

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年9月8日 (08.09.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/148255 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61L 27/36 (2006.01) A61L 27/22 (2006.01)
A61L 27/16 (2006.01) A61L 27/58 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01) A61L 27/50 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/073395
- (22) 国际申请日: 2017年2月13日 (13.02.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610115203.4 2016年3月1日 (01.03.2016) CN
- (71) 申请人: 上海卓阮医疗科技有限公司 (SHANGHAI EXCELLENCE MEDICAL TECHNOLOGIES CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区桂平路 333 号 4 号楼 101-1 室, Shanghai 200233 (CN)。中国人民解放军第二军医大学 (SECOND MILITARY MEDICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市杨浦区翔殷路 800 号, Shanghai 200433 (CN)。卓阮医疗科技 (苏州) 有限公司 (EXCELLENCE MEDICAL TECHNOLOGIES (SUZHOU) CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省太仓市太仓港经济技术开发区银港路 52 号, Jiangsu 215434 (CN)。
- (72) 发明人: 张剑 (ZHANG, Jian); 中国上海市杨浦区翔殷路 800 号, Shanghai 200433 (CN)。
- (74) 代理人: 上海汉声知识产权代理有限公司 (SHANGHAI HANGSOME INTELLECTUAL PROPERTY LTD); 中国上海市闵行区银都路 3828 弄 56 号 307 室, Shanghai 201108 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 根据细则 4.17 的声明:
— 发明人资格(细则 4.17(iv))

[见续页]

(54) Title: COMPOSITE SOFT TISSUE REPAIRING MATERIAL FOR STABILIZING REPAIR REGION

(54) 发明名称: 一种修复区稳固的复合软组织修复材料

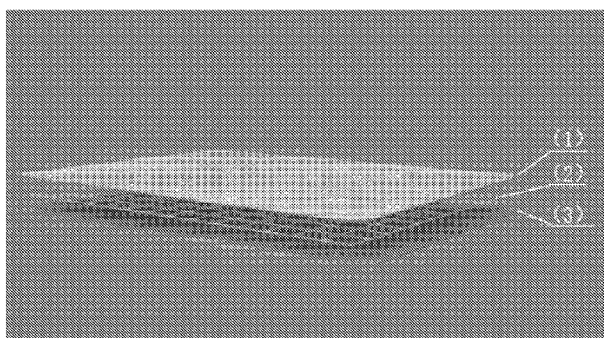


图 1

(57) Abstract: A composite soft tissue repairing material for stabilizing a repair region, comprising a synthetic material or a cross-linked material as a central mechanical reinforcing layer (2), and non-crosslinked membranous decellularized matrices as upper and lower surface layers (1, 3). The upper and lower surface layers (1, 3) completely cover the central mechanical reinforcing layer (2) to form a sandwich structure. Therefore, the present invention integrates the advantages of a tissue guided regeneration scaffold and a non-absorbable or slowly absorbed patch, comprising high tissue compatibility, being capable of being in direct contact with organs, infection tolerance, and mechanical stability of a repair region.

(57) 摘要: 一种修复区稳固的复合软组织修复材料, 包括以合成材料或交联材料作为中央力学加强层 (2), 以及非交联膜状脱细胞基质作为上下表层 (1、3)。该上下表层 (1、3) 完全包覆中央力学加强层 (2) 形成三明治结构, 从而综合了组织诱导再生支架和不可吸收或慢吸收补片的优点, 包括组织相容性高、可直接接触脏器、耐受感染以及修复区力学稳定。



WO 2017/148255 A1

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

说明书

一种修复区稳固的复合软组织修复材料

技术领域

本发明属于软组织修复领域，特别涉及一种修复区稳固的复合软组织修复材料。

背景技术

以腹壁缺损、胸壁缺损、脑膜缺损、烧伤创面为代表的软组织修复重建是外科和再生医学的一个重要课题，而其中大范围缺损的修复更是外科的难题。

近年来，各类合成修补材料，包括聚丙烯类补片、聚酯类补片、膨化聚四氟乙烯补片、羟基乙酸补片等的应用实现了无张力修补，降低了复发率。合成补片的修复过程是在合成纤维的慢性炎症刺激下，宿主的炎性细胞、纤维母细胞及胶原增殖到不可降解的网片网孔中形成“钢筋-混凝土”结构的瘢痕组织，修复区的远期力学强度维持良好。但不可降解纤维是对宿主的长期慢性炎症刺激，补片排出、慢性疼痛、肠粘连、肠梗阻甚至肠痿等并发症时有发生。这些并发症常导致更复杂、需更高治疗费用的外科问题，也易导致疝形成/复发。对细菌定植的易感性及由此而导致的慢性感染是合成材料的另一个潜在问题，不降解合成材料都是细菌的良好载体，细菌一旦粘附其上就会形成生物被膜而难以被机体免疫系统消灭，即使抗生素剂量增大 1000 倍也无法去除。此外，一些合成补片如膨化聚四氟乙烯类补片植入后本身存在不能与宿主组织融合、材料周围纤维包裹形成等缺陷，抗感染性更差、一旦发生感染必须移除。

脱细胞基质类生物补片指以同种或异种的细胞外基质（空腔脏器粘膜下层等）或惰性组织基质（真皮、心包、腹膜等）为材料，用化学除垢剂联合其他辅助试剂脱去所有细胞、抗原、脂质、可溶性蛋白质等物质，保留具有完整外观形态和组织学及超微结构的基质成分，主要包括胶原、弹性蛋白、蛋白多糖、糖胺多糖和非胶原糖蛋白。因此，脱细胞基质生物补片不仅可以维持组织的正常构型，还可以为细胞再生提供支架，刺激和诱导宿主自身的细胞或胶原的长入，来修复组织缺损；同时因为除去了引起免疫反应的细胞成分，因而避免了排斥反应的发生，其自身完全可被机体吸收和利用，并通过机体重塑而发挥作用。

不过，脱细胞基质生物补片的远期疗效目前仍存在争议，主要是部分病例的修复区远期出现了失弹性（lose of laxity）、脏器膨出(Eventration/Bulge)甚至疝复发，特别是应用生物补片桥接法修复复杂、巨大的腹壁缺损时。有研究发现>50%的病例术后1年修复区有腹壁膨出，严重的病例因此而再次手术植入合成补片加强修复区。已有的预防措施仅有部分生产厂家建议在使用生物补片如脱细胞真皮补片时，材料水化后尽量拉伸超过原始面积 50%再用于缺损修补，因为不预先拉伸，远期腹壁膨出发生率会增加。经过长期研究发现生物补片修复区远期易失弹性的原因是生物补片植入体内后经历降解和重塑同时进行（内源性生物愈合）的过

程，如果植入材料降解与新生组织重塑没有达到平衡，将不能完整并适时的传递承受张力，导致生物补片的修复区失弹性、膨出或疝复发。

为使植入组织-新生组织承受组织张力的过程平稳交接，研究者考虑引入不可降解成分或缓慢降解成分。CN201664349U 公开了一种新型复合疝和体壁修补片。该补片是由高分子材料网片、生物衍生材料、医用粘合剂粘合高分子网片和生物衍生材料组成。这种复合疝修补片可有效隔离腹腔内脏器与合成网片的直接接触，轻量网片可以在远期起到修复区“钢筋”作用，优化复合网片的整体抗拉性能，显著降低疝发生率并提升操作手感。但这种复合疝补片仍存在一定问题：

- (1) 高分子材料网片覆盖于脱细胞基质表面，植入后直接与机体组织接触，改变了脱细胞基质的宿主-材料接触区免疫反应类型(M2型巨噬细胞浸润为主→M1型巨噬细胞浸润为主)；
- (2) 由于生物材料大多数是应用于带有污染的损伤表面，而高分子材料为细菌良好的黏附载体，细菌粘于其上后即可产生使其免受宿主免疫防御机制和抗生素作用的生物被膜，从而得以在局部长期生长繁殖并可导致伤口的慢性感染。

CN102698318A 公开了一种生物材料复合补片。该补片由人工合成材料作为基层、细胞外基质/脱细胞组织基质材料生物补片或人工合成生物材料或其余人工合成可降解材料的合成材料补片作为附加层构成。用医用缝合线或医用胶或其他方法将基层和附加层制成一体。该补片基本原理、结构与 CN201664349U 相同，除存在上述高分子材料暴露于组织中，炎症反应强烈和耐感染性较差共性问题外，该补片还存在以下问题：

- (1) 发明内容中提及的防粘连及耐受感染的描述是不准确的。生物材料拥有与天然组织相近的结构，单独使用的生物材料具有一定的耐受感染性，但联合合成补片使用时，由于合成补片暴露于机体组织中，仍然会不可避免的引起感染，因此整体复合材料不具有耐受感染性；
- (2) 高分子材料作为基层，则拥有与单纯合成材料相同的脏器粘连效果。
- (3) 高分子材料作为基层，倾向使用标准重量不可吸收网片，则该种补片在使用过程中可能存在腹壁顺应性较差、机体修复区异物感较强的问题。
- (4) 该种补片是在术中无菌条件下，将特定尺寸的基层和附加层制成一体，制备费时费力，使用不便，同时不能保证结构的稳定性。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种修复区稳固的复合软组织修复材料，该材料综合了组织诱导再生支架和不可吸收或慢吸收补片的优点，包括组织相容性高、可直接接触脏器、耐受感染、修复区力学稳定等，具有良好的应用前景。

本发明的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，以合成材料或交联材料作为中央力学加强层，以非交联膜状脱细胞基质作为上下表层；所述上下表层完全包覆中央力学加强层形成三明治结构。

所述合成材料或交联材料位于非交联膜状脱细胞基质内部而不是附加于非交联脱细胞基质表面，非交联脱细胞基质隔绝合成材料或交联材料与机体组织在植入后早期的直接接触，不改变复合材料整体的宿主-材料交界区免疫反应基本类型、避免细菌定植于不可吸收成分。

所述中央力学加强层的边缘距上下表层的边缘 2-15mm。确保无力学加强层暴露于复合材料表面；非交联脱细胞基质作为表层使得复合材料组织相容性高，可直接接触脏器。中央力学加强层的拉断力 $>16\text{N/cm}$ (天然人体腹壁筋膜强度)，弹性略低于人体天然腹壁筋膜强度，力学长期稳定。

所述中央力学加强层中合成材料或交联材料与表层中非交联膜状脱细胞基质的质量比 1:20~1:1，以保证较低的成分含量弥补特殊情况下非交联脱细胞基质诱导组织再生不佳而致的修复区失弹性。

所述合成材料或交联材料均含有一定量不吸收或慢吸收成分，如高分子材料或金属材料制成的网片或膜片；或者为交联膜状脱细胞基质。中央力学加强层可提高整体的抗弯曲度和操作手感，交联膜状脱细胞基质作为力学加强层可实现显著提高力学同时降低整体硬度。

所述不吸收的高分子材料为聚丙烯、聚酯、聚偏氟乙烯、硅胶中的一种或几种等医用高分子聚合物；所述不吸收的金属材料为钛合金、镍钛合金的一种或两种；所述慢吸收的高分子材料为聚-4-羟基丁酸、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚三亚甲基碳酸酯、乙交酯/丙交酯/聚三亚甲基碳酸酯、丝蛋白中的一种或几种；所述慢吸收的金属材料为可降解镁合金。

所述不吸收的高分子材料制成的网片中高分子材料质量 $<60\text{g/m}^2$ ，优选 $<40\text{g/m}^2$ ，大网孔结构，网孔直径 $>3\text{mm}$ 。

所述交联膜状脱细胞基质来源于人或哺乳动物的空腔脏器粘膜下层、真皮、心包、腹膜、胸膜或羊膜；交联度 1-100%。交联程度可变但要求最终长期稳定力学符合中央力学加强层的力学要求。

所述非交联膜状脱细胞基质来源于人或哺乳动物的空腔脏器粘膜下层、真皮、心包、腹膜、胸膜或羊膜。

交联膜状脱细胞基质或非交联膜状脱细胞基质可为单层或多层结构，具体层数应根据使用部位的不同而更改。

所述中央力学加强层与上下表层以医用粘合剂粘合、缝合捆扎、真空层压中的一种或几种方式固定。

医用粘合剂、缝合线优选可吸收成分。真空层压的真空压力为-100 ~ -760mmHg，作用时间为0.5~72h。

所述复合软组织修复材料还包括贯穿表层与力学加强层的孔洞，直径1~5 mm，孔间距1~5mm；无合成材料或交联材料暴露于孔洞中。若力学加强层为大网孔网片，开孔不与网片纤维重叠，开孔处为力学加强层网格中

本发明涉及的交联，是指非交联膜状脱细胞基质中的胶原分子在物理或化学方法作用下，分子内部或分子间、或胶原分子与其他成分间通过共价键结合，以封闭胶原酶作用靶点，使材料植入后不降解或仅部分降解、具有类似甚至优于合成网片的生物力学特性，从而达到远期保留部分永久植入纤维、起到稳定修复区的目的。

有益效果

(1) 本发明修复区远期稳固，无失弹性、膨出或皱缩：一方面，在修复早期补片表面的脱细胞基质的三维胶原网状支架结构可以诱导宿主细胞、血管快速长入，不降解成分可确保脱细胞基质重塑力学最低点符合组织修复力学需要、平稳完成组织张力的传递。修复中后期，脱细胞基质完成重塑，联合不吸收永久性植入成分可以长时间维持组织的无张力修复，最终修复区达到与“钢筋-混凝土”类似的长期稳定结构效果。在特殊情况下如大面积修复时缺损中央区组织诱导再生不佳，永久性成分可以持续提供一定的机械张力以避免修复区失弹性、组织膨出。此外，永久性植入纤维可以修复区中不吸收单纤维网片为超轻量、超大网孔结构，远期修复区不会皱缩。

(2) 组织相容性佳：本发明涉及的“三明治”结构修复材料表面为细胞外基质成分，具有良好的组织相容性，能直接接触肠管等脏器，脏器粘连轻，无剧烈组织反应。此外，不吸收或慢吸收的高分子聚合物纤维或高强度交联胶原纤维被严密包裹在细胞外基质成分中，其边缘距生物材料边缘2-15mm（外科缝合时的边距一般5mm，本距离可确保缝合到力学加强层）可以保证植入初期无法直接接触到周围组织，而外源性细胞外基质的降解与自体组织的长入是基本同步的，故可有效维持脏器与不吸收纤维的隔离，防止纤维侵蚀到组织。贯穿整个“三明治”材料的孔洞，加速周围纤维组织长入，利于组织液流动，故血清肿等局部并发症发生率低。

(3) 耐受感染：鉴于生物补片目前主要应用在污染或感染创面，增加的力学加强层应满足两个要求：避免植入后早期被细菌定植。不吸收或微量吸收纤维或交联胶原纤维被严密包裹在细胞外基质成分中，无论是在材料边缘还是孔洞处，其均难以直接接触到细菌；合成网片为单股、超大网孔、超轻量网片，不易隐藏细菌。故整体而言本“三明治”应与单纯细胞外基质生物材料拥有类似的耐受感染能力。此外，细胞外基质主要成分为I、III型胶原纤维，高

孔隙率，胶原纤维表面带负电荷并且附带层连蛋白、糖胺聚糖等成分，易于粘附带正电荷的各种抗感染微粒如纳米银微粒等，植入后抗感染成分持续释放到周围细胞外基质中。故本“三明治”结构修复材料可方便的发展出广谱、强效、持久的抗感染能力。

(4) 高强度：两块细胞外基质生物材料可提供高于人体天然腹壁筋膜至少 2 倍的机械强度，能满足伤口愈合过程中和伤口愈合后的负荷需要，且力学加强层也可以提供一定的张力。预计该复合补片的抗张强度超过天然腹壁筋膜 3 倍。

(5) 低永久性植入物，不影响腹壁顺应性：“三明治”材料中央力学加强层中不吸收成分或慢吸收成分与表层非交联脱细胞基质的质量比 $\leq 1:1$ 。因不吸收或慢吸收纤维非早期主要受力成分而主要在远期起修复区“钢筋”作用，不形成大块疤痕，患者术后可获得高舒适度和身体灵活性。

(6) 良好的记忆性、操作手感好：真空层压、线装订避免了补片脱散，便于外科医生在手术过程中根据手术创口随意裁剪补片的形状。此外，中央的力学加强层可赋予补片一定的弹性和柔韧性，便于外科医师在腹腔镜下使用。

附图说明

图 1 为本发明的结构示意图；其中，(2) 为中央力学加强层；(1)、(3) 为上下表层。

具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用用于限制本发明的范围。此外应理解，在阅读了本发明讲授的内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

实施例 1

如图 1 所示，以 Abraham 法制备猪小肠粘膜下层 (SIS)，将单片膜状 SIS 按照层间错位的方式拼接为较大面积片层，平铺三层，以医用壳聚糖粘合剂粘合为一体，为非交联膜状脱细胞基质。非交联膜状脱细胞基质增加贯穿的孔洞，孔间距为 5mm，直径为 1mm。大网孔聚丙烯网片的网孔间隙为 5×5 mm，质量为 40g/m²。将非交联膜状脱细胞基质作为上下表层和大网孔聚丙烯网片作为中间力学加强层依“三明治”结构放置，非交联膜状脱细胞基质与大网孔聚丙烯网片的质量比为 10:1。聚丙烯网片的边缘距非交联膜状脱细胞基质边缘 5mm，确保无聚丙烯纤维暴露于非交联膜状脱细胞基质的孔洞。以医用壳聚糖粘合剂将三者粘合，再以 -200mm Hg 的压力经过 18h 将其压为一体。

根据国家标准 GB/T528-2009，取 3 个样品制作成 4 cm×1 cm 的哑铃状，用材料力学试验机固定样品两端，以 10 mm/min 速度拉伸，测算材料抗张强度为 52±8 N/cm。

构建犬腹直肌前鞘和腹直肌缺损伴局部高压（腹直肌后鞘与修复材料间添加水囊）动物模型，缺损面积为 $10 \times 5 \text{cm}^2$ ，将复合软组织修复材料裁剪至一定大小进行修复，术后逐月水囊内注水提高张力至 40mmHg ，观察 24 个月修复区无腹壁膨出；术后 24 月取出修复区组织，测定力学强度。测算材料的抗张强度为 $32 \pm 8 \text{ N/cm}$ 。

实施例 2

如图 1 所示，以 Abraham 法制备 SIS，将单片膜状 SIS 按照层间错位的方式拼接为较大面积片层，平铺三层，以医用壳聚糖粘合剂粘合为一体，材料增加贯穿的孔洞，孔间距为 5mm ，直径为 1mm ，为非交联膜状脱细胞基质。高强度交联膜状脱细胞基质生物材料是由 SIS 经 0.5% 京尼平水溶液处理 72h 制得，经茚三酮法测得交联度为 50% ，质量为 38g/m^2 。将非交联膜状脱细胞基质作为上下表层和高强度交联膜状脱细胞基质生物材料作为中间力学加强层依“三明治”结构放置，非交联膜状脱细胞基质与高强度交联膜状脱细胞基质生物材料的质量比为 $2:1$ 。高强度交联膜状脱细胞基质生物材料的边缘距非交联膜状脱细胞基质边缘 5mm ，确保无交联材料暴露于脱细胞基质生物材料孔洞。以医用壳聚糖粘合剂将三者粘合。

根据国家标准 GB/T528-2009，测算材料抗张强度为 $50 \pm 5 \text{ N/cm}$ 。

构建犬腹直肌前鞘和腹直肌缺损伴局部高压（腹直肌后鞘与修复材料间添加水囊）动物模型，缺损面积为 $10 \times 5 \text{cm}^2$ ，将复合软组织修复材料裁剪至一定大小进行修复，术后逐月水囊内注水提高张力至 40mmHg ，观察 24 个月修复区无腹壁膨出；术后 24 月取出修复区组织，测定力学强度。测算材料的抗张强度为 $30 \pm 5 \text{ N/cm}$ 。

权利要求书

1. 一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：以合成材料或交联材料作为中央力学加强层，以非交联膜状脱细胞基质作为上下表层；所述上下表层完全包覆中央力学加强层形成三明治结构。
2. 根据权利要求 1 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述中央力学加强层的边缘距上下表层的边缘 2-15mm；中央力学加强层的拉断力 $>16\text{N/cm}$ 。
3. 根据权利要求 1 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述中央力学加强层中合成材料或交联材料与表层中非交联膜状脱细胞基质的质量比 1:20~1:1。
4. 根据权利要求 3 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述合成材料或交联材料均含有一定量不吸收或慢吸收成分，如高分子材料或金属材料制成的网片或膜片；或者为交联膜状脱细胞基质。
5. 根据权利要求 4 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述不吸收的高分子材料为聚丙烯、聚酯、聚偏氟乙烯、硅胶中的一种或几种；所述不吸收的金属材料为钛合金、镍钛合金的一种或两种；所述慢吸收的高分子材料为聚-4-羟基丁酸、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚三亚甲基碳酸酯、乙交酯/丙交酯/聚三亚甲基碳酸酯、丝蛋白中的一种或几种；所述慢吸收的金属材料为可降解镁合金。
6. 根据权利要求 4 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述不吸收的高分子材料制成的网片中高分子材料质量 $<60\text{g/m}^2$ ，网孔直径 $>3\text{mm}$ 。
7. 根据权利要求 4 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述交联膜状脱细胞基质来源于人或哺乳动物的空腔脏器粘膜下层、真皮、心包、腹膜、胸膜或羊膜；多层材料层数为 1~10 层，交联度 1-100%。
8. 根据权利要求 1 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述非交联膜状脱细胞基质来源于人或哺乳动物的空腔脏器粘膜下层、真皮、心包、腹膜、胸膜或羊膜。
9. 根据权利要求 1 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述中央力学加强层与上下表层以医用粘合剂粘合、缝合捆扎、真空层压中的一种或几种方式固定。
10. 根据权利要求 1 所述的一种修复区稳固的复合软组织修复材料，其特征在于：所述复合软组织修复材料还包括贯穿材料的孔洞，直径 1~5 mm，孔间距 1~5mm；无合成材料或交联材料暴露于孔洞中。

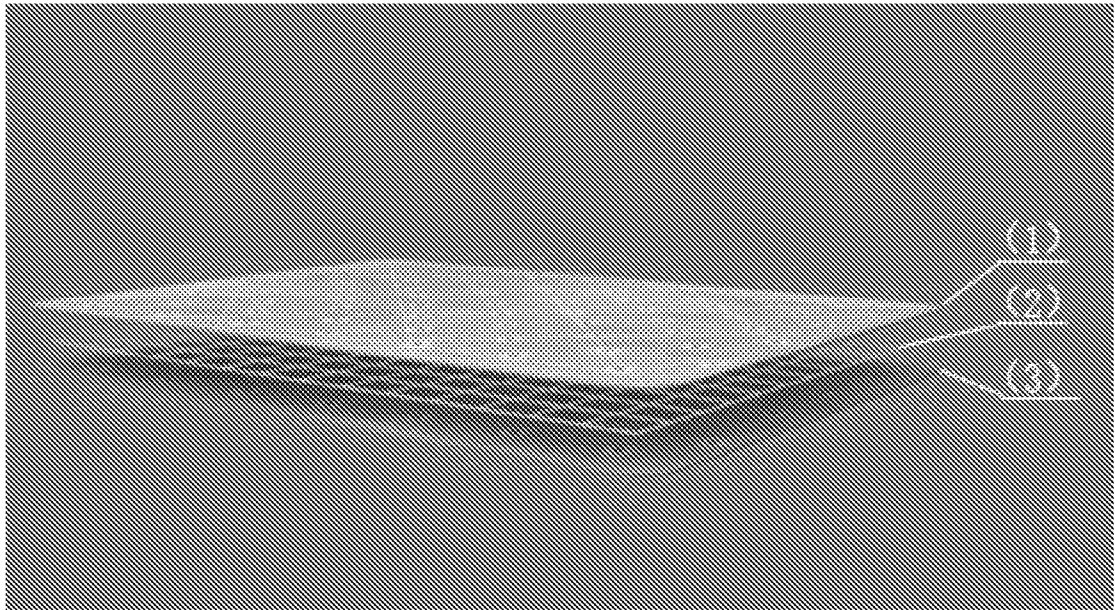


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/073395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/36 (2006.01) i; A61L 27/16 (2006.01) i; A61L 27/18 (2006.01) i; A61L 27/22 (2006.01) i; A61L 27/58 (2006.01) i; A61L 27/50 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNKI; DWPI; SIPOABS: acellular, absorbable, degradable, layer, patch, ECM, extracellular maxtrix, acellular matrix, repair, reparation, fill, packing, packed, rehabilitation, recondition, rebuild, reconstruction, restore

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105664257 A (SHANGHAI ZHUORUAN MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD. et al.), 15 June 2016 (15.06.2016), claims 1-10	1-10
X	CN 104822342 A (CORMATRIX CARDIOVASCULAR, INC.), 05 August 2015 (05.08.2015), description, paragraphs 20-31, 48, 60-62 and 69-76	1-10
X	US 2015209478 A1 (CORMATRIX CARDIOVASCULAR INC.), 30 July 2015 (30.07.2015), claims 1-3, and description, paragraphs 24-39	1-10
A	US 2015352145 A1 (CORMARTIX CARDIOVASCULAR INC.), 10 December 2015 (10.12.2015), the whole document	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
10 May 2017 (10.05.2017)

Date of mailing of the international search report
19 May 2017 (19.05.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
YANG, Jinhui
Telephone No.: (86-10) **62084764**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/073395

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105664257 A	15 June 2016	None	
CN 104822342 A	05 August 2015	SG 11201502714T	A 28 May 2015
		US 2014099330 A1	10 April 2014
		EP 2903560 A4	25 May 2016
		KR 20150068427 A	19 June 2015
		JP 2016500526 A	14 January 2016
		CA 2887350 A1	17 April 2014
		EP 2903560 A1	12 August 2015
		AU 2013330361 A1	23 April 2015
		HK 1207557 A1	05 February 2016
		WO 2014058587 A1	17 April 2014
US 2015209478 A1	30 July 2015	US 9034367 B2	19 May 2015
		US 2008279824 A1	13 November 2008
US 2015352145 A1	10 December 2015	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61L 27/36(2006.01)i; A61L 27/16(2006.01)i; A61L 27/18(2006.01)i; A61L 27/22(2006.01)i; A61L 27/58(2006.01)i; A61L 27/50(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61L</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS;CNKI;DWPI;SIPOABS:细胞外基质, 脱细胞, 去细胞, 可吸收, 可降解, 层, 修复, 填充, 修补, 重建, 补片, ECM, extracellular matrix, acellular matrix, repair, reparation, fill, packing, packed, rehabilitation, recondition, rebuild, reconstruction, restore</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 105664257 A (上海卓阮医疗科技有限公司 等) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 权利要求第1-10项</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104822342 A (矩阵心血管疾病有限公司) 2015年 8月 5日 (2015 - 08 - 05) 说明书第20-31, 48, 60-62和69-76段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2015209478 A1 (CORMATRIX CARDIOVASCULAR INC) 2015年 7月 30日 (2015 - 07 - 30) 权利要求第1-3项, 说明书第24-39段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2015352145 A1 (CORMARTIX CARDIOVASCULAR INC) 2015年 12月 10日 (2015 - 12 - 10) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 105664257 A (上海卓阮医疗科技有限公司 等) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 权利要求第1-10项	1-10	X	CN 104822342 A (矩阵心血管疾病有限公司) 2015年 8月 5日 (2015 - 08 - 05) 说明书第20-31, 48, 60-62和69-76段	1-10	X	US 2015209478 A1 (CORMATRIX CARDIOVASCULAR INC) 2015年 7月 30日 (2015 - 07 - 30) 权利要求第1-3项, 说明书第24-39段	1-10	A	US 2015352145 A1 (CORMARTIX CARDIOVASCULAR INC) 2015年 12月 10日 (2015 - 12 - 10) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 105664257 A (上海卓阮医疗科技有限公司 等) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 权利要求第1-10项	1-10															
X	CN 104822342 A (矩阵心血管疾病有限公司) 2015年 8月 5日 (2015 - 08 - 05) 说明书第20-31, 48, 60-62和69-76段	1-10															
X	US 2015209478 A1 (CORMATRIX CARDIOVASCULAR INC) 2015年 7月 30日 (2015 - 07 - 30) 权利要求第1-3项, 说明书第24-39段	1-10															
A	US 2015352145 A1 (CORMARTIX CARDIOVASCULAR INC) 2015年 12月 10日 (2015 - 12 - 10) 全文	1-10															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 5月 10日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 5月 19日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>杨金辉</p> <p>电话号码 (86-10)62084764</p>															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/073395

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105664257	A	2016年 6月 15日	无			
CN	104822342	A	2015年 8月 5日	SG	11201502714T	A	2015年 5月 28日
				US	2014099330	A1	2014年 4月 10日
				EP	2903560	A4	2016年 5月 25日
				KR	20150068427	A	2015年 6月 19日
				JP	2016500526	A	2016年 1月 14日
				CA	2887350	A1	2014年 4月 17日
				EP	2903560	A1	2015年 8月 12日
				AU	2013330361	A1	2015年 4月 23日
				HK	1207557	A1	2016年 2月 5日
				WO	2014058587	A1	2014年 4月 17日
US	2015209478	A1	2015年 7月 30日	US	9034367	B2	2015年 5月 19日
				US	2008279824	A1	2008年 11月 13日
US	2015352145	A1	2015年 12月 10日	无			