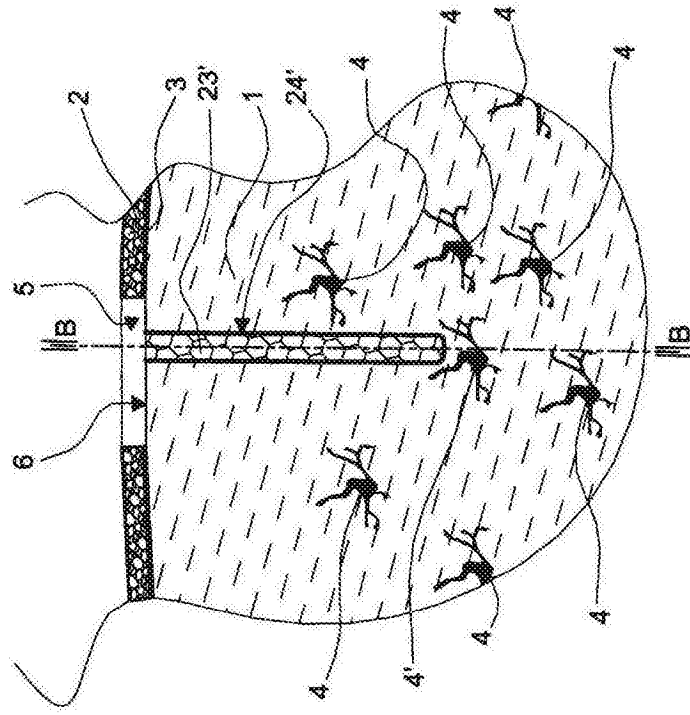


图1e

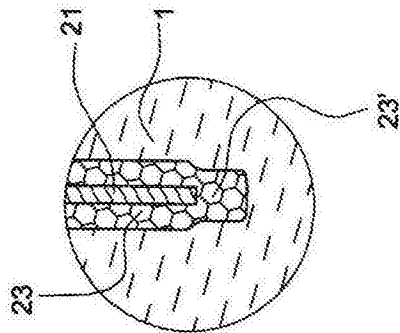


图1f



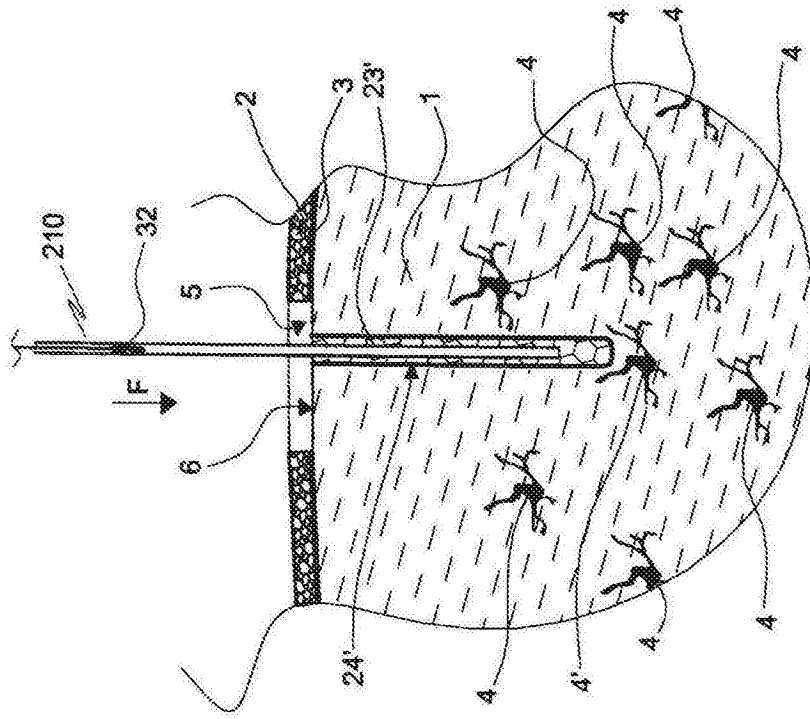


图2a

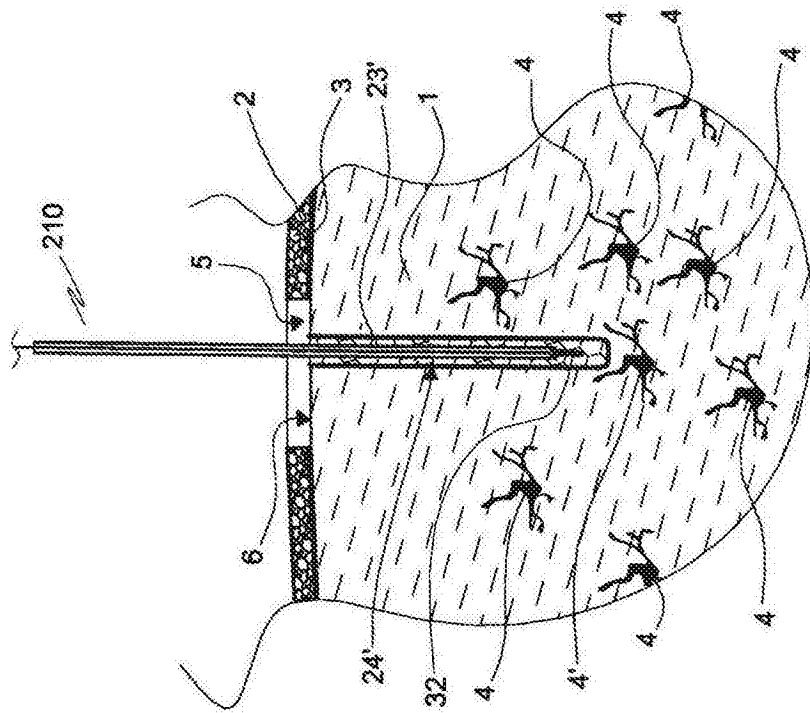
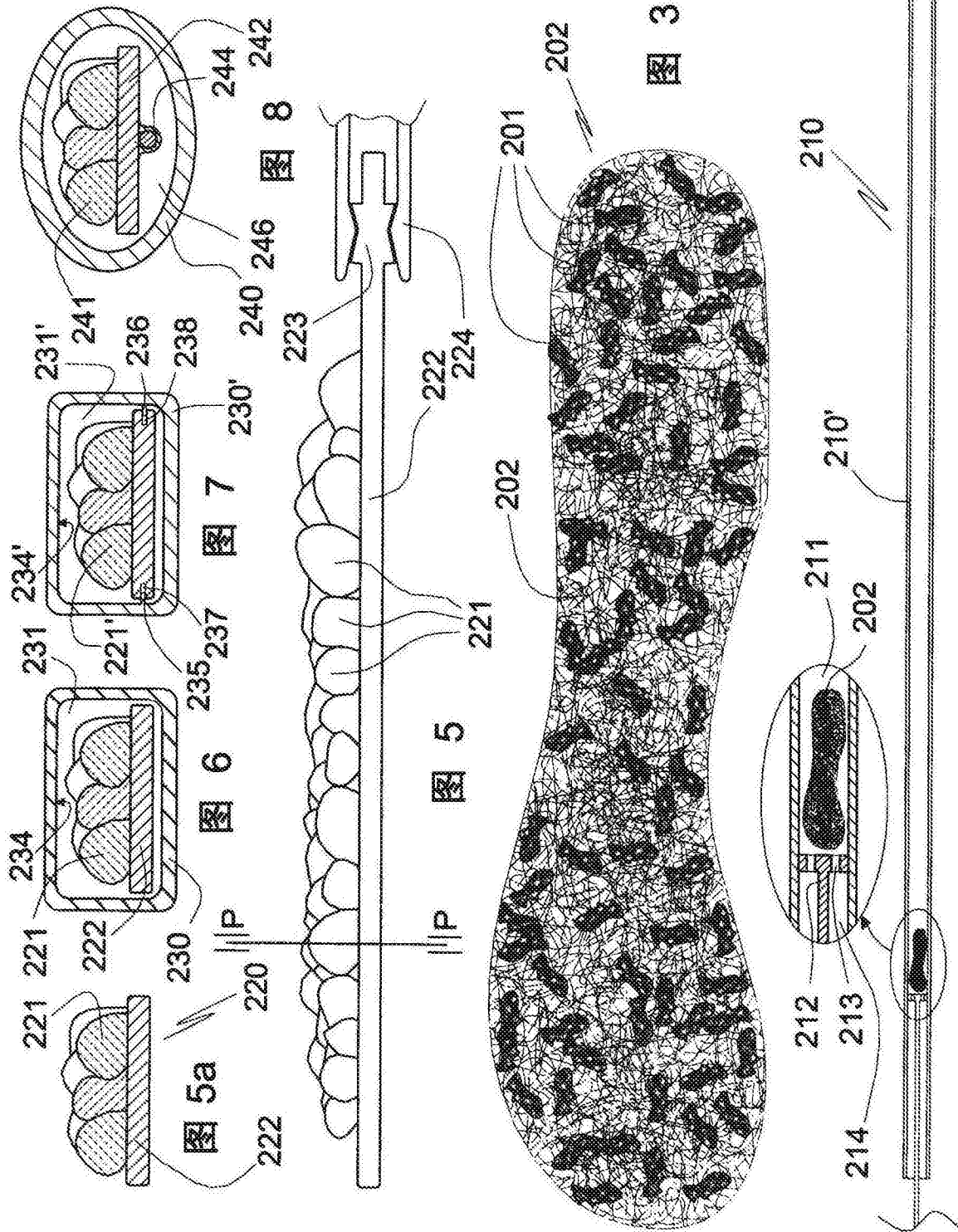


图2b



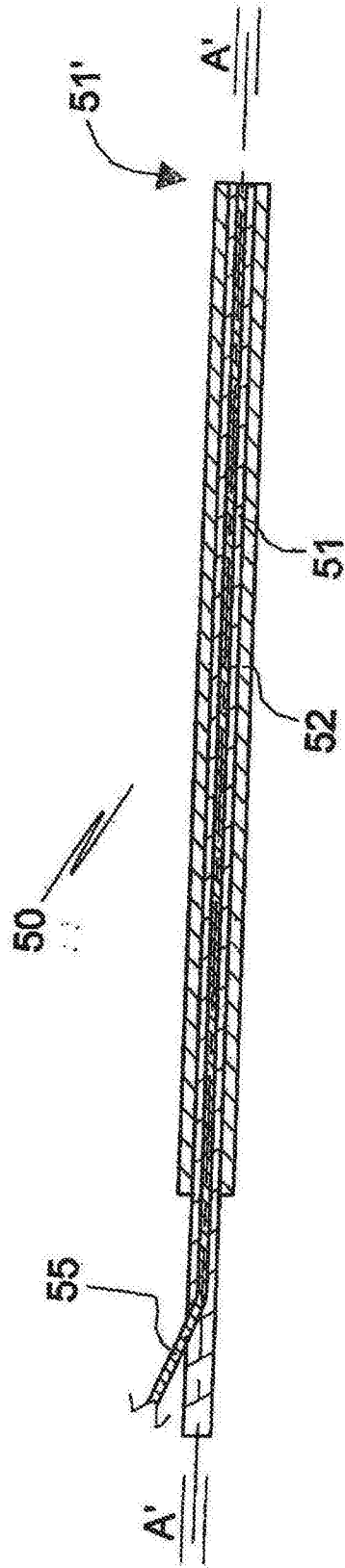


图9

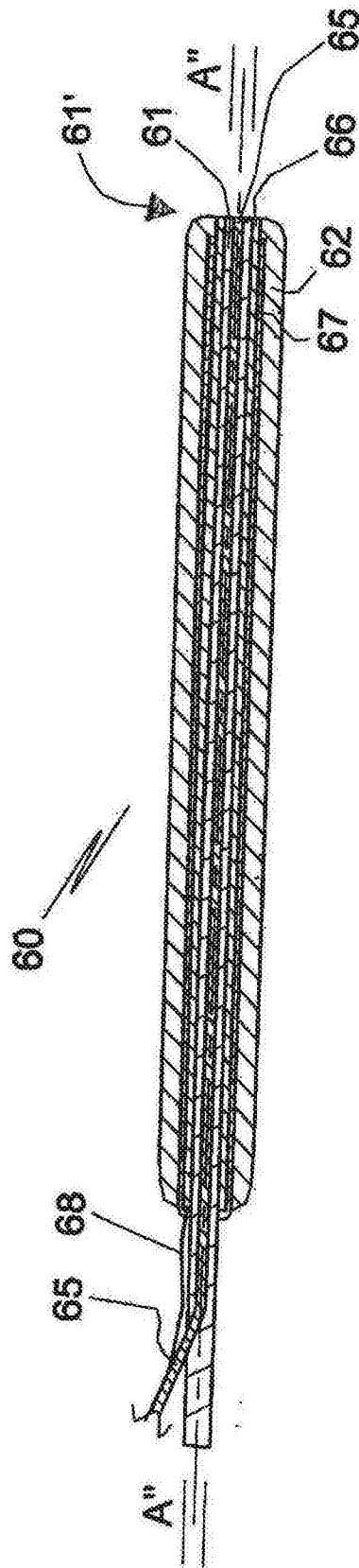


图10

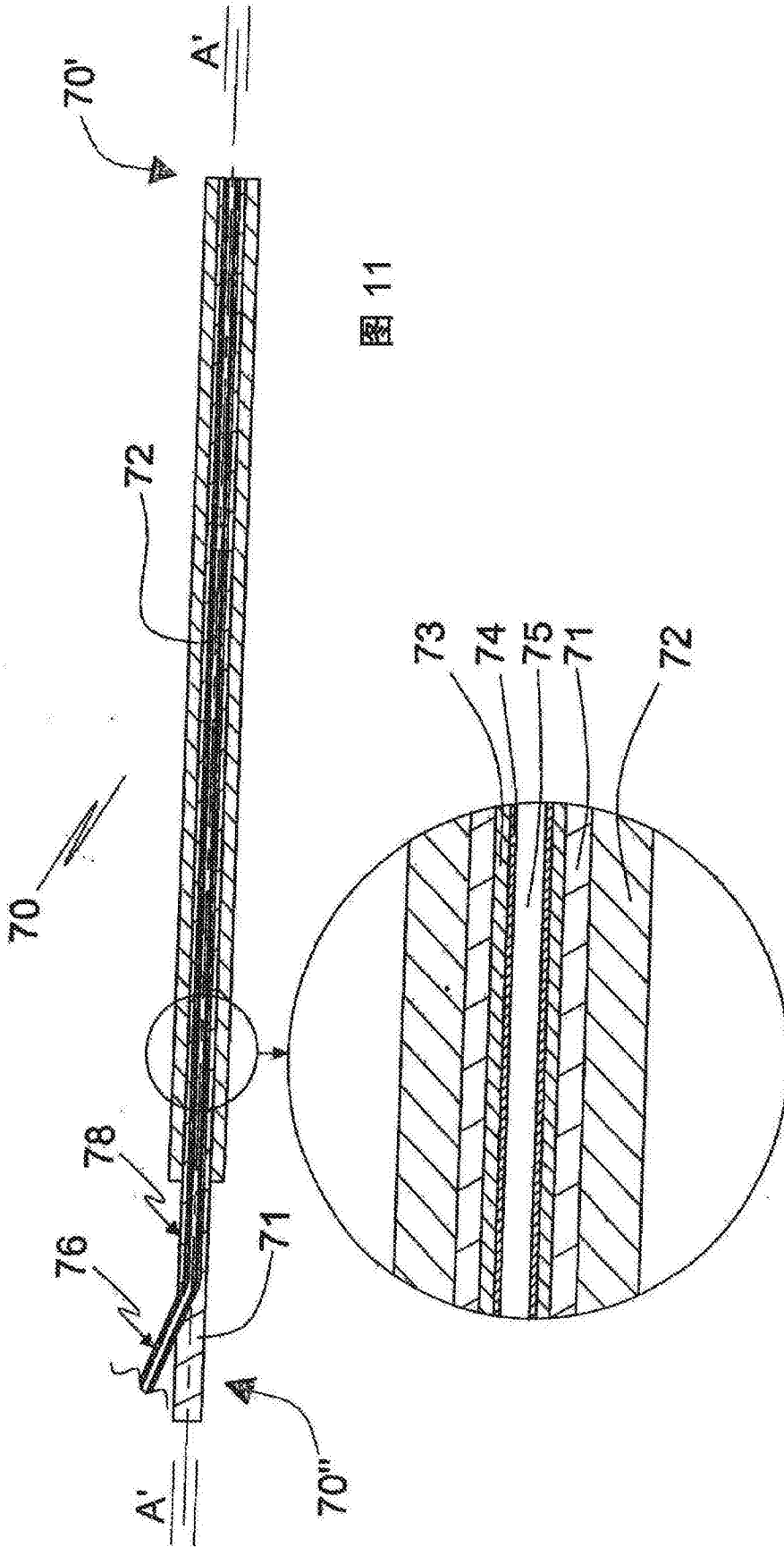


图 11

图 11a

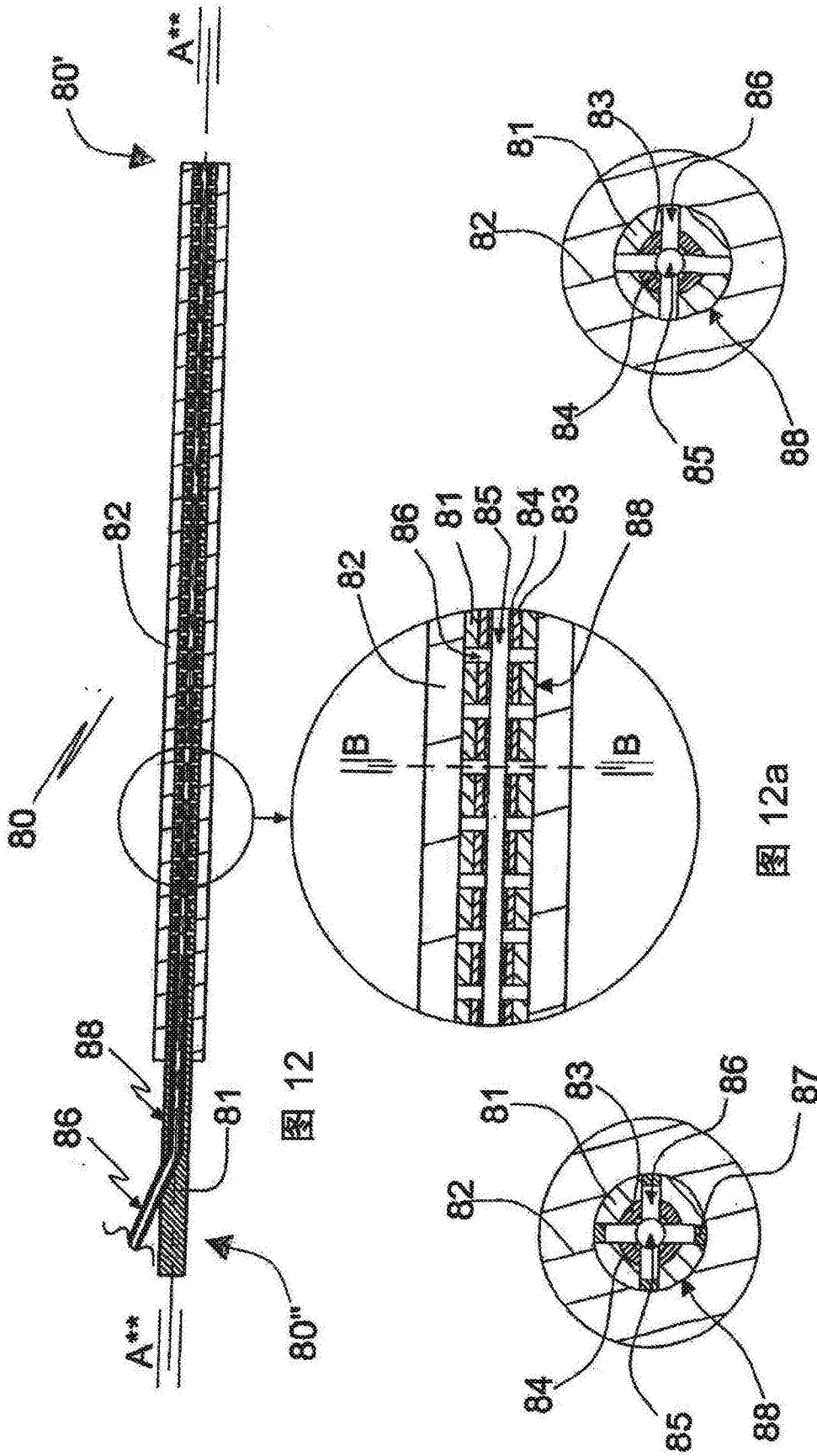
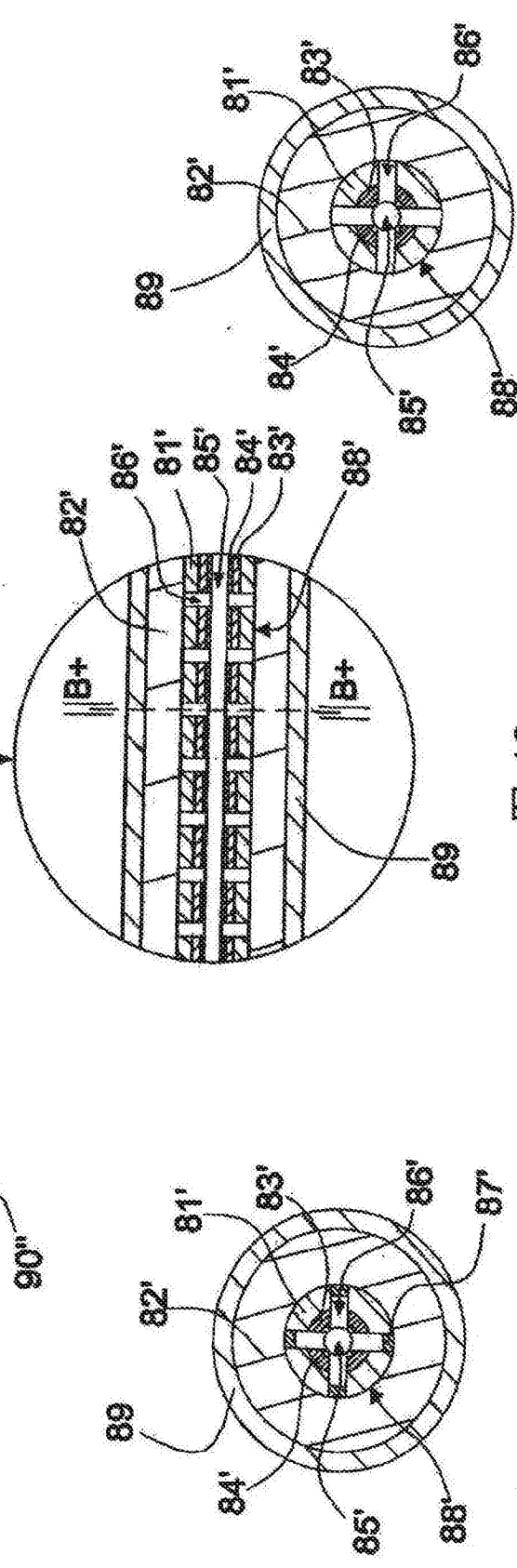
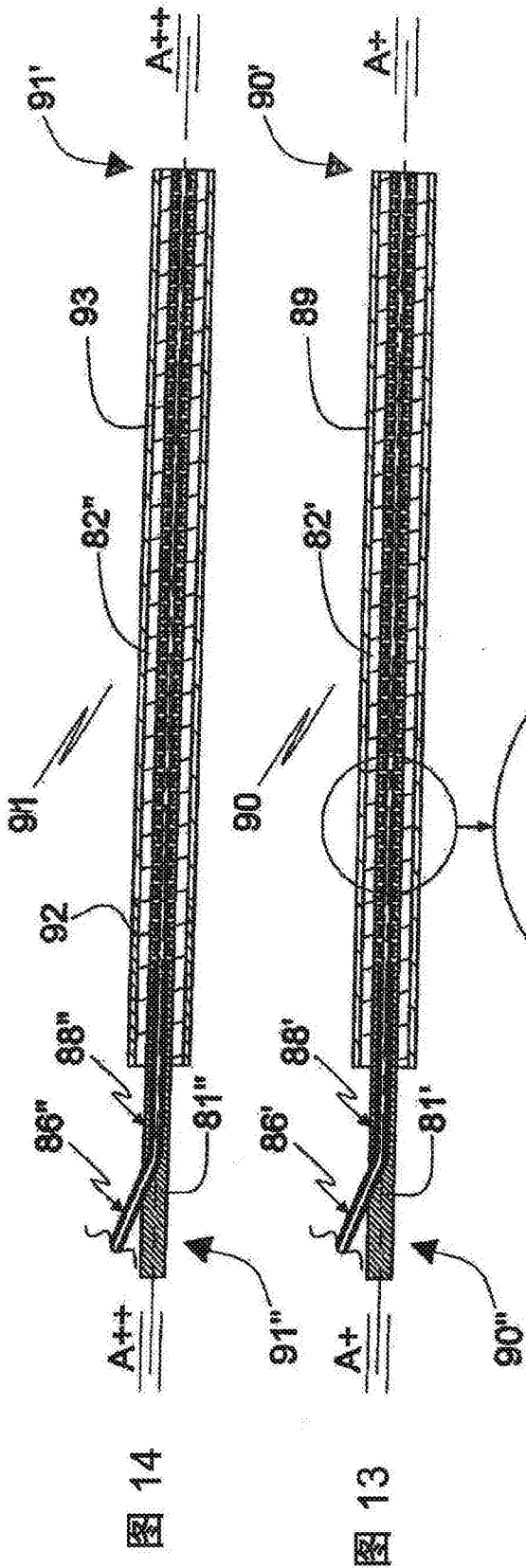


图 12

图 12a

图 12b

图 12c



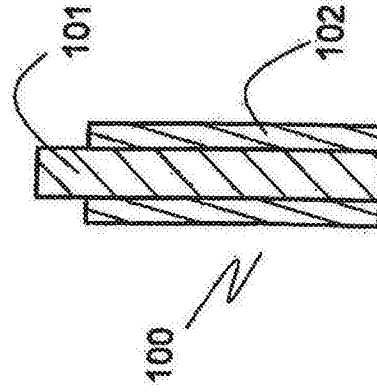


图15

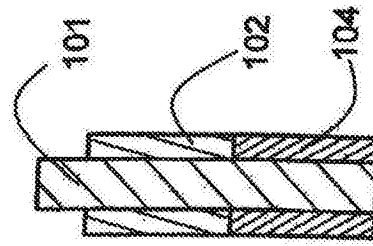


图 15b

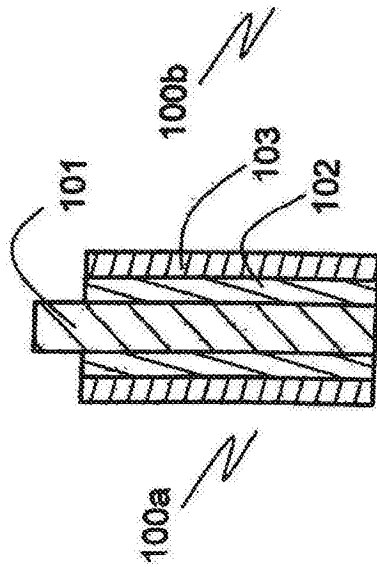


图 15a



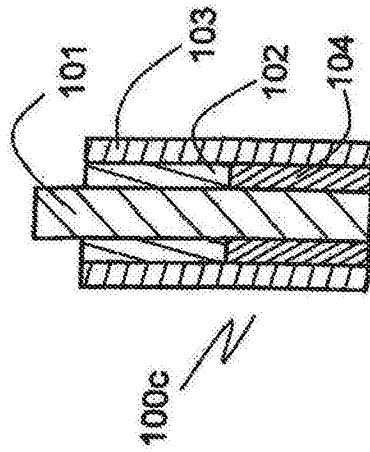


图15c

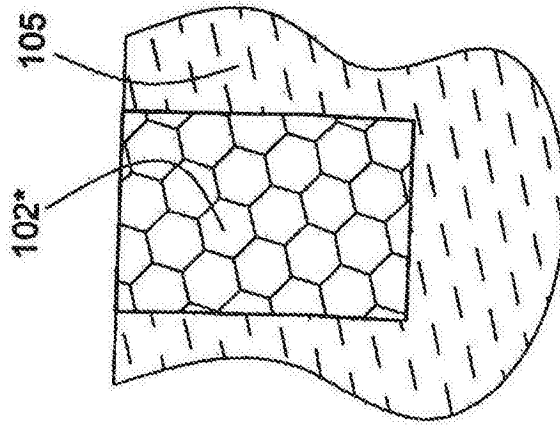


图16

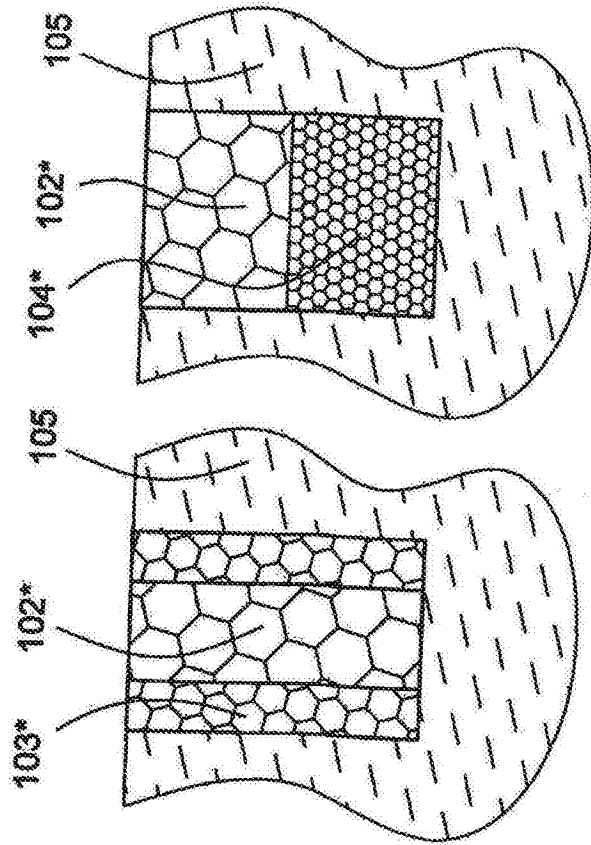


图 16a

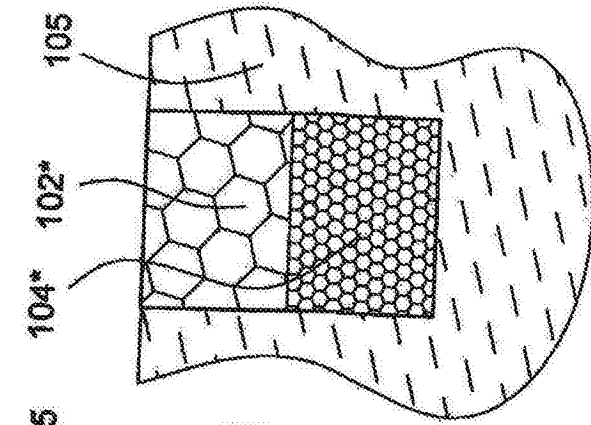


图 16b

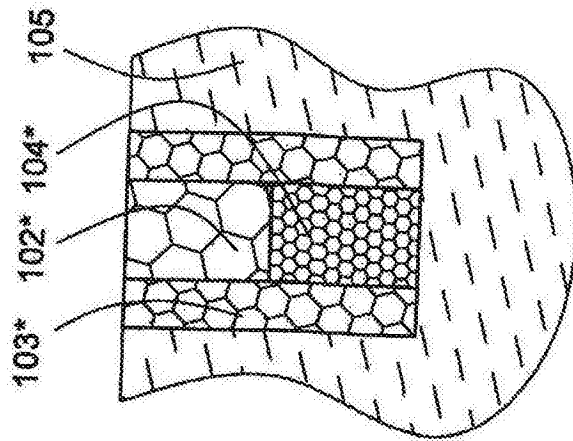


图16c