



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111544652 A

(43)申请公布日 2020.08.18

(21)申请号 202010506398.1

A61L 27/16(2006.01)

(22)申请日 2018.01.29

A61L 27/34(2006.01)

(30)优先权数据

62/452,000 2017.01.30 US

A61L 27/50(2006.01)

(62)分案原申请数据

201880009304.0 2018.01.29

(71)申请人 生命细胞公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 怡·陈 肖恩·柯林斯 黄励婷

埃里克·斯特克 辉·许

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 王玮玮 郑霞

(51)Int.Cl.

A61L 27/36(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页 附图4页

(54)发明名称

转谷氨酰胺酶处理的产品

(57)摘要

本申请涉及转谷氨酰胺酶处理的产品。本申请涉及转谷氨酰胺酶用于处理各种产品的用途，所述产品包括医疗装置诸如组织移植物、组织基质或其他源自组织的材料，以及合成品。转谷氨酰胺酶可以施加至医疗装置，以提供诸如粘连抗性或磨损抗性的优点。

1. 一种医疗装置,包括:
植入物主体部分,所述植入物主体部分包括含胶原的组织基质;以及
表面区域,所述表面区域包括已经被处理为具有转谷氨酰胺酶涂层的部分,其中所述表面区域为外表面提供抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种。
2. 如权利要求1所述的医疗装置,其中所述植入物主体部分包括含胶原的组织基质的片层。
3. 如权利要求1所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括无细胞组织基质。
4. 如权利要求1所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质由源自选自以下的组织的组织产生:筋膜、脂肪、心包组织、硬脑膜、脐带组织、胎盘组织、心瓣膜组织、韧带组织、腱组织、动脉组织、静脉组织、神经结缔组织、膀胱组织、输尿管组织、肌肉和肠组织。
5. 如权利要求1所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质由源自皮肤的组织产生。
6. 如权利要求1所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括真皮组织基质。
7. 如权利要求1所述的医疗装置,其中所述装置是干燥的。
8. 如权利要求1所述的医疗装置,还包括合成的基底,其中所述含胶原的组织基质与所述合成的基底接触。
9. 如权利要求8所述的医疗装置,其中所述合成的基底包括合成的网状物。
10. 如权利要求8所述的医疗装置,其中所述合成的基底包括聚丙烯丝。
11. 如权利要求1所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括颗粒状无细胞组织基质。
12. 如权利要求11所述的医疗装置,其中所述颗粒状无细胞组织基质已经被悬浮和稳定以产生稳定的三维形状,并且其中所述三维形状呈片层的形式。
13. 如权利要求1所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括颗粒状无细胞组织基质和合成的网状物基底,其中所述颗粒状无细胞组织基质在所述合成的网状物基底上形成覆盖物,并且所述组织基质的外表面当被植入患者中时具有增加的对粘连或磨损的抗性。
14. 一种生产如权利要求1所述的医疗装置的方法,包括:
选择含胶原的组织基质;
将包含转谷氨酰胺酶的组合物施加至所述含胶原的组织基质的表面区域的至少一部分;以及
允许所述转谷氨酰胺酶对所述含胶原的组织基质的所述表面区域的至少一部分执行酶促活性,以产生具有抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种的含胶原的组织基质的区域。
15. 如权利要求14所述的方法,其中所述组合物包括水性溶液。
16. 如权利要求14所述的方法,还包括使所述转谷氨酰胺酶失活。
17. 如权利要求16所述的方法,其中通过加热使所述酶失活。
18. 如权利要求14所述的方法,其中所述方法包括将所述含胶原的组织基质附接至合成的基底,然后将包含转谷氨酰胺酶的所述组合物施加至所述含胶原的组织基质。
19. 如权利要求18所述的方法,其中所述含胶原的组织基质是颗粒状基质,并且其中将所述含胶原的组织基质附接至合成的基底包括将所述含胶原的组织基质的浆料施加至所

述合成的基底。

20. 如权利要求19所述的方法,还包括稳定或干燥所述浆料。
21. 如权利要求20所述的方法,其中包含所述转谷氨酰胺酶的所述组合物在稳定或干燥之后施加。

转谷氨酰胺酶处理的产品

[0001] 本申请是申请日为2018年01月29日,申请号为201880009304.0,发明名称为“转谷氨酰胺酶处理的产品”的申请的分案申请。

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119要求于2017年1月30日提交的美国临时申请第62/452,000号的优先权,该临时申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 本公开内容涉及组织产品,所述组织产品包括被处理为具有转谷氨酰胺酶(transglutaminase)涂层或掺入转谷氨酰胺酶涂层的组织基质。

[0004] 各种源自组织的产品被用于再生、修复或以其他方式治疗患病或受损的组织和器官。这样的产品可以包括完整的组织移植植物或无细胞(acellular)组织或重构的无细胞组织(例如,在有或没有细胞接种的情况下,来自皮肤、肠或其他组织的无细胞组织基质)。这样的产品还可以包括杂化材料或复合材料,所述杂化材料或复合材料例如包含合成的组分的材料,诸如具有包括源自组织的材料的涂层或覆盖物的聚合物网状物基底。

[0005] 组织产品,包括无细胞组织基质,可以被用于各种承载或再生应用。在许多情况下,组织基质经受机械力,包括弯曲、拉伸、压缩或剪切应力。这些力可以导致组织产品或可能与植入的产品产生摩擦的周围组织的损伤或降解。为了防止或减少对植入的组织产品或周围组织的磨损和损伤,生产具有改善的对磨损或损伤(例如,剥落或其他损伤)的抗性的组织产品、特别地在组织表面处具有改善的对磨损或损伤(例如,剥落或其他损伤)的抗性的组织产品可以是合意的。

[0006] 因此,本申请提供了装置和方法,所述装置和方法提供具有转谷氨酰胺酶涂层的修饰的组织产品。所述装置和方法可以提供以下中的一种或更多种:改善的对表面损伤的抗性、改善的对磨损的抗性、对与周围组织形成粘连的抗性、或当与其他材料接触时减少的摩擦。

[0007] 概述

[0008] 在一个实施方案中,提供了医疗装置。所述装置可以包括:植入物主体部分,该植入物主体部分包括含胶原的组织基质;以及设置在外表面的至少一部分上的转谷氨酰胺酶涂层,其中该涂层为外表面提供抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种。

[0009] 在另一个实施方案中,提供了生产组织产品的方法。所述方法可以包括:选择含胶原的组织基质;将包含转谷氨酰胺酶的组合物施加至含胶原的组织基质;以及允许转谷氨酰胺酶对含胶原的组织基质执行酶促活性以产生具有抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种的含胶原的组织基质的区域。

[0010] 在一个实施方案中,提供了医疗装置。所述装置可以包括:植入物主体部分,该植入物主体部分包括含胶原的组织基质;以及表面区域,该表面区域包括已经被处理为具有转谷氨酰胺酶涂层的部分,其中该表面区域为外表面提供抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种。

[0011] 还提供了使用目前公开的装置的治疗方法以及根据公开的方法生产的组织产品。

[0012] 本申请提供了以下内容:

[0013] 1). 一种医疗装置,包括:

- [0014] 植入物主体部分,所述植入物主体部分包括含胶原的组织基质;以及
- [0015] 转谷氨酰胺酶涂层,所述转谷氨酰胺酶涂层设置在所述植入物主体部分的外表面的至少一部分上,其中所述涂层为所述外表面提供抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种。
- [0016] 2) .如1)所述的医疗装置,其中所述植入物主体部分包括含胶原的组织基质的片层。
- [0017] 3) .如1)或2)中任一项所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括无细胞组织基质。
- [0018] 4) .如1)-3)中任一项所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质由源自自以下的组织的组织产生:筋膜、脂肪、心包组织、硬脑膜、脐带组织、胎盘组织、心瓣膜组织、韧带组织、腱组织、动脉组织、静脉组织、神经结缔组织、膀胱组织、输尿管组织、肌肉和肠组织。
- [0019] 5) .如1)-3)中任一项所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质由源自皮肤的组织产生。
- [0020] 6) .如1)-3)中任一项所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括真皮组织基质。
- [0021] 7) .如1)-6)中任一项所述的医疗装置,其中所述转谷氨酰胺酶涂层包含失活的转谷氨酰胺酶。
- [0022] 8) .如1)-7)中任一项所述的医疗装置,其中所述装置是干燥的。
- [0023] 9) .如1)-8)中任一项所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括已经用转谷氨酰胺酶酶促处理的胶原区域。
- [0024] 10) .如1)-9)中任一项所述的医疗装置,还包括合成的基底,其中所述含胶原的组织基质与所述合成的基底接触。
- [0025] 11) .如10)所述的医疗装置,其中所述合成的基底包括合成的网状物。
- [0026] 12) .如10)或11)中任一项所述的医疗装置,其中所述合成的基底包括聚丙烯丝。
- [0027] 13) .如1)-12)中任一项所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括颗粒状无细胞组织基质。
- [0028] 14) .如13)所述的医疗装置,其中所述颗粒状无细胞组织基质已经被悬浮和稳定以产生稳定的三维形状。
- [0029] 15) .如14)所述的医疗装置,其中所述三维形状呈片层的形式。
- [0030] 16) .如1)所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括颗粒状无细胞组织基质和合成的网状物基底,其中所述颗粒状无细胞组织基质在所述合成的网状物基底上形成覆盖物,并且所述转谷氨酰胺酶涂层沿着所述组织基质的外表面设置以形成经处理的组织区域,所述经处理的组织区域当被植入患者中时具有增加的对粘连或磨损的抗性。
- [0031] 17) .一种生产组织产品的方法,包括:
- [0032] 选择含胶原的组织基质;
- [0033] 将包含转谷氨酰胺酶的组合物施加至所述含胶原的组织基质;以及
- [0034] 允许所述转谷氨酰胺酶对所述含胶原的组织基质执行酶促活性,以产生具有抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种的含胶原的组织基质的区域。

- [0035] 18). 如17)所述的方法,其中所述组合物包括水性溶液。
- [0036] 19). 如17)或18)中任一项所述的方法,还包括使所述转谷氨酰胺酶失活。
- [0037] 20). 如19)所述的方法,其中通过加热使所述酶失活。
- [0038] 21). 如17)-20)中任一项所述的方法,其中所述含胶原的组织基质是片层。
- [0039] 22). 如17)-21)中任一项所述的方法,其中所述含胶原的组织基质包括无细胞组织基质。
- [0040] 23). 如17)-22)中任一项所述的方法,其中所述含胶原的组织基质由源自选自以下的组织的组织产生:筋膜、脂肪、心包组织、硬脑膜、脐带组织、胎盘组织、心瓣膜组织、韧带组织、腱组织、动脉组织、静脉组织、神经结缔组织、膀胱组织、输尿管组织、肌肉和肠组织。
- [0041] 24). 如17)-22)中任一项所述的方法,其中所述含胶原的组织基质由源自皮肤的组织产生。
- [0042] 25). 如17)-22)中任一项所述的方法,其中所述含胶原的组织基质包括真皮组织基质。
- [0043] 26). 如17)-25)中任一项所述的方法,其中所述方法包括将所述含胶原的组织基质附接至合成的基底,然后将包含转谷氨酰胺酶的所述组合物施加至所述含胶原的组织基质。
- [0044] 27). 如26)所述的方法,其中所述含胶原的组织基质是颗粒状基质,并且其中将所述含胶原的组织基质附接至合成的基底包括将所述含胶原的组织基质的浆料施加至所述合成的基底。
- [0045] 28). 如27)所述的方法,还包括稳定所述浆料。
- [0046] 29). 如27)所述的方法,还包括干燥所述浆料。
- [0047] 30). 如28)和29)中任一项所述的方法,其中包含所述转谷氨酰胺酶的所述组合物在稳定或干燥之后施加。
- [0048] 31). 如30)所述的方法,还包括干燥包含所述转谷氨酰胺酶的所述组合物。
- [0049] 32). 如17)-31)中任一项所述的方法,还包括洗涤所述组合物以去除所述转谷氨酰胺酶。
- [0050] 33). 一种组织产品,所述组织产品根据17)-32)中任一项所述的方法生产。
- [0051] 34). 一种医疗装置,包括:
- [0052] 植入物主体部分,所述植入物主体部分包括含胶原的组织基质;以及
- [0053] 表面区域,所述表面区域包括已经被处理为具有转谷氨酰胺酶涂层的部分,其中所述表面区域为外表面提供抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种。
- [0054] 35). 如34)所述的医疗装置,其中所述植入物主体部分包括含胶原的组织基质的片层。
- [0055] 36). 如34)或35)中任一项所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质包括无细胞组织基质。
- [0056] 37). 如34)-36)中任一项所述的医疗装置,其中所述含胶原的组织基质由源自选自以下的组织的组织产生:筋膜、脂肪、心包组织、硬脑膜、脐带组织、胎盘组织、心瓣膜组织、韧带组织、腱组织、动脉组织、静脉组织、神经结缔组织、膀胱组织、输尿管组织、肌肉和

肠组织。

[0057] 38). 如34)-36) 中任一项所述的医疗装置, 其中所述含胶原的组织基质由源自皮肤的组织产生。

[0058] 39). 如34)-36) 中任一项所述的医疗装置, 其中所述含胶原的组织基质包括真皮组织基质。

[0059] 40). 如34)-39) 中任一项所述的医疗装置, 其中所述装置是干燥的。

[0060] 41). 如34)-40) 中任一项所述的医疗装置, 还包括合成的基底, 其中所述含胶原的组织基质与所述合成的基底接触。

[0061] 42). 如41) 所述的医疗装置, 其中所述合成的基底包括合成的网状物。

[0062] 43). 如41) 或42) 中任一项所述的医疗装置, 其中所述合成的基底包括聚丙烯丝。

[0063] 44). 如34)-43) 中任一项所述的医疗装置, 其中所述含胶原的组织基质包括颗粒状无细胞组织基质。

[0064] 45). 如44) 所述的医疗装置, 其中所述颗粒状无细胞组织基质已经被悬浮和稳定以产生稳定的三维形状。

[0065] 46). 如45) 所述的医疗装置, 其中所述三维形状呈片层的形式。

[0066] 47). 如1) 所述的医疗装置, 其中所述含胶原的组织基质包括颗粒状无细胞组织基质和合成的网状物基底, 其中所述颗粒状无细胞组织基质在所述合成的网状物基底上形成覆盖物, 并且所述组织基质的外表面当被植入患者中时具有增加的对粘连或磨损的抗性。

[0067] 48). 一种治疗方法, 包括将1)-16) 和34)-47) 中任一项所述的医疗装置或组织产品植入到解剖部位中或植入到解剖部位上。

附图说明

[0068] 图1提供了根据各种实施方案的包括转谷氨酰胺酶涂层的组织产品的透视图。

[0069] 图2提供了根据各种实施方案的包括转谷氨酰胺酶涂层的组织产品的侧端视图。

[0070] 图3提供了根据各种实施方案的包括转谷氨酰胺酶涂层和支持基底材料的组织产品的侧端视图。

[0071] 图4是使用本公开内容的组织产品治疗的腹壁的横剖面视图 (cross-sectional view)。

[0072] 某些示例性实施方案的描述

[0073] 现在将详细参考根据本公开内容的某些示例性实施方案, 所述示例性实施方案的某些实例在附图中示出。在可能的情况下, 相同的附图标记 (reference number) 将贯穿附图被用于指代相同或相似的部件。

[0074] 在本申请中, 除非另外特别说明, 否则单数的使用包括复数。在本申请中, 除非另外说明, 否则“或”的使用意指“和/或”。此外, 术语“包括 (including)”以及其他形式诸如“包括 (includes)”和“包括 (included)”的使用不是限制性的。本文描述的任何范围将被理解为包括端点和端点之间的所有值。

[0075] 本文使用的章节标题仅用于组织目的, 并且不应被解释为限制所描述的主题。在本申请中引用的所有文件或文件的部分, 包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍和论文, 在此通过引用以其整体明确地并入以用于任何目的。

[0076] 各种人类组织和动物组织可以被用于生产用于治疗患者的产品。例如,已经生产了各种组织产品,用于再生、修复、增大(augmentation)、强化和/或治疗由于各种疾病和/或结构损伤(例如,因创伤、手术、萎缩和/或长期磨损和退化)而已经受损或丢失的人类组织。这样的产品可以包括,例如,无细胞组织基质、组织同种异体移植物或异种移植物和/或重构的组织(即,已经接种有细胞以产生有活力的材料的至少部分地脱细胞的组织)。

[0077] 已经产生了用于治疗软组织和硬组织的多种组织产品。例如,ALLODERM®和STRATTICE™(LIFECELL CORPORATION, Branchburg, NJ)是分别由人真皮和猪真皮制成的两种真皮无细胞组织基质。虽然这样的材料对治疗某些类型的状况是非常有用的,但对组织基质或其他组织产品进行修饰以改变表面机械性质、以改善对磨损或损伤的抗性、以防止与周围组织形成粘连或当组织产品与其他材料诸如身体组织接触时减少摩擦,可以是合意的。

[0078] 因此,在一个实施方案中,提供了医疗装置。所述装置可以包括:植入物主体部分,该植入物主体部分包括含胶原的组织基质;以及设置在外表面的至少一部分上的转谷氨酰胺酶涂层,其中该涂层为外表面提供抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种。

[0079] 在另一个实施方案中,提供了生产组织产品的方法。所述方法可以包括:选择含胶原的组织基质;将包含转谷氨酰胺酶的组合物施加至含胶原的组织基质;以及允许转谷氨酰胺酶对含胶原的组织基质执行酶促活性以产生具有抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种的含胶原的组织基质的区域。

[0080] 在一个实施方案中,提供了医疗装置。所述装置可以包括:植入物主体部分,该植入物主体部分包括含胶原的组织基质;以及表面区域,该表面区域包括已经被处理为具有转谷氨酰胺酶涂层的部分,其中该表面区域为外表面提供抗粘连性质或抗磨损性质中的至少一种。

[0081] 还提供了使用目前公开的装置的治疗方法以及根据公开的方法生产的组织产品。

[0082] 转谷氨酰胺酶是在细菌、植物和动物中表达的酶,其催化谷氨酰胺残基的 γ -羧基酰胺基团与赖氨酸残基的氨基基团或其他伯氨基基团的结合。转谷氨酰胺酶在食品工业中用于富含蛋白质的食品诸如肉、酸奶和豆腐的结合和改善富含蛋白质的食品诸如肉、酸奶和豆腐的物理性质。转谷氨酰胺酶目前也被探索用于在医疗装置工业中作为水凝胶和密封剂使用。参见Aberle, T.等人,“Cell-type Specific Four Component Hydrogel,” PLoS ONE 9(1):e86740 (2004年1月)。

[0083] 图1提供了根据各种实施方案的包括转谷氨酰胺酶涂层的组织产品的透视图。图2提供了根据各种实施方案的包括转谷氨酰胺酶涂层的组织产品的侧端视图。图3提供了根据各种实施方案的包括转谷氨酰胺酶涂层和支持基底材料的组织产品的侧端视图。

[0084] 如示出的,组织产品10、10'可以包括材料的片层,但组织产品可以包括基于期望的用途或临床适应症所选择的任何形状、尺寸或构造。例如,片层10、10'对于多种状况的手术治疗可以是有用的,所述多种状况的手术治疗诸如腹壁治疗、乳房增大或重构、皮肤治疗(例如,用于烧伤的治疗或用于溃疡的治疗)、泌尿外科治疗、矫形治疗(例如,腱治疗、韧带治疗、骨治疗、软骨治疗或结缔组织治疗)、神经治疗(例如,作为硬脑膜替代物)、胸壁治疗或其他软组织治疗。此外,可以使用其他形状诸如不规则或块状团块(例如,用于软组织再生、瘘治疗或骨缺损填充)。无论形状如何,组织产品将包括主体部分12、12',该主体部分

12、12' 包括具有一个或更多个表面14、16(即,如果呈片层状构造,则为顶表面14或底表面16)的含胶原的组织产品(下文讨论),所述一个或更多个表面14、16可以被处理成包括区域18、18'、20、20',这些区域具有转谷氨酰胺酶涂层或已经被处理以酶促改变组织基质的基质部分。

[0085] 转谷氨酰胺酶涂层区域或已经被处理的区域(区域18、18'、20、20')可以以多种合适的方式形成。例如,转谷氨酰胺酶可以以溶液提供,或由储存形式(例如,干燥粉末或其他合适的储存形式)形成溶液。溶液可以包含任何合适的缓冲剂诸如磷酸盐缓冲盐水或其他生物相容的缓冲剂物质,它们将维持或支持酶促活性,并且将不损伤酶或组织产品。

[0086] 可以使用各种转谷氨酰胺酶,包括生物相容的、可以被植入患者中的、并且具有足够的活性以在期望的时间范围内提供期望的催化结果的任何转谷氨酰胺酶。转谷氨酰胺酶是已知的,并且可以包括微生物酶、植物酶、动物酶或重组产生的酶。取决于所使用的具体的酶,可能需要修饰,诸如添加辅因子、控制pH、或控制温度或其他环境条件,以允许适当的酶促活性。微生物转谷氨酰胺酶可以是有效的,因为它们可以不需要金属离子的存在,但可以使用任何合适的转谷氨酰胺酶。

[0087] 酶溶液可以使用任何合适的机械手段施加至组织产品10、10'的表面。例如,酶可以通过简单的刷涂、喷涂、浸蘸、滚转、注射器涂抹或任何其他合适的方法来施加。酶可以被施加至一个或多于一个表面。例如,对于片层产品,酶可以被施加至组织产品的一侧,允许干燥,并且然后施加至另一侧。可选择地,酶可以被施加至多于一侧(例如,通过浸蘸),并且可以允许产品通过悬挂或任何其他合适的方法来干燥。

[0088] 在将转谷氨酰胺酶施加至组织产品之后,可以允许酶持续期望的时间段引起酶促变化。施加酶并且允许酶引起酶促变化的具体时间将取决于酶的浓度和量、具体的组织和/或可以影响酶促反应的其他因素诸如温度和pH。

[0089] 接下来,组织产品可以被处理以使组合物灭活和/或干燥。可以例如通过加热使转谷氨酰胺酶灭活。热可以被选择以使酶失活,而不引起涂层下面的组织中的不期望的变化。例如,为了使酶失活,组织可以被加热至约80°C或其他温度,这取决于所使用的具体的酶。在失活之后,组织可以例如通过冷冻干燥或空气干燥来干燥。

[0090] 可选择地,或除了失活之外,酶可以在引起组织成分变化之后从组织产品进行洗涤。例如,酶可以使用水性溶液诸如盐水(例如,磷酸盐缓冲盐水)或不损伤产品的其他溶液进行洗涤。

[0091] 用于产生本文描述的装置的组织产品可以包括多种材料。通常,组织产品10、10'将包括含胶原的组织基质,该含胶原的组织基质具有可以被转谷氨酰胺酶涂层作用的氨基酸残基,并且可以形成用于组织治疗例如用于组织修复或再生的合适的材料。

[0092] 组织产品10、10'可以包括组织基质,诸如脱细胞的或部分脱细胞的组织基质。可以被使用的组织的实例可以包括但不限于皮肤、皮肤的部分(例如,真皮)、筋膜、肌肉(横纹肌、平滑肌或心肌)、心包组织、硬脑膜、脐带组织、胎盘组织、心瓣膜组织、韧带组织、腱组织、血管组织(诸如动脉组织和静脉组织)、软骨、骨、神经结缔组织、膀胱组织、输尿管组织和肠组织。例如,可以被用于第一组分的许多生物学支架材料由Bady lak等人,“Extracellular Matrix as a Biological Scaffold Material:Structure and Function,”Acta Biomaterialia(2008),doi:10.1016/j.actbio.2008.09.013描述。

[0093] 除了使用完整的无细胞组织基质片层或其他形式之外或者可选择地,组织产品可以包含被加工和重新形成为掺入颗粒状或重构的组织基质的海绵或类似材料的组织基质。例如,组织基质海绵可以通过将组织基质进行切割、研磨或切碎以产生颗粒或碎片来形成。然后,颗粒或碎片可以通过添加水来形成浆料,并且被浇铸在容器中(例如,作为片层或其他形状),或者被施加至基底,然后进行干燥(例如,通过空气干燥或冷冻干燥)。任选地,可以进行稳定步骤以使颗粒或碎片材料交联或以其他方式稳定颗粒或碎片材料。包含与聚合物基底一起使用或不与聚合物基底一起使用的海绵或涂层的示例性组织产品在于2016年7月5日授予LifeCell Corporation的美国专利第9,382,422号中公开。

[0094] 如所提及的,组织产品可以包括涂覆有或包裹有组织基质的基底材料。包括基底层22的示例性产品在图3中示出。产品10'类似于上文讨论的那些产品,包含组织产品12'和表面14'、16',但还包含合成的或生物的支持基底22。基底22可以包括合适的聚合物材料,该聚合物材料包括例如由丝(filament)诸如聚丙烯形成的网状物24。在一个方面中,基底可以是大体上不可吸收的或不可生物降解的。在另一个方面中,基底可以是可吸收的。可吸收的网状物可以是选自由以下组成的组的聚合物:聚羟基烷基酸酯、聚乙醇酸、聚-1-乳酸、聚乳酸/聚乙醇酸(PLGA)、polygalactin 910和羧甲基纤维素。聚合物可以包括聚-4-羟基丁酸酯。基底可以是合成的基底;合成的基底可以包括聚丙烯。

[0095] 在一些实施方案中,组织基质海绵由脂肪组织形成。合适的脂肪组织在美国专利公布第2012/0310367 A1号(由Connor于2012年5月30日提交的美国专利申请第13/483,674号)中被一般性地描述。这样的脂肪材料通常可以通过材料的机械均化、洗涤、重悬和稳定来形成。材料可以被干燥(例如,在稳定之前或之后通过冷冻干燥进行干燥),并且稳定还可以用于将海绵结合或附接至其他材料。此外,海绵可以在连接至完整的组织基质之前或之后消毒。消毒可以在本文描述的装置的组件连接之后进行。此外,海绵可以在与完整的无细胞组织基质组件接触时形成,或者可以在连接之前单独形成。

[0096] 组织产品及其生产方法可以用于治疗多种状况。例如,图4是使用本公开内容的组织产品10治疗的腹壁150的横剖面视图。如示出的,组织产品10可以用于强化腹部筋膜,但也可以用于其他方面,诸如闭合皮肤切口151、闭合其他筋膜层,以及用于其他非腹部适应症。本文讨论的组织产品对任何组织部位的治疗可以是有用的,在这些组织部位中提供具有增加的对磨损或粘连的抗性的组织产品可以是期望的。这样的组织可以包括结缔组织(例如,腱、韧带、或关节内或关节附近的其他组织、周围肌肉或连接性组织(connecting tissue))。

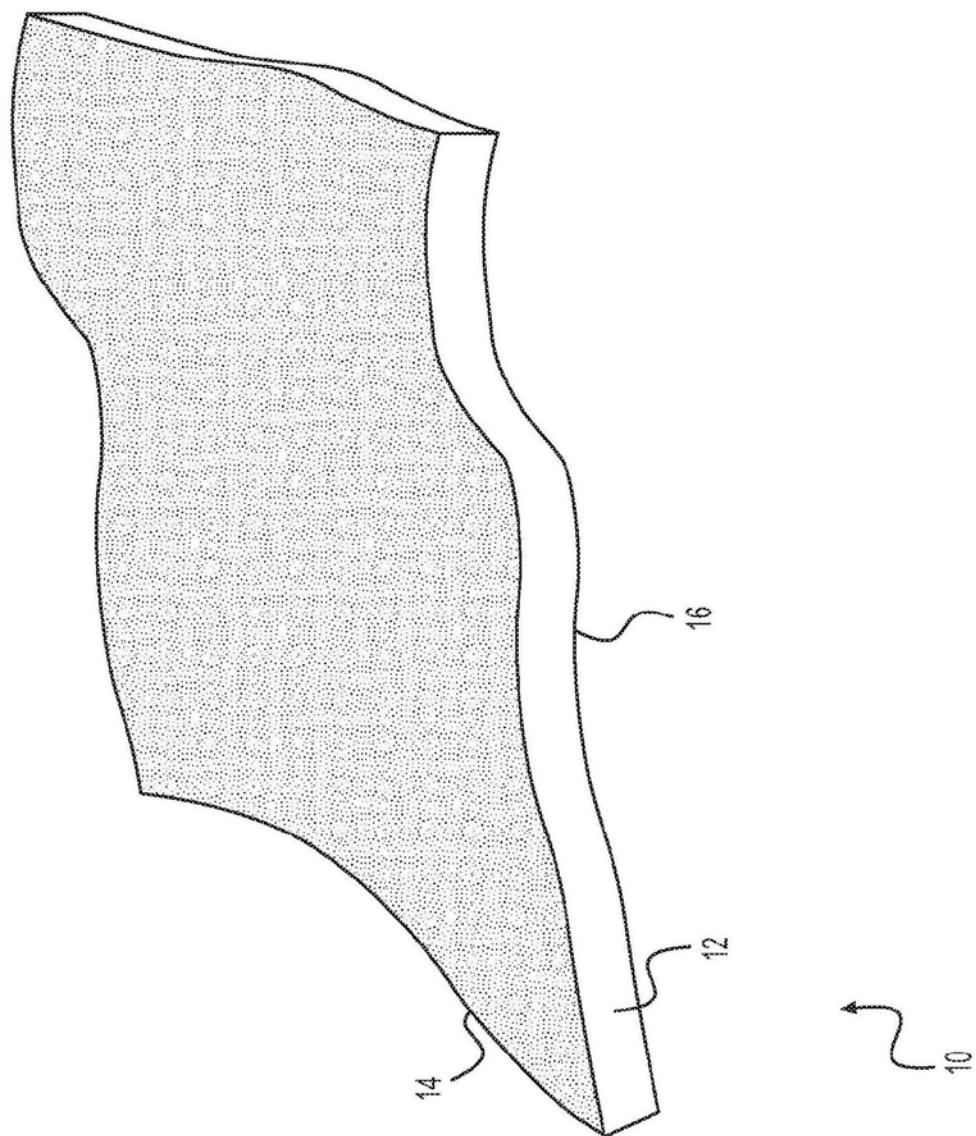


图1

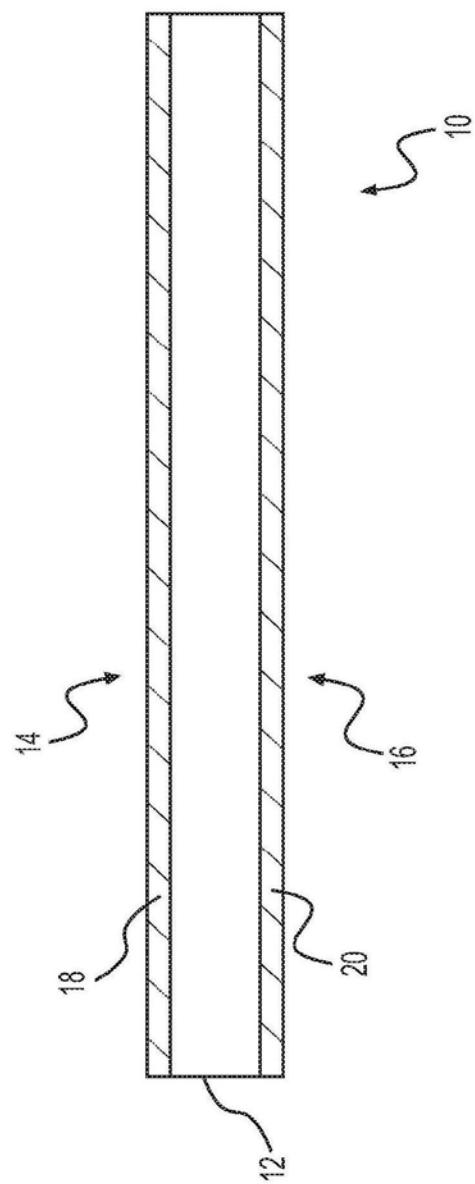


图2

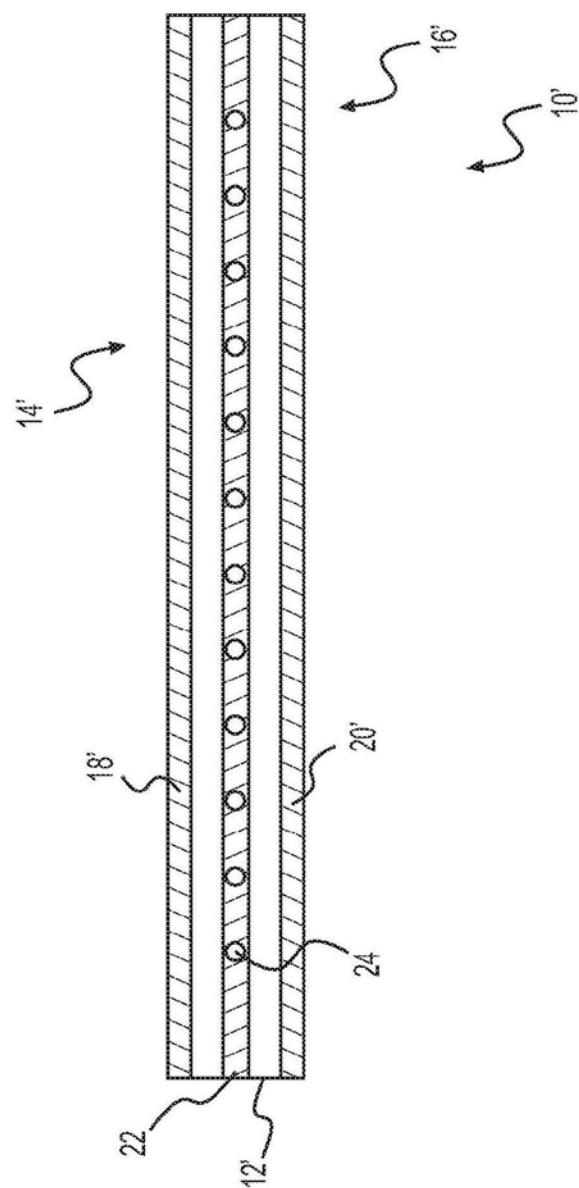


图3

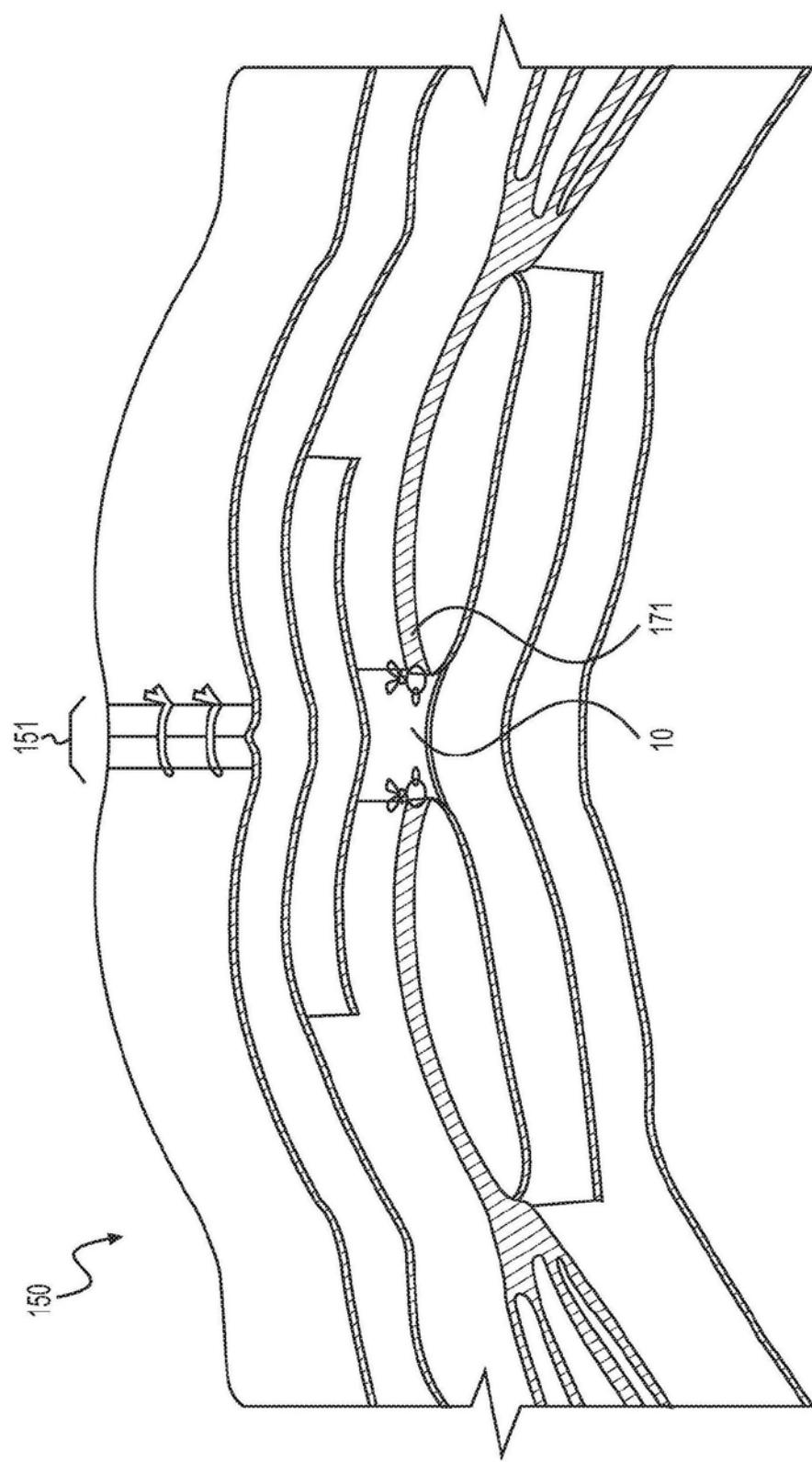


图4