



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103800096 B

(45)授权公告日 2016.12.21

(21)申请号 201210457158.2

A61L 27/22(2006.01)

(22)申请日 2012.11.14

A61L 27/24(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103800096 A

(56)对比文件

CN 1529653 A, 2004.09.15, 说明书第1页第10-12行、第5页第3-4行、第7页第1行至14页第16行、第17页第9-18行、第21页第27行至第22页第10行.

CN 1529653 A, 2004.09.15, 说明书第1页第10-12行、第5页第3-4行、第7页第1行至14页第16行、第17页第9-18行、第21页第27行至第22页第10行.

CN 102166372 A, 2011.08.31, 说明书摘要、说明书第4-12段及图1-2.

CN 102166378 A, 2011.08.31, 说明书第10-30段.

CN 101128163 A, 2008.02.20, 说明书第4页第16行至第5页第11行、第20页第1-15行、第22页第11-15行及图6A-6C、图10.

CN 101773689 A, 2010.07.14, 全文.

US 2003/0023137 A1, 2003.01.30, 全文.

US 6042534 A, 2000.03.28, 全文.

审查员 纪徐源

权利要求书3页 说明书14页 附图4页

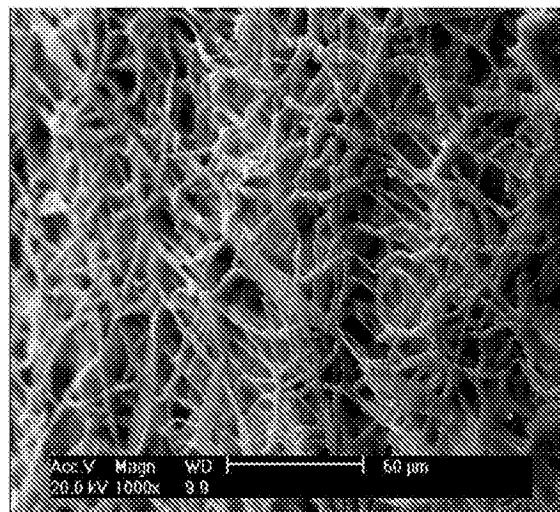
(54)发明名称

骨盆底功能障碍性疾病修复用植入纤维膜片、制备方法及含有其的医疗器械

(57)摘要

本发明提供一种用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的组织修复用植入膜片,其特征在于,所述植入膜片包括蓬松纤维层(A);所述蓬松纤维层(A)由直径为10nm~100μm的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,其蓬松度为400~1500cm³/g,其柔软度为50~500毫牛顿。优选所述植入膜片进一步包括定向纤维层(B),所述定向纤维层(B)是由纤维丝定向排列而形成的具有多孔状三维结构的层。

CN 103800096 B



1. 一种用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的组织修复用植入膜片,其特征在于,所述植入膜片包括蓬松纤维层(A);

所述蓬松纤维层(A)由直径为10nm~100μm的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,其蓬松度为400~1500cm³/g,其柔软度为50~500毫牛顿,其中:

蓬松度=表观厚度/面密度×10³,

其中,蓬松度以cm³/g表示,表观厚度以mm表示,面密度以g/m²表示;

柔软度是指根据GB/T 8942-2002中方法测试出来的膜片抗弯曲力和膜片与缝隙处摩擦力的最大矢量之和,以毫牛顿表示。

2. 根据权利要求1所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)的平均孔径为50~500μm。

3. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)的厚度为0.2~2mm,抗张强度为10~300N/cm。

4. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)的蓬松度为800~1300cm³/g。

5. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)的柔软度为200~450毫牛顿。

6. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)采用包括静电纺丝步骤的方法制得。

7. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述植入膜片进一步包括定向纤维层(B),所述定向纤维层(B)是由纤维丝定向排列而形成的具有多孔状三维结构的层。

8. 根据权利要求7所述的植入膜片,其中所述定向纤维层(B)中的纤维丝的直径为10nm~20μm。

9. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述植入膜片中各层之间通过静电纺丝、超声融合或缝合的方式结合。

10. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述植入膜片中包含止血类药物、抗感染类药物、细胞生长调节剂、毒性抑制剂、麻醉剂微纳米颗粒和/或治疗尿失禁的药物。

11. 根据权利要求1或2任一项所述的植入膜片,其中所述植入膜片的表面包含止血层。

12. 根据权利要求11所述的植入膜片,其中所述止血层包含胶原、聚氧乙烯纤维、壳聚糖、纤维蛋白、缩氨酸和/或凝血酶。

13. 根据权利要求11所述的植入膜片,其中所述止血层通过静电纺丝、冷冻干燥、鼓风干燥、或真空烘干的方法形成。

14. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述植入膜片的纤维材料为可降解材料、不可降解材料或其组合。

15. 根据权利要求14所述的植入膜片,其中所述可降解材料选自由聚乳酸、聚己内酯、聚羟基乙酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、对二氧环己酮、胶原蛋白、明胶、纤维蛋白、丝蛋白、弹力蛋白拟态的肽聚合物、壳聚糖和改性壳聚糖组成的组中的一种或多种。

16. 根据权利要求14所述的植入膜片,其中所述不可降解材料选自由聚氟材料、聚烯烃、聚氨酯、聚酰胺、聚酯和硅酮橡胶组成的组中的一种或多种。

17. 根据权利要求1或2所述的植入膜片,其中所述植入膜片具有贯穿所述植入膜片上下表面的贯穿孔。

18. 根据权利要求17所述的植入膜片,其中所述贯穿孔的孔径为0.2~4mm。

19. 一种如权利要求1~18任一项所述的植入膜片的制备方法,其特征在于,所述植入膜片的制备方法包括制备蓬松纤维层(A)的步骤,所述制备蓬松纤维层(A)的步骤包括:

(1) 将溶解性质不同的两种纤维材料,分别溶于相应的溶剂中,得到两种均一的纤维材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的两种均一纤维材料溶液分别装入不同的静电纺丝注射器中,经过静电纺丝,得到两种溶解性质不同的纤维丝相互错综交叉的纤维膜;

(3) 根据纤维丝材料的溶解性质,用溶剂将步骤(2)中制造的纤维膜中的一种纤维丝溶解,另外一种则保持不变,得到所述蓬松纤维层(A)。

20. 一种如权利要求1~18任一项所述的植入膜片的制备方法,其特征在于,所述植入膜片的制备方法包括制备蓬松纤维层(A)的步骤,所述制备蓬松纤维层(A)的步骤包括:

(1) 将纤维材料溶于溶剂中,得到均一的纤维材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的均一纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接收为膜状结构,得到纤维膜;

(3) 将步骤(2)中制备得到的纤维膜在溶剂超声溶胀后的状态下,进行预冻,然后进行真空冷冻干燥,得到所述蓬松纤维层(A)。

21. 根据权利要求20所述的制备方法,其中所述步骤(3)中,将步骤(2)中制备得到的纤维膜用浓度为50体积%~95体积%的乙醇水溶液湿润后,再在水中进行超声溶胀。

22. 一种如权利要求1~18任一项所述的植入膜片的制备方法,其特征在于,所述植入膜片的制备方法包括制备蓬松纤维层(A)的步骤,所述制备蓬松纤维层(A)的步骤包括:

(1) 将纤维材料溶于溶剂中,得到均一的纤维材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的均一纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,经静电纺丝得到纤维膜;

(3) 将步骤(2)中制备的纤维膜沿纤维膜的横轴或纵轴之一的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型;然后将纤维膜沿纤维膜的与上述拉伸方向垂直的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型,得到所述蓬松纤维层(A)。

23. 根据权利要求22所述的制备方法,其中步骤(3)中拉伸所述纤维膜的拉伸温度为低于材料热变形温度0℃~30℃的温度,拉伸速率为50~400mm/min,拉伸长度为原来长度的1.5~6.0倍,定型时间为1h~4h。

24. 根据权利要求19~23任一项所述的制备方法,其中,所述制备方法进一步包括用静电纺丝制备定向纤维层(B)的步骤。

25. 一种用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的植入医疗器械,其特征在于,所述植入医疗器械包含权利要求1~18任一项所述的植入膜片。

26. 根据权利要求25所述的植入医疗器械,其中所述植入医疗器械为无张力尿失禁悬吊带或骨盆底补片。

27. 根据权利要求26所述的植入医疗器械,其中所述无张力尿失禁悬吊带包括主体部分和端部,所述主体部分由权利要求1~18任一项所述的植入膜片制成,所述端部用于手术器械牵引和/或用于固定。

28. 根据权利要求27所述的植入医疗器械,其中所述主体部分具有直线或波纹形的外

轮廓。

29. 根据权利要求28所述的植入医疗器械,其中所述波纹形的凹凸宽度差为1mm-5mm。
30. 根据权利要求26所述的植入医疗器械,其中所述骨盆底补片包括用于修复盆腔脏器的脱垂、膨出的中部块状部分,所述中部块状部分由权利要求1-18任一项所述的植入膜片制成。
31. 根据权利要求30所述的植入医疗器械,其中所述骨盆底补片包括用于悬吊脱垂盆腔脏器的位于中部块状部分外周的臂状结构。

骨盆底功能障碍性疾病修复用植入纤维膜片、制备方法及含有其的医疗器械

技术领域

[0001] 本发明涉及植入膜片,特别涉及用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的植入膜片、制备方法及含有其的医疗器械。

背景技术

[0002] 受生育、疾病、衰老等因素的影响,骨盆底周围的软组织对盆腔器官的支持作用减弱,导致出现各种骨盆底功能障碍性疾病。骨盆底功能障碍性疾病是女性的常见病和多发病。女性骨盆底功能障碍性疾病(Pelvic Floor Dysfunction disease, PFD),又称骨盆底缺陷或骨盆底支持组织松弛,主要表现为盆腔脏器(如膀胱、子宫、直肠、阴道和小肠等)的脱垂、膨出(Pelvic Organ Prolapse, POP)和压力性尿失禁(Stress Urinary Incontinence, SU1)。POP和SU1两者紧密相关,对妇女的生活和健康造成严重的影响。目前,对于中度及以上脱垂者手术治疗是首选。手术中应用骨盆底修补片治疗骨盆底功能障碍性疾病,其效果得到广大医护人员及患者的认可。且采用复合医用材料进行的无张力吊带术(包括TOT, TVT-O, SPARC, TVT)是目前治疗PFD最有效、最彻底的方法。

[0003] 传统的盆底修复术均将薄弱的组织反复加固,没有解决根本问题,术后复发率高,存在再次手术的风险。这使得能够代替薄弱受损的盆底筋膜组织的合成或生物材料补片(吊带)在盆底重建中的应用越来越广泛。目前骨盆底修复产品中,应用最广泛的是合成材料的编织网片,尤其是聚丙烯材料制成的不可降解网片,占据了绝大部分市场。然而这种网片逐渐暴露出严重的不良反应,如侵蚀、暴露、皱缩、出血、疼痛、性交不适等问题。2005-2007年,报道出血1000例不良使用案例,从2008年到2010年,有过2874例不良报道,已经引起社会和FDA的重点关注。FDA正建议将该类产品从植入11类医疗器械升至监管最高级别的111类器械,并已要求相关厂家提供完整的临床报告和市场跟踪报告。2012年1月,FDA下令33家骨盆底修复补片制造商和7家压力性尿失禁补片制造商进行产品的深入临床研究。2012年6月,强生公司发布公告,截止2013年第一季度,将会在全球范围内暂停其公司所有骨盆底修复产品。目前J&J, American Medical Systems, C.R. Bard, Boston Scientific等公司面临上百件相关问题引起的法律诉讼。

[0004] 以上不良反应的发生来自于多方面,主要是由于女性盆底脏器组织的敏感、薄弱(如,阴道壁由粘膜、肌层及纤维组织膜构成,阴道壁富有静脉丛,故局部受损伤易出血或形成血肿),补片(吊带)的材料本身、工艺,以及手术方式等引起。如聚丙烯材料等通过编织技术制备的网片质地较硬、表面粗糙,虽经过厂商的不断改良,但仍然没有彻底解决,因为这是编织技术本身的局限性。这种较硬、较粗糙的材料植入体内,病人将具有较为明显的异物感,而且在病人身上会出现材料皱缩、移位导致对正常部位组织的挤压、摩擦甚至穿刺,出现严重的并发症,如感染、出血、异味、脓肿等。其中最常见的是侵蚀,会造成脏器损伤、材料暴露、难忍疼痛,影响患者正常生活甚至危及生命。在后期实验中也证实,组织和聚丙烯等网片结合性并不好,取出网片后,发现组织和材料结合并不紧密,基本处于组织对材料的包

裹,可以较容易地将组织和网片剥离,从长期来看存在较大安全隐患。临床发现侵蚀一般出现在术后12-24个月,Deval等(Vaginal mesh erosion 7years after a sacral colpopexy,Acta Obstet Gynecol Scand.2003Jul;82(7):674-5)曾报道有网片植入后7年发生网片侵蚀的患者。这也是编织网片容易出现移位导致侵蚀现象的一个原因。

[0005] 无论是侵蚀还是皱缩,一旦出现这种问题在绝大部分情况下需要二次手术进行修复,或者将网片和周围感染组织彻底移除。这将非常严重地影响患者的正常生活,给病人的心理、生理带来巨大创伤,很多病人会在网片移除后仍然感到不适和疼痛,影响夫妻生活,甚至无法正常坐立。

[0006] 为了解决上述产品的问题,现有技术(如CN 101773689A)中提出使用静电纺丝代替传统的编织方法来制备外科生物修补片。静电纺丝是一种制备聚合物超细纤维简单而有效的加工方法,由于其制备出来的超细纤维可达到纳米级,纳米仿生支架在一定程度上能有效地模拟天然细胞外基质结构,给细胞的生长和攀爬提供较适合的微环境。目前这一特性使静电纺丝方法制备的纳米纤维膜材料特别适用于生物医用领域。但是,目前研究的电纺膜中,大部分会出现细胞难以向其内长入或长入慢的不足,而且电纺膜的力学强度较差且不够柔软,在临幊上只能用于力学强度和舒适度要求较低的部位,如皮肤等。

[0007] 理想的骨盆底功能障碍性疾病修复用植幊膜片需具备以下性能:①一定的强度,能够抵抗机械应力,在健康组织没有完全形成之前要能够承受腹腔内的压力;②便于细胞和组织黏附、爬行和快速增殖,防止材料发生外露或在体内发生位移和摩擦;③防止细菌躲藏滋生,避免因使用聚丙烯等编织材料而引起的感染;④植幊人体后能够保持良好的尺寸稳定性,即不能发生收缩和变形;⑤结构稳定,便于裁剪成需要的形状而不脱散,便于与组织缝合;⑥手感柔软,针对盆底修复而言,其特点是膜片(补片或吊带)的底部为薄层的阴道壁组织或紧贴尿道,组织薄弱,如果膜片(补片或吊带)的材料较硬,易造成材料刺穿脆弱的阴道壁或尿道,造成侵蚀等并发症,因此理想的膜片需要具有优越的柔软度;而且材料适合的柔软度便于成型、增加手术的可操作性、降低病人的不适感、提高手术的效果。然而,现有编织或者电纺技术形成的组织修复用纤维膜的性能都不理想。

发明内容

[0008] 发明要解决的问题

[0009] 本发明是鉴于上述现有技术的问题而作出的。目的在于提供一种组织修复用植幊膜片,其具有良好的力学强度,能够为完全修复前提供足够的力学支撑,且有利于细胞和组织的快速粘附和增殖、引导细胞分化,有利于组织之间的紧密贴合,同时结合理想的膜片柔软度,能有效减少或避免侵蚀的发生,提高病人的舒适感。

[0010] 其次,本发明还提供一种组织修复用植幊膜片,其具有良好的柔软度、良好的生物相容性,有利于组织长入以形成牢固的修复,进一步可以具有抗感染、止血的特性。

[0011] 用于解决问题的方案

[0012] 本发明涉及一种用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的组织修复用植幊膜片,其特征在于,所述植幊膜片包括蓬松纤维层(A);

[0013] 所述蓬松纤维层(A)由直径为10nm~100μm的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,其蓬松度为400~1500cm³/g,其柔软度为50~500毫牛顿。

- [0014] 本发明所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)的平均孔径为50~500μm。
- [0015] 本发明所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)的厚度为0.2~2mm,抗张强度为10~300N/cm。
- [0016] 本发明所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)的蓬松度为800~1300cm³/g。
- [0017] 本发明所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)的柔软度为200~450毫牛顿。
- [0018] 本发明所述的植入膜片,其中所述蓬松纤维层(A)采用包括静电纺丝步骤的方法制得。
- [0019] 本发明所述的植入膜片,其中所述植入膜片进一步包括定向纤维层(B),所述定向纤维层(B)是由纤维丝定向排列而形成的具有多孔状三维结构的层。
- [0020] 本发明所述的植入膜片,其中所述定向纤维层(B)中的纤维丝的直径为10nm~20μm。
- [0021] 本发明所述的植入膜片,其中所述植入膜片中各层之间通过静电纺丝、超声融合或缝合的方式结合。
- [0022] 本发明所述的植入膜片,其中所述植入膜片中包含止血类药物、抗感染类药物、细胞生长调节剂、毒性抑制剂、麻醉剂微纳米颗粒和/或治疗尿失禁的药物。
- [0023] 本发明所述的植入膜片,其中所述植入膜片的表面包含止血层。
- [0024] 本发明所述的植入膜片,其中所述止血层包含胶原、聚氧乙烯纤维、壳聚糖、纤维蛋白、缩氨酸和/或凝血酶。
- [0025] 本发明所述的植入膜片,其中所述止血层通过静电纺丝、冷冻干燥、鼓风干燥、或真空烘干的方法形成。
- [0026] 本发明所述的植入膜片,其中所述植入膜片的纤维材料为可降解材料、不可降解材料或其组合。
- [0027] 本发明所述的植入膜片,其中所述可降解材料选自由聚乳酸、聚己内酯、聚羟基乙酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、对二氧环己酮、胶原蛋白、明胶、纤维蛋白、丝蛋白、弹力蛋白拟态的肽聚合物、壳聚糖和改性壳聚糖组成的组中的一种或多种。
- [0028] 本发明所述的植入膜片,其中所述不可降解材料选自由聚氟材料、聚烯烃、聚氨酯、聚酰胺、聚酯和硅酮橡胶组成的组中的一种或多种。
- [0029] 本发明所述的植入膜片,其中所述植入膜片具有贯穿所述植入膜片上下表面的贯穿孔。
- [0030] 本发明所述的植入膜片,其中所述贯穿孔的孔径为0.2~4mm。
- [0031] 本发明还涉及所述的植入膜片的制备方法,其特征在于,所述植入膜片的制备方法包括制备蓬松纤维层(A)的步骤,所述制备蓬松纤维层(A)的步骤包括:
- [0032] (1)将溶解性质不同的两种纤维材料,分别溶于相应的溶剂中,得到两种均一的纤维材料溶液;
- [0033] (2)将步骤(1)中得到的两种均一纤维材料溶液分别装入不同的静电纺丝注射器中,经过静电纺丝,得到两种溶解性质不同的纤维丝相互错综交叉的纤维膜;
- [0034] (3)根据纤维丝材料的溶解性质,用溶剂将步骤(2)中制造的纤维膜中的一种纤维丝溶解,另外一种则保持不变,得到所述蓬松纤维层(A)。
- [0035] 本发明所述的植入膜片的制备方法,其特征在于,所述植入膜片的制备方法包括

制备蓬松纤维层(A)的步骤,所述制备蓬松纤维层(A)的步骤包括:

[0036] (1)将纤维材料溶于溶剂中,得到均一的纤维材料溶液;

[0037] (2)将步骤(1)中得到的均一纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接收为膜状结构,得到纤维膜;

[0038] (3)将步骤(2)中制备得到的纤维膜在溶剂超声溶胀后的状态下,进行预冻,然后进行真空冷冻干燥,得到所述蓬松纤维层(A)。

[0039] 上述的制备方法中,所述步骤(3)中,将步骤(2)中制备得到的纤维膜用浓度为50体积%~95体积%的乙醇水溶液浸润后,再在水中进行超声溶胀。

[0040] 本发明的植入膜片的制备方法,其特征在于,所述植入膜片的制备方法包括制备蓬松纤维层(A)的步骤,所述制备蓬松纤维层(A)的步骤包括:

[0041] (1)将纤维材料溶于溶剂中,得到均一的纤维材料溶液;

[0042] (2)将步骤(1)中得到的均一纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,经静电纺丝得到纤维膜;

[0043] (3)将步骤(2)中制备的纤维膜沿纤维膜的横轴或纵轴之一的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型;然后将纤维膜沿纤维膜的与上述拉伸方向垂直的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型,得到所述蓬松纤维层(A)。

[0044] 本发明的制备方法,其中步骤(3)中拉伸所述纤维膜的拉伸温度为低于材料热变形温度0℃~30℃的温度,拉伸速率为50~400mm/min,拉伸长度为原来长度的1.5~6.0倍,定型时间为1h~4h。

[0045] 本发明所述的制备方法,其中,所述制备方法进一步包括用静电纺丝制备定向纤维层(B)的步骤。

[0046] 本发明还涉及一种用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的植入医疗器械,其特征在于,所述植入医疗器械包含本发明所述的植入膜片。

[0047] 本发明所述的植入医疗器械,其中所述植入医疗器械为无张力尿失禁悬吊带或骨盆底补片。

[0048] 本发明所述的植入医疗器械,其中所述无张力尿失禁悬吊带包括主体部分和端部,所述主体部分由本发明所述的植入膜片制成,所述端部用于手术器械牵引和/或用于固定。

[0049] 本发明所述的植入医疗器械,其中所述主体部分具有直线或波纹形的外轮廓。

[0050] 本发明所述的植入医疗器械,其中所述波纹形的凹凸宽度差为1mm~5mm。

[0051] 本发明所述的植入医疗器械,其中所述骨盆底补片包括用于修复盆腔脏器的脱垂、膨出的中部块状部分,所述中部块状部分由本发明所述的植入膜片制成。

[0052] 本发明所述的植入医疗器械,其中所述骨盆底补片包括用于悬吊脱垂盆腔脏器的位于中部块状部分外周的臂状结构。

[0053] 发明的效果

[0054] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:

[0055] (1)本发明的组织修复用植入膜片,具有大比表面积,有利于细胞和组织的快速粘附和增殖,而且纤维的表面拓扑结构也有利于引导细胞分化;

[0056] (2)本发明的组织修复用植入膜片具有多孔蓬松结构,比普通材料的电纺膜结构

更有利于纤维细胞迅速长入,起到加强和固定的作用;

[0057] (3)本发明的组织修复用植入膜片提高材料的一般性能,质地轻、柔软,不仅贴合女性骨盆底脏器组织敏感、薄弱的要求,更利于与组织之间的紧密贴合,提高病人的舒适感;

[0058] (4)本发明的组织修复用植入膜片,可以减少修复用制品皱缩、引起感染以及与脏器粘连等情况的发生;

[0059] (5)本发明的组织修复用植入膜片,能够提供良好的生物相容性,利于组织长入以形成牢固的修复,进一步具有抗感染、止血的特性。

[0060] 以上有益效果,能有效减少或避免侵蚀的发生,实现对骨盆底功能性障碍疾病的理想修复。

附图说明

[0061] 图1为实施例5得到的蓬松纤维层(A)切面扫描电镜图;

[0062] 图2为实施例5步骤(2)得到的电纺膜切面扫描电镜图;

[0063] 图3为本发明的无张力尿失禁悬吊带的一个示例图;

[0064] 图4为本发明的无张力尿失禁悬吊带的另一个示例图;

[0065] 图5为本发明的用于前骨盆的骨盆底补片的示例图;

[0066] 图6为本发明的用于后骨盆的骨盆底补片的示例图;

[0067] 图7为实施例9中IV组PVDF蓬松纤维层植入小型猪阴道膀胱间隙之间4周后解剖效果图;

[0068] 图8为实施例9中I组PP网片植入小型猪阴道膀胱间隙之间4周后效果图。

[0069] 附图标记说明

[0070] 1主体部分

[0071] 2端部

[0072] 3外轮廓

[0073] 4贯穿孔

[0074] 5补片贯穿孔

[0075] 6补片中部的块状部分

[0076] 7补片外周的臂状结构

[0077] 8补片臂状结构的牵拉部分

具体实施方式

[0078] 本发明涉及用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的组织修复用植入膜片,所述植入膜片包括蓬松纤维层(A);所述蓬松纤维层(A)由直径为10nm~100μm的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,其蓬松度为400~1500cm³/g,其柔软度为50~500毫牛顿。本发明的植入膜片可以为单层或多层膜,当植入膜片为单层膜时,仅包括蓬松纤维层(A)。

[0079] 当植入膜片为多层膜时,可以包括一层或多层的蓬松纤维层(A),对于其他层的材料、结构、制备方法等没有特别限制,可以使用现有技术中可用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的任何材料、结构和制备方法。优选,所述植入膜片可以进一步包括定向纤维层(B),所

述定向纤维层(B)是由纤维丝定向排列而形成的具有多孔状三维结构的层。植入膜片的各层之间可以通过静电纺丝、超声融合或缝合等方式结合。

[0080] <蓬松纤维层(A)>

[0081] 本发明的蓬松纤维层(A)由直径为10nm~100μm的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,其蓬松度为400~1500cm³/g,其柔软度为50~500毫牛顿。所述纤维丝的直径优选为500nm~5μm,所述蓬松度优选为800~1300cm³/g,所述柔软度优选为200~450毫牛顿。进一步,本发明的蓬松纤维层(A)优选平均孔径为50~500μm,优选厚度为0.5~1.0mm,优选抗张强度为20~80N/cm。

[0082] 本发明所述的蓬松度是指蓬松纤维层(A)的表观厚度与面密度之比的1000倍,即

[0083] 蓬松度B=表观厚度T₀/面密度ω×10³,

[0084] 其中,蓬松度以cm³/g表示,表观厚度以mm表示,面密度以g/m²表示。表观厚度T₀的测试方法是利用FAST-1压缩性织物风格仪按照GB/T 7689.1-2001方法进行测试,表示为蓬松纤维层(A)在2cN/cm²压强下厚度(mm)与蓬松纤维层(A)在100cN/cm²压强下厚度(mm)之差。面密度ω的测试方式是在忽略蓬松纤维层(A)的厚度情况下,测定单个面单位面积下的重量。

[0085] 本发明所述的柔软度是指根据GB/T 8942-2002中方法测试出来的膜片抗弯曲力和膜片与缝隙处摩擦力的最大矢量之和,以毫牛顿表示,柔软度值越小说明膜越柔软。

[0086] 本发明中所述纤维丝直径是通过扫描电镜的方法进行测定的;所述平均孔径是利用毛细管流动孔径分析仪通过泡点法进行测定的,参照ASTM D 6767-2002;所述抗张强度是通过GB/T3923.1-1997《织物断裂强力和断裂伸长率的测定》方法进行测定的;所述厚度是通过压缩性织物风格仪按照GB/T7689.1-2001方法进行测定的。

[0087] 作为本发明蓬松纤维层(A)的制造方法,包括采用包括了静电纺丝步骤的方法。

[0088] 作为本发蓬松纤维层(A)的一种优选制造方法,可以采用电纺技术结合溶剂溶解法进行,具体包括如下步骤:

[0089] (1)将两种溶解性质不同的纤维材料,分别溶于相应的溶剂中,得到两种均一的纤维材料溶液;

[0090] (2)将步骤(1)中得到的两种均一纤维材料溶液分别装入不同的静电纺丝注射器中,两种纤维材料的对应喷针在高压电源板上均匀排列,进行静电纺丝,得到两种溶解性质不同的纤维丝错综交叉的纤维膜;

[0091] (3)根据纤维材料的溶解性质,选择合适的溶剂将步骤(2)中制备的纤维膜中的一种纤维丝溶解,另外一种则保持不变,得到所述蓬松纤维层(A)。

[0092] 上述步骤(2)中,优选微量注射泵的速率调节为0.1~15.0ml/小时,更优选3~6ml/小时。优选高压发生器的电压调节为5~45KV,更优选20~36KV。优选接收装置的接收距离调节为5.0~30.0cm,更优选15.0~20.0cm。

[0093] 本发明中,所述两种溶解性质不同的纤维材料是指,两种纤维材料中只有其中一种纤维材料能够溶解于某一溶剂中。优选其中的一种纤维材料为:PCU(聚碳酸酯聚氨酯)或PVDF(聚偏氟乙烯)。优选其中的另一种纤维材料为:PLLA(L-聚乳酸)或PLGA(聚乳酸-羟基乙酸共聚物)。

[0094] 作为本发明的蓬松纤维层(A)的再一种优选制造方法,包括如下步骤:

[0095] (1)将纤维材料溶于溶剂中,得到均一的纤维材料溶液;

[0096] (2)将步骤(1)中得到的均一纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维丝,并将纤维丝接收为膜状结构,得到纤维膜;

[0097] (3)将步骤(2)中制备得到的纤维膜在溶剂超声溶胀后的状态下,在预定温度下进行预冻,然后进行真空冷冻干燥,得到蓬松纤维层(A)。

[0098] 上述步骤(2)中,优选微量注射泵的速率调节为0.1~15.0ml/小时,更优选3~6ml/小时。优选高压发生器的电压调节为5~45KV,更优选30~36KV。优选接收装置的接收距离调节为5.0~30.0cm,更优选15.0~20.0cm。

[0099] 上述步骤(3)中,用于超声溶胀纤维膜的溶剂优选为注射用水。优选地将步骤(2)中制备得到的纤维膜用浓度为50体积%~95体积%的乙醇水溶液湿润后,放入盛有注射用水的超声机中,超声溶胀5~15分钟后静置,更换注射用水,再超声溶胀,直至乙醇被注射用水置换完毕。然后将注射用水超声溶胀后状态下的纤维膜放入冷冻干燥箱中于-50℃进行预冷冻2~5小时,然后开启真空进行真空冷冻干燥20~26小时,得到所述蓬松纤维层(A)。

[0100] 作为本发明的蓬松纤维层(A)的再一种优选制造方法,包括如下步骤:

[0101] (1)将纤维材料溶于溶剂中,得到均一的纤维材料溶液;

[0102] (2)将步骤(1)中得到的均一纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维丝,并将纤维丝接收为膜状结构,得到纤维膜;

[0103] (3)将步骤(2)中制备的纤维膜沿纤维膜的横轴或纵轴之一的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型;然后将纤维膜沿纤维膜的与上述拉伸方向垂直的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型,得到蓬松纤维层(A)。

[0104] 上述步骤(2)中,优选微量注射泵的速率调节为0.1~15.0ml/小时,更优选3~6ml/小时。优选高压发生器的电压调节为5~45KV,更优选30~36KV。优选接收装置的接收距离调节为5.0~30.0cm,更优选15.0~20.0cm。

[0105] 上述步骤(3)中,横向和纵向的拉伸速率优选各自独立地为50~400mm/min,更优选50mm/min~200mm/min。横向和纵向的拉伸长度优选各自独立地为原来长度的1.5~6.0倍。

[0106] 上述步骤(3)中,优选地,用夹具夹住上述步骤(2)中制得的纤维膜的两边,将温度设置为低于纤维材料热变形温度0℃~30℃的温度,以50~400mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的1.5~6.0倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型1h~4h,然后取下并将纤维膜的另外两边用夹具夹住,将温度设置为低于材料热变形温度0℃~30℃的温度,沿与之前拉伸方向垂直的方向以50~400mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的1.5~6.0倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型1h~4h,得到蓬松纤维层(A)。

[0107] 图1是本发明实施例5中根据上述方法得到的蓬松纤维层(A)的切面电镜图,图2是本发明实施例5中根据上述方法在步骤(2)后,得到的电纺膜。由图1和图2所示,可以看出,本发明的蓬松纤维层(A)与普通电纺得到的电纺膜在微观的纤维结构上不同,并且在宏观上表现为蓬松度、柔软度等不同,由130cm³/g的蓬松度和870毫牛顿的柔软度变为1100cm³/g的蓬松度和400毫牛顿的柔软度。可见本发明的蓬松纤维层(A)具有更好的蓬松性和柔软性。

[0108] <定向纤维层(B)>

[0109] 定向纤维层(B)是由直径为10nm~20μm的纤维丝定向排列而形成的具有多孔状三维结构的层。其具有规则纤维朝向,能够模拟筋膜内细胞外基质中的胶原纤维排列方向,可以引导细胞生长,为细胞及其新分泌的细胞外基质提供定向骨架,从结构上尽可能模仿机体自身的组织结构,十分利于成纤维细胞和毛细血管的长入,对肌肉、筋膜的自我修复起到关键作用,可实现长时稳定的修复效果。从而可以实现较好的术后修复效果,减小复发率。

[0110] 本发明中优选使用静电纺丝制备定向纤维层(B),其操作条件为调节微量注射泵的速率为0.1~15.0毫升/小时,调节高压发生器的电压为5~45kV,调节接收装置的接收距离为5.0~30.0厘米,调节电纺针头的移动速度1~20厘米/秒,接收辊转速为2000~6000圈/分。

[0111] <纤维材料>

[0112] 本发明的植入膜片的材料包括不可降解材料、可降解材料、或其结合。所述不可降解材料主要包括聚氟类材料,如聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚四氟乙烯(PTFE)等;聚烯烃,如聚乙烯、聚丙烯等;聚氨酯类材料,如聚氨基甲酸酯(PU)、聚碳酸酯聚氨酯(PCU)、聚醚基聚氨酯、硅烷改性聚氨酯(SPU)等。所述可降解材料主要包括聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、1,3-丙二醇聚合物(PDO)等合成材料;和胶原蛋白、明胶、纤维蛋白、丝蛋白、弹力蛋白拟态的肽聚合物等天然高分子材料;壳聚糖、改性壳聚糖。蓬松纤维层(A)、定向纤维层(B)和其它层使用的纤维材料可以相同或不同,其中,优选聚偏二氟乙烯材料制备定向纤维层(B),其具有良好的组织相容性和耐久性,力学强度好。优选聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碳酸酯聚氨酯(PCU)、聚乳酸(PLA)制备蓬松纤维层(A)。

[0113] <其它层>

[0114] 本发明的植入膜片还可以含有蓬松纤维层(A)和定向纤维层(B)以外的层,其可以为普通电纺技术制备的无取向的纤维层(C)、编织网层(D)或记忆金属层(E)。

[0115] 本发明的植入膜片还可以含有包含抗感染类药物、止血类药物和/或微纳米颗粒的层,其中所述抗感染类药物、止血类药物和/或微纳米颗粒可以位于蓬松纤维层(A)、定向纤维层(B)、无取向的纤维层(C)中,也可以位于上述各层之外的其它层,也可以吸附于植入膜片的表面。

[0116] 所述抗感染类药物包括氨苄西林类、螺旋霉素类、磺胺类、喹诺酮类、和/或头孢类抗生素。所述的止血类药物包括6-氨基己酸、对羧基苄胺、止血环酸、三七、和/或云南白药。所述微纳米颗粒包括SiO₂、TiO₂、ZnO、Ag、Ni、季铵盐、壳聚糖、海藻酸钙、聚乙烯醇、和/或天然大分子的纳米粒子。

[0117] <后处理>

[0118] 本发明的植入膜片可以进一步经过后处理改性,例如可以经过制孔处理、升温处理和浸泡处理中的一种或多种的方式进行处理。所述纤维膜还可以用金属丝或聚合物纤维进行缝纫处理。

[0119] 所述制孔处理可以使用冲压制孔、激光制孔、局部压熔制孔等方法以形成贯穿纤维膜上下表面的贯穿孔。其中优选激光制孔,通过调节和优化参数,激光切割成孔后,孔洞周边会被高温瞬间熔融一部分,成为致密结构,孔洞周边熔融部分的宽度为约0.02~0.05mm。该熔融部分可以起到固定孔洞尺寸,维持产品整体力学性能的作用。在使用静电纺

丝制备植入补片时,可通过采用金属、绝缘交错网格接收板,接收板带具图案化的静电排斥纹路来制孔。

[0120] 长期的盆底修复系统研究表明,植入膜片的孔径对治疗效果至关重要。而传统电纺工艺制备的支架孔隙率高,但是孔径很小;且一般的成孔方法会极大影响电纺支架的力学性能。本发明通过研究和比较不同的后处理工艺,并经过大量体外、体内生物学实验,经过反复优化得出力学强度好、更加柔软和治疗效果较好的膜片材料,具备合适的孔径大小和孔洞排列。如采用一定尺寸的孔洞交错排列或者不同尺寸孔洞相结合的方式能更好地利于组织长入,在提高物质内外交换的同时,也利于组织、细胞生长时代谢产物的快速排除。同时,孔洞为组织生长提供更多空间,更利于毛细血管的穿透。

[0121] 为了保持力学强度,可以采用大孔和小孔相结合的方式制备:按照0.5~1cm间距打上0.8~1.6mm直径的大孔;在每四个大孔之间均匀打上2~4个0.4~0.6mm直径的小孔。这样可以保持修补片力学强度的同时增加孔洞数量,更利于组织快速贯通生长。

[0122] <植入医疗器械>

[0123] 本发明的用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的植入医疗器械,包含本发明的植入膜片。具体的,所述植入医疗器械可以为无张力尿失禁悬吊带或骨盆底修复补片。

[0124] 所述无张力尿失禁悬吊带(以下简称吊带),包括主体部分和端部,所述主体部分由本发明的植入膜片制成,所述端部用于手术器械牵引和/或用于固定。

[0125] 示例性地,本发明的吊带可以具有如图3-4的外观,吊带包括主体部分1和端部2,当吊带植入人体以后,主体部分1与阴道前壁和尿道间层相接触,主体部分1嵌入闭孔筋膜并使其保持张紧状态从而对尿道施加向上的支撑力,端部2用于手术器械牵引和/或用于固定。吊带宽度优选为5mm~30mm,厚度优选为0.1mm~2mm。吊带的主体部分可以具有直线(如图3)或波纹形(如图4)的外轮廓3,所述波纹形的凹凸宽度差优选为1mm~5mm。在一个具体实施方案中端部也可以具有与主体部分相同或相似的波纹形外轮廓。优选使用具有波纹形外轮廓的吊带,其可以使吊带更稳固的固定于骨盆闭孔膜之中。优选,吊带的主体部分1上具有直径为0.1mm~3mm的贯穿孔4,其贯穿吊带主体部分的上下表面,有利于组织从孔间长入,起到进一步锚定网片的作用。更优选所述贯穿孔4的直径为1.2mm~3mm。

[0126] 所述骨盆底补片包括用于修复盆腔脏器(如膀胱、子宫、直肠、阴道和小肠等)的脱垂、膨出的中部主体部分,所述中部主体部分由本发明的植入膜片制成。所述骨盆底补片中使用的植入膜片优选包含定向纤维层(B)。示例性地,本发明的骨盆底补片可以为如图5(用于前骨盆)和6(用于后骨盆)所示的形状,所述骨盆底补片包括用于悬吊脱垂盆腔脏器的位于中部块状部分6和外周的臂状结构7,所述臂状结构7的末端是臂状结构的牵拉部分8,优选在补片的中部块状部分6和外周的臂状结构7上具有贯穿上下表面的贯穿孔5。所述中部块状部分6根据用于修复的盆腔脏器的形状进行调整,臂状结构7的形状和数量也可以具体依要修复的脏器进行调整。

[0127] 由本发明的植入膜片制成的植入医疗器械可以用于女性骨盆底功能障碍性疾病的治疗。本发明的无张力尿失禁悬吊带可以用于女性尿失禁的治疗,骨盆底补片可以用于修复盆腔脏器的脱垂、膨出。

[0128] 实施例

[0129] 实施例1

[0130] (1) 将聚偏二氟乙烯(PVDF)溶于体积比为4:6的N,N-二甲基甲酰胺/丙酮的混合溶剂,使PVDF在溶液中的浓度为18g/100mL,得到均一的纤维材料溶液A;将L-聚乳酸(PLLA)溶于六氟异丙醇(HF1P)溶液中,使溶液中PLLA的浓度为5g/100mL,得到均一的纤维材料溶液B。

[0131] (2) 将上述两种均一的纤维材料溶液A和B分别装入五个静电纺丝注射器中,其中4支注射器装PVDF溶液,一支注射器装PLLA溶液。PVDF溶液对应的4个喷针和PLLA对应的1个喷针在高压电源板上均匀排列,调节微量注射泵的速率为5mL/小时,调节高压发生器的电压为30KV,调节接收装置的接收距离为25cm,通过两种材料的同时静电共纺制备出两种溶解性质不同的纤维丝材料错综交叉的纤维膜,达到0.5mm厚度后停止静电纺丝。

[0132] (3) 将取下的膜,放入六氟异丙醇溶剂中超声溶胀、溶解6小时,使其中PLLA材料完全溶解,制得蓬松纤维层(A1)。

[0133] 所述蓬松纤维层(A1)的纤维平均直径为3μm,膜厚度为0.5mm,平均孔径为350μm,抗张强度为60N/cm,蓬松度为 420cm³/g,柔软度为470毫牛顿。

[0134] 实施例2

[0135] (1) 将PVDF材料溶解于体积比为4:6的N,N-二甲基甲酰胺/丙酮混合溶剂,使PVDF在溶液中的浓度为20g/100mL;制备得到均一的纤维材料溶液。

[0136] (2) 将步骤(1)中得到的纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为6mL/小时,调节高压发生器的电压为30KV,调节接收装置的接收距离为25cm,进行静电纺丝得到纤维丝,并将纤维丝接收为膜状结构,纺至膜层厚度约为0.5mm后停止静电纺丝,得到纤维膜。

[0137] 此处得到的纤维膜的纤维平均直径为2μm,膜厚度为0.5mm,平均孔径为150μm,抗张强度为32N/cm,蓬松度为110cm³/g,柔软度为740毫牛顿。

[0138] (3) 将步骤(2)中制得的纤维膜在浓度为95体积%的乙醇溶液中完全浸润,然后取出乙醇溶液浸润后的纤维膜,放入盛有注射用水的超声容器中,使纤维膜完全浸泡在注射用水中,开启超声,功率90W,超声10分钟,静置5~10分钟后,更换超声容器内的注射用水,再开启超声,功率90W,超声10分钟,如此重复操作7~8次,至溶液中乙醇被置换完毕。然后取出注射用水超声溶胀后的纤维膜,放于-50℃的冷冻干燥箱中进行预冷冻4小时,再开启真空冷冻干燥,使预冷冻的纤维膜真空冷冻干燥24小时,得到蓬松纤维层(A2)。

[0139] 所述蓬松纤维层(A2)的纤维平均直径为2μm,膜厚度为0.6mm,平均孔径为380μm,抗张强度为37N/cm,蓬松度为1105cm³/g,柔软度为400毫牛顿。

[0140] 实施例3

[0141] (1) 将PVDF材料溶解于体积比为4:6的N,N-二甲基甲酰胺 /丙酮混合溶剂,使PVDF在溶液中的浓度为18g/100mL;制备得到均一的纤维材料溶液;

[0142] (2) 将步骤(1)中得到的纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为6mL/小时,调节高压发生器的电压为30KV,调节接收装置的接收距离为20cm,进行静电纺丝得到纤维丝,并将纤维丝接收为膜状结构,纺至膜层厚度约为0.5mm后停止静电纺丝,得到纤维膜。

[0143] 此处得到的纤维膜的纤维平均直径为2μm,膜厚度为0.5mm,平均孔径为190μm,抗张强度为43N/cm,蓬松度为170cm³/g,柔软度为930毫牛顿。

[0144] (3)然后用夹具夹住纤维膜的两边,在温度为95℃条件下以100mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的3.0倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型4h,然后取下纤维膜并用夹具夹住纤维膜的另外两边,在温度为95℃条件下,沿与之前拉伸方向垂直的方向以100mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的3.0倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型4h,得到蓬松纤维层(A3)。

[0145] 所述蓬松纤维层(A3)的纤维平均直径为2μm,膜厚度为0.6mm,平均孔径为400μm,抗张强度为65N/cm,蓬松度为1410cm³/g,柔软度为400毫牛顿。

[0146] 实施例4

[0147] (1)将聚碳酸酯聚氨酯(PCU),溶于N,N-二甲基甲酰胺与四氢呋喃的混合溶剂,使溶液中PCU的浓度为12g/100mL,N,N-二甲基甲酰胺与四氢呋喃的混合比例(体积比)为1:1,得到均一的纤维材料溶液A。

[0148] 将PLLA溶于六氟异丙醇(HFIP)溶液中,使溶液中PLLA的浓度为5g/100mL,得到均一的纤维材料溶液B。

[0149] (2)将上述两种均一的纤维材料溶液A和B分别装入4个静电纺丝注射器中,其中3支注射器装PCU溶液,一支注射器装PLLA溶液。PCU溶液对应的3个喷针和PLLA对应的1个喷针在高压电源板上均匀排列,调节微量注射泵的速率为6mL/小时,调节高压发生器的电压为28KV,调节接收装置的接收距离为22cm,通过两种材料的同时静电共纺制备出两种溶解性质不同的纤维丝材料错综交叉的纤维膜,达到0.5mm厚度后停止静电纺丝。

[0150] (3)将取下的膜,放入六氟异丙醇溶剂中超声溶胀、溶解6小时,使PLLA材料溶解完全,PCU材料则保持不变,从溶剂中取出未被溶解的材料,即得到蓬松纤维层(A4)。

[0151] 此处所得蓬松纤维层(A4)的纤维平均直径为2μm,膜厚度为0.5mm,平均孔径为300μm,抗张强度为25N/cm,蓬松度为830cm³/g,柔软度为230毫牛顿。

[0152] 实施例5

[0153] (1)将L-聚乳酸(PLLA)材料溶于六氟异丙醇溶剂中,使溶液中PLLA浓度为6g/100mL,制备得到均一的纤维材料溶液。

[0154] (2)将步骤(1)中制得的纤维材料溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为6mL/小时,调节高压发生器的电压为20KV,调节接收装置的接收距离为15cm,进行静电纺丝得到纤维丝,并将纤维丝接受为膜状结构,纺至膜层厚度约为0.5mm后停止静电纺丝,得到纤维膜。

[0155] 此处得到的纤维膜的纤维平均直径为2μm,膜厚度为0.5mm,平均孔径为115μm,抗张强度为33N/cm,蓬松度为130cm³/g,柔软度为870毫牛顿。

[0156] (3)然后用夹具夹住纤维膜的两边,在温度为60℃条件下以100mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的3倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型4h,然后取下纤维膜并用夹具夹住纤维膜的另外两边,在温度为60℃条件下,沿与之前拉伸方向垂直的方向以100mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的3倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型4h,得到蓬松纤维层(A5)。

[0157] 所述蓬松纤维层(A5)的纤维平均直径为2μm,膜厚度为0.6mm,平均孔径为450μm,抗张强度为50N/cm,蓬松度为1100cm³/g,柔软度为400毫牛顿。

[0158] 实施例6

[0159] 将PVDF材料溶解于体积比为4:6的N,N-二甲基甲酰胺/丙酮混合溶剂,使PVDF在溶液中的浓度为20g/100mL;制备得到均一的纤维材料溶液。

[0160] 将实施例2制备的蓬松纤维层(A2)覆盖在接收辊表面,将前述PVDF溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为4mL/小时,调节高压发生器的电压为28KV,调节接收装置的接收距离为20cm,电纺针头的移动速度10厘米/秒,接收辊转速为4000圈/分,进行静电纺丝,在蓬松纤维层(A2)上形成定向纤维层(B1),从而得到包含蓬松纤维层(A2)和定向纤维层(B1)的双层纤维膜。

[0161] 实施例7

[0162] (1)将PVDF材料溶解于体积比为4:6的N,N-二甲基甲酰胺/丙酮混合溶剂,使PVDF在溶液中的浓度为20g/100mL;制备得到均一的纤维材料溶液。

[0163] 将前述溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为4mL/小时,调节高压发生器的电压为28KV,调节接收装置的接收距离为20cm,电纺针头的移动速度10厘米/秒,接收辊转速为4000圈/分,进行静电纺丝。纺至膜层厚度约为0.3mm后关闭静电纺丝,得到有序取向单层的定向纤维层(B2)。

[0164] (2)将步骤(1)的定向纤维层(B2)与实施例3制备的蓬松纤维层(A3)两种纤维膜叠置在一起,然后使用20000Hz频率超声(福坦机械设备有限公司,型号JT-200-S),每隔10厘米的距离通过点超声融合的方式将上述各层连接在一起,得到包含蓬松纤维层(A3)和定向纤维层(B2)的双层纤维膜。

[0165] 实施例8

[0166] <含表面止血层>

[0167] 将0.9g氯化钠,1.79g十二合水磷酸氢二钠溶于70mL水溶液中,充分溶解后,加入1.5mL浓度为36体积%的乙酸溶液和20mL乙醇搅拌均匀,得到溶液A。

[0168] 将2g氧化纤维素和2g的Ⅱ型胶原加热溶解于上述溶液A中,并待其冷却,得到溶液B。

[0169] 将冻干的凝血酶冻干粉制成浓度为350单位/mL,将10mL的凝血酶溶液加入到上述的溶液中B,得到溶液C。

[0170] 将实施例1、2、3、4、5中制得的蓬松纤维层(A 1-5)浸入上述溶液C中10分钟,将充分浸湿的膜片进行冻干过夜。裁剪到需要的规格,得到一个含有止血功能成分氧化纤维素的盆底修复膜片和无张力悬吊带。

[0171] 实施例9

[0172] <纤维膜在盆底修复中的应用>

[0173] 采用现有临床采用的聚丙烯网片(3DMAXTM Mesh,由中山大学附属第二医院提供的样品)作为对照组(I组)、由实施例1步骤(2)中制得的电纺膜裁减得到的纤维膜作为对照组(Ⅱ组)、由实施例1中制得的PVDF蓬松纤维层(A1)裁减得到的植入膜片1(Ⅲ组)、由实施例2制得的PVDF蓬松纤维层(A2)裁减得到的植入膜片2(Ⅳ组)、由实施例3制得的PVDF蓬松纤维层(A3)裁减得到的植入膜片3(Ⅴ组)、由实施例4制得的PCU蓬松纤维层(A4)裁减得到的植入膜片4(Ⅵ组)、由实施例5制得的PLLA蓬松纤维层(A5)裁减得到的植入膜片5(Ⅶ组)作为实验组进行小型猪实验。上述材料均裁剪成2cm×2cm大小膜片。选用20kg~25kg,健康性成熟雌性小型猪28只,随机分为7组,每组4只。

[0174] 对小型猪实施全麻,仰位保定。经下腹部腹壁入路,暴露膀胱、子宫和阴道上段。将膜片分别置入阴道膀胱间隙之间,丝线固定。术后对动物进行常规的喂养及观察。所有实验动物观察期内均表现良好,切口愈合良好,无植入物突出、暴露等发生,术部无红肿。术后饮食和精神状态正常,给以足够活动场地,均存活至取材时间。

[0175] 术后4周,每组处死两只动物,切取包括修复补片在内的阴道膀胱间隙组织标本。用手触摸植入材料的柔软度,对比组I组的聚丙烯网片明显变硬,有异物感;对比组II组柔软度次之,实验组补片柔软度都有较大的改善,具体而言,以IV、V、VII组柔软度最优,有韧性,接近自体组织。

[0176] 对比材料内部的组织长入情况及与周围新生组织生长情况,大体观察,实验组(III-VII)膜片的组织长入情况及与周围新生组织的结合牢固度较I组聚丙烯网片和对比组II组膜片更优异,表现为实验组膜片表面都覆盖一层新生上皮组织,血管化程度较高,膜片与新生组织不易撕开;其中IV组PVDF材料植入后4周后的解剖效果如图7,可见植入部位新生组织与周围组织并无差异。I组聚丙烯网片和对比组II组膜片表面也覆盖有一层新生组织,但新生组织上的毛细管稀疏;且I组聚丙烯网片易与补片剥离,如图8,材料与新生组织剥离后仍为质地较硬网架,新生没有长入;可见实验组具有更好的细胞和组织长入效果,与新生组织的相容性及贴合能力较强。

[0177] 病理结果显示,III-VII组植入膜片表面和内部均有大量成纤维细胞及胶原纤维增生,补片内部有较多毛细血管(3-5个/HPF);其中,V组补片内部有大量毛细血管(5-10个/HPF)。可见新生组织已长入膜片内部,血管化程度高,并且长入较快,较高的蓬松度对细胞爬行、增殖以及组织的快速长入更有利。II组纤维膜片表面有较多成纤维细胞和胶原纤维,补片内部可见少量的成纤维细胞及胶原纤维增生,少数淋巴细胞浸润(<5个/HPF),少量毛细血管增生(2-3个/HPF),可见新生组织长入膜片内部但长入较慢,并且具有轻微的免疫炎症反应。I组聚丙烯组网片周围有大量的成纤维细胞及胶原,较少量毛细血管(<2个/HPF),少量异物巨细胞(≤3个/HPF),可见新生组织无法与膜片长成一体,修复较慢,并有异物排斥反应。

[0178] 继续观察致术后12周,期间植入I组聚丙烯网片材料的小型猪,有烦躁表现,有在舍内墙壁和栏杆上磨擦、咬尾表现,且精神状态不佳。其余实验小型猪,活动正常,在宽广饲养场地放养。

[0179] 术后12周,每组处死两只动物,切取包括盆底修补植入物在内的阴道及膀胱标本。用手触摸,I组聚丙烯网片材料相对术后4周时,仍保持相当的硬度,而且有明显异物感;II组纤维膜片较软,但触摸植入部位与周围组织间,仍存在明显区分;实验组III-VII植入膜片的柔软度基本与自体组织接近,而且植入材料部位与周围组织间基本没有明显的手感区别;其中V组材料的触感几乎与自体组织一致。

[0180] 肉眼观察,III-VII组植入膜片材料与长出的组织成为一体,无法分辨剥离,整体贴近人体组织,血管清晰可见。镜下观察结果显示,III-VII组植入膜片周围与胶原纤维、纤维细胞结合紧密,无法区分新生组织和膜片材料,内部可见大量的胶原纤维,可见新生组织已完全与膜片长成一体,实现重建修复;病理结果显示,材料表面及内部都可见大量成纤维细胞及胶原,未见异物巨细胞和淋巴细胞,材料与新生的组织融为一体,难以区分。可见较高的蓬松度更有利于诱导细胞长入和组织再生,适合的柔软度对更有利于植入部位新生组织与

周围组织的贴合,而且显而易见地,新生组织在体内没有引起异物感,或对新生或自体组织造成摩擦损伤。

[0181] 肉眼观察,II组纤维膜片与新生组织能剥离,表面可见较多毛细血管;镜下观察结果显示,II组纤维膜片周围与胶原纤维、纤维细胞结合有明显界线,易于区分新生组织和膜片材料,表面有大量胶原纤维、毛细血管丰富,内部仍可见材料;病理结果显示,材料表面有较多成纤维细胞及大量毛细血管生长(5-10个/HPF),内部可见少量毛细血管(≤3个/HPF),异物巨细胞1个/HPF,可见新生组织长入膜片内部,但新生组织相对较少,并存在轻微异物反应。I组聚丙烯网片,修复部位与周围组织产生四级(采用Nari粘连评分法1)粘连,材料与所长出的组织较易剥离,聚丙烯材料清楚可见,材料内部未见新生组织长入、穿透;病理结果显示,仅材料周围有少量成纤维细胞及胶原形成,表面可见较多毛细血管增生(3-5个/HPF),大量异物巨细胞及淋巴细胞浸润,异物反应和免疫排斥严重,可见新生组织无法与膜片长成一体,修复效果差。同时推测观察过程对应实验猪烦躁表现的原因可能是异物感及组织感染反应强烈。

[0182] 实施例10

[0183] 采用常规电纺得到的无取向的纤维层(C)与实施例3得到的蓬松纤维层(A3)膜通过实施例7步骤(2)的方法制成双层纤维膜(简称无序蓬松膜)。

[0184] 以上述无序蓬松膜作为对照组,实施例7的双层纤维膜(简称有序蓬松膜)为实验组,进行动物实验,以验证有序结构的效果。

[0185] 实验动物选用12只健康新西兰兔,体重2.0-2.5Kg,雌雄不限,兔龄约6-12个月。将实验兔随机分成3组,每组4只。实验组和对照组均剪裁为1cm×4cm长条,分别植入兔子腹部皮下,于术后2周、3个月观察材料表面组织生长情况。

[0186] 植入方法:将家兔腹部备毛,消毒,沿中线切开腹部皮肤,钝性分离皮下筋膜与肌肉,暴露出适宜的材料植入范围。在皮下与筋膜间层间左侧植入3条1cm×4cm的实验组样品,右侧植入3条1cm×4cm的对照组样品。将材料用4号线固定在相应的位置,分别缝合皮下筋膜层与皮肤层。

[0187] 在2周后,实验组和对照组的蓬松面均有纤薄的纤维包裹,植入部位毛细血管丰富。取出部分材料染色后观察,实验组中的定向层上面有明显的细胞生长和爬行取向,而对照组的无定向层细胞生长散乱。三个月后两组样品取出部分观察,实验组定向纤维层上面有明显的纤维组织定向纹理,而对照组的无定向纤维层则没有。可见定向取向纤维层(B)更有利于引导细胞爬行和组织顺应性生长,修复组织更贴近自然筋膜组织。

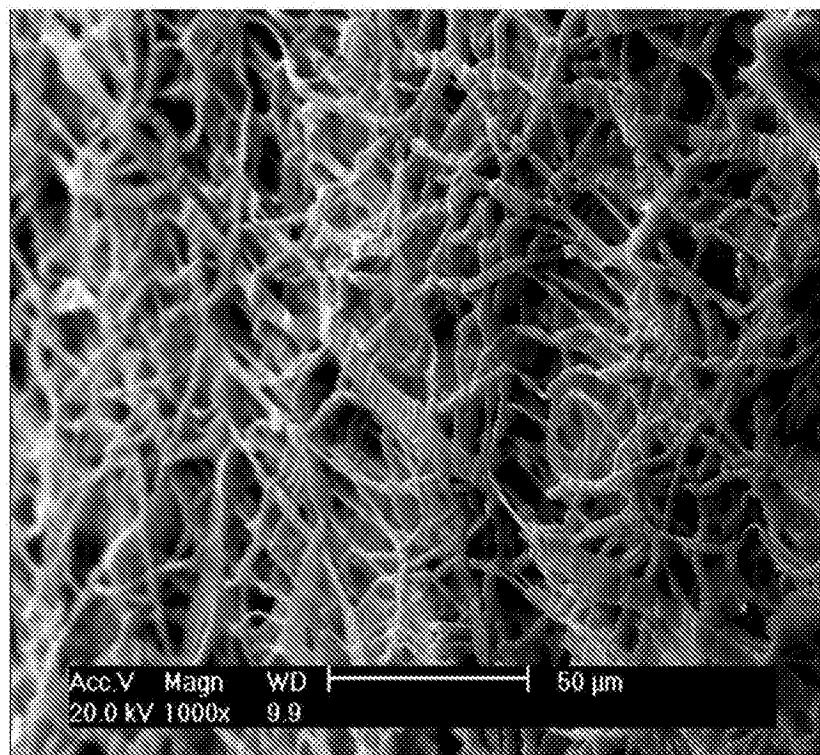


图1

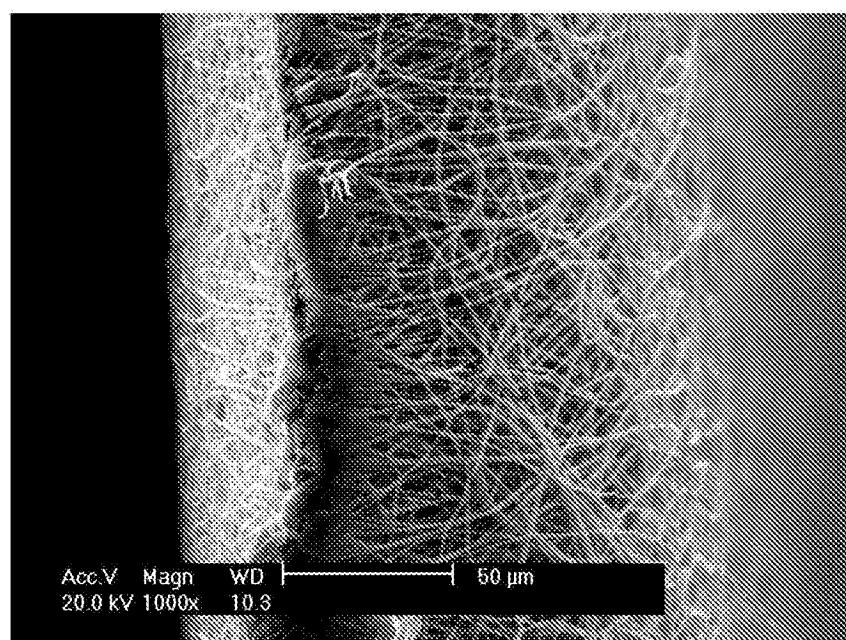


图2

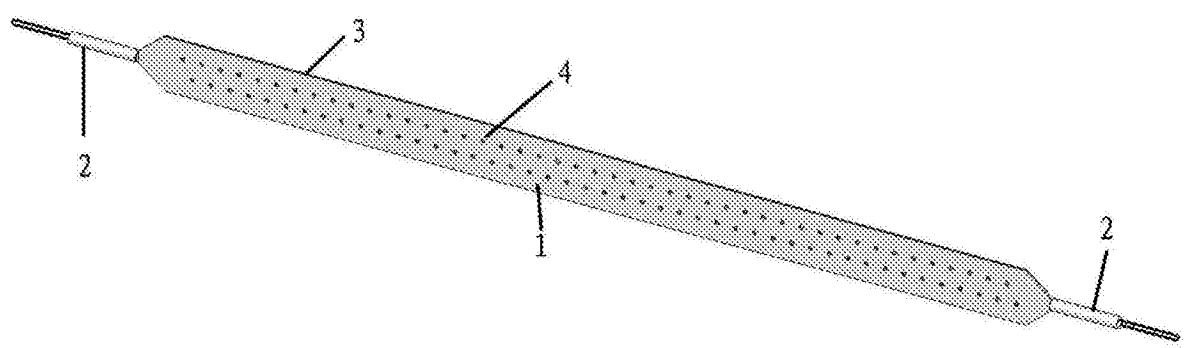


图3

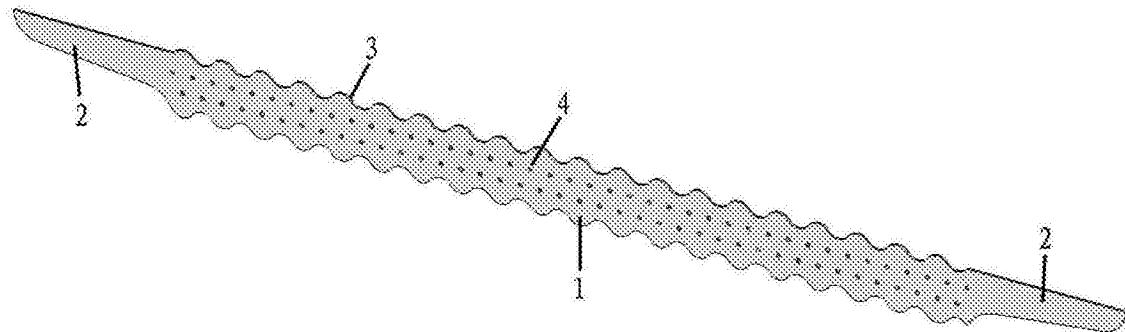


图4

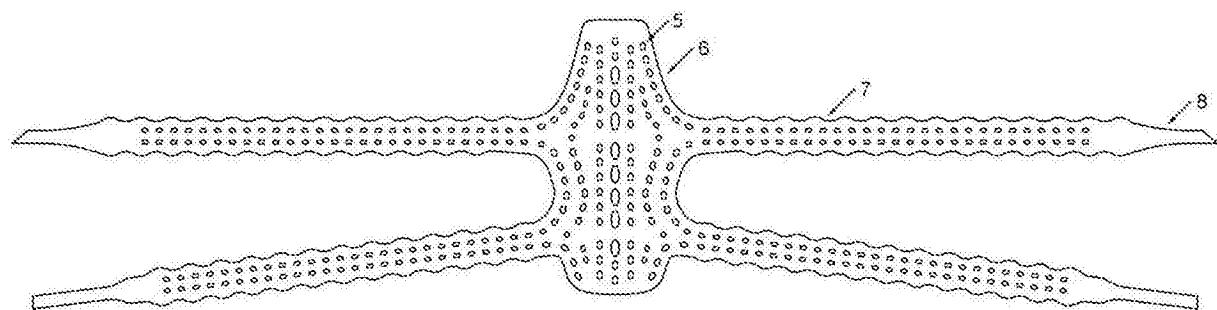


图5

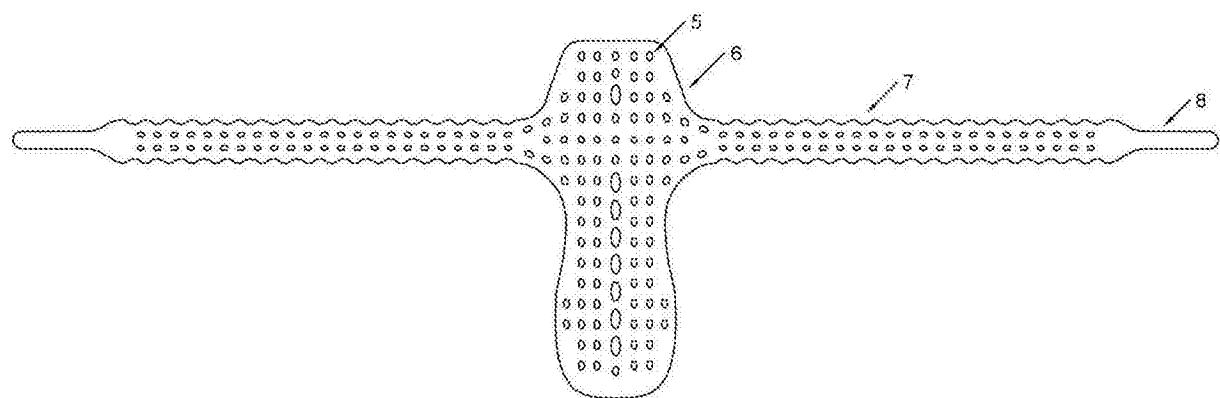


图6



图7

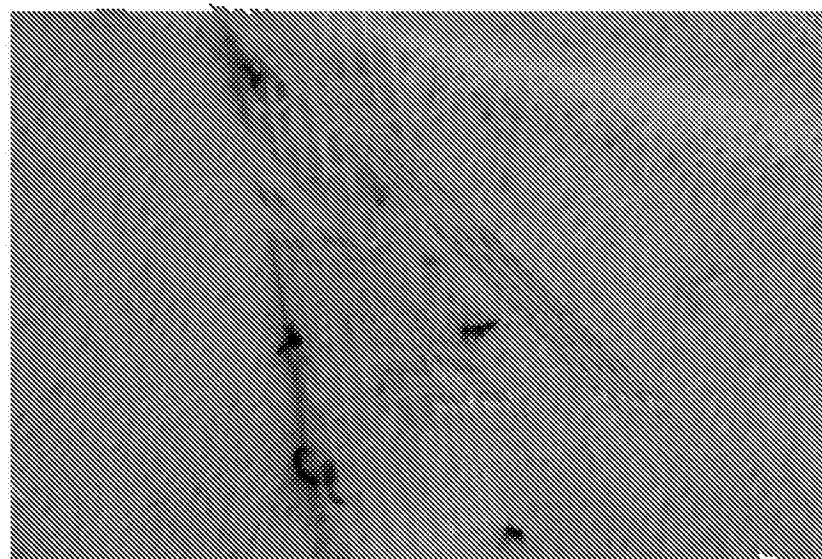


图8

专利名称(译)	骨盆底功能障碍性疾病修复用植入纤维膜片、制备方法及含有其的医疗器械		
公开(公告)号	CN103800096B	公开(公告)日	2016-12-21
申请号	CN201210457158.2	申请日	2012-11-14
[标]申请(专利权)人(译)	深圳迈普再生医学科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	深圳迈普再生医学科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	深圳迈普再生医学科技有限公司		
[标]发明人	王国帅 郭泽跃 赖奎霖 徐弢 袁玉宇		
发明人	王国帅 郭泽跃 赖奎霖 徐弢 袁玉宇		
IPC分类号	A61F2/02 A61B17/00 A61L27/50 A61L27/54 A61L27/40 A61L27/18 A61L27/20 A61L27/22 A61L27/24		
代理人(译)	刘新宇		
其他公开文献	CN103800096A		
外部链接	Espacenet Sipo		

摘要(译)

本发明提供一种用于治疗女性盆底功能障碍性疾病的组织修复用植入膜片，其特征在于，所述植入膜片包括蓬松纤维层(A)；所述蓬松纤维层(A)由直径为10nm~100μm的纤维丝交织而成，具有多孔状结构，其蓬松度为400~1500cm³/g，其柔软度为50~500毫牛顿。优选所述植入膜片进一步包括定向纤维层(B)，所述定向纤维层(B)是由纤维丝定向排列而形成的具有多孔状三维结构的层。

