



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102573939 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 10

(21) 申请号 201080042075. 6

(22) 申请日 2010. 07. 21

(30) 优先权数据

12/507, 311 2009. 07. 22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/042701 2010. 07. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/011484 EN 2011. 01. 27

(73) 专利权人 阿塞尔公司

地址 美国马里兰

(72) 发明人 罗德尼·W·小博斯利 克莱·费特

罗伯特·S·图利乌斯

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 丁业平 金小芳

(51) Int. Cl.

A61L 27/14(2006. 01)

A61L 27/36(2006. 01)

A61L 27/58(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2009/076391 A2, 2009. 06. 18,

EP 0747067 A2, 1996. 12. 11,

US 6852339 B2, 2005. 02. 08,

Thomas W. Gilbert et al. Production and characterization of ECM powder: implications for tissue engineering applications. 《Biomaterials》. 2005, 第 26 卷 (第 12 期), Pages 1431 - 1435.

审查员 王飞

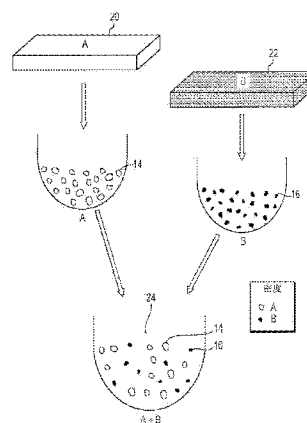
权利要求书2页 说明书14页 附图7页

(54) 发明名称

具有不同密度的组分的颗粒状组织移植物及其制备和使用方法

(57) 摘要

本发明公开了由具有不同密度的颗粒制成的组织移植组合物、这些组合物的制备方法、以及使用这些组合物促进患者组织恢复的方法。



1. 一种制备由生物可吸收性颗粒物质形成的混合物的方法, 包括:

(a) 提供包含来源于天然组织的胞外基质、具有第一密度和第一吸收速率的第一生物可吸收性材料片, 并且将所述的材料片粉碎成多个第一颗粒;

(b) 提供具有第二密度和第二吸收速率的第二生物可吸收性材料片, 所述生物可吸收性材料片包含选自胞外基质、胶原、可吸收性聚合物和透明质酸组成的组中的材料, 并且将所述的材料片粉碎成多个第二颗粒;

(c) 提供预定量的所述多个第一颗粒, 并且将所述预定量的所述多个第一颗粒与预定量的所述多个第二颗粒混合, 其中所述多个第二颗粒的密度至少为所述多个第一颗粒的密度的 150%, 并且其中所述第一吸收速率至少比所述第二吸收速率快 1.5 倍;

其中所述多个第一生物可吸收性颗粒和所述多个第二生物可吸收性颗粒的混合物在植入到哺乳动物患者体内的组织位点时促进组织恢复和修复。

2. 权利要求 1 所述的方法, 还包括在粉碎之前压缩或层压所述第二材料片, 以相对于所述第一材料片而提高所述第二材料片的密度。

3. 权利要求 1 所述的方法, 还包括在粉碎之前冻干所述第一材料片, 以相对于所述第二材料片而降低所述第一材料片的密度。

4. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述多个第二颗粒的第二密度为所述多个第一颗粒的第一密度的 150% -500%。

5. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述第一材料片和所述第二材料片包含非交联胞外基质。

6. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述第一材料片的所述胞外基质和所述第二材料片的所述胞外基质中的至少一者包含膀胱的上皮基底膜。

7. 一种通过权利要求 1 所述的方法制备的由生物可吸收性颗粒物质形成的混合物。

8. 权利要求 7 所述的混合物, 其中所述第二密度为所述第一密度的 150% -500%。

9. 一种制备由具有不同密度的生物可吸收性颗粒物质形成的混合物的方法, 包括:

提供包含来源于天然组织的胞外基质并且具有第一密度的生物可吸收性材料片, 并且压缩所述材料片的一部分从而使所述部分具有至少为所述第一密度的 150% 的第二密度; 以及

将所述压缩的材料片粉碎成多个颗粒, 其中所述生物可吸收性颗粒的混合物在植入到哺乳动物患者体内的组织位点时促进组织恢复和修复。

10. 权利要求 9 所述的方法, 其中所述生物可吸收性材料片包含非交联的胞外基质。

11. 权利要求 9 所述的方法, 其中所述胞外基质包含膀胱的上皮基底膜。

12. 一种用于植入人类患者中的植入物, 其由根据权利要求 7 所述的由生物可吸收性颗粒物质形成的混合物形成,

其中将所述混合物压缩在一起, 从而形成与所述患者的解剖学组织一致的三维物体; 其中所述植入物在植入到所述患者的解剖学组织时能够促进组织恢复和修复。

13. 权利要求 12 所述的植入物, 其中所述第一颗粒和所述第二颗粒中的一者的胞外基质选自膀胱粘膜下层、肠道粘膜下层和膀胱的上皮基底膜组成的组。

14. 权利要求 12 所述的植入物, 其中所述第二密度的颗粒比所述第一密度的颗粒更致密, 并且其中所述第二密度的颗粒形成该植入物的核而所述第一密度的颗粒形成该植入物

的外表面。

15. 权利要求 12 所述的植入物, 其中

用具有第一密度的涂料涂敷所述第一颗粒;

用具有第二密度的涂料涂敷所述第二颗粒。

16. 权利要求 12 所述的植入物, 其中所述第一颗粒包含胞外基质, 所述胞外基质来自于与所述第二颗粒的天然组织源不同的天然组织源。

17. 权利要求 16 所述的植入物, 其中所述第一颗粒的天然组织源包含膀胱, 所述第一颗粒包含膀胱上皮基底膜。

18. 权利要求 12 所述的植入物, 其中所述多个第二颗粒的所述胞外基质不同于所述多个第一颗粒的所述胞外基质。

19. 权利要求 12 所述的植入物, 其中所述第一颗粒和第二颗粒包含非交联的胞外基质。

20. 权利要求 12 所述的植入物, 其中所述第一颗粒和第二颗粒中的一者包含膀胱的上皮基底膜。

21. 一种制备胞外基质颗粒混合物的方法, 包括:

制备多个包含来源于天然组织的胞外基质的颗粒, 每个颗粒具有相同密度;

用具有第一密度的涂料涂敷第一部分的所述多个颗粒, 其中所述涂料包含选自胞外基质、聚乙醇酸、透明质酸、胶原或其组合组成的组中的材料;

用具有第二密度的涂料涂敷第二部分的所述多个颗粒, 其中所述涂料包含选自胞外基质、聚乙醇酸、透明质酸、胶原或其组合组成的组中的材料, 所述第二密度为所述第一密度的至少 150%;

混合所述第一部分的颗粒与所述第二部分的颗粒以形成颗粒混合物, 其中所述颗粒混合物在植入到哺乳动物患者体内的组织位点时促进组织恢复和修复。

22. 权利要求 21 所述的方法, 其中所述胞外基质是非交联的。

23. 权利要求 21 所述的方法, 其中所述胞外基质包含膀胱的上皮基底膜。

24. 一种胞外基质组合物, 包含:

第一来源于天然组织的胞外基质片;

第二来源于天然组织的胞外基质片; 以及

根据权利要求 7 所述的由生物可吸收性颗粒物质形成的混合物, 其中所述由生物可吸收性颗粒物质形成的混合物包含在所述第一胞外基质片和所述第二胞外基质片之间。

具有不同密度的组分的颗粒状组织移植植物及其制备和使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及颗粒状组织移植组合物、其制备方法、以及使用它们来修复或恢复患者体内的组织的方法。

背景技术

[0002] 由失活的天然组织制成的组织移植组合物已经广泛用于修复或恢复患者体内的受损、变形或缺失的组织。通常,这些组合物由组织胞外基质制成,例如,肠道粘膜下层(SIS)或膀胱粘膜下层(UBS)、以及(例如)膀胱的上皮基底膜(UBM)。这些组合物被统称为胞外基质或ECM。SIS、UBS和UBM在美国专利No. 6,576,265、6,579,538、5,573,784、5,554,389、4,956,178和4,902,508中有进一步的描述,通过引用的方式将其内容分别并入本文。

[0003] 简言之,SIS和UBS分别由胃肠组织和膀胱通过以下方式制成:使组织源的粘膜下层与该组织源的所有其他的层分离,并保留所述粘膜下层以形成组织移植组合物。UBM是通过以下方式制成的:使膀胱的上皮基底膜、以及可任选的一个或多个位置更深的层与膀胱上皮细胞分离,并至少保留该上皮基底膜以形成组织移植组合物。其他组织,包括但不限于皮肤和胃肠道(如食管、胃和肠)组织,也可用于制备包含上皮基底膜(通过使上皮基底膜与上皮细胞分离)以及可任选的位于组织源更深位置处的一个或多个层的ECM。其他天然ECM可由结缔组织制成,如腱膜、腱、韧带、平滑肌和骨骼肌,还有治疗位点特异性ECM。

[0004] ECM用于恢复(例如)上皮组织。上皮组织的恢复需要恢复上皮和上皮组织下面的结缔组织成分。当存在上皮基底膜时,上皮恢复会迅速发生。然而结缔组织成分比上皮组织恢复得慢,这会导致受损上皮组织的完全恢复所花费的时间延长。

[0005] 现有技术已知的各种ECM(如UBS、UBM和SIS)在患者体内的植入位点处被吸收。例如,单片膀胱基质(UBM)在被植入局部创伤部位中时,可在(例如)一周之内被吸收。图1A-C示出了在患者体内的组织位点10植入现有技术的ECM材料12后的快速吸收概况。图1A示出了在植入时(第0天)的ECM 12材料片。如图所示,ECM 12充满了整个组织位点10。在植入后第X天时,图1B示出了在组织位点10,ECM 12已经被部分吸收,这是通过ECM 12的表面积相比于图1A中ECM 12的表面积下降而显示出来的。在植入后第Y天时,图1C示出了ECM 12被组织位点10完全吸收,因为这时没有残留的ECM 12了。

发明内容

[0006] 本文披露的发明已经确定并解决了现有技术的ECM植入物所存在的问题,即吸收迅速、并且随后就不再能够影响受损或缺失的上皮组织和下面的结缔组织成分的恢复和修复。现有技术的ECM的快速初始吸收在为需要恢复或修复的组织位点提供初始恢复响应方面是有利的,而本文所披露的发明的有益之处是因为其提供了这样一种ECM组合物,该ECM组合物在需要恢复或修复的位点,比现有技术的ECM要花费更长的时间才被吸收,这样就

延长了 ECM 对组织损伤位点的修复过程的影响。因此,本文披露的发明涉及这样一种 ECM 组合物,其含有至少一种能快速吸收以提供快速的初始修复响应的成分,同时还具有至少一种吸收较慢的附加成分,以延长该 ECM 组合物联合作用对组织损伤位点的恢复过程的影响。

[0007] 根据一个方面,本发明涉及有益于组织修复或恢复的生物可吸收性颗粒组合物、以及这些组合物的使用方法。相比于由具有单一密度的材料形成的组合物,本发明的组合物包含以不同速率吸收的不同密度的生物可吸收性颗粒,从而提供了能够调节颗粒对修复产生影响作用的时间长短的能力。

[0008] 根据一个方面,本发明包括由生物可吸收性颗粒形成的组织移植组合物。在本发明的一个实施方案中,生物可吸收性颗粒物质的混合物包含:具有第一密度、并且在植入患者体内的组织位点时具有第一吸收速率的多个第一生物可吸收性颗粒,以及具有第二密度、并且在植入患者体内的该组织位点时具有第二吸收速率的多个第二颗粒。第二密度至少为第一密度的 150%。第二吸收速率在第一吸收速率的约 1 倍到约 10 倍的范围内。所述的多个第一生物可吸收性颗粒和多个第二生物可吸收性颗粒在植入到哺乳动物患者体内的组织位点时促进组织恢复和修复。

[0009] 在一个实施方案中,所述的多个第一颗粒包含第一生物可吸收性材料,并且所述的多个第二颗粒包含第二生物可吸收性材料,而在另一实施方案中,所述的多个第一颗粒和多个第二颗粒包含相同的生物可吸收性材料。第一或第二生物可吸收性材料可选自(例如)胞外基质、胶原、生物可吸收性聚合物或透明质酸。这些颗粒可为分散在液体或凝胶介质中的粉末形式,或者可以被压缩成片状。这些颗粒的尺寸可为 $1\ \mu\text{m}$ 至 $1000\ \mu\text{m}$ 。在进一步的实施方案中,这些颗粒可包含一种或多种生物活性因子、药物试剂或 DNA 载体。所述的多个第一颗粒和多个第二颗粒存在的比例可为 1 : 1。第二密度可为第一密度的 150% 至 500%。

[0010] 在另一个实施方案中,组织移植组合物包含多个第三颗粒,其具有比第一和第二密度高的第三密度,并且在植入患者体内的组织位点时具有比第一和第二吸收速率慢的第三吸收速率。

[0011] 根据另一方面,本发明包括制备由具有不同密度的生物可吸收性颗粒形成的混合物的方法。例如,在一个实施方案中,制备由具有不同密度的生物可吸收性颗粒物质形成的混合物的方法包括:提供具有第一密度和第一生物吸收速率的第一生物可吸收性材料片,并将该材料片粉碎成多个第一颗粒。将具有第二密度和第二生物吸收速率的第二生物可吸收性材料片粉碎成多个第二颗粒。将预定量的多个第一颗粒与预定量的多个第二颗粒混合,其中所述多个第二颗粒的密度至少为所述多个第一颗粒的密度的 150%,并且其中所述第一吸收速率至少为第二吸收速率的 1.5 倍。所述的多个第一颗粒和多个第二颗粒在植入到哺乳动物患者体内的组织位点时能够促进组织恢复和修复。

[0012] 根据本发明的另一实施方案,可以在粉碎之前压缩或层压第二材料片,以相对于第一材料片而提高第二材料片的密度。在可供替代的实施方案中,可在粉碎之前冻干第一材料片,以相对于第二材料片而降低第一材料片的密度。

[0013] 根据本发明的另一实施方案,可通过研磨、碾压、破碎、共混、磨粉或绞切将上述材料片粉碎成颗粒。在另一个实施方案中,在粉碎之前将第一或第二材料片干燥、水化或冷

冻。

[0014] 根据本发明的另一实施方案,生物可吸收性材料包括胞外基质、透明质酸或生物可吸收性聚合物。透明质酸或生物可吸收性聚合物可通过化学方式合成或者被沉淀出来,以在粉碎前形成第一密度的材料片和第二密度的材料片。

[0015] 根据另一实施方案,第一材料片和第二材料片可包含相同的生物可吸收性材料。例如在一个实施方案中,第一和第二材料片均为胞外基质。在另一个实施方案中,第一和第二材料片均为腱膜。在可供替代的实施方案中,第一材料片和第二材料片包含不同的生物可吸收性材料。例如在一个实施方案中,第一材料片包含胞外基质并且第二材料片包含透明质酸。在另一个实施方案中,第一或第二材料片还包含一种或多种药物试剂、DNA 载体或生物活性因子(如生长因子)。

[0016] 在另一个实施方案中,第二材料片的第二密度为第一密度的 150% -500%。

[0017] 在另一个实施方案中,通过压缩成片状的方法来制备第一密度的颗粒和第二密度的颗粒。

[0018] 在本发明的另一实施方案中,制备由具有不同密度的生物可吸收性颗粒物质形成的混合物的方法包括:提供具有第一密度的第一生物可吸收性材料片,并且压缩该材料片的一部分从而使该部分具有至少为第一密度的 150% 或者达到 150% -500% 的第二密度。将该材料片粉碎成多个颗粒。在进一步的实施方案中,生物可吸收性材料为 ECM。

[0019] 另一方面,本发明提供了一种在患者体内的解剖学位点处促进组织修复和恢复的方法。例如根据一个实施方案,在患者体内需要修复或恢复的解剖学位点处调节组织修复速率的方法包括:对患者体内的该位点施用包含具有第一密度的多个第一生物可吸收性颗粒和具有至少为第一密度的 150% 的第二密度的多个第二生物可吸收性颗粒的混合物,其中所述多个第二生物可吸收性颗粒被患者组织吸收的速率比所述多个第一生物可吸收性颗粒的吸收速率慢,从而延长了所述多个第二颗粒在该位点处的疗效。所述的多个第一生物可吸收性颗粒和多个第二生物可吸收性颗粒在植入到哺乳动物患者体内的解剖学位点时促进组织恢复和修复。在进一步的实施方案中,该混合物包含具有第三密度的多个第三颗粒。

[0020] 在进一步的实施方案中,该方法还包括制备生物可吸收性颗粒混合物的步骤,其包括以下步骤:(a) 针对患者体内的该位点的修复或恢复,确定可吸收性组合物的最佳吸收速率,(b) 基于步骤(a),选择多个第一生物可吸收性颗粒,使之具有第一密度、并且在植入患者体内的植入位点时具有第一吸收速率,以及(c) 基于步骤(a)和(b),选择多个第二生物可吸收性颗粒,使之具有比所述多个第一颗粒的密度高的第二密度,并且在植入该患者体内的该植入位点时具有比所述多个第一生物可吸收性颗粒的吸收速率慢的吸收速率。

[0021] 根据本方法的一个实施方案,生物可吸收性颗粒为胞外基质、胶原、生物可吸收性聚合物或透明质酸。可以粉末形式或者处于液体或凝胶介质中的形式将生物可吸收性颗粒输送至患者体内的所述位点。也可对患者体内的该位点注射生物可吸收性颗粒。生物可吸收性颗粒可包含一种或多种生物活性因子、DNA 载体或药物试剂。

[0022] 在本方法的另一实施方案中,在将医疗器件植入患者体内的所述位点之前,将生物可吸收性颗粒混合物涂敷在该医疗器件上,由此将该混合物施用给患者,而在替代性实施方案中,将该混合物局部施用到该位点。在进一步的实施方案中,将该混合物作为骨骼替

代材料的成分施用给患者。

[0023] 根据本方法的进一步的实施方案,患者体内需要修复或恢复的位点为腱、韧带、骨骼、肾脏、肝脏、脾脏、淋巴结、膀胱、输尿管、子宫、血管、皮肤、胸部、心脏或体腔。在一个实施方案中,患者为人。

[0024] 根据另一方面,本发明包括用于植入患者体内的植入物,其包括:具有第一密度、并且在患者体内具有第一吸收速率的胞外基质颗粒,以及具有第二密度、并且在患者体内具有第二吸收速率的胞外基质颗粒,其中压缩该颗粒以形成三维物体。所述第一密度的颗粒和第二密度的颗粒在植入到人类患者体内的组织位点时促进组织恢复和修复。

[0025] 根据一个实施方案,该胞外基质为 UBS、SIS 或 UBM。在另一个实施方案中,第一密度的颗粒为 UBS 并且第二密度的颗粒为 UBM。在该植入物的另一实施方案中,第一密度的颗粒比第二密度的颗粒更致密,并且第一密度的颗粒形成植入物的核而第二密度的颗粒形成植入物的外表面。

[0026] 另一方面,本发明包括在需要组织修复的患者体内植入该植入物。在进一步的实施方案中,植入位点可为腱、韧带、骨骼、肾脏、肝脏、脾脏、淋巴结、膀胱、输尿管、子宫、血管、皮肤、胸部、心脏或体腔。

[0027] 另一方面,本发明包括制备胞外基质颗粒混合物的方法,包括:制备多个具有相同密度的胞外基质颗粒,用具有第一密度、并且在患者体内具有第一吸收速率的涂料涂敷该多个颗粒中的第一部分,用具有第二密度、并且在患者体内具有第二吸收速率的涂料涂敷所述多个颗粒中的第二部分,混合所述多个颗粒中的所述第一部分与所述多个颗粒中的所述第二部分。该多个颗粒在植入到哺乳动物患者体内的组织位点时促进组织恢复和修复。在一个实施方案中,胞外基质颗粒包含膀胱基底膜 (UBM),位于所述多个颗粒中的第一部分上的具有第一密度的涂料为 UBM,并且位于所述多个颗粒中的第二部分上的具有第二密度的涂料为小肠粘膜下层 (SIS)。

[0028] 另一方面,本发明为胞外基质组合物。该组合物包含:第一胞外基质片,第二胞外基质片,以及具有第一密度的多个第一胞外基质颗粒和具有至少为第一密度的 150% 的第二密度的多个第二胞外基质颗粒,其中所述的多个第一颗粒和多个第二颗粒被包含在所述第一和第二胞外基质片之间。所述的多个第一胞外基质颗粒和多个第二胞外基质颗粒在植入到哺乳动物患者体内的组织位点时促进组织恢复和修复。

[0029] 在进一步的实施方案中,该组合物包含具有该第一密度、该第二密度或第三密度的多个附加的胞外基质颗粒,其中所述多个附加的颗粒位于所述第一或第二胞外基质片的表面与第三胞外基质片之间。

附图说明

[0030] 图 1A-C 示出了现有技术的 ECM (如 UBM、UBS 或 SIS) 在哺乳动物患者组织中的生物吸收状况。图 1A 示出了在植入时 (第 0 天) 的 ECM。图 1B 示出了植入后第 X 天的 ECM,其中 ECM 已经部分地被患者组织吸收。图 1C 示出了植入后第 Y 天的 ECM,其中 ECM 已经完全被患者组织吸收。

[0031] 图 2A-C 示出了根据本发明的一个实施方案,由不同密度的两种颗粒制成的示例性颗粒状组织移植物的生物吸收状况。空心圆 (o) 代表低密度颗粒,并且实心圆 (•) 代表

高密度颗粒。图 2A 示出了在植入时（第 0 天）的颗粒。图 2B 示出了植入后第 X 天的颗粒，其中低密度颗粒已经部分地被患者组织吸收，这是由低密度颗粒的尺寸变小而表明的。图 2C 示出了植入后第 Y 天的颗粒，其中低密度颗粒已经完全被患者组织吸收，而高密度颗粒还未完全被患者组织吸收。

[0032] 图 3 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 颗粒组合物（其中所述颗粒具有两种不同的密度）、以及根据本发明的一个实施方案制备该组合物的示例性方法的步骤。该图示出了两片 ECM，其中一片具有密度 A 并且另一片具有密度 B。粉碎这些片材并将一部分 A 颗粒和 B 颗粒混合在一起。

[0033] 图 4 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 颗粒组合物（其中所述颗粒具有两种不同的密度）、以及根据本发明的一个实施方案制备该组合物的示例性方法的步骤。处理一片 ECM 使其一部分具有密度 A 并且第二部分具有密度 B。然后将该片材粉碎以制备由具有两种不同密度的颗粒形成的组合物。

[0034] 图 5 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 颗粒组合物（其中所述颗粒具有密度 A、B 或 C）、以及根据本发明的一个实施方案制备该组合物的示例性方法的步骤。具有密度 A 的第一片 ECM A 附着到具有密度 B 的第二片 ECM B 上。然后将所得的片材粉碎以制备由具有密度 A 的颗粒、具有密度 B 的颗粒以及具有密度 C 的复合颗粒所形成的组合物，该复合颗粒同时具有片材 A 和 B 的成分。

[0035] 图 6 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 颗粒组合物，其中所述颗粒具有密度相同的核颗粒，但所述核颗粒用具有不同密度 A、B 和 C 的材料涂敷。因此，带涂层的颗粒具有不同的密度 A、B 和 C。

[0036] 图 7 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 组合物，其中具有密度 A、B 和 C 的 ECM 颗粒附着到 ECM 片 50 的表面。

[0037] 图 8A 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 组合物，其中具有较高密度 B 的 ECM 颗粒被压缩到一起，以形成密度为 B 的颗粒核，该核包被有具有较低密度 A 的颗粒或层叠有密度为 A 的颗粒层，从而形成具有哺乳动物某一身体部位的形状的构建体，这里以肾脏作为示例。

[0038] 图 8B 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 组合物，其中具有较高密度 B 的 ECM 颗粒被压缩到一起，以形成密度为 B 的颗粒核，该核包被有具有较低密度 A 的颗粒或层叠有密度为 A 的颗粒层，从而形成具有哺乳动物某一身体部位的形状的构建体，这里以人的鼻子作为示例。

[0039] 图 9 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 组合物，其中具有较高密度 B 和较低密度 A 的 ECM 颗粒的混合物被压缩到一起，从而形成具有哺乳动物某一身体部位的形状的三维构建体，这里以人的鼻子作为示例。

[0040] 图 10 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性 ECM 组合物，其中具有较高密度 B 和较低密度 A 的 ECM 颗粒的混合物被压缩到一起形成片材。

[0041] 图 11 示出了根据本发明的一个实施方案的示例性多层 ECM 组合物，其中具有较高密度 B 和较低密度 A 的 ECM 颗粒的混合物夹在 ECM 片之间。

具体实施方式

[0042] 胞外基质材料 (ECM) 已经用于促进修复和恢复哺乳动物 (如人) 体内的受损、变形、受伤或者甚至缺失的身体组织。例如,在治疗位点植入 ECM (如 SIS 或 UBM) 以促进修复和恢复上皮组织和结缔组织,包括与上皮组织相连的结缔组织层。需要修复或恢复的组织位点包括但不限于腱、韧带、胸部、骨骼、肾脏、肝脏、脾脏、淋巴结、膀胱、输尿管、子宫、血管、肠、胃、皮肤、心脏或体腔。“使……恢复 (restore)”、“已恢复或被恢复 (restored)”、“正在恢复 (restoring)”或“恢复 (restoration)”是指通过患者内源性组织修复机制与组织移植组合物的结合,使得组织功能和结构基本上回到其初始状态。

[0043] 在已植入 ECM (如 SIS、UBS 和 UBM) 的宿主组织中,宿主组织会快速吸收该 ECM。一旦宿主吸收了该材料,ECM 在植入位点处就不再能够影响组织的恢复和修复。在 ECM 被吸收时,它们释放出在 ECM 植入点处影响组织恢复和修复的生物活性成分,如生长因子和自然存在于天然 ECM 中的其他生物活性成分。一旦 ECM 被完全吸收,植入点处的 ECM 就不再释放出这些影响组织恢复和修复的生长因子和生物活性成分。为了在组织修复期间调节由 ECM 贡献出的这些因子和成分,本发明公开了其吸收时间不同于已知的天然 ECM 的快速吸收时间的 ECM 颗粒组合物。

[0044] 一方面,本发明涉及由颗粒密度不同的 ECM 颗粒形成的组织移植组合物。如本文所用,“密度”是指每单位体积颗粒的质量。根据本发明的一个实施方案,处理 ECM 以改变它们的密度,然后视情况而具体对待。当植入患者体内时,这些颗粒的吸收速率与其密度相关,患者对较低密度颗粒的吸收速率快于较高密度的颗粒。低密度颗粒比高密度颗粒吸收得快,快速释出生长因子和其他生物活性成分,从而在组织位点处调节初始修复响应。相反,高密度颗粒吸收缓慢,缓慢释出生长因子和其他生物活性成分,从而在低密度颗粒释放出的生长因子和生物活性成分影响的初始修复响应之后,在植入点处保持该修复响应。

[0045] 根据本发明,兼具有较高和较低密度的颗粒,而不是只有较高密度的颗粒,可允许低密度颗粒由于快速吸收而释放出的生长因子和其他生物活性成分调节组织位点的初始快速修复响应。理论上,由于高密度颗粒吸收较慢,因此该材料释放出促进组织修复和恢复的生物活性成分的速度也较慢,所以该快速修复响应不能由高密度颗粒单独提供。

[0046] 传统 ECM 具有快速的吸收时间,从而使得在组织位点完全修复前,ECM 在组织植入位点处可能已被完全吸收。相比于使用传统 ECM,根据本发明制备的具有不同密度的 ECM 颗粒或 ECM 颗粒聚集体的密度提高,使得吸收时间延长,因此可对损伤位点的组织修复和恢复具有延长的影响作用。换言之,在本发明的组织移植组合物于组织位点处被生物吸收之前,该组织移植组合物可使得该组织位点完全修复或接近完全修复。根据本发明,ECM 颗粒组合物提供了根据患者体内的具体组织位点的恢复需求而定制的特异性生物吸收状况。

[0047] 本文所述的发明具有以下优点:在患者体内的植入位点减少容纳 ECM 组织移植植物构建体所需的空間。例如,根据本发明的组织移植植物构建体通过提高密度,可在更小的体积中包含更多的 ECM 材料。另外,相比于患者体内的较厚、密度较低的 ECM 材料,根据本发明的 ECM 材料通过提高密度,使得在植入位点需要花费更长的时间才被吸收,从而在患者体内的植入位点处对组织修复和恢复施加时间延长的影响作用。

[0048] 根据本发明,可基于植入位点处的宿主组织吸收一定体积的 ECM 所需的天数来测量组合物的吸收速率。例如,本发明的组合物在一个实施方案中包含:体积为 $100 \mu\text{M}^2$ 且密度为 X 的需要 15 天才被吸收的低密度颗粒,以及体积为 $100 \mu\text{M}^2$ 且密度为 2X 的需要 45 天

才被吸收的高密度颗粒。根据本发明,密度和吸收时间之间不必正好为线性关系。如该例子所示,其密度为第一低密度颗粒密度的两倍的颗粒要被吸收所花费的时间可能比第一低密度颗粒吸收时间的 2 倍还长。

[0049] 如前所述,现有技术已知的 ECM 在植入患者体内的组织位点时具有快速的生物吸收速率。与已知 ECM 显示出的快速生物吸收状况相对照,本发明的组合物根据组织移植组合物中的颗粒的密度而具有不同的生物吸收时间。例如,图 2A-C 示出了根据本发明的由具有不同密度的颗粒形成的组织移植组合物的差异性生物吸收状况。图 2A 示出了第 0 天(移植当天)在组织位点处的 ECM 颗粒 16(比图 1A-C 中所示 ECM 的密度高)和 ECM 颗粒 14(与图 1A-C 中所示 ECM 的密度类似)。如图 2B 所示,在植入后第 X 天,低密度颗粒 14 的尺寸减小表明了它们已经被部分吸收。更致密的颗粒 16 也还没有被完全吸收。如图 2C 所示,到植入后第 Y 天,低密度颗粒 14 已经被完全吸收,而更致密的颗粒 16 还没有被完全吸收,这样就使得更致密的颗粒可以继续留在组织位点 10 促进组织修复和恢复。

[0050] 在本发明的一个实施方案中,组织移植颗粒组合物包含第一密度的颗粒以及与之不同的第二密度的颗粒。在另一实施方案中,该组合物还包含:第三密度的颗粒;第三和第四密度的颗粒;第三、第四和第五密度的颗粒;或第三、第四、第五和第六密度的颗粒,等等。例如在一个实施方案中,颗粒组合物具有两种密度的颗粒;在另一实施方案中为三种密度;在另一实施方案中为四种密度;在另一实施方案中为五种密度;而在另一实施方案中为六种密度。根据本发明的一个实施方案,该组合物具有多于六种不同密度的颗粒。在另一个实施方案中,颗粒可为多于一种材料的复合物,例如不同 ECM 类型的组合,其中每种 ECM 类型具有不同密度。

[0051] 在本发明的一个实施方案中,该组合物具有第一密度的颗粒以及与之不同的第二密度的颗粒,其中第二密度的颗粒比第一密度的颗粒更致密。在另一个实施方案中,第二密度颗粒的密度至少为第一密度颗粒的密度的约 150%(即 1.5 倍)。该密度差异幅度是必需的,从而使得第一密度颗粒的生物吸收速率和第二密度颗粒的生物吸收速率之差足够大,以至于可在该组合物被完全吸收之前修复被治疗的组织。其密度小于第一密度的约 150% 的第二密度颗粒的生物吸收状况与第一密度颗粒的生物吸收状况的差异不显著,不能在组合物被完全吸收之前修复组织位点。

[0052] 在另一个实施方案中,该组合物还包含第三密度的颗粒。第三密度的颗粒比第二密度的颗粒更致密;第二密度的颗粒比第一密度的颗粒更致密。在一个具体实施方案中,第三密度颗粒的密度至少为第二密度颗粒的密度的约 150%,并且第二密度颗粒的密度至少为第一密度颗粒的密度的约 150%(即 1.5 倍)。同样,该密度差异幅度是必需的,从而使得第一密度、第二密度和第三密度颗粒的生物吸收速率差足够大,以至于可在该组合物被完全吸收之前修复被治疗的组织。

[0053] 在另一个实施方案中,比第一密度颗粒更致密的第二密度颗粒的吸收速率例如为第一较低密度颗粒的吸收速率的约 1 倍、约 2 倍、约 3 倍、约 4 倍、约 5 倍、约 6 倍、约 7 倍、约 8 倍、约 9 倍或约 10 倍。

[0054] 在另一个实施方案中,第二密度颗粒的密度为第一密度颗粒的密度的至少约 2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、或 5 倍。在另一个实施方案中,第三密度颗粒的密度为第二密度颗粒的密度的至少约 2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、或 5 倍。

[0055] 优选地,第二密度颗粒的密度至少为较低密度的第一密度颗粒的密度的约 150-500%,更优选为约 200-400%,并且最优选为约 200-300%。

[0056] 根据本发明的一个实施方案的颗粒为胞外基质颗粒 (ECM)。根据本发明,用于制备不同密度的颗粒的 ECM 可来源于天然组织,该天然组织包括但不限于粘膜下层、真皮、上皮基底膜、腱膜、腱、韧带、平滑肌和骨骼肌以及治疗位点特异性 ECM。该天然组织源可为(例如)猪、牛或羊。对患者而言,天然组织源可以是同种异体的、自生的、或异种的。例如,如果患者为人时,天然组织源可来自另一个人(同种异体的)或来自该患者(自生的)。可供选择的是,如果患者为人时,天然组织来自非人类种属(异种的)。

[0057] 根据本发明的 ECM 颗粒的密度为约 150mg/cm³至约 1800mg/cm³,更优选为约 150mg/cm³至约 1200mg/cm³,并且最优选为约 150mg/cm³至约 600mg/cm³。

[0058] 在本发明的另一实施方案中,本发明的颗粒由以下物质组成:例如,胶原,即 I 型、II 型、III 型和 / 或 IV 型胶原;生物可吸收性聚合物,如 30 聚(L)乳酸、聚(D)乳酸、聚乙醇酸、聚二氧杂环己酮或酪氨酸聚碳酸酯和 / 或透明质酸。根据本发明,胶原颗粒的密度为约 150mg/cm³至约 1800mg/cm³,更优选为约 150mg/cm³至约 1200mg/cm³,并且最优选为约 150mg/cm³至约 600mg/cm³。根据本发明,生物可吸收性聚合物颗粒的密度为约 150mg/cm³至约 1800mg/cm³,更优选为约 150mg/cm³至约 1200mg/cm³,并且最优选为约 150mg/cm³至约 600mg/cm³。

[0059] 根据本发明的一个实施方案,在生物可吸收性聚合物颗粒中加入生物活性材料,如生长因子、DNA 或其他蛋白质,以在患者吸收该聚合物时被释放出来。在另一个实施方案中,在本发明的 ECM 组合中加入生物活性材料,如生长因子、DNA 或其他蛋白质,以在患者吸收该 ECM 时被释放出来。

[0060] 在本发明的一个实施方案中,所有第一密度的颗粒由第一起始材料制成,并且所有第二密度的颗粒由相同的第一起始材料制成。例如在一个实施方案中,所有第一密度的颗粒由具有第一密度的 ECM 材料制成,并且所有第二密度的颗粒由相同的 ECM 材料制成,但对其进行处理以使其具有不同的第二密度。例如,第一密度的颗粒和第二密度的颗粒均为 UBM 颗粒。在另一个实施方案中,所有第一密度的颗粒为生物可吸收性聚合物,并且所有第二密度的颗粒为相同的生物可吸收性聚合物。例如,第一密度的颗粒和第二密度的颗粒均为聚(L)乳酸。

[0061] 在另一个实施方案中,所有第一密度的颗粒由第一材料制成,并且所有第二密度的颗粒由第二材料制成。例如,所有第一密度的颗粒由第一 ECM 材料制成,并且所有第二密度的颗粒由第二 ECM 材料制成。例如,在一个实施方案中,第一密度的颗粒由 UBM 制成而第二密度的颗粒由 SIS 制成。在另一个实施方案中,所有第一密度的颗粒由 ECM 材料制成,而所有第二密度的颗粒由生物可吸收性聚合物制成。在另一个实施方案中,第一材料为 UBM,而第二材料为腱膜。在另一个实施方案中,第一材料为 UBM,而第二材料为肝脏基底膜(LBM)。在另一个实施方案中,第一材料为 UBM,而第二材料为透明质酸。在又一实施方案中,第一材料为 UBM,而第二材料为聚(乳酸-乙醇酸)(PLGA)。

[0062] 根据本发明的一个实施方案,颗粒为约 0.1 μm 至约 2000 μm。更优选地,颗粒宽度大小(例如直径)为约 1 μm 至约 2000 μm,甚至更优选为约 1 μm 至约 1000 μm,并且最优选为约 50 μm 至约 750 μm。

[0063] 根据本发明的一个实施方案,由不同密度的颗粒形成的混合物保持为粉末状,而在另一个实施方案中,颗粒混合物保存在凝胶或液体载体中,以用于注射到患者体内的组织位点。合适的载体的例子包括但不限于透明质酸、明胶、卵磷脂、胶原凝胶和盐水。

[0064] 在另一个实施方案中,根据本发明的颗粒包含生长因子和/或其他生物学活性分子。例如,颗粒(如ECM)可天然含有生物学活性分子,其在ECM被患者生物吸收时在植入位点被释放出来。可供选择的是,可将生物学活性分子加入颗粒组合中,以与颗粒一起被输送至植入位点。在另一个实施方案中,根据本发明的颗粒涂敷有生物学活性分子。在另一个实施方案中,合成生物可吸收性聚合物颗粒并在生物学活性分子存在的条件下形成颗粒,从而使生物学活性分子包含于生物可吸收性聚合物颗粒中。

[0065] 生物学活性分子的例子包括但不限于:表皮生长因子、TGF- α 、TGF- β 、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子、角质细胞生长因子和骨形成蛋白(仅举出一些例子),以及药物试剂和DNA载体。

[0066] 根据本发明,颗粒以时间依赖性方式释放生物学活性分子。例如,如果患者组织对低密度颗粒进行生物吸收的速率比高密度颗粒的速率快,那么植入后从低密度颗粒释放出生物学活性分子(如生长因子)要比从高密度颗粒释放出生物学活性分子相对更快。高密度颗粒生物吸收速度较慢,因此相比于低密度颗粒,前者在组织位点释放出生物学活性分子需要较长时间,因而与只有低密度颗粒存在时相比,可使组织位点更长时间地暴露于特定的生物学活性分子。

[0067] 根据另一方面,本发明涉及制备颗粒混合物的方法,其中第一种颗粒具有第一密度并且第二种颗粒具有第二密度。

[0068] 根据本发明制备颗粒混合物的方法的一个实施方案,将ECM片粉碎以制备由不同密度的颗粒形成的混合物。例如,如图3所示,A颗粒14和B颗粒16(A颗粒14密度低于B颗粒16)的混合物24由两片不同密度的ECM片20、22制成。将A片20粉碎以形成A颗粒,例如可由合适的用于形成颗粒的装置(如混合机、锤磨机、切碎机、离心碾磨机、模具和压制系统或辊式轧碎机),通过破碎、切割、磨粉、研磨或碾磨A片20。将B片22粉碎以形成B颗粒16,这是通过由合适的装置将B片22破碎、切割、碾压、粉化、研磨、绞切或捣碎成颗粒16而实现的。A颗粒14和B颗粒16的大小和密度范围如上所述。

[0069] 为了形成混合物,量出预定量的A颗粒14,并将其与预定量的B颗粒16混合而形成A颗粒14和B颗粒16的复合混合物24,其中A颗粒14和B颗粒16的浓度比是基于患者组织位点对该混合物的具体期望的吸收状况来预定的。例如对于需要花费长时间来修复的组织位点,如关节,相比于高密度B颗粒16的量,选择较少的低密度A颗粒14以在该组织位点提供吸收时间延长的ECM。根据待治疗的具体组织位点以及用于治疗该组织位点的颗粒的期望吸收状况,可选择A颗粒14与B颗粒16的比例(A:B)为1:1、1:2、1:3、1:4、2:3、3:4、2:1、3:1、3:2、4:3或4:1。

[0070] 根据本发明的另一实施方案,颗粒混合物包含三种类型的颗粒,每种类型具有不同密度。例如,该混合物包含低密度颗粒、中密度颗粒以及高密度颗粒。例如,根据本发明,粉碎第三密度(C)的片材以形成第三密度颗粒C,其密度高于由A片20和B片22形成的颗粒的密度。量出预定量的第三密度的颗粒,并加入到A颗粒14和B颗粒16的混合物中。根据待治疗的具体组织位点以及用于治疗该组织位点的颗粒的预定吸收状况,例如可选择

第三密度的颗粒使得 (A : B : C) 比例为 1 : 1 : 1、1 : 1 : 2、1 : 1 : 3、1 : 1 : 4、1 : 2 : 1、1 : 2 : 2、1 : 2 : 3、1 : 2 : 4、1 : 3 : 1、1 : 3 : 2、1 : 3 : 3、1 : 3 : 4、1 : 4 : 1、1 : 4 : 2、1 : 4 : 3、1 : 4 : 4、2 : 1 : 1、2 : 1 : 2、2 : 1 : 3、2 : 1 : 4、2 : 2 : 1、2 : 2 : 3、2 : 3 : 1、2 : 3 : 2、2 : 3 : 3、2 : 3 : 4、2 : 4 : 1、2 : 4 : 3、3 : 1 : 1、3 : 1 : 2、3 : 1 : 3、3 : 1 : 4、3 : 2 : 1、3 : 2 : 2、3 : 2 : 3、3 : 2 : 4、3 : 3 : 1、3 : 3 : 2、3 : 3 : 3、3 : 3 : 4、3 : 4 : 1、3 : 4 : 2、3 : 4 : 3 或 3 : 4 : 4。

[0071] 例如在一个实施方案中,本发明的组合物中有 2 份低密度颗粒与 1 份高密度颗粒 (2 : 1),并且用于治疗伤口,即皮肤和皮肤附属物。当将较高浓度的低密度颗粒施用到伤口处时,在低密度颗粒被生物吸收时,迅速提供生物活性成分以激活恢复和修复过程,然后当高密度颗粒随时间推移被缓慢吸收时,在植入位点随时间推移而较长时间地释放出生物活性成分。另外,可向低或高密度颗粒中加入特定生物活性成分,以按照组织位点恢复和修复阶段的需要来释放生物活性成分。

[0072] 在另一个实施方案中,本发明的组合物中有 1 份低密度颗粒与 4 份高密度颗粒 (1 : 4),或者含有 1 份最低密度的颗粒、2 份较低密度的颗粒与 2 份最高密度的颗粒 (1 : 2 : 2),并且用于腱或韧带修复。腱和韧带的恢复和修复比体内通常具有更多血管和更多细胞的位点需要花费更长时间。因此,相比于传统 ECM,具有 1 : 4 或 1 : 2 : 2 密度分布的组合物为腱和韧带的恢复和修复提供了吸收时间更长的组合物。

[0073] 在另一个实施方案中,本发明的组合物中有 2 份低密度颗粒与 3 份高密度颗粒 (2 : 3),并且用于伤疤修复或整形手术应用,以促进快速的早期组织恢复响应,同时在该位点的生物活性成分的释放也得以延长,从而有助于防止随时间的推移而形成肥厚性瘢痕。

[0074] 在另一个实施方案中,本发明的组合物中有 1 份低密度颗粒与 2 份高密度颗粒 (1 : 2),并且用于涉及软组织填充的应用。在另一个实施方案中,本发明的组合物中有 1 份低密度颗粒与 3 份高密度颗粒 (1 : 3),并且用于眼科应用。

[0075] 根据本发明,可处理 ECM 片 20、22,从而在粉碎前改变其密度。可提高 ECM 片的密度,例如通过机械压缩该材料、将该材料脱水、将该材料置于真空、交联该材料或冻干该材料来实现。可降低 ECM 片的密度,例如通过水化、在真空中使其孔结构扩张、以机械方式使该材料膨胀或将该材料冷冻于水中来实现。

[0076] 在制备颗粒混合物的方法的另一个实施方案中,具有第一密度 A 的颗粒和具有第二密度 B 的颗粒是从 ECM 片得到的颗粒状物质,其中该 ECM 片具有密度 A 的区域和密度 B 的区域,将其从 ECM 片上移除并混合在一起。例如,如图 4 所示,将片材 30 部分压缩,形成具有第一低密度区域 A31 和第二高密度区域 B32 的片材 30。然后将该片材 30 粉碎,由此从具有低密度 A 的区域 A31 制备颗粒 33 并且从具有高密度 B 的区域 B32 制备颗粒 34。

[0077] 根据本发明的一个实施方案,基于患者体内的给定组织位点处对颗粒的预定生物吸收状况,来确定片材 30 上的被压缩部分相对于未被压缩或压缩较少的部分的比例。因此,例如,如果要求 A : B (低密度 : 高密度) 颗粒的比例为 1 : 1 以获得预期的生物吸收状况,则在将该片材粉碎成 A 密度颗粒和 B 密度颗粒的混合物之前,将该片材的一半压缩至预期密度。在一个实施方案中,在压缩片材 30 的一部分之前,选择片材 30 的大小,并且在压缩后粉碎整片片材 30。可供选择的是,在另一个实施方案中,压缩片材 30 的一部分,然后

将该片材 30 的一部分从整片片材 30 上切除,并粉碎切下来的部分。

[0078] 在另一个实施方案中,压缩片材 30 的一部分使其具有第三密度 C。然后将片材 30 粉碎以制备由具有密度 A、密度 B 和密度 C 的颗粒形成的混合物。第三密度可高于 A、或高于 A 和 B。

[0079] 制备由具有不同密度的颗粒形成的混合物的方法的另一个实施方案如图 5 所示。根据一个实施方案,具有第一密度 A 的 ECM 片 40 与具有第二密度 B 的 ECM 片 41 连接形成复合片 45。然后将该复合片 45 粉碎以制备由具有不同密度的颗粒形成的混合物 46。例如,当粉碎复合片 45 时,该混合物包括来自片 A 的低密度 A 颗粒 42、来自片 B 的高密度 B 颗粒 43、以及来自 A 片 40 和 B 片 41 的连接区域的中间密度的 C 颗粒 44。

[0080] 制备由具有不同密度的颗粒形成的混合物的方法的另一个实施方案如图 6 所示。根据该实施方案,颗粒 65 具有核 61 和涂层 62。核 61 具有密度 X 并且可用具有不同密度的不同涂料 63、64、66 涂敷。例如,一些颗粒 65 包含涂有具有第一密度的第一材料 66 的核 61 以制得具有密度 A 的颗粒,而其他颗粒 65 包含涂有具有第二密度的第二材料 63 的核 61 以制得具有密度 B 的颗粒,而还有其他的颗粒 65 包含涂有具有第三密度的第三材料 64 的核 61 以制得具有第三密度 C 的颗粒。例如,可通过辊式涂布机或造粒机将溶液中的涂料沉积在颗粒上,由此对核 61 进行涂布。涂料用的材料可包括(例如)ECM、由 ECM 制备的凝胶如 UBM 凝胶或 SIS 凝胶、PLGA、透明质酸或胶原。颗粒 65 的核 61 可包含(例如)这里所述的 ECM。

[0081] 在本发明的另一方面中,由不同密度的粉碎颗粒形成的混合物被涂敷在诸如用于植入患者体内的合成或天然的创伤修复基质之类的器件上。例如,如图 7 所示,将 A 低密度颗粒 52 和 B 高密度颗粒 53 的混合物施加到 ECM 片 50 上。例如,通过压缩或使用粘合剂,将颗粒 52、53 附着到该片材上。因此,当将片材 50 植入到患者体内的组织位点时,颗粒 52、53 提供了更大的与患者组织位点相接触的表面积。在一个实施方案中,A 颗粒 52 和 B 颗粒 53 比 ECM 片 50 更致密,从而使得当片材 50 被完全吸收后,该组织在颗粒 52 和 53 的存在下继续得以修复。剩余的颗粒 52、53 可以在组合物中的颗粒 52、53 被完全吸收之前使该组织得以修复。

[0082] 在另一个实施方案中,涂敷在诸如合成或天然的创伤修复基质之类器件上的由不同密度的粉碎颗粒形成的混合物被植入患者体内,以用作防粘连材料。例如,如图 7 所示,片状的基质 50 例如一侧涂有根据本发明的不同密度的颗粒 52、53,并被植入患者体内。任何在植入位点形成的粘连均粘附到基质的颗粒侧,并且在颗粒 52、53 被吸收时,该粘连不再附着到基质上,而是附着到颗粒上,并且该粘连随后被吸收。在可供替代的实施方案中,根据本发明的不同密度的颗粒夹在第一较重密度的第一基质片和较轻密度的第二基质片之间,以形成植入物。在患者体内的某一位点植入该植入物,使得植入后较致密的基质片抵靠需要修复的组织,而低密度片向外地面对患者的机体。由于粘连是在面对低密度片的外侧上形成的,所以低密度片被吸收可以使任何粘连均变得与植入物的较致密部分不相连,随后该粘连与低密度基质片一起被患者吸收。

[0083] 在一个实施方案中,颗粒 52、53 的混合物被粘附到片材 50 的一个表面,而在另一实施方案中,颗粒 52、53 的混合物被粘附到片材 50 的全部表面上。例如,在患者体内,片材 50 在 60 天内生物吸收,低密度 A 颗粒在 7 天内生物吸收,并且高密度 B 颗粒在患者体内在

30 天内生物吸收。

[0084] 在另一个实施方案中,在将器件植入患者体内的组织位点之前,将根据本发明的粉碎颗粒的混合物涂敷在外科医疗器件上。例如,低密度 A 颗粒和高密度 B 颗粒的混合物被涂敷在医疗植入物上,所述医疗植入物例如为(但不限于)支架、心脏封堵器(cardiac occluder)、缝合材料或网状物。将颗粒粘附到所述器件上,例如,这是通过化学键、肽接头、生物可吸收性粘合剂(如氰基丙烯酸酯或纤维蛋白胶)、或通过机械手段(如在该器件上冻干颗粒或将颗粒压到该器件上)来实现的。一旦该器件被植入到患者体内的组织位点,低密度 A 颗粒就被快速地生物吸收,从而在患者体内的组织位点提供初始恢复响应,而直到该组织位点完全修复,高密度 B 颗粒才被完全地生物吸收。例如,低密度 A 颗粒例如在 7 天之内被患者生物吸收,而高密度 B 颗粒例如在 30 天之内被患者生物吸收。

[0085] 另一方面,本发明包括不同密度颗粒的聚集体,其形成具有不同密度部分的植入物,以用于植入患者体内的组织位点。根据本发明,如图 8A 和 8B 所示,压缩高密度颗粒 B 以形成复制哺乳动物(例如人)身体部位或身体部位的一部分的形状,并且形成植入物 70、72 的核 71a、b。然后围绕 B 颗粒核 71a、b 而压缩或涂敷低密度颗粒 A,以形成植入物 70、72 的周围层。如图 8A 所示,A 和 B 颗粒形成卵形植入物 70,其用于置换或修复例如肾脏或肝脏。如图 8B 所示,外周 A 颗粒和核 B 颗粒大体上形成三角状植入物 72,以用于置换或修复例如鼻子。

[0086] 例如将植入物 70、72 植入患者体内的需要恢复或修复的位点。在植入时,具有较低密度的外周 A 颗粒在患者体内的组织位点提供即时的修复和恢复响应。在外周 A 颗粒被迅速地生物吸收后,高密度核 71a、b 的 B 颗粒继续在患者体内的该组织位点、在比单用外周 A 颗粒的时间更长的时间段内提供修复和恢复响应。通常,直到组织位点修复,核 71a、b 的 B 颗粒才完全被患者吸收。例如,低密度的外周 A 颗粒在例如 14 天之内被患者生物吸收,而高密度的核 B 颗粒在例如 60 天之内被患者生物吸收。

[0087] 在另一个实施方案中,如图 9 所示,可通过压缩低密度 A 颗粒 76 与高密度 B 颗粒 78 的混合物而形成植入物 74。低密度颗粒 76 以较快速率吸收,其在植入物中产生通道,并且为身体组织生长到植入物中提供空间,而高密度颗粒吸收较缓慢,其在组织发生恢复和修复时为构建体提供结构支持,并且在高密度颗粒被吸收时随时间的推移而释放出生物活性成分。植入物 74 可被压缩为多种多样的三维形状,如肾脏、脾脏、鼻子、耳朵、肝脏、骨骼或其他身体器官。

[0088] 在本发明的另一实施方案中,制备由不同密度的压缩颗粒形成的三维构建体,以模拟天然的生物组织密度。例如在一个实施方案中,制备这样的构建体(例如片),其一侧具有较致密的颗粒物质,并且另一侧具有更致密的颗粒物质。该构建体可用在骨骼-软骨连接处,在这里将更致密的部分插入骨骼缺陷中,而将密度较低的部分置于软骨缺陷中。吸收较缓慢的高密度颗粒按照骨骼生长的较慢速率进行重建,从而导致与骨骼一致的密度较高的组织恢复,而密度较低的部分重建速度较快、并产生与软骨一致的密度较低的组织恢复。本发明也考虑到了具有不同密度区域的压缩颗粒的三维构建体,其被设计成(例如)模拟脊椎盘或肌肉-腱连接处的天然密度变化。

[0089] 在另一个实施方案中,如图 10 所示,将低密度 A 颗粒 81 与高密度 B 颗粒 82 的混合物压缩形成片材 80。例如,可通过使颗粒水化并采用机械力或真空将颗粒压缩而形成饼

状或圆片状构建体,由此形成片材 80。片材 80 可用于治疗局部(例如皮肤)创伤,但是通过将该片材切割成适应植入位点的尺寸、以及/或者弯曲或包裹该片材以适应植入位点,则还可以将该片材用于治疗身体的其他区域(如疝、肠道、肠子、血管、心脏)或任意其他器官。含有不同密度颗粒的片材 80 在植入后由于低密度颗粒的生物吸收而分解,从而在植入位点为组织恢复和修复提供较大的表面积。相比于只由一种密度的材料制成的片材,片材 82 的好处在于:不仅容易施加到植入位点,而且由于颗粒 81、82 以不同速率吸收,所以也能在植入位点提供更长时间的恢复响应。

[0090] 在另一个实施方案中,如图 11 所示,由具有不同密度的颗粒(即第一密度 92 的 A 颗粒和第二密度 93 的 B 颗粒)形成的混合物 91 夹在 ECM 片 94 之间。例如,由第一密度 92 的 A 颗粒和第二密度 93 的 B 颗粒形成的粉末状混合物夹在 UBM 或 SIS 片 94 之间,从而形成含有松散颗粒 91 和片材 94 的多层构建体 95。根据本发明可构建任意层数的、由片材 94 和颗粒 92、93 的混合物 91 形成的交替层。例如在一个实施方案中,用颗粒混合物 91 覆盖第一片材 94A;用第二片材 94B 覆盖颗粒混合物 91;用颗粒混合物 91 覆盖第二片材 94B;并施加第三片材 94C 以形成片材-颗粒-片材-颗粒-片材多层构建体 95。多层构建体 95 中的片材在植入患者体内的某一位点时,在该位点为组织恢复提供微结构,同时颗粒 92、93 以不同速率分解,从而持续供应生物活性因子以协助植入位点处的恢复。

[0091] 在另一个实施方案中,低密度 A 颗粒和高密度 B 颗粒可与骨骼替代材料联合使用,所述骨骼替代材料例如为 β -磷酸三钙(β TCP)、羟基磷灰石、煅烧牛骨、煅烧猪骨、脱矿同种异体骨(demineralized allograft bone)或矿化同种异体骨(mineralized allograft bone)。在替代实施方案中,这些骨颗粒和本发明的不同密度的 ECM 颗粒可混合在一起而不需要粘合剂、粘结剂或任何其他添加剂。将这些颗粒涂敷在所述骨骼替代材料上和/或注入该骨骼替代材料中。当在患者组织位点植入该骨骼替代材料时,骨骼替代材料提供刚性结构以使缺陷部位稳定,同时低密度颗粒在该位点促进快速的组织修复。由于高密度颗粒比低密度颗粒的生物吸收速率慢,所以,随着时间的推移,高密度颗粒在植入位点维持组织修复。通常,直到组织位点被修复时,高密度颗粒才完全被生物吸收。

[0092] 根据本发明的另一实施方案,以粉末形式提供具有低密度 A 颗粒和高密度 B 颗粒的颗粒混合物。该粉末具有 1-1000 μ m 的颗粒。通常可将该粉末局部撒在患者的组织位点上(例如皮肤切口、擦破处、刀口或穿刺处),或者在手术期间组织位点暴露出来的时候,可将该粉末撒在该组织位点。在另一个实施方案中,可通过吸入的方式来施用所述不同密度的颗粒,例如通过使用吸入器(如治疗哮喘用的那些吸入器)来实施吸入。

[0093] 在替代实施方案中,具有低密度 A 颗粒和高密度 B 颗粒的颗粒混合物被保存在液体、凝胶或糊状介质中。通过注射器将液体或凝胶注射到患者的组织位点。可供选择的是,可将液体或凝胶存放于管中,通过从管中挤出而将其施用于组织位点。在另一个实施方案中,粉末、液体、凝胶或糊状组合物包括第三密度的颗粒。

[0094] 另一方面,本发明包括在患者体内需要修复或恢复的组织位点处调节组织恢复速率的方法。该方法需要向患者的某一位点施用这样的混合物,该混合物包括至少两种颗粒,每种具有不同的密度,其中一种颗粒比另一种颗粒更致密。基于颗粒各自的生物吸收状况来选择不同密度的颗粒以形成混合物,即,选择高密度颗粒是由于在组织位点它们比低密度颗粒的吸收时间长,选择低密度颗粒是由于它们在组织位点被快速吸收。根据本发明,医

生可根据待修复或恢复的具体组织位点的需要来特别地选择包含具有特定生物吸收速率的颗粒的混合物。例如,通过注射到组织位点来对患者局部施用该混合物,或者可将该混合物通过外科手术而输送至组织位点。

[0095] 可用本发明的组合物治疗的组织位点包括但不限于:头颈结构、关节(包括滑膜、关节囊、唇、关节内韧带和软骨)、椎间盘、骨盆底、腱、骨骼、韧带、肾脏、脾脏、肝脏、肌肉组织、膀胱、输尿管、子宫、肠、胰脏、血管、皮肤和皮肤附属物、心脏(包括心内组织)、鼻子、耳朵、胸部或体腔。

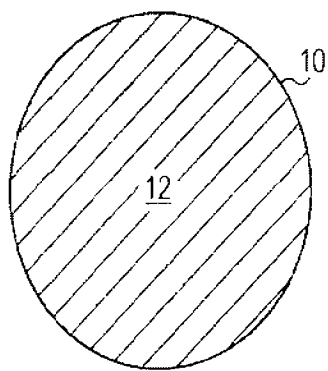
[0096] 实施例

[0097] 1. 慢性皮肤溃疡的组织恢复

[0098] 按照 3 : 1 的颗粒重量比例,采用 60mg 尺寸为 50-1000 μm 且密度大约为 0.05g/ cm^3 的 UBM 颗粒、以及 20mg 尺寸为 50-500 μm 且密度大约为 0.25g/ cm^3 的 UBM 颗粒来制备 ECM 颗粒混合物。将该混合物局部施用至慢性皮肤溃疡处。10 天之内,0.05g/ cm^3 的颗粒被吸收并且可在创伤处观测到组织恢复。30 天之内,0.25g/ cm^3 的颗粒被吸收并且创伤处的组织完全恢复。

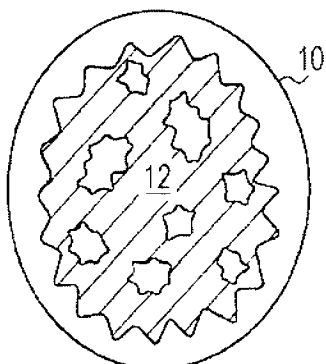
[0099] 2. 肾脏的组织恢复

[0100] 制备 ECM 颗粒混合物,用于植入肾脏中已经切除了肿瘤的位点。按照 1 : 5 的颗粒重量比例,采用 200mg 尺寸为 50-1000 μm 且密度大约为 0.10g/ cm^3 的 UBM 颗粒、以及 1000mg 尺寸为 50-500 μm 且密度大约为 0.35g/ cm^3 的 UBM 颗粒来制备 ECM 颗粒混合物。通过注射器将该混合物以外科手术的方式植入患者。20 天之内,0.10g/ cm^3 的颗粒已经被吸收,并且通过磁共振成像可在创伤处观测到组织恢复。60 天之内,0.35g/ cm^3 的颗粒被吸收,并且通过磁共振成像观测到创伤处的组织完全恢复。



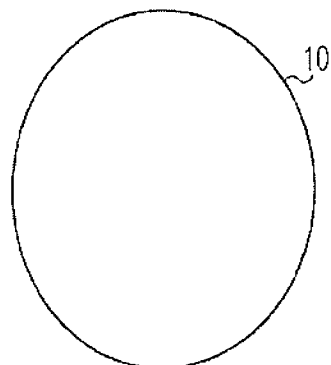
第 0 天

图 1A



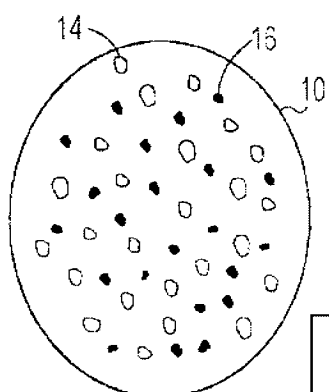
第 X 天

图 1B



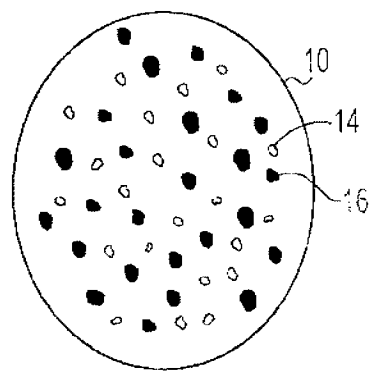
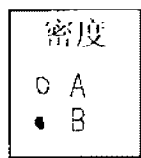
第 Y 天

图 1C



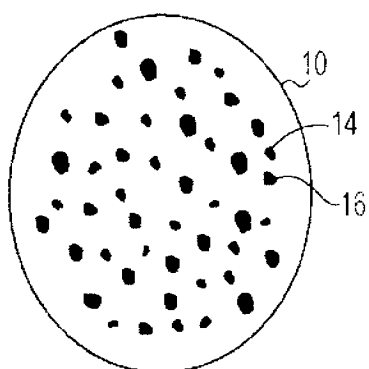
第 0 天

图 2A



第 X 天

图 2B



第 Y 天

图 2C

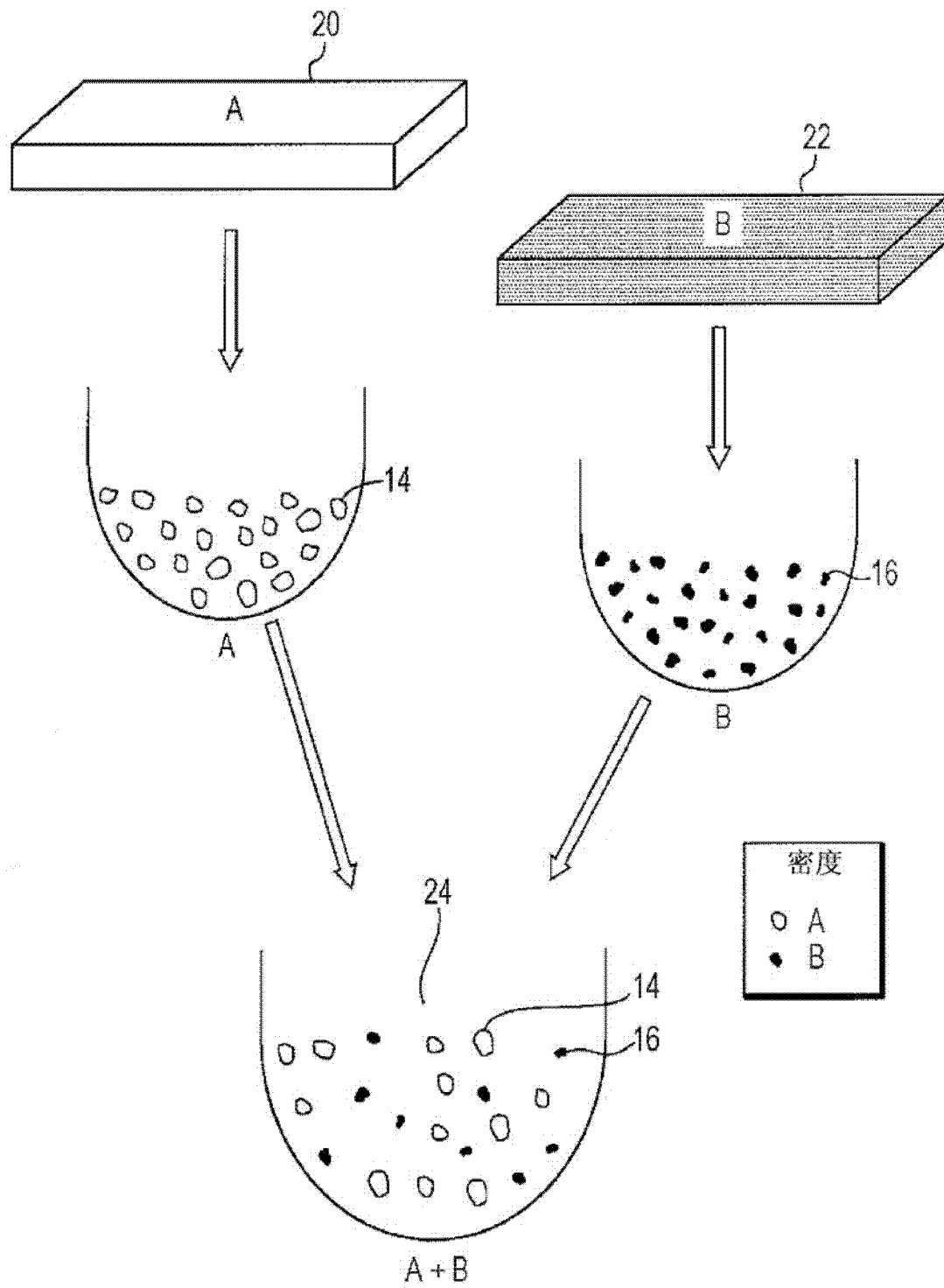


图 3

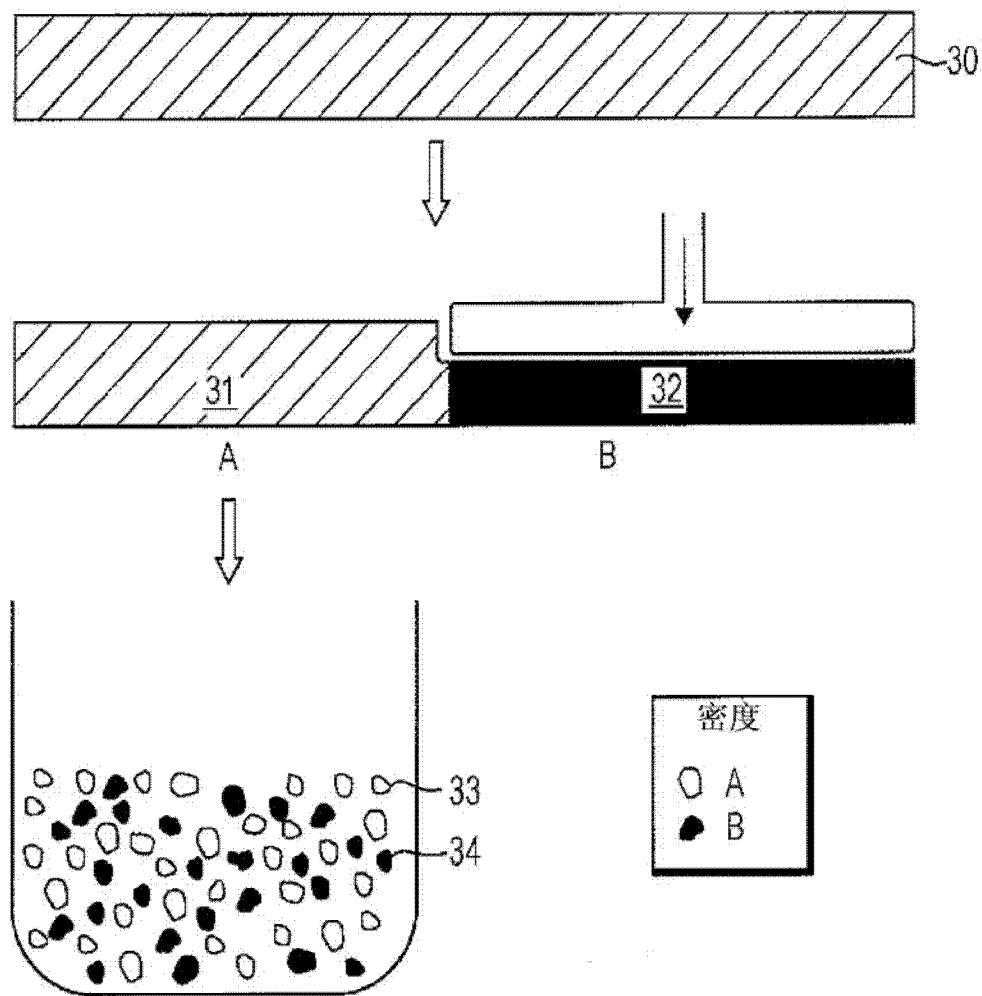


图 4

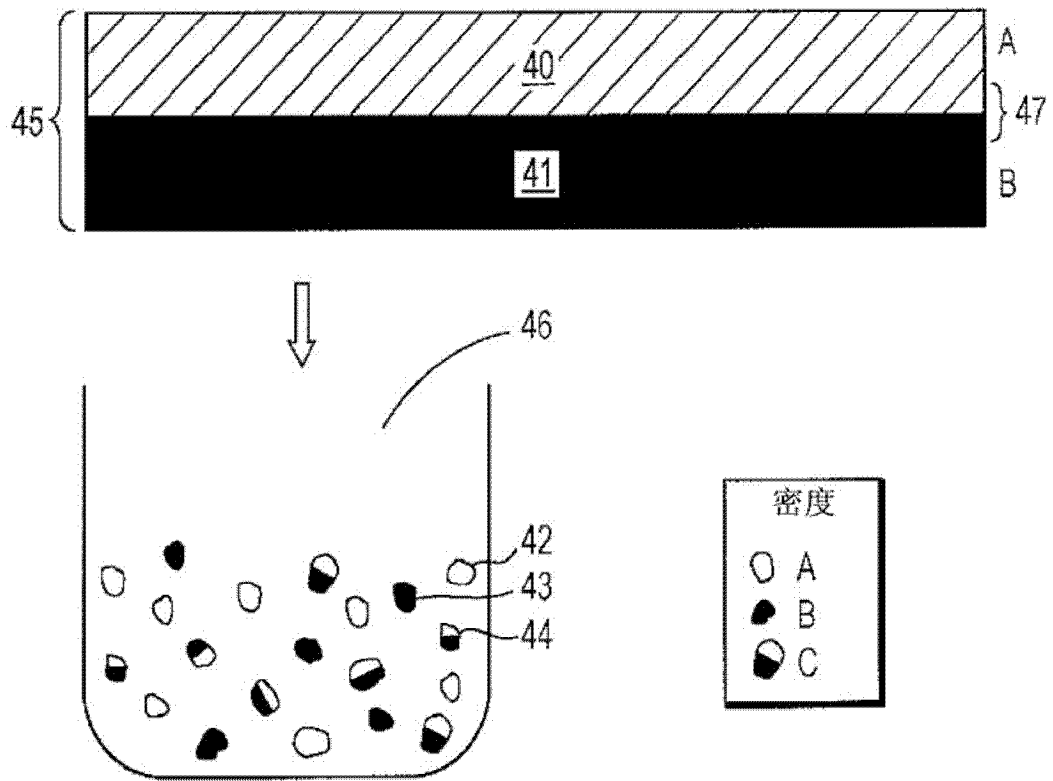


图 5

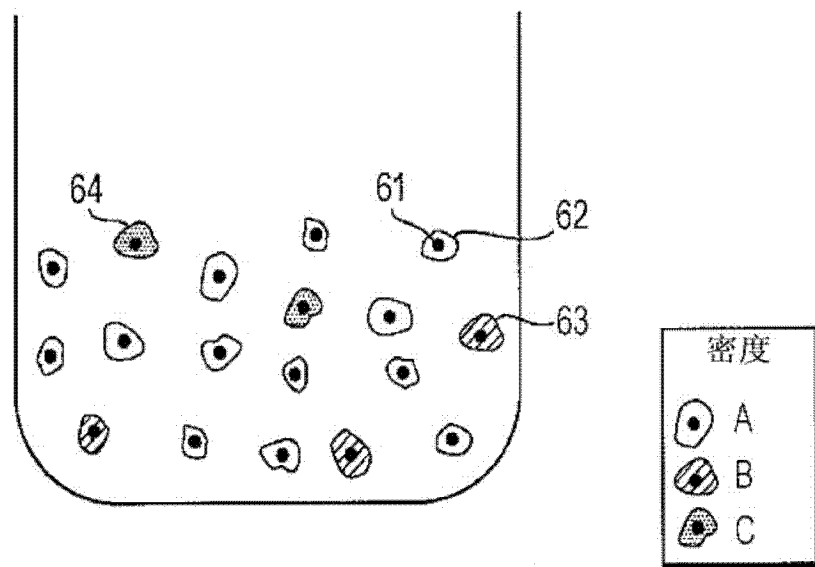


图 6

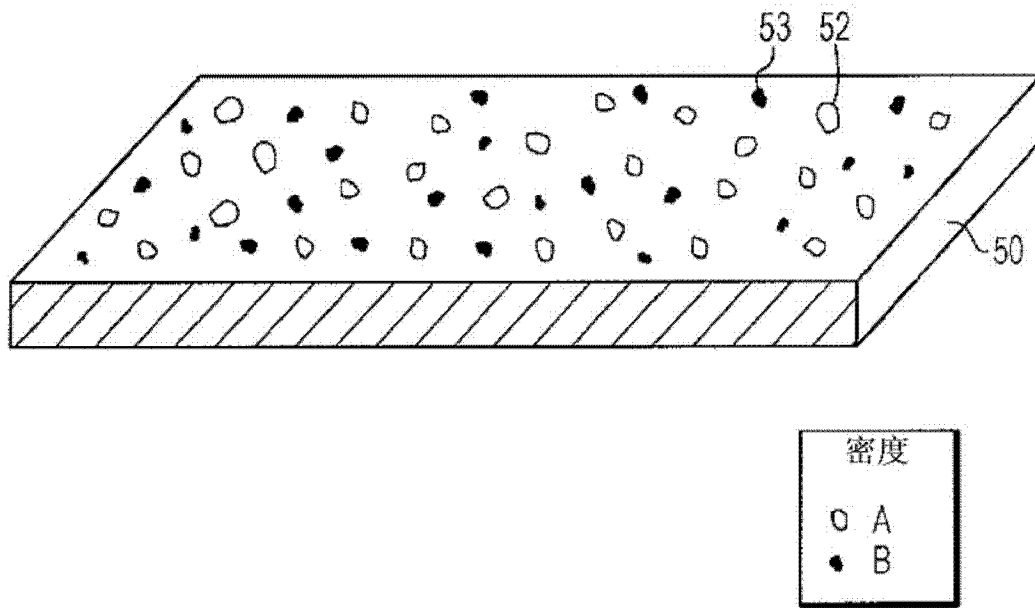


图 7

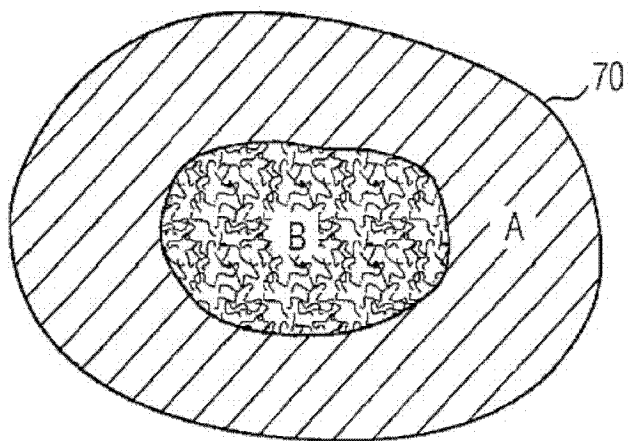


图 8A

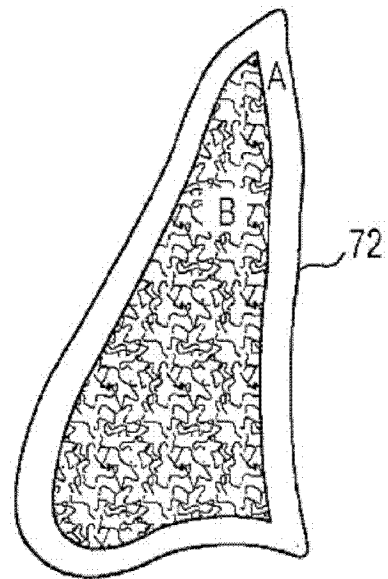


图 8B

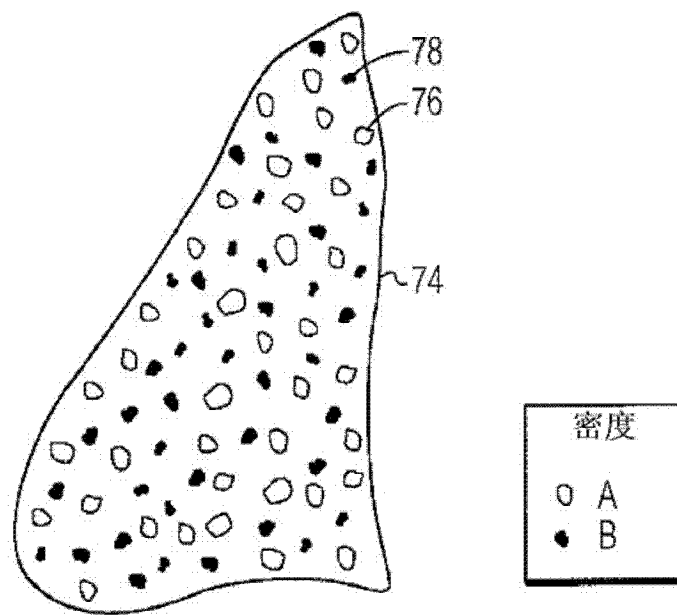


图 9

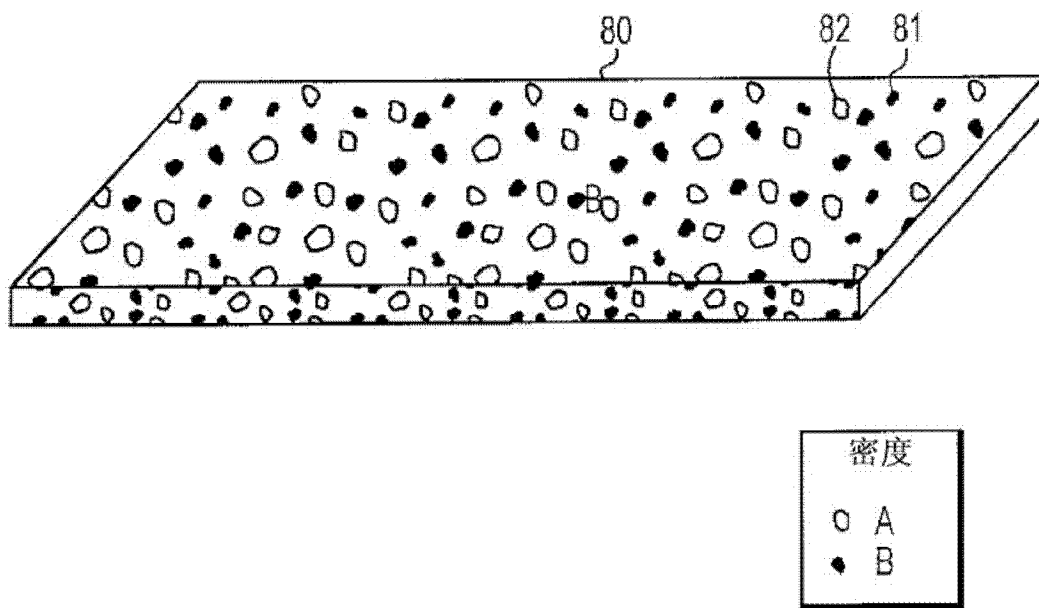


图 10

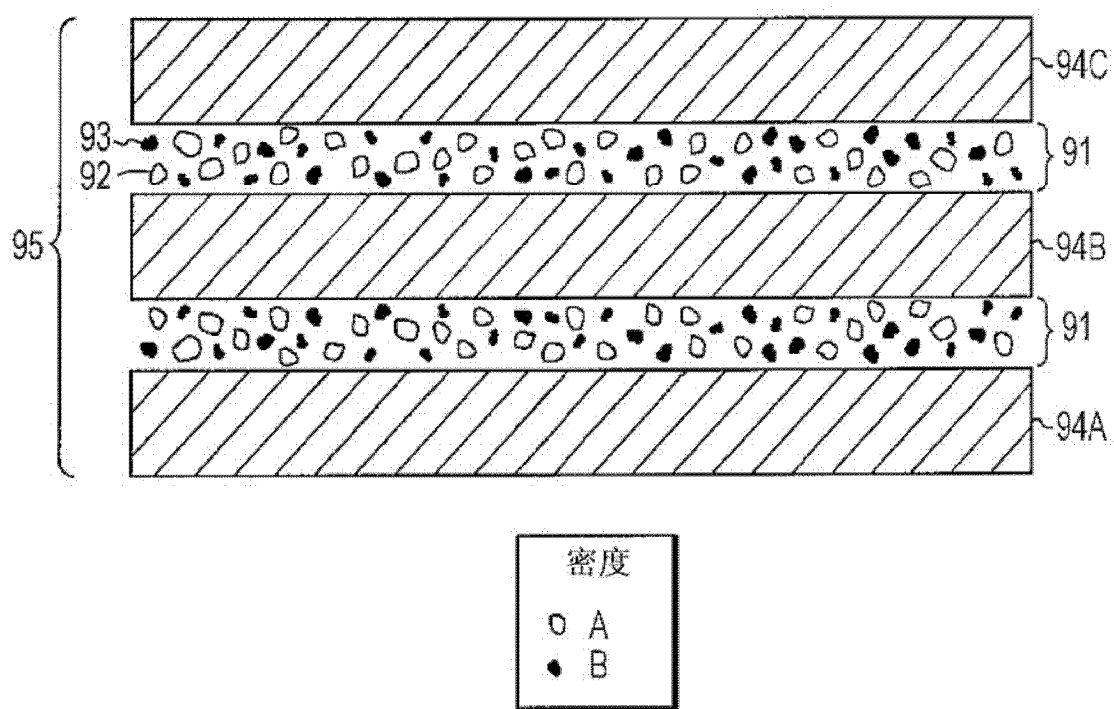


图 11