



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114364346 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 15

(21) 申请号 202080063208.1

(22) 申请日 2020.07.16

(30) 优先权数据

16/518,216 2019.07.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/042355 2020.07.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/016041 EN 2021.01.28

(71) 申请人 华沙整形外科股份有限公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 D·A·施姆科

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 朱立鸣

(51) Int.Cl.

A61F 2/28 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

B29C 64/386 (2017.01)

B33Y 50/00 (2015.01)

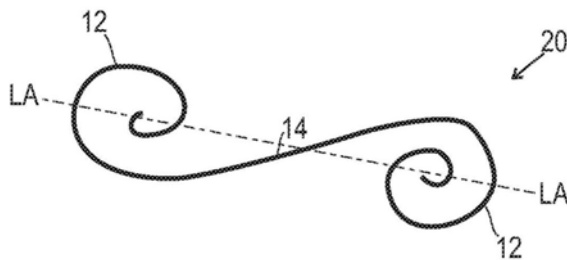
权利要求书2页 说明书37页 附图15页

(54) 发明名称

具有纤维的可植入组合物及其制备和使用方法

(57) 摘要

提供了一种可植入组合物、制备和使用所述可植入组合物的方法。所述可植入组合物包含第一组纤维和第二组纤维，所述第一组纤维被制造成具有第一结合表面，所述第二组纤维被制造成具有第二结合表面，所述第一组纤维的第一结合表面被配置成至少结合在所述第二组纤维的所述第二结合表面处或附近，并且所述第二组纤维被配置成至少结合在所述第一组纤维的所述第一结合表面处或附近。



1. 一种可植入组合物,其包含第一组纤维和第二组纤维,所述第一组纤维被制造成具有第一结合表面,所述第二组纤维被制造成具有第二结合表面,所述第一组纤维的所述第一结合表面被配置成至少结合在所述第二组纤维的所述第二结合表面处或附近,并且所述第二组纤维被配置成至少结合在所述第一组纤维的所述第一结合表面处或附近。

2. 根据权利要求1所述的可植入组合物,其中所述第一组纤维包含第一非结合表面,并且所述第二组纤维包含第二非结合表面,其中所述第一组纤维的所述第一结合表面至少结合在所述第二组纤维的所述第二结合表面处或附近,并且所述第二组纤维至少结合在所述第一组纤维的所述第一结合表面处或附近,从而形成结合第一组纤维和第二组纤维的粘结块。

3. 根据权利要求1所述的可植入组合物,其中所述第一组纤维的所述第一结合表面包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分,并且所述第二组纤维的所述第二结合表面也包括卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分。

4. 根据权利要求2所述的可植入组合物,其中所述第一组纤维的所述第一非结合表面包含笔直的部分,并且所述第二组纤维的所述第二非结合表面也包含笔直的部分,并且所述可植入组合物是骨空隙填充剂。

5. 根据权利要求1所述的可植入组合物,其中所述第一组纤维和所述第二组纤维包含可再吸收的聚合物、不可再吸收的聚合物、有机材料的油墨、合成材料的油墨、治疗剂、软组织、骨材料或其组合。

6. 根据权利要求1所述的可植入组合物,其中所述第一组纤维和所述第二组纤维包含安置在所述纤维之中或之上的骨材料。

7. 根据权利要求1所述的可植入组合物,其中所述第一组纤维和所述第二组纤维被配置成模制成油灰、糊剂或预成型形状,或被配置成冻干的。

8. 根据权利要求1所述的可植入组合物,其中所述第一组纤维和所述第二组纤维通过增材制造、立体平版印刷、挤出成型、紫外光打印或其组合制成。

9. 一种用于生产可植入组合物的计算机实现的方法,所述方法包含生成所述可植入组合物的3-D数字模型,所述3-D数字模型由第一组纤维和第二组纤维构成,所述第一组纤维包含第一结合表面,所述第二组纤维包含第二结合表面,所述第一组纤维的所述第一结合表面被配置成至少结合在所述第二组纤维的所述第二结合表面处或附近,并且所述第二组纤维被配置成至少结合在所述第一组纤维的所述第一结合表面处或附近;以及将所述3-D数字模型存储在耦合到处理器的数据库上,所述处理器具有用于基于所述存储的3-D数字模型选择植入材料以及用于指示3-D打印机的打印表面将所述可植入组合物打印在所述打印表面上的指令。

10. 根据权利要求9所述的计算机实现的方法,其中所述第一组纤维的所述第一结合表面包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分,并且所述第二组纤维的所述第二结合表面也包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分。

11. 根据权利要求9所述的计算机实现的方法,其中所述第一组纤维包含第一非结合表面,并且所述第二组纤维包含第二非结合表面。

12. 根据权利要求9所述的计算机实现的方法,其中所述第一组纤维和所述第二组纤维包含可再吸收的聚合物、不可再吸收的聚合物、有机材料的油墨、合成材料的油墨、治疗剂、软组织、骨材料或其组合,其中所述第一组纤维和所述第二组纤维包含安置在所述纤维之中或之上的骨材料。

13. 根据权利要求11所述的计算机实现的方法,其中所述第一组纤维的所述第一非结合表面包含笔直的部分,并且所述第二组纤维的所述第二非结合表面也包含笔直的部分,并且所述可植入组合物是骨空隙填充剂。

14. 根据权利要求9所述的计算机实现的方法,其中所述第一组纤维和所述第二组纤维被配置成模制成油灰、糊剂或被配置成冻干的。

15. 根据权利要求9所述的计算机实现的方法,其中在生成所述可植入组合物的所述3-D数字模型之前,生成预期组织修复部位的3-D数字模型,并且生成所述可植入组合物的所述3-D数字模型以适配在所述组织修复部位的所述3-D数字模型内。

16. 根据权利要求9所述的计算机实现的方法,其中在生成所述可植入组合物的所述3-D数字模型之前,选择制成所述可植入组合物的所述3-D数字模型的材料类型。

17. 一种治疗骨或软组织缺损的方法,所述方法包含将可植入组合物插入所述骨或软组织缺损中,所述可植入组合物包含第一组纤维和第二组纤维,所述第一组纤维被制造成具有第一结合表面,所述第二组纤维被制造成具有第二结合表面,所述第一组纤维的所述第一结合表面至少结合在所述第二组纤维的所述第二结合表面处或附近,并且所述第二组纤维至少结合在所述第一组纤维的所述第一结合表面处或附近。

18. 根据权利要求17所述的治疗方法,其中所述第一组纤维的所述第一结合表面包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分,并且所述第二组纤维的所述第二结合表面也包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分。

19. 根据权利要求17所述的治疗方法,其中所述第一组纤维包含第一非结合表面,并且所述第二组纤维包含第二非结合表面,并且所述可植入组合物是骨空隙填充剂。

20. 根据权利要求17所述的治疗方法,其中所述第一组纤维和所述第二组纤维包含可再吸收的聚合物、不可再吸收的聚合物、有机材料的油墨、合成材料的油墨、治疗剂、软组织、骨材料或其组合。

具有纤维的可植入组合物及其制备和使用方法

背景技术

[0001] 据估计,美国每年有超过50万例骨移植手术,费用超过25亿美元。预计到2020年,这些数字将翻倍。天然骨和骨替代物均已用作移植材料。天然骨可以是自体移植或同种异体移植。骨替代物包括天然或合成材料,如胶原、硅酮、丙烯酸树脂、磷酸钙、硫酸钙等。

[0002] 骨移植至少有三种方法可帮助修复缺损。第一种是骨生成,由于存在称为骨祖细胞的骨形成细胞而在移植体内形成新骨。第二种是骨诱导,在这个过程中,移植体内含有的分子(例如,骨形态发生蛋白和其它生长因子)将祖细胞转化成骨形成细胞。第三种是骨传导,这是一种物理效应,通常含有移植材料的基质由此用作支架,受体中的骨和细胞能够在所述支架上形成。支架促进骨细胞的迁移、增殖和分化,以实现骨再生。

[0003] 用于植入的基于骨纤维的脱矿质骨基质表现出机械性能的改善,包括纤维长度、纤维直径或宽度、纤维纵横比或多个变量的组合。

[0004] 然而,在制备脱矿质骨基质(DBM)纤维时,由于供体骨的可获得性有限,供应有限,并且目前法规不允许汇集供体骨材料。此外,在DBM纤维的制造过程中,存在不是纤维形式而是颗粒形式的骨材料。通常,这些DBM颗粒具有随机的、不规则的几何形状,其中骨颗粒的大小在约110至850微米的范围内,并且通常被浪费掉。

[0005] 需要纤维形式的可植入组合物和方法,其在一些实施例中允许骨生成、骨诱导和/或骨传导。这些纤维可被制造成结合在一起并形成可用于治疗骨缺损等的植入物。

发明内容

[0006] 本公开提供了纤维形式的可植入组合物和方法,其在一些实施例中允许骨生成、骨诱导和/或骨传导。这些纤维可被制造成结合在一起并形成可用于治疗骨缺损等的植入物。

[0007] 在一些实施例中,提供了一种可植入组合物。可植入组合物包含第一组纤维和第二组纤维,第一组纤维包含第一结合表面,第二组纤维包含第二结合表面,第一组纤维的第一结合表面被配置成至少结合在第二组纤维的第二结合表面处或附近,并且第二组纤维被配置成至少结合在第一组纤维的第一结合表面处或附近。

[0008] 根据其它方面,提供了一种用于生产可植入组合物的计算机实现的方法,该方法包含生成可植入组合物的3-D数字模型,3-D数字模型由第一组纤维和第二组纤维构成,第一组纤维包含第一结合表面和第一非结合表面,第二组纤维包含第二结合表面和第二非结合表面,第一组纤维的第一结合表面被配置成至少结合在第二组纤维的第二结合表面处或附近,并且第二组纤维被配置成至少结合在第一组纤维的第一结合表面处或附近;以及将3-D数字模型存储在耦合到处理器的数据库上,处理器具有用于基于所存储的3-D数字模型选择植入材料以及用于指示3-D打印机的打印表面将可植入组合物打印在打印表面上的指令。

[0009] 根据其它实施例,提供了一种治疗骨或软组织缺损的方法,该方法包含将可植入组合物插入骨或软组织缺损中,可植入组合物包含第一组纤维和第二组纤维,第一组纤维

包含第一结合表面和第一非结合表面,第二组纤维包含第二结合表面和第二非结合表面,第一组纤维的第一结合表面至少结合在第二组纤维的第二结合表面处或附近,并且第二组纤维至少结合在第一组纤维的第一结合表面处或附近。

[0010] 虽然公开了多个实施例,但是本申请的其它实施例对于本领域技术人员而言从以下结合附图阅读的详细描述中将变得显而易见。将要显而易见的是,本公开能够在各个明显的方面作出修改,所有修改均不脱离本公开的精神和范围。因此,具体实施方式将被视为在实质上是例示性的而不是限制性的。

附图说明

[0011] 关于以下描述、所附权利要求书和附图,实施例的其它方面、特征、益处和优点将部分地变得显而易见。

[0012] 图1绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0013] 图2绘示了具有靠近非结合表面的主体部分和靠近结合表面的末端部分的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0014] 图3绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0015] 图4绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0016] 图5绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0017] 图6绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0018] 图7绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0019] 图8绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0020] 图9绘示了具有结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0021] 图10绘示了具有结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0022] 图11绘示了具有结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0023] 图12绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0024] 图13绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0025] 图14绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0026] 图15绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0027] 图16绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0028] 图17绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0029] 图18绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0030] 图19绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0031] 图20绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0032] 图21绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0033] 图22绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0034] 图23绘示了具有结合表面和非结合表面的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0035] 图24绘示了具有边缘和主体部分的示范性纤维的顶视图的实施例。

[0036] 图25绘示了具有结合表面和非结合表面的纤维的透视图的实施例。

[0037] 图26绘示了包含第一组纤维和第二组纤维的可植入组合物的实施例,第一组纤维包含第一结合表面,第二组纤维包含第二结合表面,第一组纤维的第一结合表面被配置成

至少结合在第二组纤维的第二结合表面处或附近,并且第二组纤维被配置成至少结合在第一组纤维的第一结合表面处或附近。纤维机械地缠绕在一起。

[0038] 图27绘示了包含第一组纤维和第二组纤维的可植入组合物的实施例,第一组纤维包含第一结合表面,第二组纤维包含第二结合表面,第一组纤维的第一结合表面被配置成至少结合在第二组纤维的第二结合表面处或附近,并且第二组纤维被配置成至少结合在第一组纤维的第一结合表面处或附近。纤维机械地缠绕在一起。

[0039] 图28绘示了可植入组合物中的多根缠绕纤维的实施例,其形成可在植入靶组织部位之前模制、冻干、水合和/或成形的粘结块。

[0040] 图29绘示了可植入组合物中的多根缠绕纤维的实施例,其形成可在植入靶组织部位之前模制、冻干、水合和/或成形的粘结块。

[0041] 图30绘示了用于生产可植入组合物的纤维的计算机实现的系统的实施例。

[0042] 图31是绘示了处理器执行用于生产可植入组合物的纤维的计算机实现的系统的实施例的流程图。

[0043] 图32是绘示了通过使用具有移动打印表面的3-D打印机,处理器执行用于生产可植入组合物的纤维的计算机实现的系统的实施例的流程图。

[0044] 图33是绘示了根据本申请的实施例的用于生产可植入组合物的纤维的计算机实现的系统的逻辑执行的代表性步骤的流程图。

[0045] 图34是绘示了根据本申请的实施例的用于生产可植入组合物的纤维的计算机实现的系统的逻辑执行的代表性步骤的流程图。

[0046] 图35绘示了根据本申请的一个方面的示范性3-D打印装置的透视图。

[0047] 图36绘示了根据本申请的一个方面的包括多个打印头的示范性3-D打印装置的透视图。

[0048] 图37绘示了根据本申请的一个方面的包括用于光刻的源的示范性3-D打印装置的透视图。

[0049] 图38绘示了根据本申请的一个方面的包括移动打印表面的示范性3-D打印装置的透视图。

[0050] 应当理解,附图不是按比例绘制的。进一步地,图中对象之间的关系可以不按比例,并且实际上关于尺寸可以具有相反关系。这些图旨在帮助理解和明晰每个所示对象的结构,并因此,为了说明一种结构的具体特征,可能放大一些特征。

具体实施方式

[0051] 定义

[0052] 出于本说明书和所附权利要求书的目的,除非另外指明,否则表示成分的量、材料的百分比或比例、反应条件的所有数字以及用于本说明书和权利要求书中的其它数值应被理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。类似地,在值被表示为近似值时,通过使用先行词“约”,应当理解,特定值形成作为所列举值的 $\pm 10\%$ 的另一个实施例。因此,除非作相反指示,否则在以下说明书和所附权利要求书中所阐述的数字参数是可以取决于试图通过本公开获得的所需特性而变化的近似值。最低限度地,并且不试图限制等效物原则应用于权利要求书的范围,至少应根据所报告的有效数字的数目并且通过应用一般四舍五入技术来解

释每个数值参数。此外,如说明书所使用以及包含所附权利要求书,单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包含复数形式,并且所提及的特定数值至少包含所述特定值,除非上下文另外明确规定。范围在本文中可表示为从“约”或“大约”一个特定值和/或到“约”或“大约”另一特定值。当表达这样的范围时,另一个实施例包含从一个特定值和/或到另一个特定值。

[0053] 尽管阐述本申请的广泛范围的数值范围和参数是近似值,但具体实例中所阐述的数值尽可能精确地报告。但是,任何数值固有地含有某些必然由其对应测试测量中所发现的标准差造成的误差。此外,本文公开的所有范围都应理解为涵盖其中包含的任何和所有子范围。例如,“1至10”的范围包括最小值1和最大值10之间(并且包括最小值1和最大值10)的任何和所有子范围,即,具有等于或大于1的最小值和等于或小于10的最大值的任何和所有子范围,例如5.5至10。

[0054] 如本文所用,同种异体移植物是指从与受体相同物种但具有不同遗传组成的供体获得的组织移植物,作为两个人之间的组织移植物。

[0055] 可植入组合物可具有置于纤维之中或之上的生物活性剂。生物活性剂或生物活性化合物在本文中用于指改变、抑制、活化或以其它方式影响生物或化学事件的化合物或实体。例如,生物活性剂可以包括但不限于成骨蛋白或成软骨蛋白或肽、抗艾滋病物质、抗癌物质、抗生素、免疫抑制剂、抗病毒物质、酶抑制剂、激素、神经毒素、阿片样药物、催眠药、抗组胺剂、润滑剂、镇静剂、抗惊厥剂、肌肉松弛剂和抗帕金森病物质、包括通道阻断剂的抗痉挛剂和肌肉收缩剂、缩瞳剂和抗胆碱能剂、抗青光眼化合物、抗寄生虫和/或抗原生动物化合物、包括细胞生长抑制剂和抗粘附分子的细胞-细胞外基质相互作用的调节剂、血管扩张剂、DNA、RNA或蛋白质合成的抑制剂、抗高血压剂、镇痛剂、退热剂、甾体和非甾体抗炎剂、可乐定、他汀、骨形态发生蛋白、抗血管生成因子、血管生成因子、抗分泌因子、抗凝血剂和/或抗血栓形成剂、局部麻醉剂、前列腺素、抗抑郁剂、抗精神病药物、止吐药和显像剂。在某些实施例中,生物活性剂可以包括营养药物,如抗坏血酸、锌、钙、维生素、藤黄、 ω -3脂肪酸、 α -硫辛酸或其组合。在另一实施例中,生物活性剂可以是细胞生长促进剂,如糖或其组合。在某些实施例中,生物活性剂是药物。生物活性剂进一步包含RNA,如siRNA,和破骨细胞刺激因子。在一些实施例中,生物活性剂可以是停止、去除或降低骨生长抑制剂活性的因子。在一些实施例中,生物活性剂是生长因子、细胞因子、细胞外基质分子或其片段或衍生物,例如细胞附着序列,如RGD。

[0056] 结合表面包括纤维的一部分上的表面,其被设计成与另一纤维机械地结合或缠结。

[0057] 非结合表面包括纤维的一部分上的表面,其被设计成如果与另一非结合表面接触则不与另一纤维机械结合或缠结。例如,如果线性表面接触具有线性表面的另一纤维,则两个纤维将不会机械缠结。然而,如果一根纤维的非结合表面接触另一根纤维的结合表面,例如,一根纤维的衬里部分接触另一根纤维的钩状部分,则将发生结合或机械缠结。

[0058] 如本文所用,生物相容性旨在描述在体内施用不会诱导不良长期效应的纤维。

[0059] 可生物降解的纤维包括通过酶的作用、通过水解作用、氧化作用和/或通过人体中的其它类似机制随时间降解的纤维。在各种实施例中,“可生物降解的”包括当细胞(例如,骨细胞)渗透组分并允许修复缺陷时,组分可在体内分解或降解成无毒组分。“可生物降解的”是指纤维将随着时间而腐蚀或降解,这至少部分是由于与周围组织、流体中存在的物质

接触或通过细胞作用造成的。“可生物吸收的”是指纤维在人体内例如被细胞或组织分解和吸收。“生物相容性”是指纤维不会在靶组织部位引起显著的组织刺激或坏死和/或不会致癌。

[0060] 如本文所用,骨是指自体来源、同种异体来源、异种来源或转基因来源的皮质骨、松质骨或皮质-松质骨。在一些实施例中,纤维可具有安置在纤维之中或之上的骨材料。

[0061] 如本文所用,骨移植物是指根据本文所述的实施例制备的任何植入物,因此可以包括如骨材料和骨膜的表述。

[0062] 植入物可以包括陶瓷支架。如本文所用,陶瓷支架是指包含如磷酸钙陶瓷或硅陶瓷、基于硅酸钙的生物玻璃、硅磷酸钙、磷酸三钙(TCP)和下文所述的其它陶瓷或合成陶瓷材料等陶瓷材料的植入物支架。

[0063] 如本文所用,脱矿质是指通过从组织,例如骨组织中去除矿物材料而生成的任何材料。在某些实施例中,可以将脱矿质骨材料添加到纤维中。本文所述的脱矿质骨材料包括含钙量小于5重量%、4重量%、3重量%、2重量%或1重量%的制剂。部分脱矿质骨(例如具有大于5重量%钙但含有小于100%的原始起始量的钙的制剂)也被认为在本公开的范围之内。在一些实施例中,部分脱矿质骨含有大于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的原始起始量的钙的制剂。在一些实施例中,脱矿质骨具有小于95%的其原始矿物质含量。在一些实施例中,脱矿质骨具有小于其原始矿物含量的95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或5%。脱矿质旨在涵盖如“基本上脱矿质的”、“部分脱矿质的”、“表面脱矿质的”和“完全脱矿质的”的表述。在一些实施例中,骨的部分或整个表面可以是脱矿质的。例如,骨材料的部分或整个表面可脱矿质至从约100至约5000微米,或约150微米至约1000微米的深度。

[0064] 部分脱矿质骨是指钙含量大于5%重量但钙含量小于原始起始量100%的制剂。在一些实施例中,部分脱矿质骨包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98和/或99%的原始起始量的钙。

[0065] 在一些实施例中,脱矿质骨可以是约1至99%表面脱矿质的。在一些实施例中,脱矿质骨是1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%和/或99%表面脱矿质的。在各种实施例中,脱矿质骨可以是约15至25%表面脱矿质的。在一些实施例中,脱矿质骨是15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和/或25%表面脱矿的。

[0066] 如本文所使用,脱矿骨基质(demineralized bone matrix,DBM)是指通过从骨组

织移除矿物质材料而生成的任何材料。在一些实施例中,如本文所使用的DBM组合物包含含有小于5重量%钙并且在一些实施例中小于1重量%钙的制剂。在一些实施例中,DBM组合物包含含有小于5、4、3、2和/或1重量%钙的制剂。在其它实施例中,DBM组合物包括部分脱矿骨(例如具有大于5重量%钙但含有小于100%的原始起始量的钙的制剂)。

[0067] 如本文所用,骨诱导性是指物质充当骨可以沿其生长的模板或物质的能力。

[0068] 如本文所使用,成骨是指含有能够分化成骨组织的活细胞的材料。

[0069] 如本文所用,骨诱导性是指能够从宿主募集具有刺激新骨形成潜力的细胞的性质。任何能诱导动物软组织形成异位骨的材料都被认为具有骨诱导性。例如,当根据Edwards等人《人类脱矿质骨的骨诱导:大鼠模型中的表征(Osteoinduction of Human Demineralized Bone:Characterization in a Rat Model)》,《临床矫形学及相关学科研究(Clinical Orthopaedics&Rel.Res.)》,357:219-228,1998年12月(其通过引用并入本文)的方法进行测定时,大多数骨诱导材料在无胸腺大鼠中诱导骨形成。

[0070] 纤维可用作骨植入物。骨植入物是指有助于或增强骨形成或愈合的任何植入装置或材料。骨植入物可以包括用于促进或支持骨愈合的任何材料,如同种异物移植物、异种移植物或合成材料。骨植入物可以是均质的或异质的。骨植入物通常应用于骨缺损部位,例如由损伤、手术过程中产生的缺损、感染、恶性肿瘤、炎症或发育性畸形引起的部位。骨植入物可用于各种骨科、神经外科、牙科、口腔和上颌面外科手术,如简单和复合骨折和骨不连合的修复、外部和内部固定、如关节固定术的关节重建、普通关节成形术、缺损填充、椎间盘切除术、椎板切除术、颈椎前路和胸外科手术,或脊柱融合术。

[0071] DBM制剂多年来一直在骨科医学中用于促进骨形成。例如,已经发现DBM可用于修复骨折,用于椎骨融合,用于关节置换手术,以及用于治疗由于如骨肿瘤等潜在疾病引起的骨质破坏。已证明,DBM通过骨传导和骨诱导过程促进体内骨形成。植入的DBM组合物的骨诱导效应是由存在于分离的基于胶原的基质上的活性生长因子的存在引起的。这些因子包括TGF-R、IGF和BMP蛋白家族的成员。骨诱导因子的具体实例包括TGF- β 、IGF-1、IGF-2、BMP-2、BMP-7、甲状旁腺激素(PTH)和血管生成因子。DBM制剂中也可能存在其它骨诱导因子,如骨钙蛋白和骨桥蛋白。DBM中还可能存在其它未命名或未发现的骨诱导因子。

[0072] 如本文所用,表面脱矿质是指具有其原始无机矿物含量的至少约90重量%的骨衍生元素。在一些实施例中,表面脱矿含有至少约90、91、92、93、94、95、96、97、98和/或99重量%的其原始无机材料。如本文所用,表达“完全脱矿质的”是指骨含有小于8%的其原始矿物质含量。在一些实施例中,完全脱矿质含有约小于其原始矿物含量的8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%和/或1%。

[0073] 应用于本申请的纤维的表述“平均长度与平均厚度之比”是指纤维的最长平均尺寸(平均长度)与其最短平均尺寸(平均厚度)之比。这也称为纤维的“纵横比”。

[0074] 在一些实施例中,纤维可以具有约50:1至约1000:1的平均长度与平均厚度比或纵横比。在一些实施例中,纤维的平均长度与平均厚度比或纵横比为约50:1,75:1,100:1,125:1,150:1,175:1,200:1,225:1,250:1,275:1,300:1,325:1,350:1,375:1,400:1,425:1,450:1,475:1,500:1,525:1,550:1,575:1,600:1,625:1,650:1,675:1,700:1,725:1,750:1,775:1,800:1,825:1,850:1,875:1,900:1,925:1,950:1,975:1和/或1000:1。在整体外观上,纤维可描述为长丝、线、窄条或薄片。通常,在生产薄片时,它们的边缘倾向于朝向

彼此卷曲。纤维可以具有线性部分,其通常是非结合表面,或者它们可以盘绕成类似弹簧,其通常是允许与其它纤维结合的结合表面。在一些实施例中,纤维具有不规则形状,包括例如线性、蛇形或弯曲形状。在一些实施例中,纤维可以在纤维中或纤维上具有脱矿质颗粒,然而,当特定实施例需要时,可以保留一些原始矿物含量。在各种实施例中,纤维可在其中或其上具有矿化部分。在一些实施例中,纤维在其中或其上具有脱矿质部分和矿化部分的组合。

[0075] 非纤维包括三角形、正方形、立方体形状或粉末形式的配置。

[0076] 术语“三维打印系统”、“三维打印机”、“打印”描述了用于通过选择性沉积、喷射、熔融沉积建模、多喷射建模和本领域现在已知的或将来可能已知的使用构建材料或油墨来制造三维物体的其它增材制造技术来制造三维制品或物体的各种实体自由成形制造技术。

[0077] 现在将详细参考本发明的某些实施例,其实例在附图中示出。尽管将结合所展示的实施例描述本发明,但应当理解,其并不旨在将本发明限制于那些实施例。相反,本发明旨在覆盖可包括在由所附权利要求限定的本发明内的所有替换、修改和等同物。

[0078] 本公开提供了纤维形式的可植入组合物和方法,其在一些实施例中允许骨生成、骨诱导和/或骨传导。这些纤维可被制造成结合在一起并形成可用于治疗骨缺损等的植入物。

[0079] 纤维

[0080] 本申请的纤维可被制成增强彼此之间的机械缠结,并可用作例如骨空隙填充剂。在一些实施例中,骨空隙填充剂包含骨材料,如自体移植物、同种异体移植物或异种移植物。现在转到图1至29,提供了一种可植入组合物的纤维。在一些实施例中,纤维20包含沿着纵向轴线LA的结合表面12和非结合表面14。纤维的结合表面专门设计成与另一纤维结合或缠结。纤维的结合表面12在图1中被示为钩状部分,其可结合第二组纤维的另一结合表面。图1的纤维具有非结合表面14,其在该实施例中是线性的。结合表面包括纤维的一部分上的表面,其被设计成与另一纤维机械地结合或缠结。

[0081] 非结合表面包括纤维的一部分上的表面,其被设计成如果与另一非结合表面接触则不与另一纤维机械结合或缠结。例如,如果线性表面接触具有线性表面的另一纤维,则两个纤维将不会机械缠结。然而,如果一根纤维的非结合表面接触另一根纤维的结合表面,例如,一根纤维的衬里部分接触另一根纤维的钩状部分,则将发生结合或机械缠结。

[0082] 在一些实施例中,纤维之间的缠结通过纤维的柔韧性而增强,例如当纤维缠绕时。在一些实施例中,纤维本身的表面粗糙度和/或纤维的孔隙率(例如,通过向纤维中添加致孔剂或改变聚合物固化)也可以增强纤维之间的界面,从而使它们具有增强的缠结。

[0083] 图2绘示了具有靠近非结合表面14的主体部分16和靠近结合表面12的末端部分18的示范性纤维的顶视图的实施例,末端部分呈允许与其它纤维结合或机械缠结的钩状配置。示出了三个结合表面。

[0084] 图3绘示了具有结合表面12和非结合表面14以及沿着横向轴线(TA)的增强与其它纤维的结合或机械缠结的另一结合表面13的示范性纤维的顶视图的实施例。结合表面13被示为钩和环。

[0085] 图4绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为安置在纤维一侧上的倒钩或有角度的突起。

[0086] 图5绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为安置在纤维两侧上的倒钩或有角度的突起。

[0087] 图6绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为围绕纤维分叉的倒钩或有角度的突起。

[0088] 图7绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为在纤维纵向轴线的交替侧上的环。

[0089] 图8绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为在纤维纵向轴线的交替侧上的环,在一个侧上有三个和在另一侧上有一个的独特图案。本领域普通技术人员应当理解,纤维可以设计成具有许多图案和交替的结合表面。

[0090] 图9绘示了具有结合表面12的示范性纤维的顶视图的实施例,结合表面被示为两个连接的环。

[0091] 图10绘示了具有结合表面12的示范性纤维的顶视图的实施例,结合表面被示为三个连接的环。

[0092] 图11绘示了具有结合表面12的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为一串环,具有交替的直径图案,较大直径和较小直径。环可以与相同或不同纤维上的另一个环机械缠绕。

[0093] 图12绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为由相对笔直的非结合表面间隔开的一串环。

[0094] 图13绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,当纤维处于卷曲配置时,存在多个结合表面。

[0095] 图14绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,当纤维处于卷曲配置时,存在多个结合表面,并且作为结合表面的卷曲或环在纤维的一侧上大小交替。

[0096] 图15绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,当纤维处于卷曲配置时,存在多个结合表面,并且作为结合表面的卷曲或环在纤维的一侧上大小交替。

[0097] 图16绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,当纤维在x、y和z平面中呈三维螺旋配置或螺旋配置时,存在多个结合表面,并且作为结合表面的曲线在纤维的一侧上大小交替。还应当理解,在一些实施例中,纤维可以是扁平配置。

[0098] 图17绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,当纤维处于长螺旋或螺线配置时,存在多个结合表面,并且作为结合表面的曲线位于纤维的一侧上。

[0099] 图18绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,当纤维具有角度或之字形部分时,存在多个结合表面。这些有角度或之字形部分允许纤维延伸或具有弹性特性,这有助于与其它纤维结合或机械缠结。非结合表面可以是安置在作为结合部分的成角度或之字形部分之间的相对线性部分。

[0100] 图19绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在

该实施例中,存在多个结合表面,因为纤维具有正弦部分,其中波的波峰和波谷是结合部分。

[0101] 图20绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,由于纤维具有连续的正弦部分,因此存在多个结合表面,其中波的峰和谷是结合部分。非结合表面可以是安置在峰和谷之间的相对线性部分。

[0102] 图21绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为在纤维的不同侧上交替的纤维的分支部分,这有助于与相同纤维或其它纤维结合或机械缠结。非结合表面可以是安置在分支部分之间的相对线性部分。

[0103] 图22绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为纤维的不同侧上的纤维的分支部分,其有助于与相同纤维或其它纤维结合或机械缠结。非结合表面可以是安置在分支部分中心的相对线性部分。

[0104] 图23绘示了具有结合表面12和非结合表面14的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面,其被示为纤维的带状部分,其有助于与相同纤维或其它纤维粘结或机械缠结。

[0105] 图24绘示了具有边缘22和主体部分16的示范性纤维的顶视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面12,其被示为纤维的片状部分,其有助于与相同纤维或其它纤维结合或机械缠结。非结合表面14通常是线性的。

[0106] 图25绘示了具有结合表面12和非结合表面14的纤维的透视图的实施例。在该实施例中,有多个结合表面12,其被示为具有加捻部分15的纤维的片状部分,其有助于与相同纤维或其它纤维结合或机械缠结。非结合表面14通常是线性的。

[0107] 图26绘示了可植入组合物10的实施例,其包含第一组纤维50和第二组纤维60,第一组纤维包含第一结合表面52,第二组纤维包含第二结合表面62,第一组纤维的第一结合表面被配置成至少在第二组纤维的第二结合表面处或附近结合,并且第二组纤维被配置成至少在第一组纤维的第一结合表面处或附近结合。纤维机械地缠结在一起。第一组纤维的非结合表面54通常是线性的,并且不与第二组纤维结合。第二组纤维的非结合表面64通常是线性的,并且不与第一组纤维结合。应当理解,组可以是一根或多根纤维。

[0108] 图27绘示了可植入组合物10的实施例,其包含第一组纤维50和第二组纤维60,第一组纤维包含第一结合表面52,第二组纤维包含第二结合表面62,第一组纤维的第一结合表面被配置成至少在第二组纤维的第二结合表面处或附近结合,并且第二组纤维被配置成至少在第一组纤维的第一结合表面处或附近结合。纤维机械地缠结在一起。第一组纤维的非结合表面54通常是线性的,并且不与第二组纤维结合。第二组纤维的非结合表面64通常是线性的,并且不与第一组纤维结合。在一些实施例中,结合表面和非结合表面之间的缠结不如结合表面和结合表面之间的缠结牢固。

[0109] 图28绘示了可植入组合物中的多根缠结纤维的实施例,其形成可在植入靶组织部位之前混合,和/或模制,和/或冻干,和/或水合,和/或成形的粘结块300。粘结块中的每根纤维包含结合表面12和非结合表面14。粘结块具有带钩状部分的纤维,并且纤维是有序的,与无规构象相反。纤维也是具有如图1所示的钩的相同类型的纤维。

[0110] 图29绘示了可植入组合物中的多根缠结纤维的实施例,其形成可在植入靶组织部位之前混合,和/或模制,和/或冻干,和/或水合,和/或成形的粘结块300。粘结块中的每根纤维包含结合表面12和非结合表面14。粘结块具有纤维,纤维具有彼此结合的如图1中的钩状部分和图21中的分支部分。纤维的粘结块为无规构象,而不是有序构象。

[0111] 在一些实施例中,可植入组合物的纤维包含3D打印纤维和DBM纤维。在一些实施例中,3D打印纤维在被打印之后可与DBM纤维组合以产生3D打印/研磨骨纤维组合。这两种纤维的组合可以在它们被制成粘结块之前或之后完成。

[0112] 在一些实施例中,可植入组合物的纤维在两组纤维之间不需要结合剂。在一些实施例中,可以通过机械缠结来实现结合。在一些实施例中,机械缠结可以通过纤维的搅动、搅拌、混合或摇动或其它物理运动来实现。

[0113] 在一些实施例中,可植入组合物需要额外的结合剂。在粘结块形成后可任选地包括的合适的结合剂或载体的实例包括但不限于甘油、聚甘油、多羟基化合物,例如非环状多元醇、非还原糖、糖醇、糖酸、单糖、二糖、水溶性或水分散性寡糖、多糖和上述物质的已知衍生物。具体的多羟基化合物包括1,2-丙二醇、甘油、1,4-丁二醇、三羟甲基乙烷、三羟甲基丙烷、赤藓醇、季戊四醇、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、丙二醇、二丙二醇;糖胺聚糖,例如,透明质酸;聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,例如已知并且以商品名Pluronic和Emkalyx市售的类型;聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物,例如已知并且以商品名泊洛沙姆(Poloxamer)市售的类型;烷基酚羟基聚氧乙烯,例如,已知的和以商品名Triton市售的类型,聚氧化烯二醇,如聚乙二醇、木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、卫矛醇、阿拉伯糖、木糖、核糖、阿东糖醇、阿糖醇、肌醇、果糖、半乳糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、蔗糖、麦芽糖、乳糖、麦芽糖醇、乳糖醇、水苏糖、麦芽五糖、环麦芽糖六糖、角叉菜胶、琼脂、葡聚糖、藻酸、瓜尔胶、黄耆胶、刺槐豆胶、阿拉伯胶、黄原胶、直链淀粉、任何前述物质的混合物。

[0114] 在一些实施例中,第一组纤维和第二组纤维包含可再吸收的聚合物、不可再吸收的聚合物、有机材料的油墨、合成材料的油墨、治疗剂、软组织、骨材料或其组合。在一些实施例中,第一组纤维和第二组纤维包含安置在纤维之中或之上的骨材料。在一些实施例中,第一组纤维和第二组纤维被配置成模制成油灰、糊剂或被配置成冻干的。在一些实施例中,第一组纤维和第二组纤维通过增材制造、减材制造、立体平版印刷、挤出成型、紫外光打印或其组合制成。在一些实施例中,结合表面与非结合表面之比为约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:5、约1:4、约1:3或约1:2。根据一些实施例,可以使用一种或多种生物活性剂、纤维骨移植物或患者自体移植物补充、进一步处理或化学改性3-D打印机与骨或陶瓷材料一起使用、在骨或陶瓷材料中使用或在其上使用的打印材料。

[0115] 纤维可以被配置成允许细胞向内生长,同时也将成骨材料保留在其中。在一些实施例中,打印头被配置成挤出具有预定厚度的纤维。在一些实施例中,纤维具有约1cm或更小的直径、约4cm或更小的长度、约1mm或更小的厚度。在一些实施例中,纤维的直径为约0.01mm或更小,长度为约0.01mm或更小,和/或厚度为约0.01mm或更小。

[0116] 在一些实施例中,纤维具有约0.01mm至约2.0mm的厚度或直径。在一些实施例中,纤维具有约0.05mm至约1.0mm,或约0.1至约0.5mm的厚度。纤维的厚度沿着每根纤维的长度可以是均匀的,或者在每根纤维的长度上变化。在一些实施例中,在粘结块中,一些纤维具有比其它纤维更大的厚度。纤维的大小可以允许纤维之间有可定制的孔隙大小。在一些实

施例中,多孔纤维被配置成便于围绕手术部位传送物质和/或材料。在植入手术部位后,可植入组合物可参与、控制或以其它方式调节,或可允许如细胞或组织等周围材料穿透可植入组合物。在一些实施例中,纤维具有各种横截面形状,例如矩形、椭圆形、多边形、不规则形、波浪形或叶状。

[0117] 在各种实施例中,可以根据特定应用的需要来确定纤维的大小。例如,纤维可以包括直径在约1mm至约100mm之间的尺寸。在一些实施例中,纤维包括约5mm、10mm、15mm、20mm、25mm、30mm、35mm、40mm、45mm、50mm、55mm、60mm、65mm、70mm、75mm、80mm、85mm、90mm、95mm或100mm的直径。在一些实施例中,纤维包括约0.1cm至约10cm的长度或深度。在一些实施例中,纤维包括约1cm、2cm、3cm、4cm、5cm、6cm、7cm、8cm、9cm或10cm的长度或深度。用户可以选择所需的尺寸,并且计算机系统可以根据选择打印植入物。

[0118] 在各种实施例中,基于前述尺寸,可以容易地计算3-D打印纤维的体积。例如,在一些实施例中,具有0.5cm直径和0.1cm长度的3-D打印纤维将提供0.02cc的体积。在其它实施例中,具有1cm直径和1cm长度的3-D打印纤维将提供0.79cc的体积。在其它实施例中,具有1.5cm直径和3cm长度的3-D打印纤维将提供5.3cc的体积。

[0119] 在一些实施例中,纤维以具有交替的峰和谷的波状配置挤出到打印表面上。在一些实施例中,打印表面在顺时针和逆时针方向上交替移动,同时材料被挤压到表面上以产生在峰和峰顶上具有均匀形状曲线的正弦波形。在一些实施例中,波的峰和峰顶被指向以赋予纤维可变的特性。在一些实施例中,纤维彼此相邻地挤出,使得第一纤维的峰被挤出以接触相邻的第二纤维的峰顶。在一些实施例中,粘结块可以完全由具有这种配置的纤维产生。波形纤维赋予所制造的纤维柔韧性和可拉伸特性。可以改变波形纤维的波长以定制纤维的可拉伸性。例如,具有较短波长的纤维将能够比具有较长波长的纤维被拉伸得更多。在一些实施例中,纤维的可拉伸性在其长度上是均匀的。在一些实施例中,根据外科应用的需要,纤维包括可拉伸性增加的区域。在一些实施例中,非结合表面可以结合波状特征以增强纤维的可拉伸性。

[0120] 纤维的形状、大小、厚度和其它结构特征,例如结构,可以针对所需应用进行定制。例如,为了优化细胞或流体通过纤维的迁移,可以针对流体的粘度和表面张力或细胞的大小来优化孔径。例如,如果细胞迁移通过纤维,则可以使用约100至200 μm 数量级的纤维之间的孔径。在一些实施例中,细胞迁移通过缠结的纤维基质。在其它实施例中,波形纤维可以被挤出以具有较大的峰和峰顶,并且孔的大小可以较大。例如,在一些实施例中,纤维之间的孔径可为约0.1mm至约5mm、约0.5mm至约3mm,或约1mm至约2mm。在一些实施例中,纤维内的孔径可为约0.1mm至约5mm、约0.5mm至约3mm,或约1mm至约2mm。可以通过打印纤维和通过控制在打印表面上挤出和/或烧结的纤维的厚度来控制大小。

[0121] 打印装置

[0122] 在一些实施例中,提供了用于产生可植入组合物的纤维的3-D打印装置和使用方法。还提供了3-D打印装置,其包括移动打印表面以在连续过程中或在一些实施例中在分批过程中产生这种纤维。在一些实施例中,移动打印表面被配置成促进纤维的连续或接近连续的批量生产。进一步提供了用于通过连续挤出而不是分层在移动的打印表面上进行3-D打印的装置和方法。另外,提供了用于产生具有丝状设计的结构的装置和方法,该丝状设计可以缠绕并且是坚固的、柔韧的、可拉伸的和生物相容的。

[0123] 在图35至38中,作为从计算机接收的指令的结果,正在打印纤维。在一些实施例中,如图1至25中讨论的纤维由从3-D打印装置500的打印头502挤出的材料形成。纤维直接挤出到打印表面508上。结合表面可以以各种图案挤出,并且可以根据特定应用的要求确定大小。例如,结合表面可以以编织图案从打印头挤出,其中结合表面彼此交织,使得它们形成另一结合表面,例如如图23至25所示。在其它实施例中,结合表面可以其它方式挤出。例如,结合表面的水平行可以在第一步骤中挤出,并且在第二步骤中,结合表面的垂直行可以在水平行的顶部挤出。用于纤维的打印材料可以包括均匀地安置在整个纤维中的骨材料(例如,DBM颗粒、同种异体移植组织颗粒、皮质骨颗粒、陶瓷颗粒等)。制造纤维的材料(例如,可生物降解聚合物)和骨材料可以组合成一个打印油墨和打印头,或者它可以在分开的打印油墨或打印头502、504中,然后一起或分开打印直到形成所需的纤维。辐射源506,如激光,可以被配置成将挤出的行烧结在一起以形成纤维。

[0124] 在一些实施例中,打印表面的尺寸允许打印对应于打印表面(例如,圆形、矩形、正方形等)的不同尺寸、形状、结合和非结合表面的纤维。图36中示为M的打印表面的移动允许连续打印可植入组合物(例如,图4中的纤维20),使得重新激活机器的需要减少并且原材料的浪费减少。计算机系统可以计算纤维的适当体积、长度、宽度和厚度以匹配骨缺损部位的体积、长度、宽度和厚度,或使各种配置的单根纤维机械缠结。

[0125] 在一些实施例中,提供了一种用于生产可植入组合物的计算机实现的方法。该方法包含生成可植入组合物的3-D数字模型,3-D数字模型由第一组纤维和第二组纤维组成,第一组纤维包含第一结合表面和第一非结合表面,第二组纤维包含第二结合表面和第二非结合表面,第一组纤维的第一结合表面被配置成至少结合在第二组纤维的第二结合表面处或附近,并且第二组纤维被配置成至少结合在第一组纤维的第一结合表面处或附近;以及将3-D数字模型存储在耦合到处理器的数据库上,处理器具有用于基于所存储的3-D数字模型选择植入材料以及用于指示3-D打印机的打印表面将可植入组合物打印在打印表面上的指令。

[0126] 在一些实施例中,第一组纤维的第一结合表面包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分,并且第二组纤维的第二结合表面还包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分。

[0127] 在一些实施例中,纤维包含实心主体部分,如带状物,和/或多孔体部分,如多孔带状物。在一些实施例中,主体部分包含在边缘之间的类似梯子的细丝桥。

[0128] 在一些实施例中,第一组纤维的第一非结合表面包含笔直的部分,并且第二组纤维的第二非结合表面也包含笔直的部分,并且可植入组合物是骨空隙填充剂。

[0129] 在一些实施例中,第一组纤维和第二组纤维包含可再吸收的聚合物、不可再吸收的聚合物、有机材料的油墨、合成材料的油墨、治疗剂、软组织、骨材料或其组合。

[0130] 在一些实施例中,第一组纤维和第二组纤维包含安置在纤维之中或之上的骨材料。

[0131] 在一些实施例中,第一组纤维和第二组纤维被配置成模制成油灰、糊剂或被配置成冻干的。

[0132] 在一些实施例中,在生成可植入组合物的3-D数字模型之前,生成预期组织修复部位的3-D数字模型,并且生成可植入组合物的3-D数字模型以适配在组织修复部位的3-D数字模型内。

[0133] 在一些实施例中,在生成可植入组合物的3-D数字模型之前,选择制成可植入组合物的3-D数字模型的材料类型。

[0134] 现在转到图35至38,提供了一种用于制备如纤维的可植入组合物的3-D打印装置500。3-D打印通常以2维进行,一次一层。材料被布置在平坦表面上,并且三维结构通常通过熔化或烧结工艺一次构建一层。在一些实施例中,提供具有移动打印表面的3-D打印机以允许在连续过程中打印纤维。在一些实施例中,打印头通过连续挤压而不是如传统3-D打印装置所做的分层将材料施加到打印表面。在一些实施例中,3-D打印装置产生比传统3-D打印装置更强的结构并生成更少的浪费。

[0135] 如图35至38所示,提供了一种用于制备可植入组合物的3-D打印装置。3-D打印装置包括传送带510,其具有基座512和被配置成用于平面移动的打印表面508。在一些实施例中,基座可以在x-y平面内移动,并且可以在x轴和y轴两者上横向移动,以精确定位打印表面。在一些实施例中,打印表面固定地安置有工作台514,使得基座的横向移动引起打印表面的横向移动。基座的运动允许打印表面相对于打印头定位,以便于将材料沉积到打印表面上,如本文所述。可植入组合物可以包括具有均匀安置在整个纤维中的骨材料(例如,DBM颗粒、同种异体移植组织颗粒、皮质骨颗粒等)的纤维。

[0136] 在一些实施例中,打印表面包括其它横截面形状,如矩形、椭圆形、多边形、不规则形、波状或叶状。例如,打印表面可以具有沿着纵向轴线延伸的矩形横截面。该表面可以沿着打印表面的纵向轴线倾斜或转向。这允许打印正方形或矩形植入物(例如,纤维),随着打印表面的移动,植入物将呈现打印表面的形状。打印表面的形状可以限定所产生的纤维的形状,如图1至25所示。可植入组合物(例如,纤维)可以包括均匀安置在整个可植入组合物中的骨材料(例如,DBM颗粒、同种异体移植组织颗粒、皮质骨颗粒等)。在一些实施例中,例如,打印表面可以沿着旋转轴线顺时针和/或逆时针旋转360度以打印植入物。在一些实施例中,打印表面不是连续的,并且打印的纤维可以在打印下一批纤维之前从打印表面提取。

[0137] 在一些实施例中,3-D打印装置进一步包括打印头,例如可在横向于基座的移动平面的方向上移动的涂抹器。在一些实施例中,打印头可以在z轴上移动,以允许不同大小的纤维、可变的表面结构并控制挤出层的厚度。因此,打印头可移动以具有距打印表面可调节的距离。另外,打印头可移动以容纳具有各种直径的打印表面或具有梯度直径的打印表面。在一些实施例中,打印头也可在与基座的移动平面平行的x和y平面中移动。因此,在一些实施例中,打印头可在与打印表面的移动相反的方向上移动以促进更快的打印。

[0138] 在一些实施例中,用粘合剂材料处理打印表面。粘合剂材料可被纹理化或涂覆在打印表面上。粘合剂可以是热敏的或热活化的,使得当打印表面被加热时,打印表面变得对可植入组合物的材料具有粘性,如本文所述。粘合剂涂层有助于防止打印材料在旋转过程中从打印表面脱落。在一些实施例中,通过冷却使粘合剂失活。在一些实施例中,可以通过将打印表面置于溶剂中以溶解粘合剂材料来去除粘合剂。一旦去除粘合剂材料,就可以去除打印表面上的打印的可植入组合物。

[0139] 在一些实施例中,打印头和打印机表面携带电荷,使得可以在打印头和打印表面

之间测量电压。在一些实施例中,调节电荷以改善打印细丝在打印表面上的控制和放置,例如通过电写。在一些实施例中,熔体电写(MEW)允许带电射流的快速固化和以厘米或毫米为单位的纤维堆叠,例如,制造780 × 780-mm支架/网格片材。在该实施例中,MEW是无溶剂的并且降低了在x、y和z轴上使用单独组分在经济方面。

[0140] 如图35至38所示,打印头包括远侧开口520,打印材料通过该开口沉积在打印表面上。打印头的管状部分522包括第一直径并向远侧延伸到具有第二直径的头部部分524。在一些实施例中,第二直径小于第一直径。在各种实施例中,打印材料包括可生物降解聚合物。

[0141] 在一些实施例中,制备纤维的打印材料包含可生物侵蚀的、可生物吸收的和/或可生物降解的生物聚合物。合适的生物聚合物的实例包括但不限于聚(α-羟基酸)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PG)、聚乙二醇(PEG)、聚(α-羟基酸)的缀合物、聚(原酸酯)(POE)、聚阿司匹林、聚磷腈、胶原、淀粉、预胶化淀粉、透明质酸、壳聚糖、明胶、藻酸盐、白蛋白、纤维蛋白、如乙酸α-生育酚酯、琥珀酸d-α-生育酚酯、D,L-丙交酯或L-丙交酯、己内酯等维生素E化合物、葡聚糖、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT共聚物(聚活性)、PEO-PPO-PAA共聚物、PLGA-PEO-PLGA、PEG-PLG、PLA-PLGA、泊洛沙姆407、PEG-PLGA-PEG三嵌段共聚物、SAIB(乙酸异丁酸蔗糖酯)或其组合。在各种实施例中,打印材料包含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、D-丙交酯、D,L-丙交酯、L-丙交酯、D,L-丙交酯-共-ε-己内酯、D,L-丙交酯-共-乙交酯-共-ε-己内酯、L-丙交酯-共-ε-己内酯、聚(酯)酰胺或其组合。mPEG可用于聚合物中以赋予聚合物延展性。在一些实施例中,这些生物聚合物也可以涂覆在纤维上以提供所需的释放曲线或组织向内生长。在一些实施例中,涂层厚度可以是薄的,例如约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50微米至更厚的涂层60、65、70、75、80、85、90、95、100微米,以延迟物质从可植入组合物的释放。在一些实施例中,可植入组合物上的涂层的范围为约5微米至约250微米或约5微米至约200微米。

[0142] 在一些实施例中,打印头包括内腔526和中心进给轴528,如图34至37所示。进给轴被配置成转动进给螺纹530,以从打印头的近端通过开口进给打印材料。打印材料保持在外部贮存器(未示出)中并进给到腔内。在一些实施例中,打印材料通过重力被驱动到腔内。在一些实施例中,打印材料通过压力被驱动到腔内。在一些实施例中,通过转动进给轴和进给螺纹将打印材料吸入腔内。在一些实施例中,3-D打印装置包括多个打印头,每个打印头被配置成将打印材料沉积到打印表面上。

[0143] 在一些实施例中,如图35至38所示,3-D打印装置进一步包括温度控制单元560,例如连接到打印表面的加热或冷却单元。在一些实施例中,温度控制单元包括加热单元。在其它实施例中,温度控制单元包括冷却单元。在一些实施例中,温度控制单元用于通过打印表面表面下的电加热元件加热打印表面。可以通过这种电导管提供足够的能量,以在打印表面的表面上提供温度,从而熔化和结合从打印头施加的打印材料。在此实施例中,导管是电加热导管。在打印材料包含高粘性材料的一些实施例中,加热的打印表面允许打印材料流动。在其它实施例中,打印材料在贮存器570中被加热或冷却以允许打印材料的所需流动性或粘度来制造植入物(例如,纤维)。应当理解,包括其结合表面和非结合表面的纤维可以单独打印,或者多根纤维一起打印以形成粘结块。

[0144] 在一些实施例中,温度控制单元包含冷却单元。冷却单元用于通过打印表面下方的制冷剂供应和返回管线来冷却打印表面。在此实施例中,供应和返回管线是导管。导管向打印表面供应冷却流体,以冷却和固化挤出在表面上的热材料。在替代实施例中,贮存器可以具有冷却和加热单元,以允许对打印材料进行冷却或加热。在一些实施例中,3-D打印装置包含在控制温度和大气的环境中。在一些实施例中,对环境进行修改以调整湿度、气体含量,如在箱内净化的氮气。在一些实施例中,对环境进行修改以实现真空环境。

[0145] 根据一些方面,3-D打印装置包括辐射源506,其被配置成向施加到表面的粉末(例如,用于制造纤维的聚合物材料)的至少一部分供应和传递能量。在一些实施例中,辐射源是邻近打印头定位的激光。激光聚焦使得所提供的光束可以聚焦在打印表面的选定部分上。在一些实施例中,辐射源是紫外光或用于光刻的其它光源。如图37所示,辐射源被配置成在打印头将材料(例如,聚合物材料)沉积到打印表面上期间或之后使用。激光束聚焦到打印表面上的部分材料上,以熔化或烧结所需的打印材料。一旦完成打印的纤维,就可以将其从留在打印表面上的残余粉末材料中去除,或者将残余粉末材料刷掉。在一些实施例中,激光聚焦在与开口相邻的点处,以在材料沉积到打印表面上时烧结材料。由于挤出到打印表面上的大部分材料是烧结的,因此此实施例有利于消除浪费。

[0146] 在一些实施例中,激光可以包括任何波长的可见光或UV光。在一些实施例中,激光发射替代形式的辐射,例如微波、超声或射频辐射。在一些实施例中,激光被配置成聚焦在打印表面的一部分上以烧结沉积在其上的打印材料。激光可以以具有小直径的光束发射。例如,光束的直径可以在约0.01mm和约0.8mm之间。在一些实施例中,光束的直径可以在约0.1mm和约0.4mm之间。在一些实施例中,光束的直径是可调节的,以定制烧结的强度。在一些实施例中,打印材料沉积在打印表面上,并且打印头通过例如加热材料以从打印表面去除不需要的打印材料来制备植入物。在去除不需要的材料之后留在打印表面上的打印材料将是纤维、植入物或植入材料。

[0147] 在其它方面,如图30所示,3-D打印装置包括控制器或处理器702以接受指令并基于指令自动制造可植入组合物,例如纤维或具有结合表面的纤维的粘结块。纤维可以包含可生物降解聚合物、骨材料和生物活性剂。在一些实施例中,处理器包含用于临时或永久存储指令的存储器700。各种指令可被编程并存储在存储器中,以对可植入组合物和/或用于可植入组合物的纤维进行多种设计。在一些实施例中,3-D打印装置包括输入装置706,例如用于输入命令和指令的键盘。在一些实施例中,3-D打印装置的处理器被配置成从外部计算机接收命令和指令。例如,可以在外部计算机上本地存储和执行各种指令以操作3-D打印装置。在一些实施例中,计算机和3-D打印装置可以是具有组成部件的单个装置。

[0148] 在一些实施例中,处理器包括执行用于计算机系统执行任务的一个或多个指令(例如,将指令传输到3-D打印机等)的逻辑。用于执行指令的逻辑可被编码在一个或多个有形介质中以供处理器执行。例如,处理器可以执行存储在如存储器的计算机可读介质中的代码。计算机可读介质可以存储在例如电子(例如,RAM(随机存取存储器)、ROM(只读存储器)、EPROM(可擦除可编程只读存储器)、磁、光(例如,CD(致密盘)、DVD(数字视频盘)、硬盘驱动器(HDD)、软盘驱动器、zip驱动器、致密盘-ROM、磁泡存储器、闪存驱动器、独立盘冗余阵列(RAID)、网络可访问存储(NAS)系统、存储区域网络(SAN)系统、电磁、半导体技术,或任何其它合适的介质)中。CAS(内容寻址存储器)也可以是嵌入在CPU内的一个或多个存储器

装置,或者与一个或多个其它组件共享,并且可以相对于与存储器或一个或多个模块交互的一个或多个组件在本地或远程部署。

[0149] 在一些实施例中,指令包括待制备的可植入组合物(例如,纤维)的尺寸。例如,指令可以包括关于可植入组合物的长度和厚度的编程。处理器通过在将打印材料施加到打印表面的同时使基座相对于打印头移动来执行指令。另外,根据指令中的预定规范,处理器可以使打印头在远离打印表面的方向上移动,以允许打印材料的较厚层。在一些实施例中,处理器被配置成提供单层打印材料以制备可植入组合物。沉积在打印表面上的材料层可以具有均匀的厚度,或者可以包括变化的厚度,如在可植入组合物长度上的厚度梯度。在一些实施例中,可植入组合物(例如,纤维)的尺寸可以在以下范围内:长度为约0.01mm至约1米,或长度为约0.01mm至约0.25mm,或长度为约0.25mm至0.5mm,长度为约3cm至约8cm,厚度为约0.01mm至约0.25mm,或厚度为约0.25mm至0.5mm,厚度为约2mm至约30mm,或厚度为约2mm至约10mm,和宽度为约2mm至约30mm,或宽度为约2mm至约10mm,宽度为约0.01mm至约0.25mm,或宽度为约0.25mm至0.5mm。

[0150] 一旦处理器接收到指令,处理器就会指示3-D打印装置基于接收到的指令制造可植入组合物。在一些实施例中,处理器引导打印表面的横向移动,以及打印头横向于打印表面的移动。在一些实施例中,处理器还控制打印表面的移动方向、移动和速度。在一些实施例中,处理器移动、聚焦和引导激光以在打印表面上的预定点处发射辐射。在一些实施例中,处理器指示温度控制单元加热或冷却打印表面。基于接收到的指令,处理器协调基座、打印表面和打印头相对于彼此的同时和/或有序移动。处理器还控制将打印材料施加到打印表面上。例如,处理器引导打印材料释放到打印表面上的压力。处理器还将施加图案引导到打印表面上,包括打印材料未施加到打印表面的部分,以减少浪费。处理器还可以引导激光以受控脉冲发射辐射,例如聚焦光束,以在打印表面上烧结打印材料的预选部分。在一些实施例中,处理器引导控制至少基座、打印表面和打印头相对于彼此的移动和旋转的电机。在一些实施例中,处理器引导3-D打印装置的组件的粗略和/或精细移动。

[0151] 虽然图30的系统的组件被示为分离的模块,但是它们可以被组合在一个或多个计算机系统中。实际上,可以有一个或多个硬件、软件或混合组件驻留在(或分布在)一个或多个本地或远程计算机系统中。还应当显而易见的是,本文描述的系统的组件可以仅是逻辑构造或例程,这些逻辑构造或例程被实现为物理组件,这些物理组件被组合或进一步分离成各种不同组件,共享所公开的实施例的特定实现所需的不同资源(包括处理单元、存储器、时钟装置、软件例程、逻辑命令等)。实际上,甚至执行存储在制品(例如,记录介质或其它存储器单元)上的程序以产生本文提及的功能的单个通用计算机(或其它处理器控制的装置)也可用于实现所示实施例。还应当理解,多个计算机或服务器可用于允许系统是具有通过网络或因特网彼此链接的多个计算机的基于网络的系统,或者多个计算机可彼此连接以经由云计算或在数据投递箱中传输、编辑和接收数据。

[0152] 计算机(例如,存储器、处理器、存储组件等)可由授权用户访问。授权用户可以包括至少一个工程师、技术员、外科医生、内科医生、护士和/或医疗保健提供者、制造商等。

[0153] 用户可以经由用户界面与计算机交互,该用户界面可以包括一个或多个显示装置704(例如,CRT、LCD,或其它已知的显示器)或其它输出装置(例如,打印机等),以及一个或多个输入装置(例如,键盘、鼠标、触笔、触摸屏接口,或其它已知的输入机制),以便于用户

经由用户界面与系统交互。用户界面可以直接耦合到数据库或经由因特网、Wi-Fi或云计算直接耦合到网络服务器系统。根据一个实施例,提供一个或多个用户界面作为所示系统的一部分(或与之结合),以允许用户与系统交互。

[0154] 用户界面装置可以实现为含有显示器等的图形用户界面(GUI),或者可以是到本领域已知的其它用户输入/输出装置的链接。多个装置(例如,网络/独立计算机、个人数字助理(PDA)、WebTV(或其它仅因特网)终端、机顶盒、蜂窝电话、屏幕电话、寻呼机、黑莓(Blackberry)、智能电话、iPhone、iPad、桌面、对等/非对等技术、信息亭,或其它已知的(有线或无线)通信装置等)中的各个装置可以类似地用于执行一个或多个计算机程序(例如,通用因特网浏览器程序、专用接口程序等),以允许用户以所描述的方式与系统交互。数据库硬件和软件可以被开发用于由用户通过个人计算机、大型机和其它基于处理器的装置来访问。用户可以访问本地存储在硬盘驱动器、CD-ROM上,通过局域网存储在网络存储装置上,或通过一个或多个不同的网络路径(例如,因特网)存储在远程数据库系统上的数据。

[0155] 数据库可以包括数据存储装置、用于将来自用户或其它计算机的信息收集到集中式数据库中的收集组件、用于跟踪接收和输入的信息的跟踪组件、用于在数据库或其它数据库中搜索信息的搜索组件、用于从用户界面接收特定查询的接收组件,以及用于访问集中式数据库的访问组件。接收组件被编程用于从多个用户中的一个接收特定查询。数据库还可以包括用于针对包含由收集装置收集的各种信息的数据存储装置来搜索和处理接收到的查询的处理组件。

[0156] 在一些实施例中,所公开的系统可以是基于计算机网络的系统。计算机网络可以采用任何有线/无线形式的已知连接技术(例如,公司或个人LAN、企业WAN、内联网、因特网、Wi-Fi、虚拟专用网络(VPN)、网络系统的组合等),以允许服务器向/从其它位置(例如,其它远程数据库服务器、远程数据库、网络服务器/用户界面等)提供本地/远程信息和控制数据。根据一个实施例,网络服务器可以通过远程和不同网络(例如,因特网、Wi-Fi、内联网、VPN、电缆、专用高速ISDN线路等)的集合为一个或多个用户提供服务。网络可以包括一个或多个接口(例如,卡、适配器、端口),用于接收数据、将数据传输到其它网络装置,以及将接收到的数据转发到系统的内部组件(例如,3-D打印机、打印头等)。

[0157] 根据本申请的一个实施例,可以以一种或多种文本/图形格式(例如,RTF、PDF、TIFF、JPEG、STL、XML、XDFL、TXT等)来下载数据,或者以任何所需的格式(例如,打印、存储在电子介质和/或如CD-ROM等计算机可读存储介质上等)来设置数据以用于到一个或多个指定位置的替代递送(例如,经由电子邮件)。用户可以在用户界面处查看搜索结果和原始文档,这允许在同一显示器上查看一个或多个文档。

[0158] 制备可植入组合物的方法

[0159] 如图31所示,绘示了一种用于生产可植入组合物的计算机实现的方法。在第一步骤1100中,用户或设计者生成物体的虚拟图像或将用3-D打印机创建的3-D数字模型,例如包括具有结合表面和非结合表面的纤维的可植入组合物以及可植入组合物的虚拟深度、厚度和体积。计算机可以生成可植入组合物的虚拟3-D图像,包括待打印纤维的虚拟体积、长度和宽度。市售的CAM软件可以将可植入组合物的CAD绘图/设计制成计算机代码(例如,g代码)。该代码被发送到装置,并且控制器控制装置和打印头对打印材料的加载、打印材料的加热和冷却温度和时间、激光发射时间、打印表面、打印头、工作台的旋转、移动速度、打印

表面、打印头和工作台的横向移动以及其它参数。控制器装置基于3-D数字模型从材料或在材料中创建医疗植入物。在一些实施例中,基于预期骨修复部位的3-D图像生成可植入组合物的3-D数字模型。骨修复部位的3-D图像可以通过使用(i)一个或多个X射线图像;(ii)计算机辅助设计(CAD)程序;(iii)锥形光束成像装置;(iv)计算机断层摄影(CT)扫描装置;(v)磁共振成像(MRI);(vi)3-D激光照相机,或其组合获得。

[0160] 在第二步骤1102中,处理器计算X、Y和Z轴。装置采用笛卡尔坐标系(X,Y,Z)用于3-D运动控制,并且任选地采用第四轴(A_1)用于打印表面相对于打印头的移动(例如,360度)。植入物可以通过计算机显示器上的CAD/CAM程序在计算机中进行虚拟设计。用户将特定参数输入到计算机中,然后在显示器上进行打印以开始3-D打印制造。计算机逻辑用指令对计算机进行编程,指令包括:将打印材料装载到打印头;聚合物从打印头的施加和厚度;装置的加热和冷却温度和时间;激光发射时间;旋转;打印表面、打印头和/或工作台的移动速度;和/或打印表面、打印头和/或工作台的横向移动以及根据接收到的指令的其它参数。控制器装置使打印头位于适当的X、Y、Z坐标处以进行3-D运动控制,并且任选地采用第四轴(A_1)用于打印表面相对于打印头的旋转(例如,360度、180度、120度)以打印可植入组合物(例如,纤维)。在打印表面的全部或部分上产生可植入组合物后,可以通过接合打印表面的工具将其移除。在一些实施例中,装置可以具有在从打印表面去除植入物之前、期间或之后蚀刻、成形和/或干燥植入物的工具。

[0161] 在第三步骤1104中,处理器通过规划打印表面和打印头的协调来计算聚合物施加位置和速度。在一些实施例中,本装置不通过在连续层中打印打印材料以形成可植入组合物来制造可植入组合物。在第四步骤1106和第五步骤1108中,处理器102计算打印表面的整体和旋转移动以及打印表面和打印头的横向和/或向后和向前移动。在一些实施例中,当打印表面相对于打印头和工作台顺时针和/或逆时针旋转360度时,本申请的打印表面具有从打印头连续分配到打印表面上的聚合物,和/或在一些实施例中,打印表面可以在向前、横向和/或向后方向上移动,使得根据从计算机接收的指令形成用于制备可植入组合物的纤维。在一些实施例中,当前应用的打印表面具有安置在其上的热敏聚合物,然后打印头接收指令以加热待去除的表面区域(例如,通过激光、加热元件等)。这样,聚合物的纤维是通过去除聚合物的加热部分制成的,而留在打印表面上的是用于可植入组合物的纤维。打印表面相对于打印头和工作台和/或打印表面顺时针和/或逆时针方向旋转360度。在一些实施例中,打印表面可在向前、横向和/或向后方向上移动,使得用于制备可植入组合物的纤维在根据从计算机接收的指令从打印表面去除剩余的聚合物时形成。

[0162] 在一些实施例中,当打印表面相对于打印头和工作台顺时针和/或逆时针旋转360度时,本申请的打印表面具有从打印头连续分配到打印表面上的干粉形式的聚合物,和/或在一些实施例中,打印表面可以向前、横向和/或向后方向移动,使得用于制备可植入组合物的纤维根据从计算机接收的指令形成。之后,可以从打印头从其中的贮存器施加粉末之后,打印头(例如,与其耦接的激光或加热元件)可以加热粉末聚合物并形成用于可植入组合物的纤维。

[0163] 基于上述计算,处理器在步骤1110中计算制造可植入组合物将花费的预计时间量。在随后的步骤1112中,处理器计算打印的医疗装置干燥所花费的时间量。在一些实施例中,施加到打印表面的打印材料是温度敏感的并且通过加热或冷却进行干燥和/或固化。在

一些实施例中,处理器指示温度控制单元加热或冷却打印表面。在一些实施例中,处理器引导激光将其光束聚焦在施加到打印表面的打印材料上,以烧结和固化打印材料。

[0164] 在步骤1114中,将处理器计算的数据存储在存储器中,以供后续执行。在一些实施例中,处理器处理计算的数据并将其组织到存储器中。在一些实施例中,处理器包括值确定逻辑、开发逻辑、安全逻辑和/或分析逻辑。在一些实施例中,处理器用从用户接收的任何新的计算数据来更新存储器。在一些实施例中,存在一种存储指令的计算机可读存储介质,指令在由计算机执行时使计算机显示供用户输入、查看和编辑用于制造植入物的一些或所有特征的选项,包括用打印材料装载打印头;打印材料的加热和冷却温度和时间;激光发射时间;旋转角度;打印表面、打印头和/或工作台的移动速度;打印表面、打印头和工作台的横向移动;以及其它参数。控制器装置通过从计算机接收的指令从打印材料或在打印材料中产生医疗植入物。在一些实施例中,装置采用笛卡尔坐标系(X,Y,Z)进行3-D运动控制,并且任选地采用第四轴(A₁)用于打印表面相对于打印头的旋转(例如,360度)。

[0165] 在最后的步骤1116中,用户输入命令以将所存储的数据发送到打印机以创建医疗装置。用户将特定参数输入到计算机中,然后在显示器上进行打印以开始3-D打印制造。计算机逻辑使得计算机执行用打印材料装载打印头;装置的加热和冷却温度和时间;激光发射时间;旋转;打印表面、打印头和/或工作台的移动速度;和/或打印表面、打印头和/或工作台的横向移动;以及其它参数。控制器装置使打印头位于适当的X、Y、Z坐标上以进行3-D运动控制,并任选地采用第四轴(A₁)用于打印表面相对于打印头的旋转(例如,360度、180度、120度),以从打印材料或在打印材料中制备可植入组合物(例如,单纤维、多纤维、粘结块等)。

[0166] 在如图32所示的各种实施例中,提供了一种通过使用3-D打印装置制造可植入组合物的纤维的计算机实现的方法1000。在一些实施例中,该方法包括用于为计算机处理器输入指令以进行制造的步骤1002、用于将打印表面、基座和打印头相对于彼此对准的步骤1004、用于将打印材料沉积到打印表面上的步骤1006、用于移动打印表面和移动基座以产生具有结合和/或非结合表面的纤维图案的步骤1008、用于固化打印表面上的打印材料的步骤1010,以及用于去除所需的包括纤维的3-D打印可植入组合物的步骤1012。在一些实施例中,该方法包括以交替的顺时针方向和逆时针方向移动打印表面、将材料从打印头喷射到打印表面以形成具有交替的峰和峰顶的波状图案的股线,以及旋转打印头这样的角度距离以在打印表面上形成多个互连的线。

[0167] 在其它实施例中,处理器接收用于制造可植入组合物的指令。用户可以将指令直接输入到3-D打印装置中,并将指令输入到与处理器通信的外部计算机中。根据各个方面,用户用合适的材料装载与打印头连通的材料贮存器(未示出)。打印材料可以是液体形式、颗粒形式、凝胶形式或固体形式。处理器将打印表面和一个或多个打印头相对于彼此移动到位。一旦定位,打印头开始将打印材料沉积到打印表面上。在一些实施例中,当打印表面沿x-y平面横向旋转和/或移动时,打印头连续地沉积材料。在一些实施例中,打印表面在顺时针和逆时针方向上旋转,同时基座横向移动以形成波形线。可以调节旋转程度以赋予所形成的可植入组合物各自柔韧性和可拉伸性质。例如,具有较短波长的可植入组合物将能够比具有较长波长的可植入组合物拉伸得更多。在一些实施例中,处理器引导打印表面的旋转和基座的横向移动以赋予可植入组合物在其长度上均匀的拉伸性。在一些实施例中,

处理器引导打印表面的可变旋转和基座的横向移动,使得可植入组合物根据外科应用的需要包括拉伸性增加的区域。

[0168] 基座、打印表面和打印头相对于彼此的移动以及将打印材料施加到打印表面上重复多次,使得可植入组合物包围打印表面的表面。也就是说,每次将具有波浪形状的可植入组合物施加到打印表面时,将类似的可植入组合物施加到与第一线相邻的打印表面。在一些实施例中,将可植入组合物彼此相邻挤出,使得可植入组合物的第一组纤维的峰被挤出以接触可植入组合物的相邻第二组纤维的峰顶。在一些实施例中,可植入组合物可以完全由具有这种配置的纤维产生。应当理解,在一些实施例中,打印的纤维将是层状纤维。

[0169] 在一些实施例中,打印头将粉末形式的打印材料沉积到打印表面上。打印材料可被烧结和/或熔化以形成可植入组合物。在一些实施例中,如激光的辐射源可以与打印头结合使用。处理器引导激光聚焦在邻近打印头的打印材料已经沉积的点上。处理器还在所需的时间间隔内向激光提供电源,以防止根据指令对可植入组合物和/或打印表面造成不必要的损害。也就是说,激光在烧结材料以产生所需纤维时将发射光束,但在打印表面相对于打印头重新定位时,将不发射光束。一旦完成了所有所需的烧结,任何多余的材料可以从打印表面上刷掉,以丢弃或回收。

[0170] 在一些实施例中,可以通过使用温度控制单元(例如,加热单元)来烧结打印材料。温度控制单元向打印表面提供能量,使得粉末材料熔化并模制在一起。可以提供热量,使得材料在与打印表面接触时快速熔化。

[0171] 在一些实施例中,使用温度控制单元加热或冷却打印表面以去除可植入组合物。在一些实施例中,打印表面可以从3-D打印装置移除并浸没在溶剂中以使可植入组合物松动并移除。

[0172] 图33是生产定制可植入组合物1200的计算机实现方法的代表性步骤的流程图。该方法包括步骤1202,用于获得植入位置或预期骨修复部位的3-D图像,包括骨修复部位或可植入组合物的形貌,或可植入组合物的位置。步骤1202可以通过使用获得3-D图像的许多已知技术来完成,包括但不限于(i)一个或多个X射线图像;(ii)计算机辅助设计(CAD)程序;(iii)锥形光束成像装置;(iv)计算机断层摄影(CT)扫描装置;(v)磁共振成像(MRI);或其组合。在步骤1204中,可以将步骤1202中获得的图像输入到合适的数字数据处理器中,以创建定制可植入组合物的3-D模型。在步骤1206中,提供成骨材料以形成可在步骤1208和1209中使用的油墨,成骨材料在一些情况下包括保存脱矿质骨颗粒和/或纤维的生物活性并具有承载结构的聚合物。在一些方面,承载结构可以是金属或非金属结构。在步骤1208中,3-D打印机可以首先检查以确定最终层是否已经打印了生产定制可植入组合物所需的所有层。

[0173] 这些层可以由在数字数据处理装置上操作的编程模块提供,并且可以是简化为连续切片的定制可植入组合物的3-D模型,当以正确顺序打印时,可以产生所需的可植入组合物。

[0174] 在步骤1209中,如果最后一层还没有打印,则3-D打印机可以打印下一层。这可以例如通过以光栅方式移动打印喷嘴,在需要时沉积油墨来实现。打印在无菌环境中进行。

[0175] 在步骤1210中,一旦3-D打印机已经打印了构成定制可植入组合物的所有需要的层,可植入组合物就可以进行打印后处理。该后处理步骤可以包括例如但不限于溶解蔗糖

晶体(如果存在的话)以提供多孔结构和对定制可植入组合物灭菌。

[0176] 在一些实施例中,每种方法产生可植入组合物的纤维。重复该过程,直到打印了足够量的纤维。在步骤1212中,在一些实施例中,通过机械缠结处理纤维以收集并准备模制。基于可植入组合物的3-D模型计算所需纤维的量。在步骤1214中,根据植入位置的3-D图像将纤维模制成具有所需特性和形状的粘结块。在步骤1216中,粘结块的最终形式是3-D打印的定制可植入组合物,其插入到患者的预期骨修复部位中。

[0177] 图34是绘示了逻辑执行的用于生产根据本申请1300的实施例的可植入组合物的代表性步骤的流程图。通过获得预期骨修复部位的3-D图像,计算机被编程用于对可植入组合物进行3-D打印。这可以通过使用计算机辅助设计(CAD)程序、锥形束成像装置、计算机断层摄影(CT)扫描装置或磁共振成像(MRI)获取一个或多个X射线图像来完成。然后,类似于步骤1202,可以扫描图像或将图像输入到计算机系统中。基于选择包括主体部分和/或末端部分和/或边缘部分的几何形状的纤维的一般形状的步骤1302,生成预期骨修复部位的3-D数字模型。在一些实施例中,3-D模型还基于选择纤维的结合表面的形状类型的步骤1304,包括如上所述的卷曲、分支、螺旋和其它几何形状。在一些实施例中,步骤1306进一步包括确定纤维上的结合表面和非结合表面的布置。基于3-D图像和包括预期骨修复部位的虚拟深度、厚度和体积的3-D数字模型,在步骤1308中生成包括纤维的定制可植入组合物的3-D数字模型。例如,如果预期的骨修复部位具有骨缺损,则计算机将生成可植入组合物的虚拟3-D模型,包括可适配在骨缺损内的可植入组合物的虚拟深度、厚度和体积。因此,可以生成将适配在骨缺损内的可植入组合物的各种3-D模型。在一些实施例中,计算机将产生将适配在骨缺损内的各种形状和尺寸的可植入组合物,并且用户可以选择所需的形状。这样,可以选择定制的可植入组合物。计算机将在步骤1308中将数字模型存储在数据库中。

[0178] 在步骤1310中,计算机处理器将具有指令以检索存储的可植入组合物的3-D数字模型并选择合适的打印材料,包括用于可植入组合物的3-D数字模型的骨材料。因此,计算机将控制在一个或多个打印头中用于打印过程中的骨材料和/或载体的量,以打印可植入组合物。在一些实施例中,载体不是用于将粘结块模制或保持在一起的润湿剂。载体是填充打印机的油墨,其可以包括聚合物、生物活性剂、骨材料或因此用于制造可植入组合物的组合。例如,可以提供成骨材料,包括在某些情况下保留脱矿质骨颗粒和/或纤维的生物活性的聚合物,以形成可用于打印步骤的油墨。在步骤1312中,计算机进一步选择包括增材制造和减材制造的打印方法。在步骤1314中,计算机进一步基于用户的需要选择所需的工艺,包括批量工艺或连续工艺。在步骤1316中,3-D打印机基于在数字数据处理装置上操作的编程模块,并且可以根据所选择的3-D模型的几何形状、打印方法和打印工艺来生成所需的纤维。

[0179] 在一些实施例中,可植入组合物需要多根纤维。在一些实施例中,将多根纤维从打印表面移除并根据3-D模型模制成所需的可植入组合物。在一些实施例中,打印可以在无菌环境中进行。在一些实施例中,如图31至34所示,该方法包括后处理步骤,并且可以例如包括例如但不限于溶解出蔗糖晶体(如果存在的话)以提供多孔结构和对定制可植入组合物的灭菌。

[0180] 在各种实施例中,提供了一种用于生产具有纤维的可植入组合物的计算机实现的方法。在一些实施例中,纤维具有丝状结构。用于产生包含纤维的可植入组合物的计算机实

现的方法包括获得预期骨缺损部位的3-D图像;基于3-D图像生成可植入组合物的3-D数字模型,可植入组合物的3-D数字模型被配置成适配在预期骨缺损部位内;将3-D数字模型存储在耦合到处理器的数据库上,处理器具有用于检索所存储的可植入组合物的3-D数字模型的指令,并且在一些实施例中,处理器还具有用于基于所存储的3-D数字模型将载体材料与材料结合,在材料中或在材料上结合以指示3-D打印机产生可植入组合物的指令。

[0181] 在一些方面,计算机实现的方法通过将载体材料与打印材料组合并指示3-D打印机基于存储的3-D数字模型打印可植入组合物来生产可植入组合物。在其它方面,计算机实现的方法通过指示3-D打印机打印载体材料,然后基于存储的3-D数字模型在载体材料中或上打印打印材料来生产可植入组合物。在一些实施例中,不需要载体材料。在其它实施例中,计算机实现的方法生产根据预期骨修复部位定制的可植入组合物。

[0182] 在某些实施例中,预期骨修复部位的3-D图像是基于健康骨修复部位的计算机断层扫描图像的不健康骨修复部位的计算机断层扫描图像。在其它实施例中,3-D图像从(i)一个或多个X射线图像;(ii)计算机辅助设计(CAD)程序;(iii)锥形光束成像装置;(iv)计算机断层摄影(CT)扫描装置;(v)磁共振成像(MRI)或其组合获得。

[0183] 通常,在许多实施方式中,载体材料包括可生物降解聚合物、金属或其组合,并且骨材料包括矿化的或脱矿质骨。

[0184] 在一些实施例中,可植入组合物包括可生物降解聚合物。示范性的可生物降解的材料包括任何比例(例如,85:15、40:60、30:70、25:75或20:80)的丙交酯-乙交酯共聚物、聚(L-丙交酯-共-D,L-丙交酯)、聚葡萄糖酸酯、聚(芳酸酯)、聚(酸酐)、聚(羧酸)、聚酯、聚(原酸酯)、聚(环氧烷)、聚碳酸酯、聚(丙烯富马酸酯)、聚(丙二醇-共富马酸)、聚(己内酯)、聚酰胺、聚酯、聚醚、聚脲、聚胺、聚氨基酸、聚缩醛、聚(原酸酯)、聚(吡咯酸)、聚(葛兰素)、聚(磷腈类)、聚(有机磷腈)、聚丙交酯、聚乙交酯、聚(对二氧杂环己酮类)、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸化物、聚羟基丁酸化物/戊酸化物共聚物、聚(乙烯基吡咯烷酮)、可生物降解的聚氰基丙烯酸酯、包括葡萄糖基聚氨酯和赖氨酸基聚氨酯的可生物降解的聚氨酯,以及多糖(例如,甲壳素、淀粉、纤维素)。在某些实施例中,用于可植入组合物的聚合物是聚(丙交酯-共-乙交酯)。聚合物中丙交酯和乙交酯单元的比例可以变化。特别有用的比例是约45至80%的丙交酯和约44至20%的乙交酯。在某些实施例中,该比例为约50%的丙交酯和约50%的乙交酯。在其它某些实施例中,该比例为约65%的丙交酯和约45%的乙交酯。在其它某些实施例中,该比例为约60%的丙交酯和约40%的乙交酯。在其它某些实施例中,该比例为约70%的丙交酯和约30%的乙交酯。在其它某些实施例中,该比例为约75%的丙交酯和约25%的乙交酯。在某些实施例中,该比例为约80%的丙交酯和约20%的乙交酯。在某些上述实施例中,丙交酯是D,L-丙交酯。在其它实施例中,丙交酯是L-丙交酯。在某些特定实施例中,RESOMER®824(聚-L-丙交酯-共-乙交酯)(勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim))用作可植入组合物中的聚合物。在某些特定实施例中,RESOMER®504(聚-D,L-丙交酯-共-乙交酯)(勃林格殷格翰公司)用作可植入组合物中的聚合物。在某些特定实施例中,PURASORB PLG(75/25聚-L-丙交酯-共-乙交酯)(普拉克生物化学公司(Purac Biochem))用作可植入组合物中的聚合物。在某些特定实施例中,PURASORB PG(聚乙交酯)(普拉克生物化学公司)用作可植入组合物中的聚合物。在某些实施例中,聚合物是PEG化的聚(丙交酯-共-乙交酯)。在某些实施例中,聚合物是PEG化的聚(丙交酯)。在某些实施例中,

聚合物是PEG化的聚(乙交酯)。在其它实施例中,聚合物是聚氨酯。在其它实施例中,聚合物是聚己内酯。

[0185] 在某些实施例中,可生物降解聚合物是聚(己内酯)和聚(丙交酯)的共聚物。对于如聚(丙交酯)和聚(丙交酯-共-乙交酯)的聚酯,聚合物的特性粘度范围为约0.4dL/g至约5dL/g。在某些实施例中,聚合物的特性粘度范围为约0.6dL/g至约2dL/g。在某些实施例中,聚合物的特性粘度范围为约0.6dL/g至约3dL/g。在某些实施例中,聚合物的特性粘度范围为约1dL/g至约3dL/g。在某些实施例中,聚合物的特性粘度范围为约0.4dL/g至约1dL/g。对于聚(己内酯),聚合物的特性粘度范围为约0.5dL/g至约1.5dL/g。在某些实施例中,聚(己内酯)的特性粘度范围为约1.0dL/g至约1.5dL/g。在某些实施例中,聚(己内酯)的特性粘度范围为约1.0dL/g至约1.2dL/g。在某些实施例中,聚(己内酯)的特性粘度范围为约1.08dL/g。

[0186] 天然聚合物,包括胶原、多糖、琼脂糖、糖胺聚糖、藻酸盐、几丁质和壳聚糖,也可用于油墨中以制备具有结合表面的纤维。也可以使用基于酪氨酸的聚合物,包括但不限于聚芳酯和聚碳酸酯(Pulapura等人,《酪氨酸衍生的聚碳酸酯:设计用于生物医学应用的主链修饰的“假”-聚(氨基酸)(Tyrosine-derived polycarbonates:Backbone-modified “pseudo”-poly(amino acids) designed for biomedical applications)》,《生物聚合物(Biopolymers)》,1992,32:411-417;Hooper等人,《衍生自天然氨基酸 α -L-酪氨酸的双酚类单体:肽偶联技术的评价(Diphenolic monomers derived from the natural amino acid α -L-tyrosine:an evaluation of peptide coupling techniques)》,《生物活性和相容性聚合物杂志(J.Bioactive and Compatible Polymers)》,1995,10:327-340,这两篇文献的内容通过引用并入本文)。基于酪氨酸的聚合物的单体可以通过使L-酪氨酸衍生的二酚化合物与光气或二酸反应来制备(Hooper,1995;Pulapura,1992)。类似的技术可用于制备具有反应性侧链的其它氨基酸的基于氨基酸的单体,包括亚胺、胺、硫醇等。在一个实施例中,降解产物包括生物活性材料、生物分子、小分子或参与代谢过程的其它此类材料。

[0187] 可以操纵聚合物以调节它们的降解速率。聚合物的降解速率在文献中有很好的表征(参见《可生物降解聚合物手册(Handbook of Biodegradable Polymers)》,Domb等人编辑,哈伍德学术出版社(Harwood Academic Publishers),1997,其全部内容通过引用并入本文)。此外,增加聚合物的交联密度倾向于降低其降解速率。聚合物的交联密度可以在聚合过程中通过添加交联剂或促进剂来控制。在聚合之后,可以通过暴露于UV光或其它辐射来增加交联。共聚单体或聚合物的混合物,例如丙交酯和乙交酯聚合物,可用于控制降解速率和机械性能。

[0188] 在一些实施例中,可植入组合物包含可生物降解聚合物或非聚合物材料。在一些实施例中,可生物降解聚合物可以提供生物活性材料的立即释放或持续释放。例如,可生物降解聚合物包含聚醚醚酮(PEEK)。在一些实施例中,可植入组合物可以包含一种或多种聚(α -羟基酸)、聚乙醇酸交酯(PG)、聚(α -羟基酸)的聚乙二醇(PEG)缀合物、聚原酸酯(POE)、聚阿司匹林、聚磷腈、胶原、水解胶原、明胶、水解明胶、水解明胶的部分、弹性蛋白、淀粉、预胶化淀粉、透明质酸、壳聚糖、藻酸盐、白蛋白、血纤蛋白、如醋酸 α -生育酚酯、琥珀酸d- α -生育酚酯的维生素E类似物、D,L-丙交酯或L-丙交酯、己内酯、葡聚糖、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT共聚物(聚活性)、甲基丙烯酸酯、PEO-PPO-PAA共聚物、

PLGA-PEO-PLGA、PEG-PLG、PLA-PLGA、泊洛沙姆407、PEG-PLGA-PEG三嵌段共聚物、POE、SAIB（乙酸异丁酸蔗糖酯）、聚二恶烷酮、甲基丙烯酸甲酯（MMA）、MMA和N-乙烯基吡咯烷酮、聚酰胺、氧化纤维素、乙醇酸与碳酸三亚甲基共聚物、聚酰胺酯、聚醚醚酮、聚甲基丙烯酸甲酯、硅酮、透明质酸、壳聚糖或其组合。

[0189] 在一些实施例中，可植入组合物可能不是完全可生物降解的。例如，可植入组合物可以包含聚氨酯、聚脲、聚醚（酰胺）、PEBA、热塑性弹性烯烃、共聚酯和苯乙烯热塑性弹性体、钢、铝、不锈钢、钛、具有高有色金属含量和低相对比例的铁的金属合金、碳装置、玻璃装置、塑料、陶瓷、甲基丙烯酸酯、聚（N-异丙基丙烯酰胺）、PEO-PPO-PEO（聚醚）或其组合。通常，这些类型的矩阵可能需要在一定时间之后被去除。

[0190] 在各种实施例中，可生物降解聚合物的粒度分布可为约10微米、13微米、85微米、100微米、151微米、200微米以及它们之间的所有子范围。在一些实施例中，至少75%的颗粒具有约10微米至约200微米的尺寸。在一些实施例中，至少85%的颗粒具有约10微米至约200微米的尺寸。在一些实施例中，至少95%的颗粒具有约10微米至约200微米的尺寸。在一些实施例中，所有颗粒具有约10微米至约200微米的尺寸。在一些实施例中，至少75%的颗粒具有约20微米至约180微米的尺寸。在一些实施例中，至少85%的颗粒具有约20微米至约180微米的尺寸。在一些实施例中，至少95%的颗粒具有约20微米至约180微米的尺寸。在一些实施例中，所有颗粒具有约20微米至约180微米的尺寸。

[0191] 在一些实施例中，可植入组合物包含一种或多种具有约15,000至约150,000Da或约25,000至约100,000Da的MW的聚合物（例如，PLA、PLGA等）。

[0192] 在一些实施例中，按可植入组合物的总重量计，可植入组合物以约99.5%、99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%、80%、79%、78%、76%、75%、74%、73%、72%、71%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、35%、25%、20%、15%、10%至约5%的wt%包含至少一种可生物降解材料。在一些实施例中，可生物降解聚合物占可植入组合物总重量的约0.1%至约20%。在一些实施例中，可生物降解聚合物占可植入组合物总重量的约0.1%至约15%。在一些实施例中，可生物降解聚合物占可植入组合物总重量的14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%或5%。

[0193] 在一些实施例中，可生物降解聚合物以可植入组合物的约0.01wt%至约50wt%或约8.0wt%至约50wt%的量存在。在一些实施例中，可生物降解聚合物以约0.1wt%至约10wt%、约10wt%至约20wt%、约20wt%至约30wt%、约30wt%至约40wt%、约40wt%至约50wt%的量存在。在其它实施例中，可生物降解聚合物占可植入组合物重量的0.2至2%，陶瓷颗粒占可植入组合物重量的约98至99.8%。

[0194] 甘露醇、海藻糖、右旋糖酐、mPEG和/或PEG可用作聚合物的增塑剂。在一些实施例中，聚合物和/或增塑剂也可涂覆在可植入组合物上以提供所需的释放曲线。

[0195] 在各种实施例中，载体材料可以是金属，例如可生物降解的金属。术语“可生物降解的金属”（BM）通常用于描述用于医学应用的可降解的金属生物材料。有用的生物可降解金属包括但不限于镁基BM，包括纯镁、镁-钙合金、镁-锌合金，和铁基BM，包括纯铁、铁-锰合金。

[0196] 在另一实施例中，镁合金可以包括约90至约98重量%的镁、约0至约6重量%的铝、

约0至约2重量%的锌和约0至约3%的稀土金属。在另一实施例中,镁合金可以是AE42,其包括94重量%的镁、4重量%的铝和2重量%的稀土金属。

[0197] 在各种实施方式中,用于生产可植入组合物的计算机实现方法且可与3-D打印机一起使用的骨材料包括同种异体移植物、脱矿化骨基质纤维、脱矿化骨碎片或其组合。

[0198] 根据一些实施例,用于制造纤维的载体材料(其可任选地包含骨质材料)可以用一种或多种生物活性剂或生物活性化合物进行补充、进一步处理或化学改性。如本文所用,生物活性剂或生物活性化合物是指改变、抑制、活化或以其它方式影响生物或化学事件的化合物或实体。例如,生物活性剂可以包括但不限于成骨蛋白或成软骨蛋白或肽;DBM粉末;胶原、不溶性胶原衍生物等,以及溶解于其中的可溶性固体和/或液体;抗艾滋病物质;抗癌物质;抗微生物剂和/或抗生素,如红霉素、杆菌肽、新霉素、青霉素、多粘菌素B、四环素、生物霉素、氯霉素和链霉素、头孢唑啉、氨基苄西林、阿扎霉素、妥布霉素、克林霉素和庆大霉素等;免疫抑制剂;抗病毒物质,如有效对抗肝炎的物质;酶抑制剂;激素;神经毒素;阿片样药物;催眠药;抗组胺药;润滑剂;镇静剂;抗惊厥剂;肌肉松弛剂和抗帕金森物质;止痉挛剂和肌肉收缩剂,包括通道阻断剂;缩瞳剂和抗胆碱能剂;抗青光眼化合物;抗寄生虫和/或抗原生动物化合物;细胞-细胞外基质相互作用的调节剂,包括细胞生长抑制剂和抗粘附分子;血管舒张剂;DNA、RNA或蛋白质合成的抑制剂;抗高血压药;镇痛剂;退热剂;甾体和非甾体抗炎剂;抗血管生成因子;血管生成因子和含有这些因子的聚合物载体;抗分泌因子;抗凝血药和/或抗血栓药;局部麻醉剂;前列腺素类;抗抑郁药;精神抑制物质;止吐剂;显像剂;杀生物/生物抑制糖,如葡聚糖、葡萄糖等;氨基酸类;肽;维生素类;无机元素;用于蛋白质合成的辅因子;内分泌组织或组织碎片;合成素;酶,如碱性磷酸酶、胶原酶、肽酶、氧化酶等;具有实质细胞的聚合物细胞支架;胶原晶格;抗原性试剂;细胞骨架剂;软骨碎片;活细胞,如软骨细胞、骨髓细胞、间充质干细胞;天然提取物;基因工程化的活细胞或经其它方式修饰的活细胞;扩增或培养的细胞;通过质粒、病毒载体或其它成员递送的DNA;组织移植体;自体组织,如血液、血清、软组织、骨髓等;生物粘合剂;骨形态发生蛋白(BMP);骨诱导因子(IFO);纤连蛋白(FN);内皮细胞生长因子(ECGF);血管内皮生长因子(VEGF);牙骨质附着提取物(CAE);酮色林;人类生长激素(HGH);动物生长激素;表皮生长因子(EGF);白细胞介素,例如,白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-2(IL-2);人 α 凝血酶;转化生长因子 β (TGF- β);胰岛素样生长因子(IGF-1、IGF-2);甲状旁腺激素(PTH);血小板衍生生长因子(PDGF);成纤维细胞生长因子(FGF、BFGF等);牙周韧带趋化因子(PDLGF);釉质基质蛋白;生长分化因子(GDF);Hedgehog蛋白家族;蛋白质受体分子;衍生自上述生长因子的小肽;骨促进剂;细胞因子;生长激素;骨消化器;抗肿瘤剂;细胞引诱剂和附着剂;免疫抑制剂;渗透增强剂,例如脂肪酸酯,如聚乙二醇的月桂酸酯、肉豆蔻酸酯和硬脂酸单酯、烯胺衍生物、 α -酮醛;和核酸。

[0199] 在某些实施例中,生物活性剂可以是药物、生长因子、蛋白质或其组合。在一些实施例中,生物活性剂可以是生长因子、细胞因子、细胞外基质分子或其片段或衍生物,例如蛋白质或肽序列,如RGD。

[0200] 在一些实施例中,聚合物可以具有在约 1×10^2 达因/cm²至约 6×10^5 达因/cm²,或 2×10^4 至约 5×10^5 达因/cm²,或 5×10^4 至约 5×10^5 达因/cm²范围内的弹性模量。

[0201] 治疗骨缺损的方法

[0202] 因此,在一些实施方式中,本申请还提供了一种治疗患者的骨缺损的方法,该方法包含将包含3-D打印纤维的可植入组合物施用至预期的骨缺损,其中纤维在没有额外的结合剂的情况下机械结合。在其它实施方式中,治疗方法包含将可植入组合物施用于预期的骨缺损,其中3-D打印纤维包含可生物降解聚合物、骨材料和生物活性剂。

[0203] 在一些实施例中,提供了一种治疗骨或软组织缺损的方法。该方法包含将可植入组合物插入骨或软组织缺损中,可植入组合物包含第一组纤维和第二组纤维,第一组纤维包含第一结合表面和第一非结合表面,第二组纤维包含第二结合表面和第二非结合表面,第一组纤维的第一结合表面至少在第二组纤维的第二结合表面处或附近结合,并且第二组纤维至少在第一组纤维的第一结合表面处或附近结合。

[0204] 在一些实施例中,第一组纤维的第一结合表面包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分,并且第二组纤维的第二结合表面还包含卷曲部分、钩状部分、分支部分、带刺部分、环状部分、链状部分、螺旋部分、螺线部分、角状部分、扭曲部分、带状部分、正弦曲线部分或Z字形部分。

[0205] 在一些实施例中,第一组纤维的第一非结合表面包含笔直的部分,并且第二组纤维的第二非结合表面也包含笔直的部分,并且可植入组合物是骨空隙填充剂。

[0206] 在一些实施例中,第一组纤维和第二组纤维包含可再吸收的聚合物、不可再吸收的聚合物、有机材料的油墨、合成材料的油墨、治疗剂、软组织、骨材料或其组合。

[0207] 对于放置,可以在可植入组合物中提供一种或多种物质并将其放置在体内,例如放置在骨缺损处。在一个实施例中,通过将可植入组合物置于导管或管状插入器中并用导管或管状插入器递送可植入组合物来将可植入组合物置于体内。其中提供有物质的可植入组合物可以是可操纵的,使得它可以与柔性导引器械一起用于例如微创脊柱手术。例如,在XLIF、TLIF或其它手术过程中,可以将可植入组合物沿着管状牵引器或内窥镜引入。

[0208] 在临床应用中,包含可植入组合物和递送物质的递送系统可用于任何类型的脊柱融合手术,包括例如后外侧融合、(任何类型的)椎体间融合、小面融合、棘突融合、仅前融合或其它融合手术。这种脊柱手术的实例包括后路腰椎椎体间融合(PLIF)、前路腰椎融合(ALIF)或后路颈椎或颈椎椎体间融合方法。在一些实施例中,用于TLIF、ALIF或XLIF手术的可植入组合物可以是管状的并且具有约2.5cm长和约0.5cm宽的尺寸。在其它ALIF手术中,可以使用约1cm×1cm的可植入组合物。在各种实施例中,可植入组合物可以是管状的并且可以具有约5mm至约10mm长和约0.5cm至1cm宽的尺寸。在其它实施例中,可以将可植入组合物(负载或不负载物质)置于笼中,例如用于椎体间融合术。

[0209] 在一些实施例中,3-D打印的可植入组合物可以在打印之前与物质结合或由外科医生结合。在各种实施例中,当植入体内时,3-D打印的可植入组合物符合周围的骨轮廓。

[0210] 可植入组合物可用于任何合适的应用。在一些实施例中,可植入组合物可用于愈合椎骨压缩性骨折、椎体间融合、微创手术、后外侧融合、成人或小儿脊柱侧凸的矫正、治疗长骨缺损、骨软骨缺损、嵴增大(牙科/颅颌面,例如缺齿患者)、创伤板下、胫骨平台缺损、填充骨囊肿、伤口愈合、创伤周围、塑形(美容/整形/重建手术)等。可植入组合物可以通过小切口放置、通过管递送或其它方式用于微创手术。尺寸和形状可以设计为对输送条件进行限制。

[0211] 在一些实施例中,可植入组合物足够柔韧,使得在其被植入到骨缺损处、骨缺损附近或骨缺损中之前,其可以自身折叠。

[0212] 使用所公开的可植入组合物的示范性应用是脊柱融合。在临床应用中,可植入组合物和递送物质可用于桥接相邻或连续椎体的横突之间的间隙。可植入组合物可用于桥接两个或多个脊柱运动节段。可植入组合物包围待植入的物质,并且包含物质以提供用于体内愈合活性的焦点。

[0213] 通常,可以将可植入组合物施用于预先存在的缺损、形成的通道或修饰的缺损。因此,例如,可以在骨中形成通道,或者可以切割预先存在的缺损以形成通道,用于接收装置。可植入组合物可被配置成匹配通道或缺损。在一些实施例中,可以选择可植入组合物的配置以匹配通道。在其它实施例中,可以创建通道,或扩大或改变缺损,以反映可植入组合物的配置。可植入组合物可以放置在缺损或通道中,并且任选地,使用附着机制耦接。在一些实施例中,可植入组合物包含粘结块,其包含可模塑缠结纤维。在一些实施例中,使用手指或其它医疗器械将可模制的缠结纤维置于患者的缺损中,使得可模制的缠结纤维在原位混合和成形以符合患者中所需的植入部位。在一些实施例中,可植入组合物在置入患者缺损之前包含患者骨(自体移植物)。

[0214] 打印材料

[0215] 在各种实施例中,由3-D打印装置制备的可植入组合物在其表面上可以具有不同程度的渗透性。它可以是可渗透的、半渗透的或不可渗透的。渗透性可以与细胞、液体、蛋白质、生长因子、骨形态发生蛋白或其它有关。在进一步的实施例中,打印材料可以是编织的。

[0216] 在某些实施例中,骨空隙可以由含有骨材料和/或骨修复物质的纤维填充。

[0217] 适用于纤维的粘合剂可以包括例如氰基丙烯酸酯(如氰丙酸盐, B Braun, 其为正丁基-2-氰基丙烯酸酯;或Dermabond, 其为2-辛基氰基丙烯酸酯)、环氧基化合物、牙科树脂密封剂、牙科树脂粘固剂、玻璃离聚物粘固剂、聚甲基丙烯酸甲酯、明胶-间苯二酚-甲醛胶、胶原基胶、如磷酸锌、磷酸镁或其它磷酸盐基粘固剂等无机结合剂、羧酸锌、L-DOPA (3, 4-二羟基-L-苯丙氨酸)、蛋白质、碳水化合物、糖蛋白、粘多糖、其它多糖、水凝胶、如纤维蛋白胶和贻贝衍生的粘合蛋白等蛋白质基结合剂,和任何其它合适的物质。粘合剂可以基于它们的粘合时间来选择使用;例如,在一些情况下,可能需要临时粘合剂,例如用于在外科手术过程中和之后的有限时间内的固定,而在其它情况下可能需要永久粘合剂。

[0218] 在一些实施例中,可植入组合物可以包括生物附着物,如促进组织向内生长的机制,例如多孔涂层或羟基磷灰石-磷酸三钙(HA/TCP)涂层。通常,通过新组织形成的生物效应形成羟基磷灰石键。可以使用多孔向内生长表面,如珠状涂层中的钛合金材料或钽多孔金属或小梁金属,并且促进至少在可植入组合物处或附近的附着,从而促进骨通过多孔植入物表面生长。

[0219] 在其它实施例中,用于可植入组合物的合适材料包括天然材料、合成聚合物可再吸收材料、合成聚合物不可再吸收材料和其它材料。天然材料包括丝、细胞外基质(如DBM、胶原、韧带、腱组织或其它)、丝-弹性蛋白、弹性蛋白、胶原和纤维素。合成聚合物可再吸收材料包括聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-乙醇酸)(PLGA)、聚对二氧环己酮、PVA、聚氨酯、聚碳酸酯等。

[0220] 在各种实施例中,可植入组合物包含聚合物基质。在一些实施例中,DBM纤维和/或

DBM粉末悬浮在聚合物基质中以促进细胞移入和移出纤维以在手术部位诱导骨生长。在其它实施例中,可植入组合物进一步包含悬浮在聚合物基质中的矿化骨纤维。

[0221] 纤维材料可以具有功能特性。替代地,可以将具有功能特性的其它材料掺入可植入组合物中。功能特性可以包括射线不透性、细菌可吸收性、释放材料的来源、粘性等。此类特性可以基本上在整个可植入组合物中或仅在可植入组合物的某些位置或部分处赋予。

[0222] 合适的不透射线材料包括例如陶瓷、矿化骨、陶瓷/磷酸钙/硫酸钙、金属颗粒、纤维和碘化聚合物(参见例如W0/2007/143698)。聚合物材料可用于形成骨移植物或纤维,并通过碘化使其不透射线,例如在美国专利第6,585,755号(其全部内容通过引用并入本文)中所教导的。也可以使用将生物相容性金属或金属盐掺入聚合物中以增加聚合物的不透射线的其它技术。合适的杀菌材料可以包括例如微量金属元素。在一些实施例中,微量金属元素也可以促进骨生长。

[0223] 在一些实施例中,可植入组合物不含任何载体并且不需要任何润湿剂。在一些实施例中,可植入组合物可以通过机械缠结形成为粘结块。在一些实施例中,可植入组合物可以包含在润湿时变得发粘的载体材料。这种材料可以是例如基于蛋白质或明胶的材料。组织粘合剂,包括贻贝粘合蛋白和丙烯酸盐,可用于赋予可植入组合物粘性。在其它实例中,藻酸盐或壳聚糖材料可用于赋予可植入组合物粘性。在其它实施例中,可以将粘合剂物质或材料置于可植入组合物的一部分上或可植入组合物的特定区域中,以将可植入组合物的该部分或区域锚定在植入部位的适当位置。

[0224] 在各种实施例中,例如,通过3-D打印装置制备的可植入组合物包括纤维以保持成骨材料,如骨材料。在各种实施例中,骨材料可以是颗粒,例如骨碎片、粉末或纤维形式。如果骨被脱矿质,可以在脱矿质之前、之中或之后将骨制成微粒。在一些实施例中,骨可以是单块的并且可以不是微粒。在一些实施例中,骨材料与可生物降解聚合物结合作为用于打印纤维的打印材料。

[0225] 本文描述的方法和植入物中使用的骨可以是自体移植物、同种异体移植物或异种移植物。在各种实施例中,骨可以是皮质骨、松质骨或皮质-松质骨。尽管本文对脱矿骨基质进行了具体论述,但根据本文中的教导处理的骨基质可以是未脱矿、脱矿、部分脱矿或表面脱矿的。这一讨论适用于脱矿、部分脱矿和表面脱矿骨基质。在一个实施例中,脱矿骨来源于牛骨或人骨。在另一个实施例中,脱矿骨来源于人骨。在一个实施例中,脱矿骨来源于患者的骨(自体骨)。在另一实施例中,脱矿质骨来源于相同物种(同种异体移植骨)的不同动物(包括尸体)。

[0226] 在一些实施例中,纤维的长度可以为至少约3.5cm并且平均宽度为约20mm至约1cm。在各种实施例中,细长纤维的平均长度可为约3.5cm至约6.0cm,并且平均宽度为约20mm至约1cm。在其它实施例中,纤维可具有约4.0cm至约6.0cm的平均长度和约20mm至约1cm的平均宽度。

[0227] 在其它实施例中,纤维的直径或平均宽度为例如不大于约1.00cm、不大于0.5cm或不大于约0.01cm。在其它实施例中,纤维的直径或平均宽度可为约0.01cm至约0.4cm或约0.02cm至约0.3cm。

[0228] 在另一实施例中,纤维的纵横比可以为约50:1至约950:1、约50:1至约750:1、约50:1至约500:1、约50:1至约250:1,或约50:1至约100:1。根据本公开的纤维可以有利地具

有约50:1至约1000:1、约50:1至约950:1、约50:1至约750:1、约50:1至约600:1、约50:1至约350:1、约50:1至约200:1、约50:1至约100:1,或约50:1至约75:1的纵横比。

[0229] 在一些实施例中,纤维具有约0.5至4mm的厚度。在各种实施例中,纤维具有约0.01、0.05、0.1、0.25、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5和/或4mm的厚度。在各种实施例中,纤维具有约0.01、0.05、0.1、0.25、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5和/或4mm的直径。纤维可以在纤维中具有骨材料,当纤维被打印或例如用粘合剂安置在纤维上时或当纤维被打印时,骨材料可以在油墨中。

[0230] 在一些实施例中,骨材料包含脱矿质骨材料,脱矿质骨材料包含脱矿质骨、纤维、粉末、碎片、三角棱柱、球体、立方体、圆柱体、碎片或具有不规则或随机几何形状的其他形状。这些可包含例如“基本上脱矿的”、“部分脱矿的”或“完全脱矿的”皮质和/或松质骨。这些还包括表面脱矿质,其中骨构建体的表面基本上脱矿质、部分脱矿质或完全脱矿质,而骨构建体的主体完全脱矿质。

[0231] 微球体

[0232] 在一些实施例中,包括在纤维中的生物活性剂可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微球体或聚合物珠粒中,例如分别在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗乳液中的羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。此类技术公开于《雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第16版,0sol,A.编辑(1980)。

[0233] 在某些实施方式中,掺入纤维中的微球体的直径大小为约1 μ m至约750 μ m。在其它实施方式中,微球体的直径大小可以在约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740至约750 μ m之前变化。在又其它方面,微球体是多孔的并且包含尺寸为约1 μ m至约100 μ m的孔。在通过3-D打印形成可植入组合物的过程中,通过将已知量的生物活性剂添加到载体材料或纤维中存在的微球体或聚合物珠中,可以以分级方式控制生物活性剂从可植入组合物的递送机制,防止过多的生物活性剂同时释放。

[0234] 在其它方面,3-D打印机可以通过将含有包含生物活性剂的微球体的载体材料与骨材料组合以形成纤维来制备可植入组合物,其中可植入组合物被打印在具有承载强度的基座上,例如生物相容的或可生物降解的金属或其它非金属移植物。在各个方面,载体材料的微球体可以包括额外的添加剂,例如药物、生长因子、蛋白质或其组合。

[0235] 可固化油墨

[0236] 在若干实施方式中,载体材料包含干燥、固化或反应以形成多孔的、可生物降解的、生物相容的材料的油墨,材料是骨诱导性的并且具有与骨相当的承载强度。在一些方面,油墨可以以前体粉末和前体液体的形式提供。这些可以供给到3-D打印机中的单独容器。在打印之前,可以混合一定量的前体粉末和前体液体以形成用于打印可植入组合物的油墨。打印可以通过经由合适尺寸的打印喷嘴输送一定量的油墨来实现,打印喷嘴可以相对于被打印的可植入组合物在光栅扫描中移动。

[0237] 油墨的前体粉末可以含有多种成分,例如但不限于脱矿质同种异体骨基质(DBM)、

自由基聚合引发剂,例如过氧化二苯甲酰或其一些组合。前体液体可以含有多种成分,例如甲基丙烯酸甲酯(MMA)、不透射线的化合物、抗生素和增加可生物降解性的化合物或其组合。在一些方面,不透射线化合物可以是但不限于二氧化锆或硫酸钡或其组合。在其它方面,有用的抗生素包括但不限于阿莫西林、多西环素、庆大霉素、克林霉素或其组合。可增加油墨的生物降解性的其它添加剂包括但不限于乙酸纤维素(CA)、邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)或其组合。

[0238] 在替代实施例中,油墨可以包括合成骨替代物,以及如上所述的其它缓慢再吸收的生物相容的生物活性粘合剂。人造骨替代物的实例包括但不限于羟基磷灰石、合成磷酸钙陶瓷或其组合。这些可代替天然骨颗粒或与天然骨颗粒一起使用,天然骨颗粒例如但不限于同种异体移植物、完全脱矿质的骨纤维和表面脱矿质的骨碎片,或其组合。这些可以与合成产生的骨形态发生剂一起使用,例如但不限于重组人骨形态发生蛋白rhBMP-2。替代的油墨还可以包括其它生物相容的生物活性粘合剂,例如玻璃聚链烯酸酯粘固剂、油酸甲酯基粘合剂或其组合。

[0239] 根据其它实施例,用于制备纤维的载体材料可以补充有其它微粒和/或纳米颗粒,其可以在3-D打印之前或期间掺入,以在各种体内或体外条件下植入本公开所述的可植入组合物时赋予某些所需的机械、磁性、压电性质和/或刺激细胞功能。

[0240] 可植入组合物的灭菌

[0241] 在各个方面,通过本申请的方法获得的可植入组合物可以在它们形成时、在固化过程期间或在最终包装步骤中最终灭菌。在各种实施例中,植入物的一个或多个组件可以在最终包装中的最终灭菌步骤中通过辐射灭菌。产品的最终灭菌提供了比如无菌工艺的工艺更大的无菌保证,无菌工艺需要单独对单个产品组件进行灭菌并在无菌环境中组装最终包装。

[0242] 在各种实施例中,在最终灭菌步骤中使用 γ 辐射,其涉及利用来自深深地穿透到植入物中的 γ 射线的电离能量。 γ 射线对杀灭微生物非常有效;它们没有留下残余物,也没有足够的能量赋予骨移植物放射性。当骨移植物在包装中时可以使用 γ 射线,并且 γ 射线灭菌不需要高压或真空条件,因此包装密封和其它组件不受力。此外, γ 辐射消除了对可渗透包装材料的需要。

[0243] 在一些实施例中,骨移植物可以包装在防潮包装中,然后通过 γ 辐射最终灭菌。在使用中,外科医生从无菌包装中取出一个或所有组件以供使用。

[0244] 在各种实施例中,电子束(e-beam)辐射可用于对骨移植物的一个或多个组件进行消毒。电子束辐射包含一种形式的电离能量,其特征通常在于低穿透率和高剂量率。电子束照射与 γ 处理类似,因为它改变了接触时各种化学和分子键,包含微生物的生殖细胞。用于电子束灭菌的光束是由电流加速和转换产生的集中的高电荷电子流。

[0245] 也可以使用其它方法对植入物和/或植入物的一个或多个组件灭菌,包括但不限于气体灭菌,例如用环氧乙烷或蒸汽灭菌。

[0246] 复合油墨

[0247] 在各种实施例中,与本文描述的3-D打印机系统一起使用的油墨是复合油墨。在一些方面,3-D打印机可以使用包含聚合物和脱矿化骨、非脱矿化骨或其组合的碎片、微粒、纳米颗粒和/或纤维的复合长丝作为油墨。在一些实施例中,复合长丝包含生物可侵蚀聚合

物、一种或多种陶瓷和脱矿质骨基质 (DBM), 其中脱矿质骨基质颗粒包埋在生物可侵蚀聚合物和陶瓷颗粒内或涂覆在生物可侵蚀聚合物和陶瓷颗粒的表面上。在另一实施例中, 脱矿质骨基质颗粒分散在生物可侵蚀聚合物和陶瓷颗粒中。在一些实施例中, 脱矿质骨基质颗粒均匀地分散在聚合物和陶瓷颗粒中。

[0248] 在一些实施例中, 用于制备纤维的复合油墨包含生物可蚀性聚合物, 其当置于哺乳动物体内时将表现出溶解并且可以是亲水性的 (例如, 胶原、透明质酸、聚乙二醇)。根据本公开, 合成聚合物是合适的, 因为它们是生物相容的并且可以以一定范围的共聚物比率获得以控制它们的降解。

[0249] 在一些实施例中, 可以使用疏水性聚合物 (例如, 聚 (丙交酯-共-乙交酯)、聚酯)。替代地, 亲水性和疏水性聚合物的组合可用于本公开的可植入组合物中。

[0250] 示范性材料可以包括生物聚合物和合成聚合物, 如人皮肤、人毛发、骨、胶原、脂肪、含有纤维和/或纤维和碎片的薄交联片、聚乙二醇 (PEG)、壳聚糖、藻酸盐片、纤维素片、透明质酸片, 以及聚 (丙交酯-共-乙交酯) PLGA 的共聚物共混物。

[0251] 在一些实施例中, 本文公开的颗粒还可以包括其它生物相容的和生物可吸收的物质。这些材料可以包括例如天然聚合物, 如蛋白质和多肽、糖胺聚糖、蛋白聚糖、弹性蛋白、透明质酸、硫酸皮肤素、明胶, 或其混合物或复合物。合成聚合物也可以掺入可植入组合物复合物中。这些包括例如可生物降解的合成聚合物, 如聚乳酸、聚乙醇酸交酯、聚乳酸聚乙醇酸共聚物 (“PLGA”)、聚己内酯 (“PCL”)、聚 (二氧杂环己酮)、聚 (三亚甲基碳酸酯) 共聚物、聚葡萄糖酸酯、聚 (丙烯酸富马酸酯)、聚 (对苯二甲酸乙二醇酯)、聚 (对苯二甲酸丁二醇酯)、聚乙二醇、聚己内酯共聚物、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、酪氨酸衍生的聚碳酸酯和任何无规或 (多) 嵌段共聚物, 如二元共聚物、三元共聚物、四元共聚物, 其可由与先前列出的均聚物和共聚物相关的单体聚合。

[0252] 在一些实施例中, 生物可侵蚀聚合物是胶原。胶原具有优异的组织相容性而没有抗体形成或移植排斥。可以使用任何合适的胶原材料, 包括已知的胶原材料, 或如 2008 年 2 月 12 日提交的美国专利申请第 12/030,181 号 (其全部内容通过引用并入本文) 中公开的胶原材料。可以单独或与其它材料组合使用各种胶原材料。

[0253] 用于本公开的不溶性胶原材料可以衍生自天然组织来源 (例如, 相对于受体人或其它患者为异种的、同种异体的或自体的) 或重组制备的。根据其氨基酸序列、碳水化合物含量和存在或不存在二硫化物交联, 可以将胶原细分为几种不同类型。I 型和 III 型胶原是两种最常见的胶原亚型并且可用于本公开。I 型胶原存在于皮肤、腱和骨中, 而 III 型胶原主要存在于皮肤中。本公开的组合物中使用的胶原可以从皮肤、骨、腱或软骨获得, 并且通过本领域和工业中熟知的方法纯化。替代地, 胶原可以购自商业来源。

[0254] 胶原可以是端肽胶原和/或端肽胶原。进一步地, 可以使用非纤维状和纤维状胶原中的一种或两种。非原纤维胶原是已被溶解且未被重构为其天然原纤维形式的胶原。

[0255] 合适的胶原产品是可商购的, 包括例如来自 Kensey Nash 公司 (宾夕法尼亚州埃斯顿市), 其从牛生皮生产一种称为 Semed F 的纤维胶原。源自牛皮的胶原材料也由 Integra 生命科学控股公司 (新泽西州普莱恩斯伯勒) 生产。天然来源的或重组的人胶原材料也适用于本公开。例如, 重组人胶原产品可以从珐博进公司 (Fibrogen, Inc.) (加利福尼亚州旧金山市) 获得。

[0256] 掺入本发明组合物中的固体颗粒胶原可以是例如完整或再生纤维或随机成形颗粒的形式。在某些实施例中,固体颗粒胶原将为源自海绵材料的颗粒形式,例如通过研磨、切碎或其它类似操作将海绵材料随机破碎。这种粒状海绵材料可以具有小于约6mm、小于约3mm或在约0.5mm至2mm范围内的平均最大粒径。此类材料可以例如通过碾磨或研磨多孔海绵材料并通过具有尺寸为约6mm或更小,或约0.5mm至约2mm的开口的筛网筛分碾磨或研磨的材料而获得。具有相关筛的Retch研磨机适用于这些目的。也可以使用呈纤维、不规则或其它形状的化学交联的微粒胶原的其它来源,并且它们的用途被认为是本公开的另一方面。这些交联颗粒材料可以作为制备如本文所公开的复合组合物的起始材料提供,并且因此当并入可植入组合物中时,这些颗粒单独交联。交联固体胶原颗粒可以与非交联胶原组合用于本公开的组合物中,其中非交联胶原可为固体(不溶性)或可溶性胶原或其组合。这种交联和非交联胶原混合物可用于例如调节可植入组合物的胶原部分在体内的停留时间。

[0257] 合适的交联剂包括但不限于单醛和二醛,包括戊二醛和甲醛;多环氧化合物,如甘油;和糖,如葡萄糖。在一个实施例中,交联剂是甘油。

[0258] 示范性胶原颗粒可以从各种胶原来源获得,包括人或非人(牛、羊和/或猪),以及重组胶原或其组合。合适的胶原的实例包括但不限于人I型胶原、人II型胶原、人III型胶原、人IV型胶原、人V型胶原、人VI型胶原、人VII型胶原、人VIII型胶原、人IX型胶原、人X型胶原、人XI型胶原、人XII型胶原、人XIII型胶原、人XIV型胶原、人XV型胶原、人XVI型胶原、人XVII型胶原、人XVIII型胶原、人XIX型胶原、人XXI型胶原、人XXII型胶原、人XXIII型胶原、人XXIV型胶原、人XXV型胶原、人XXVI型胶原、人XXVII型胶原和人XXVIII型胶原,或其组合。胶原还可以包含任何上述胶原类型的异源三聚体和同源三聚体。在一些实施例中,胶原包含人I型胶原、人II型胶原、人III型胶原或其组合的异源或同源三聚体。在一些实施例中,胶原是多孔的。

[0259] 在一些实施例中,生物可蚀性聚合物可以是透明质酸、壳聚糖、几丁质、角蛋白、纤维素、糖胺聚糖及其衍生物(例如,透明质酸的酯)或可用作胶原的替代物或与胶原组合的其它合成来源。

[0260] 在一些实施例中,本文公开的合成陶瓷可以选自包含磷酸钙陶瓷或硅陶瓷的一种或多种材料。可以使用生物玻璃,如基于硅酸钙的生物玻璃、硅磷酸钙、磷酸三钙(TCP)、双相磷酸钙、硫酸钙、羟基磷灰石、珊瑚羟基磷灰石、碳化硅、氮化硅(Si_3N_4)和生物相容性陶瓷。在一些实施例中,陶瓷是磷酸三钙或双相磷酸钙和硅陶瓷。在一些实施例中,陶瓷是磷酸三钙。

[0261] 在一些实施例中,陶瓷是磷酸钙陶瓷和硅陶瓷的组合。在一些实施例中,磷酸钙陶瓷是可再吸收的双相磷酸钙(BCP)或可再吸收的磷酸三钙(TCP)。

[0262] 双相磷酸钙可以具有磷酸三钙:羟基磷灰石的重量比为约50:50至约95:5、约70:30至约95:5、约80:20至约90:10,或约85:15。矿物材料可以是平均粒径为约0.2至5.0mm、约0.4至3.0mm或约0.4至2.0mm的粒状颗粒。

[0263] 本公开的陶瓷还可以是氧化物陶瓷,如氧化铝(Al_2O_3)或氧化锆(ZrO_2)或氧化物和非氧化物的复合组合,如氮化硅。

[0264] 本公开的陶瓷可以是多孔的并且可以具有足够大的孔尺寸以允许通过骨形成细胞侵入材料的骨诱导。多孔陶瓷的实例是羟基磷灰石和TCP。

[0265] 在一些实施例中,可用于纤维中的非同种异体骨材料包括约40至约60重量%的胶原、约20至约50重量%的DBM和约10至约50重量%的陶瓷。在一些实施例中,DBM颗粒与胶原和/或陶瓷的比率为约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:5、约1:4、约1:3,或约1:2。在一些实施例中,DBM颗粒与胶原和/或陶瓷的比率为约1.5:0.5、约1:1或约0.5:1.5。

[0266] 在一些实施例中,可用于纤维中的本文公开的颗粒还包括合成陶瓷,其有效地提供用于骨生长的支架,并且其是完全生物可吸收的和生物相容的。合成陶瓷应提供局部高浓度的钙、磷酸盐和硅离子,作为新生骨形成的病灶。使用这种可再吸收的陶瓷提供了许多优于替代的常规材料的优点。例如,它消除了对用于去除的治疗后手术的需要,并且在人体内降解成生物相容的、可生物再吸收的产品。

[0267] 在其它实施例中,用于本文描述的3-D打印机系统中的复合长丝是可固化复合油墨。复合油墨包含可固化材料和任选地分散在油墨中的着色剂,其量为复合油墨的约0.01至约5重量%。在一些情况下,着色剂以约0.01至3重量%、约0.01至1重量%、约0.05至5重量%、约0.05至3重量%、约0.05至1重量%、约0.1至5重量%、约0.1至3重量%或约0.1至1重量%的量存在于复合油墨中。在一些方面,复合油墨的着色剂包含无机颜料,如TiO₂和ZnO。在一些实施例中,复合油墨的着色剂包含用于RGB、sRGB、CMY、CMYK、L*a*b*或Pantone®着色方案的着色剂。此外,在一些情况下,本文描述的颗粒状着色剂具有小于500nm的平均粒度,如小于400nm、小于300nm、小于250nm、小于200nm或小于150nm的平均粒度。在一些情况下,颗粒状着色剂具有50至1000nm、50至500nm、50至400nm、50至300nm、50至200nm、70至500nm、70至300nm、70至250nm或70至200nm的平均粒度。

[0268] 在某些实施例中,按复合油墨的总重量计,包括在复合长丝中的可固化材料以至多约99重量%、至多约95重量%、至多约90重量%或至多约80重量%的量存在。在一些情况下,按载体油墨的总重量计,本文描述的复合油墨包含约10至95重量%的可固化材料。在一些实施例中,载体油墨包含约20至80重量%的可固化材料、约30至70重量%的可固化材料,或约70至90重量%的可固化材料。

[0269] 在一些情况下,可固化材料包含一种或多种可聚合组分。如本文所用,可聚合组分包含可聚合或固化以提供3-D打印制品或物体的组分。在一些实施例中,聚合或固化包括用具有足够能量的电磁辐射照射以引发聚合或交联反应。在其它实施例中,可以使用紫外(UV)辐射。

[0270] 在一些实施例中,可聚合组分包含单体化学物质,如具有一个或多个官能团或部分的化学物质,官能团或部分可以与另一单体化学物质的相同或不同官能团或部分反应以形成一个或多个共价键,如在聚合反应中。在一些实施例中,聚合反应包含自由基聚合,如不饱和点(包括烯属不饱和点)之间的自由基聚合。在一些实施例中,可聚合组分包含至少一个烯键式不饱和部分,如乙烯基基团或烯丙基基团。在一些实施例中,可聚合组分包含能够例如通过如本文描述的一个或多个不饱和点进行额外聚合的低聚化学物质。在其它实施例中,可聚合组分包含如本文描述的一种或多种单体化学物质和一种或多种低聚化学物质。本文描述的单体化学物质和/或低聚物化学物质可以具有一个可聚合部分或多个可聚合部分。

[0271] 在一些实施例中,可聚合组分包含一种或多种可光聚合或可光固化的化学物质。在一些实施例中,光可聚合化学物质包含UV可聚合化学物质。在一些实施例中,可聚合组分

在约300nm至约400nm范围内的波长下是可光聚合的或可光固化的。替代地,在一些实施例中,可聚合组分在电磁光谱的可见波长下是可光聚合的。

[0272] 在一些实施例中,本文描述的可聚合组分包含一种或多种(甲基)丙烯酸酯,包括丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯或其混合物或组合。在其它实施例中,可聚合组分包含脂族聚酯氨基甲酸酯丙烯酸酯低聚物、氨基甲酸酯(甲基)丙烯酸酯树脂和/或丙烯酸酯胺低聚树脂,如EBECRYL7100。在其它实施例中,UV可聚合或可固化树脂或低聚物可以包含在自由基光引发剂存在下聚合的任何甲基丙烯酸酯或丙烯酸酯树脂,其在暴露状态下在喷射温度下热稳定至少一周且在封闭状态下热稳定至少4周,和/或具有大于喷射温度的沸点。在一些实施例中,可聚合组分具有高于喷射温度的闪点。

[0273] 在一些实施例中,适用于本文描述油墨的氨基甲酸酯(甲基)丙烯酸酯可以以已知方式制备,通常通过使羟基封端的氨基甲酸酯与丙烯酸或甲基丙烯酸反应以得到相应的氨基甲酸酯(甲基)丙烯酸酯,或通过使异氰酸酯封端的预聚物与丙烯酸或甲基丙烯酸羟烷基酯反应以得到氨基甲酸酯(甲基)丙烯酸酯。此类(甲基)丙烯酸酯低聚物的重均分子量通常在约400至10,000,或约500至7,000的范围内。氨基甲酸酯(甲基)丙烯酸酯可以以商品名CN980、CN981、CN975和CN2901购自沙多玛公司(SARTOMER Company),或以产品名称BR-741购自保马特种品公司(Bomar Specialties Co.) (康涅狄格州温斯特德)。在一些实施例中,当以符合ASTM D2983的方式测量时,氨基甲酸酯(甲基)丙烯酸酯低聚物具有在约50°C下约140,000cP至约160,000cP或在约50°C下约125,000cP至约175,000cP的粘度。在本文描述的一些实施例中,当以符合ASTM D2983的方式测量时,氨基甲酸酯(甲基)丙烯酸酯低聚物具有在约50°C下约100,000cP至约200,000cP或在约50°C下约10,000cP至约300,000cP的粘度。

[0274] 在各种实施例中,可聚合组分包含一种或多种低分子量材料,如甲基丙烯酸酯、二甲基丙烯酸酯、三丙烯酸酯和二丙烯酸酯,它们可以以各种组合使用。在一些实施例中,例如,可聚合组分包含甲基丙烯酸四氢糠酯、二甲基丙烯酸三甘醇酯、甲基丙烯酸2-苯氧基乙酯、甲基丙烯酸月桂酯、乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、三环癸烷二甲醇二丙烯酸酯、2-苯氧基乙基丙烯酸酯、三甘醇二丙烯酸酯、单官能脂族氨基甲酸酯丙烯酸酯、聚丙二醇单甲基丙烯酸酯、聚乙二醇单甲基丙烯酸酯、环己烷二甲醇二丙烯酸酯和甲基丙烯酸十三烷基酯中的一种或多种。

[0275] 在一些实施例中,可聚合组分包含脂族、脂环族或芳族二醇的二丙烯酸酯和/或二甲基丙烯酸酯,包括1,3-或1,4-丁二醇、新戊二醇、1,6-己二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、聚乙二醇、三丙烯乙二醇醚、乙氧基化或丙氧基化新戊二醇、1,4-二羟甲基环己烷、2,2-双(4-羟基环己基)丙烷或双(4-羟基环己基)甲烷、氢醌、4,4'-二羟基联苯、双酚A、双酚F、双酚S、乙氧基化或丙氧基化双酚A、乙氧基化或丙氧基化双酚F或乙氧基化或丙氧基化双酚S。

[0276] 在一些实施例中,可聚合组分包含一种或多种三(甲基)丙烯酸酯。在一些实施例中,三(甲基)丙烯酸酯包含1,1-三羟甲基丙烷三丙烯酸酯或异丁烯酸酯、乙氧基化或丙氧基化1,1,1-三羟甲基丙三丙烯酸酯或异丁烯酸酯、乙氧基化或丙氧基化甘油三丙烯酸酯、季戊四醇单羟基三丙烯酸酯或异丁烯酸酯,或三(2-羟基乙基)异氰脲酸酯三丙烯酸酯。

[0277] 在其它实施例中,本文描述的复合长丝的可聚合组分包含一种或多种更高官能的

丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯,如二季戊四醇单羟基五丙烯酸酯或双(三羟甲基丙烷)四丙烯酸酯。在一些实施例中,油墨的(甲基)丙烯酸酯的分子量为约250至700。

[0278] 在某些实施例中,可聚合组分包含丙烯酸烯丙酯、甲基丙烯酸烯丙酯、(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丙酯、(甲基)丙烯酸正丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸正己酯、(甲基)丙烯酸2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸正辛酯、(甲基)丙烯酸正癸酯和(甲基)丙烯酸正十二烷基酯、(甲基)丙烯酸2-羟乙基酯、(甲基)丙烯酸2-羟丙酯和(甲基)丙烯酸3-羟丙酯、(甲基)丙烯酸2-甲氧基乙酯、(甲基)丙烯酸2-乙氧基乙酯和(甲基)丙烯酸2-或3-乙氧基丙酯、甲基丙烯酸四氢糠酯、丙烯酸2-(2-乙氧基乙氧基)乙酯、甲基丙烯酸环己酯、丙烯酸2-苯氧基乙酯、丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸异癸酯或其组合。

[0279] 可用于本文描述的一些实施例中的可聚合组分的种类的非限制性实例包括以下:丙烯酸异冰片酯(İBOA),以商品名SR 506A购自沙多玛公司;甲基丙烯酸异冰片酯,以商品名SR 423A购自沙多玛公司;烷氧基化丙烯酸四氢糠酯,以商品名SR 611商购自沙多玛公司;单官能氨基甲酸酯丙烯酸酯,以商品名GENOMER 1122商购自RAHN USA;脂族聚氨酯二丙烯酸酯,以商品名EBECRYL 8402购自湛新公司(ALLNEX);三甘醇二丙烯酸酯,以商品名SR 272购自沙多玛公司;三甘醇二甲基丙烯酸酯,以商品名SR 205购自沙多玛公司;三环癸烷二甲醇二丙烯酸酯,以商品名SR 833S购自沙多玛公司;三(2-羟基乙基)异氰脲酸酯三丙烯酸酯,以商品名SR 368购自沙多玛公司;和2-苯氧基乙基丙烯酸酯,以商品名SR 339购自沙多玛公司。也可以使用其它市售的可固化材料。

[0280] 可用于制造本公开中描述的纤维的复合长丝油墨还可以包括一种或多种选自由光引发剂、抑制剂、稳定剂、敏化剂及其组合组成的组的添加剂。在一些实施例中,合适的光引发剂包含苯偶姻,包括苯偶姻、苯偶姻醚,如苯偶姻甲基醚、苯偶姻乙基醚和苯偶姻异丙基醚、苯偶姻苯基醚和苯偶姻乙酸酯,苯乙酮,包括苯乙酮、2,2-二甲氧基苯乙酮和1,1-二氯苯乙酮、苯偶酰、苯偶酰缩酮,如苯偶酰二甲基缩酮和苯偶酰二乙基缩酮,葱醌,包括2-甲基葱醌、2-乙基葱醌、2-叔丁基葱醌、1-氯葱醌和2-戊基葱醌、三苯基膦、苯甲酰基氧化膦,例如2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦(Lucirin TPO),二苯甲酮,如二苯甲酮和4,4'-双(N,N'-二甲基氨基)二苯甲酮、噻吨酮和氧杂葱醌、吡啶衍生物、吩嗪衍生物、喹啉衍生物或1-苯基-1,2-丙二酮、2-0-苯甲酰肼、1-氨基苯基酮或1-羟基苯基酮,如1-羟基环己基苯基酮、苯基1-羟基异丙基酮和4-异丙基苯基1-羟基异丙基酮。

[0281] 在一些情况下,合适的光引发剂包含可操作于HeCd激光辐射源的那些,包括苯乙酮、2,2-二烷氧基二苯甲酮和1-羟基苯基酮,如1-羟基环己基苯基酮或2-羟基异丙基苯基酮(2-羟基-2,2-二甲基苯乙酮)。另外,在其它方面,合适的光引发剂包含可操作于Ar激光辐射源的那些,包括苯偶酰缩酮,如苯偶酰二甲基缩酮。在一些实施例中,光引发剂包含 α -羟基苯基酮、苯偶酰二甲基缩酮或2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦或其混合物。

[0282] 其它合适的光引发剂包含能够吸收光化辐射并生成用于聚合引发的自由基的离子染料-抗衡离子化合物。在一些实施例中,含有离子染料-抗衡离子化合物的油墨可用约400nm至约700nm的可调波长范围内的可见光更可变地固化。

[0283] 光引发剂可以以与本公开的目的不矛盾的任何量存在于本文描述的油墨中。在一些实施例中,光引发剂以基于油墨的总重量计至多约5重量%的量存在于油墨中。在一些实施例中,光引发剂以约0.1重量%至约5重量%的量存在。

[0284] 在一些实施例中,打印3-D可植入组合物的方法包含将本文描述的流体状态的复合油墨层选择性地沉积到基底上以形成纤维。例如,在一些情况下,复合长丝油墨包含可固化材料和分散在可固化材料中的着色剂,其用量按复合油墨的总重量计约为0.01至5重量%。此外,复合长丝油墨的层可以根据计算机可读格式的3-D可植入组合物的图像进行沉积。在一些实施例中,根据预选的计算机辅助设计(CAD)参数将油墨沉积到金属或非金属基底上。

[0285] 此外,在一些情况下,本文描述的复合油墨的一层或多层具有约0.03至约5mm的厚度、约0.03至约3mm的厚度、约0.03至约1mm的厚度、约0.03至约0.5mm的厚度、约0.03至约0.3mm的厚度、约0.03至约0.2mm的厚度、约0.05至约5mm的厚度、约0.05至约1mm的厚度、约0.05至约0.5mm的厚度、约0.05至约0.3mm的厚度,或约0.05至约0.2mm的厚度。其它厚度也是可能的。

[0286] 本文描述的方法还可以包含固化复合油墨的层。在一些实施例中,一种打印可植入组合物的方法进一步包含使油墨经受足够波长和强度的电磁辐射以固化油墨,其中固化可以包含使油墨的一种或多种组分的一种或多种可聚合官能团聚合。在打印3-D可植入组合物的一些实施例中,沉积的油墨层在沉积另一个或相邻的油墨层之前固化。

[0287] 在一些实施例中,将本文描述的预选量的油墨加热至合适的温度并通过合适的喷墨打印机的一个或多个打印头喷射以在打印室中的打印垫上形成层。在一些实施例中,根据预选的CAD参数沉积每层油墨。在一些实施例中,用于沉积油墨的合适的打印头是压电打印头。用于沉积本文描述的油墨和载体材料的其它合适的打印头可以从各种喷墨打印设备制造商购得。例如,在一些情况下,也可以使用施乐(Xerox)、惠普(Hewlett Packard)或理光(Ricoh)打印头。

[0288] 在一些实施例中,打印3-D制品的方法包含使用复合油墨,其中复合油墨在沉积时基本上保持流体。在其它实施例中,油墨在沉积时表现出相变和/或在沉积时固化。在一些实施例中,可以控制打印环境的温度,使得喷射的墨滴在与接收表面接触时固化。在其它实施例中,喷射的墨滴在与接收表面接触时不固化,保持基本流体状态。在一些实施例中,在沉积每一层之后,在沉积下一层之前用电磁(例如,UV)辐射平坦化并固化所沉积的材料。任选地,可以在平坦化和固化之前沉积几层,或者可以沉积和固化多层,然后沉积一层或多层,然后在不固化的情况下平坦化。平坦化在固化材料之前通过平整分配的材料以去除过量材料并在打印机的支撑平台上产生均匀平滑的暴露或平坦的面向上的表面来校正一层或多层的厚度。

[0289] 在另一实施例中,在3-D打印期间掺入机械、磁性和/或压电敏感的微米、纳米颗粒或图案,以在各种体内或体外机械、磁性或压力条件下植入时刺激细胞功能。

[0290] 分层3-D打印可植入组合物

[0291] 在某些实施例中,本文描述的计算机实现的方法提供分层3-D打印的可植入组合物。在一些实施方式中,3-D打印的可植入组合物包括包含纤维的粘结块,纤维包含可生物降解聚合物和/或在纤维本身之间机械结合的骨材料。在一些实施例中,纤维形成多个层,这些层可以形成粘结块。

[0292] 如上文结合用于生产本公开的可植入组合物的计算机实现方法所讨论的,在一些实施例中,可植入组合物的骨材料包含(i)矿化同种异体移植物和非矿化同种异体移植物

或其组合;或(ii)同种异体移植物、脱矿质骨基质纤维和脱矿质骨碎片或其组合。在其它实施例中,3-D打印的可植入组合物含有骨材料,其包含(i)完全脱矿质的骨纤维和表面脱矿质的骨碎片,或(ii)脱矿质的骨基质材料,其包含比例为约25:75至约75:25的完全脱矿质的骨基质纤维和表面脱矿质的骨碎片。

[0293] 在各种实施例中,如上所述,载体材料的聚合物包含可固化的生物相容性和/或可生物降解聚合物。在这些实施例中,可生物降解聚合物包含聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)、聚二恶烷酮、PVA、聚氨酯、聚碳酸酯,聚羟基脂肪酸(聚羟基丁酸酯和聚羟基戊酸盐及共聚物)、多糖、聚羟基脂肪酸酯、聚乙交酯-共-己内酯、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯、聚(乳酸-共-乙醇酸)或其组合中的至少一种。在其它实施例中,可生物降解聚合物进一步包含聚合物糖、蛋白质、亲水性嵌段共聚物、透明质酸、多糖醛酸、粘多糖、蛋白聚糖、聚氧乙烯、表面活性剂、多羟基化合物、多羟基酯、脂肪醇、脂肪醇酯、脂肪酸、脂肪酸酯、液体硅酮或其组合中的至少一种。

[0294] 在一些用途中,载体用作临时支架,直到被新骨替代。聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)和各种组合在体内具有不同的溶解速率。在骨中,溶解速率可以根据同种异体骨的放置位置而变化。

[0295] 尽管已经参考某些实施例描述了本发明,但是本领域技术人员将认识到,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以在形式和细节上进行改变。

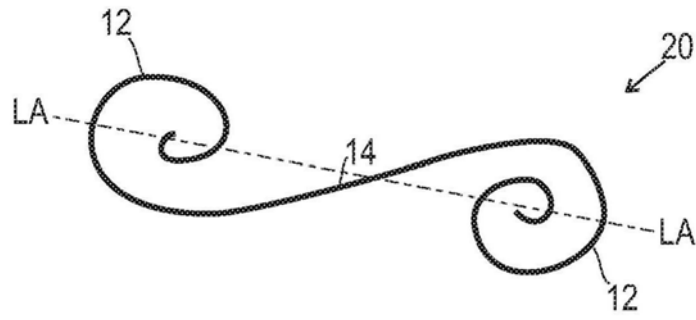


图1

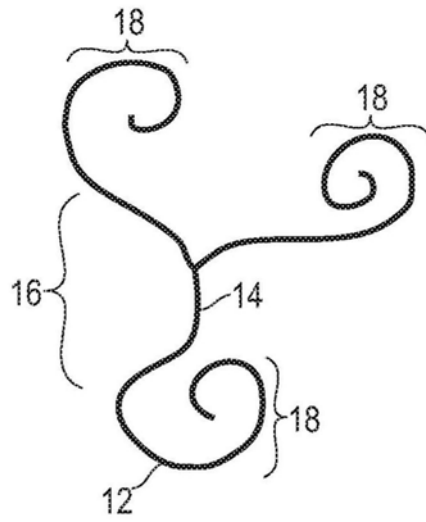


图2

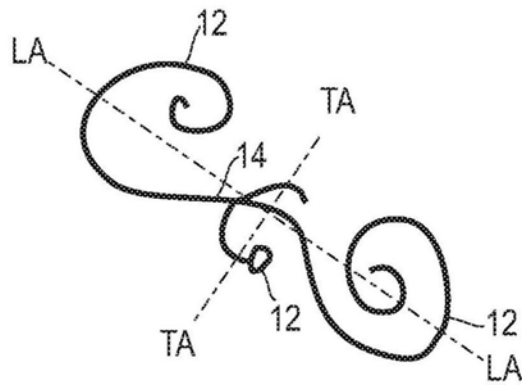


图3

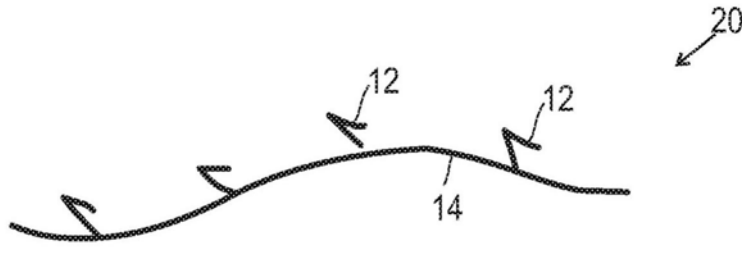


图4

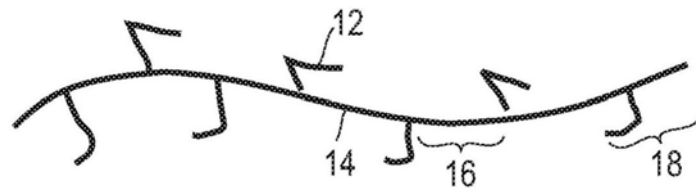


图5

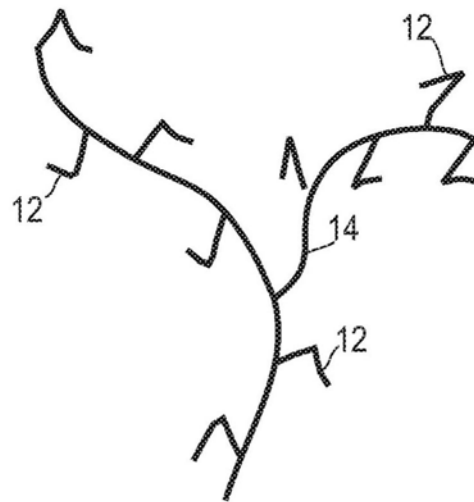


图6

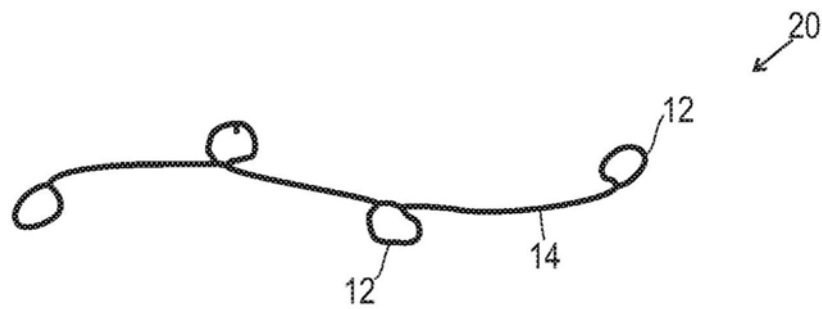


图7

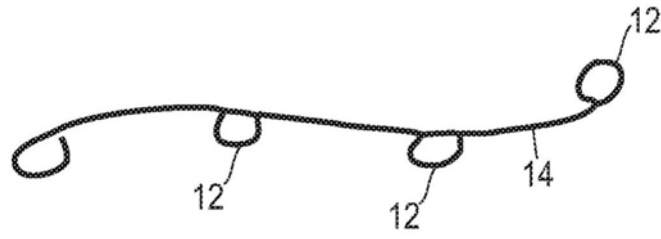


图8



图9

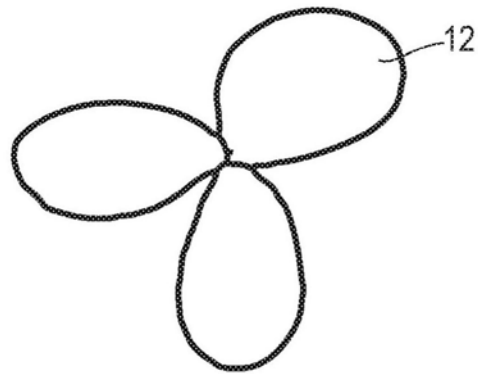


图10

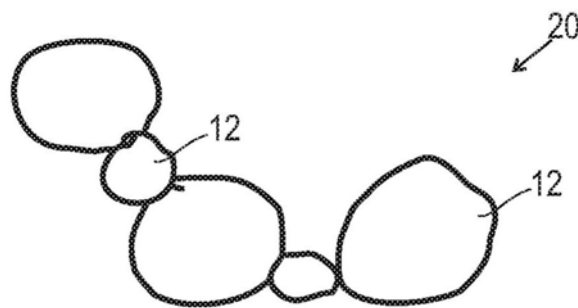


图11

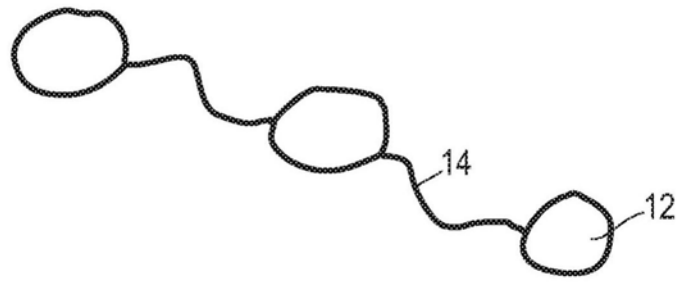


图12



图13

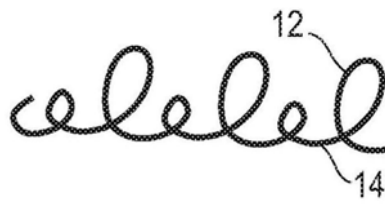


图14

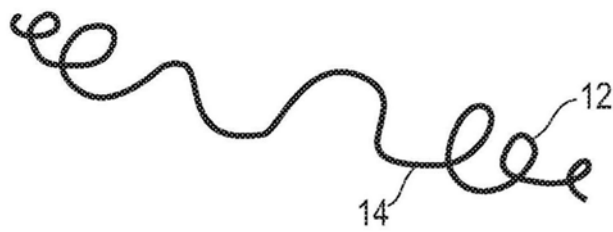


图15



图16



图17

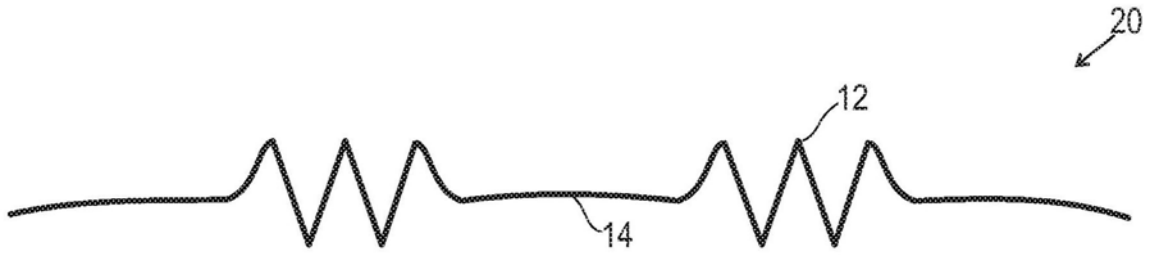


图18

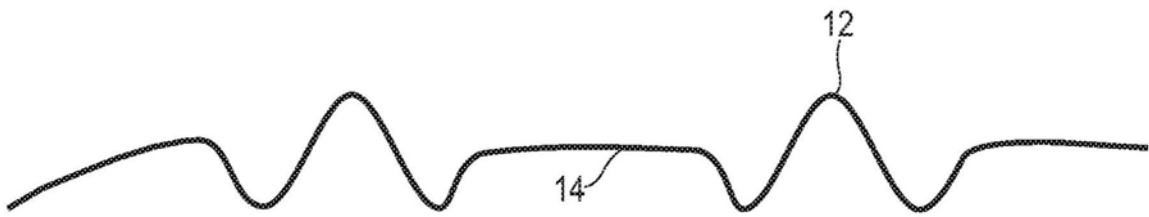


图19



图20

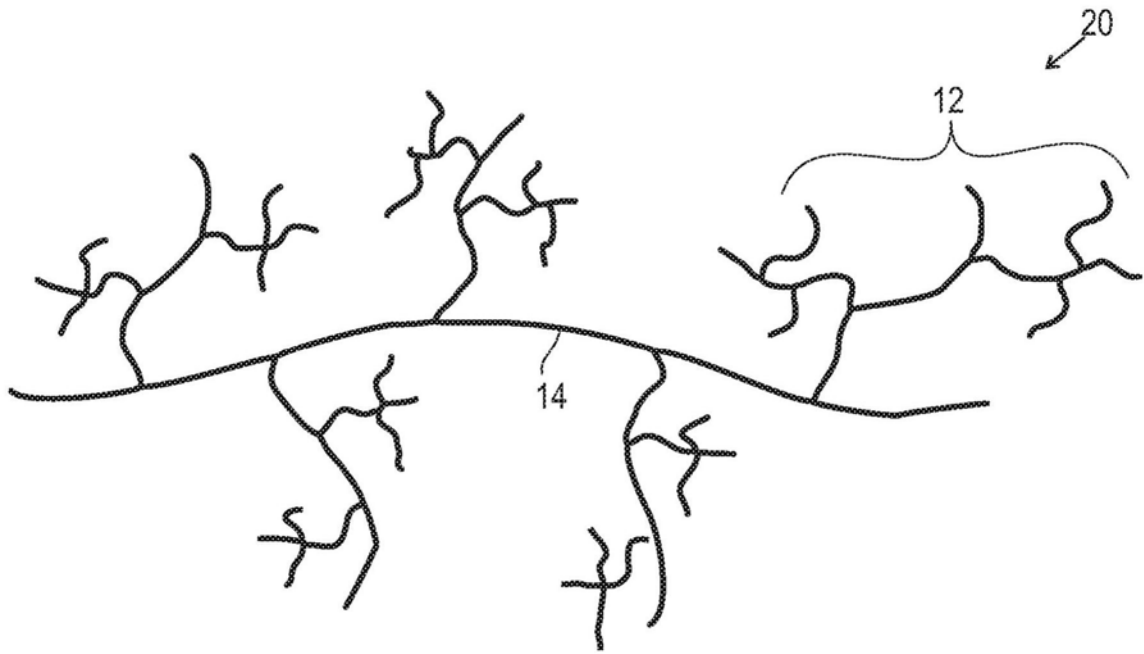


图21

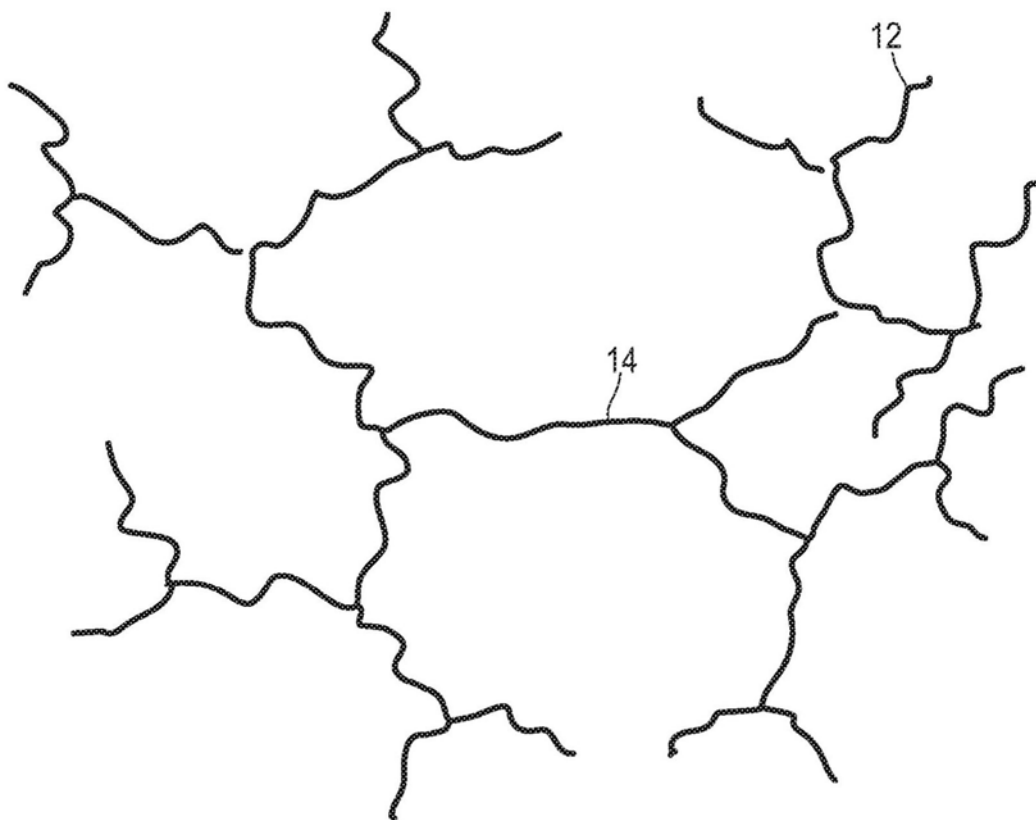


图22

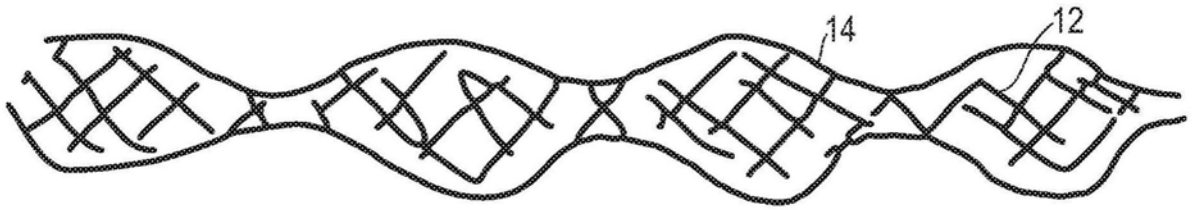


图23

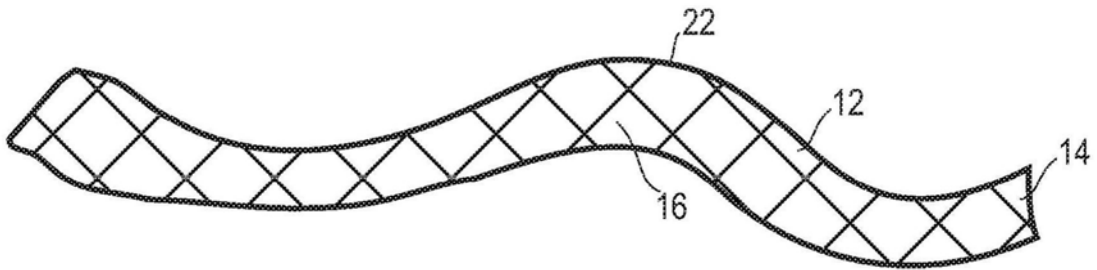


图24

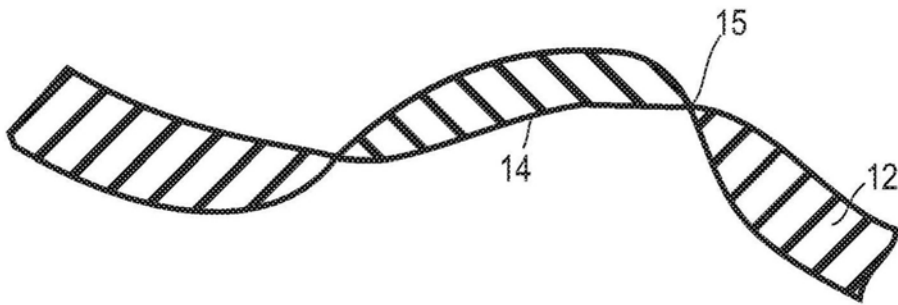


图25

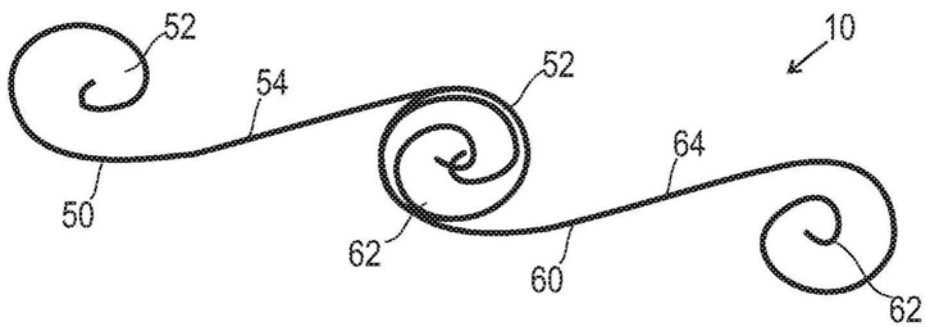


图26

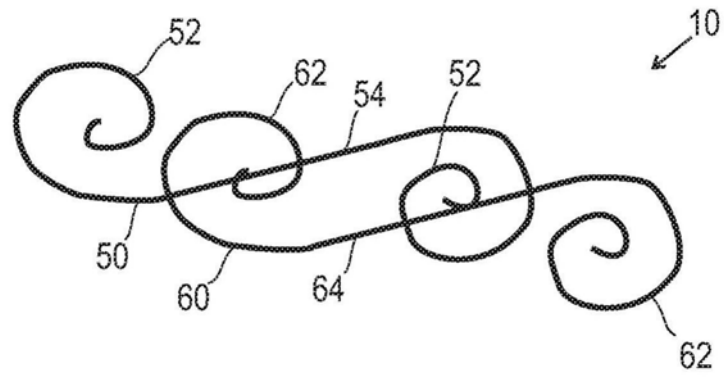


图27

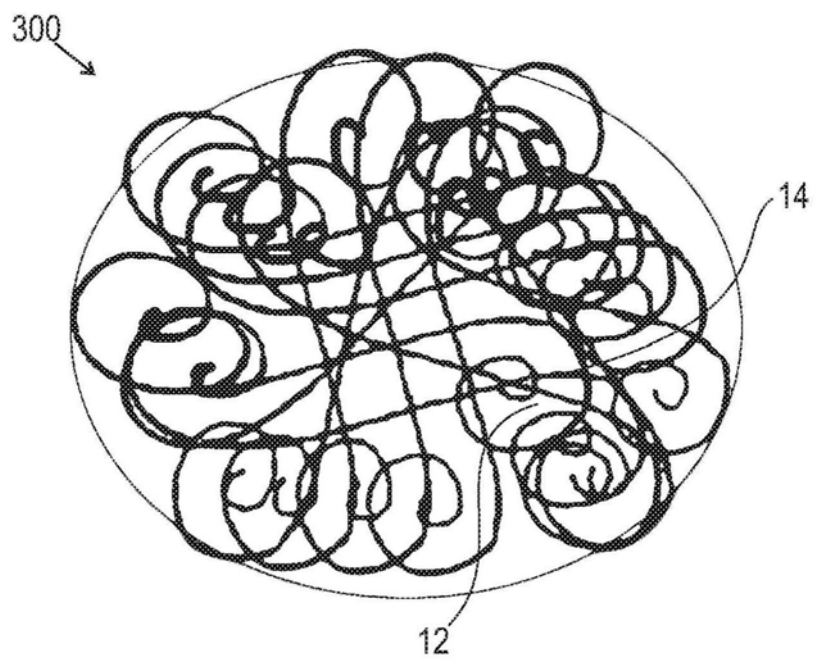


图28

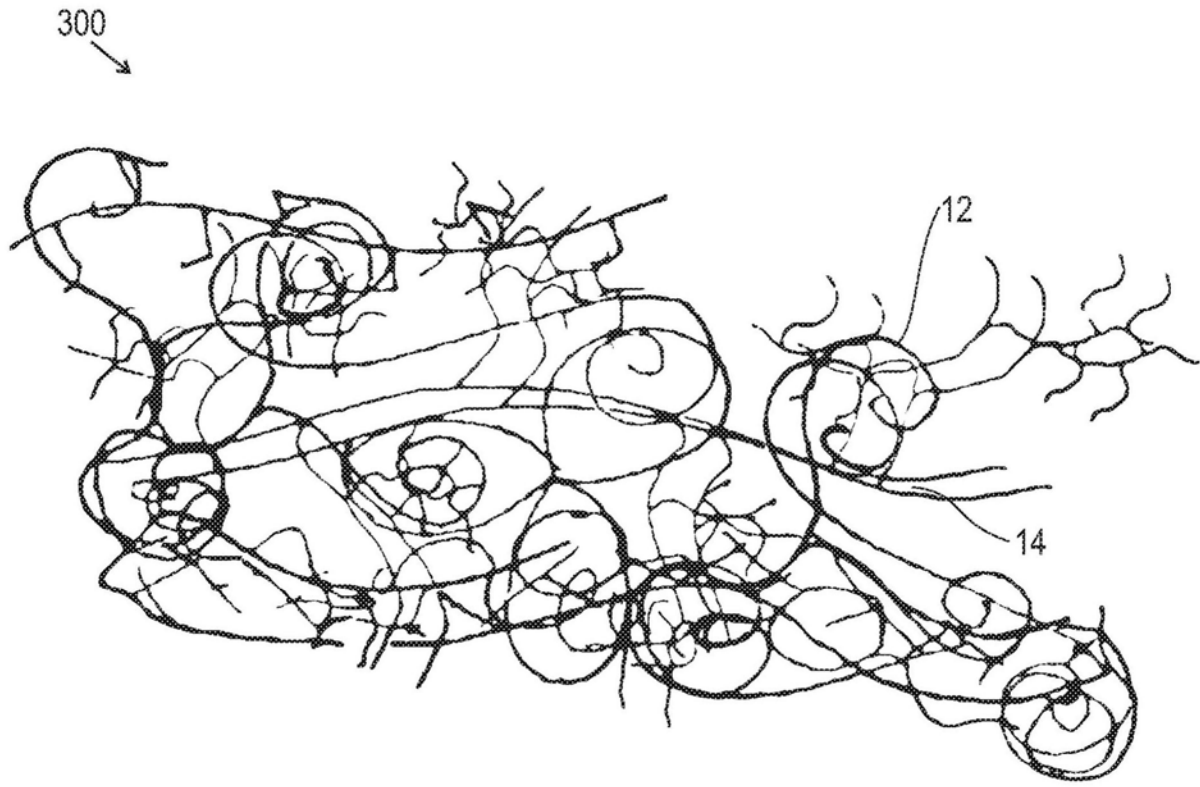


图29

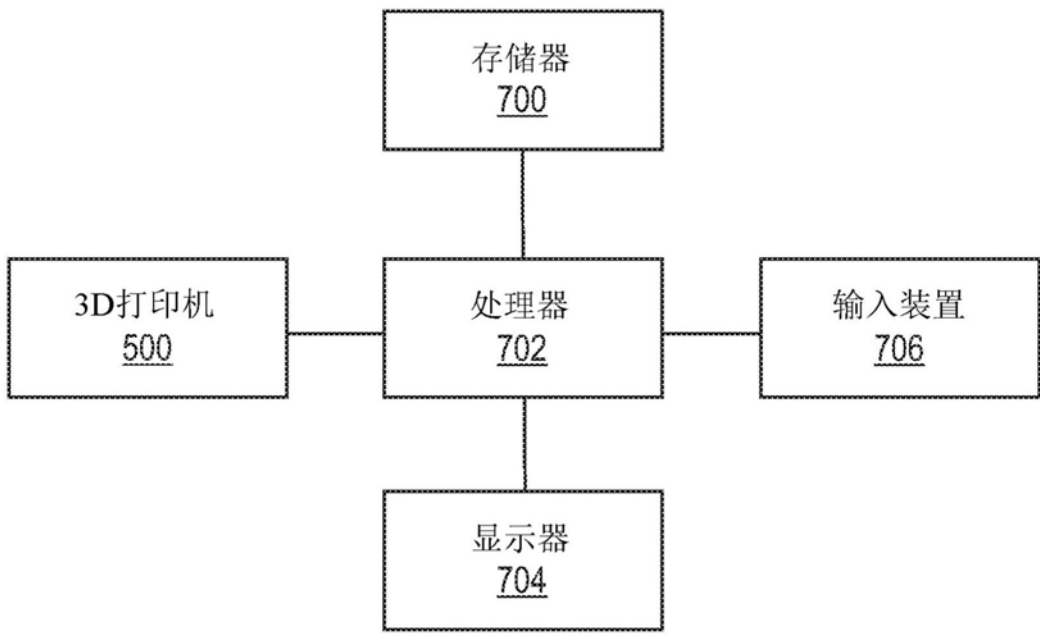


图30

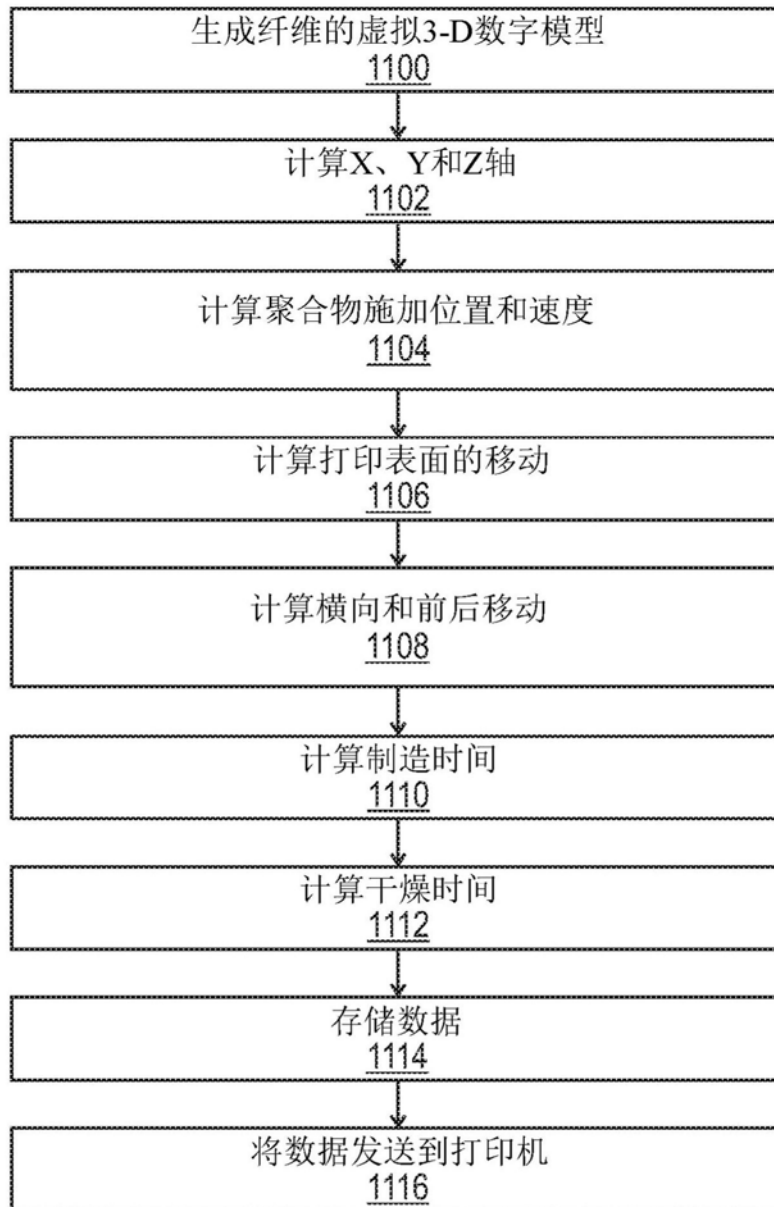


图31

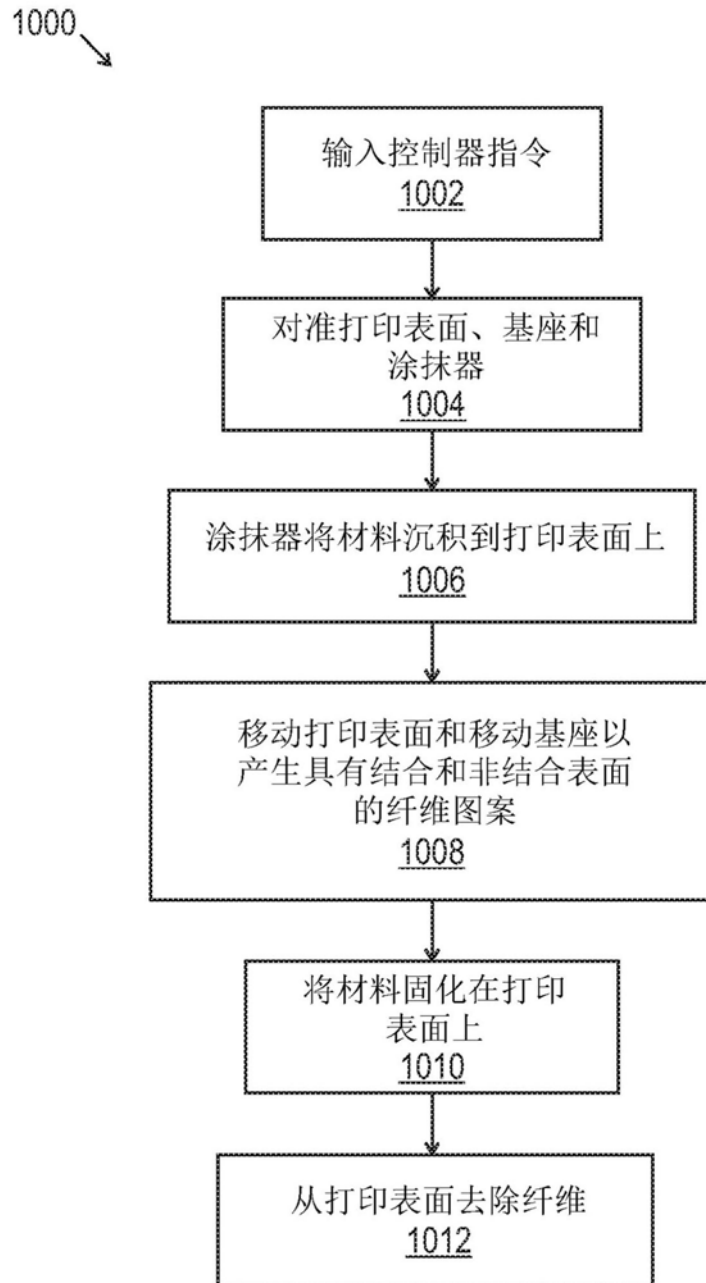


图32

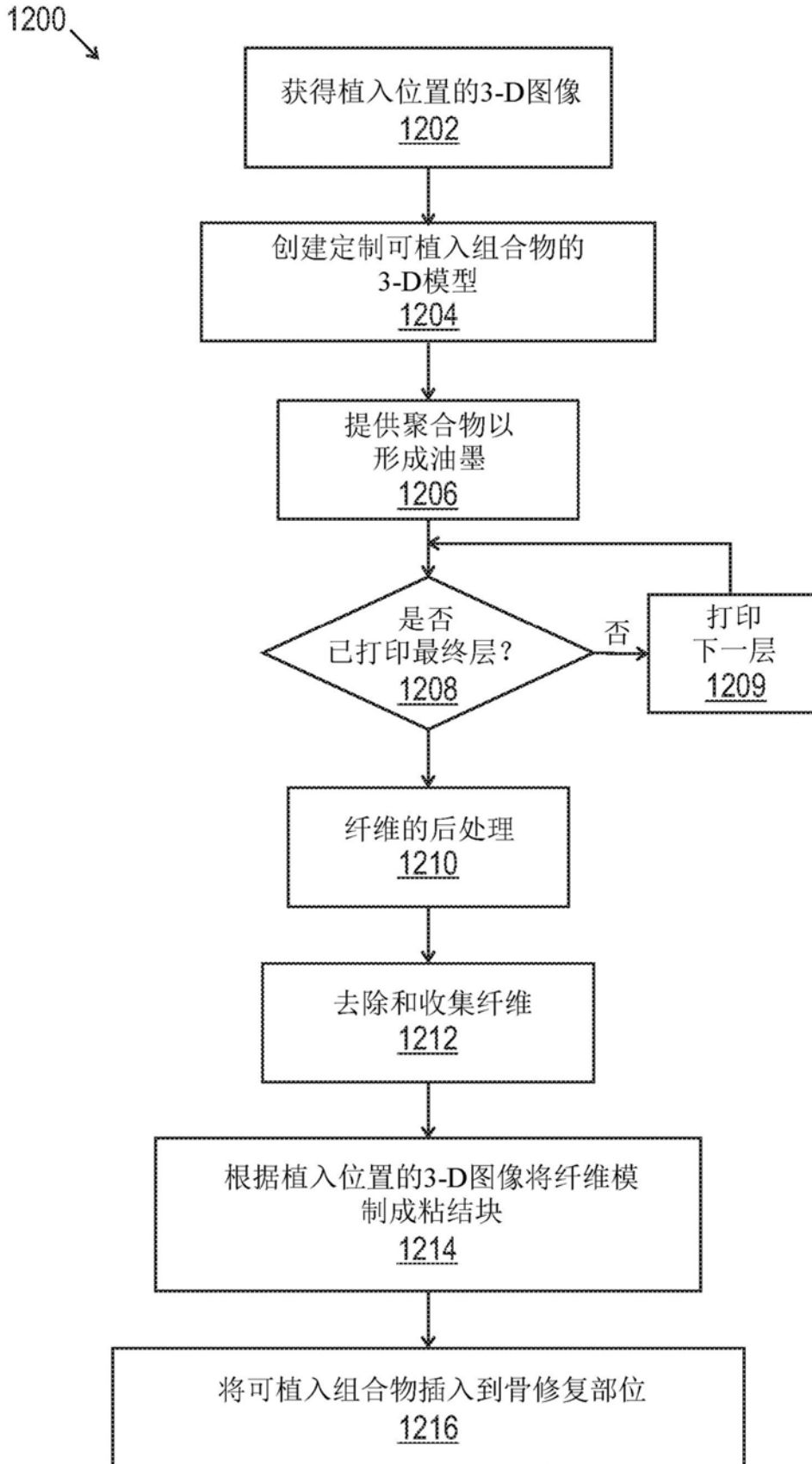


图33

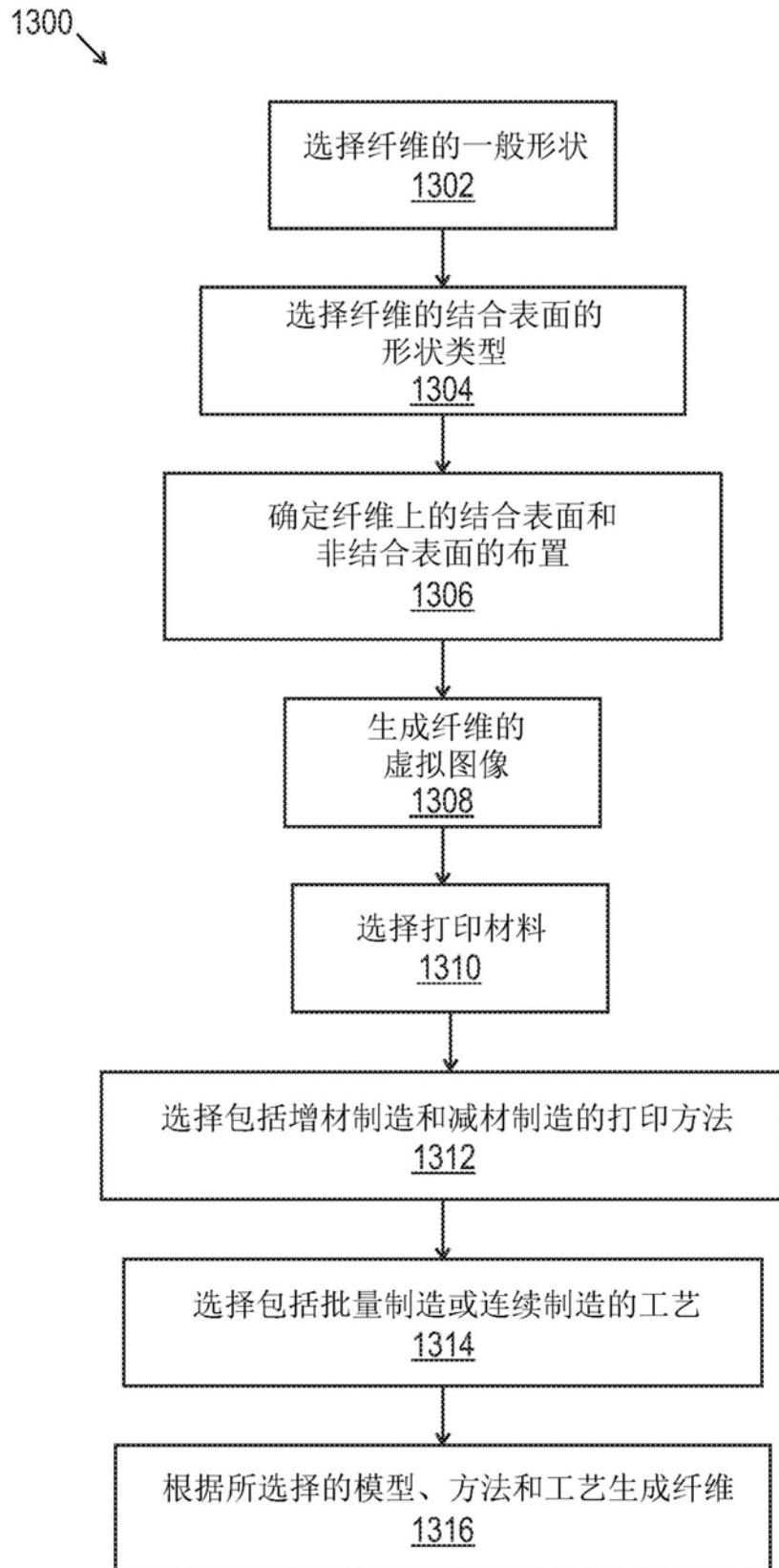


图34

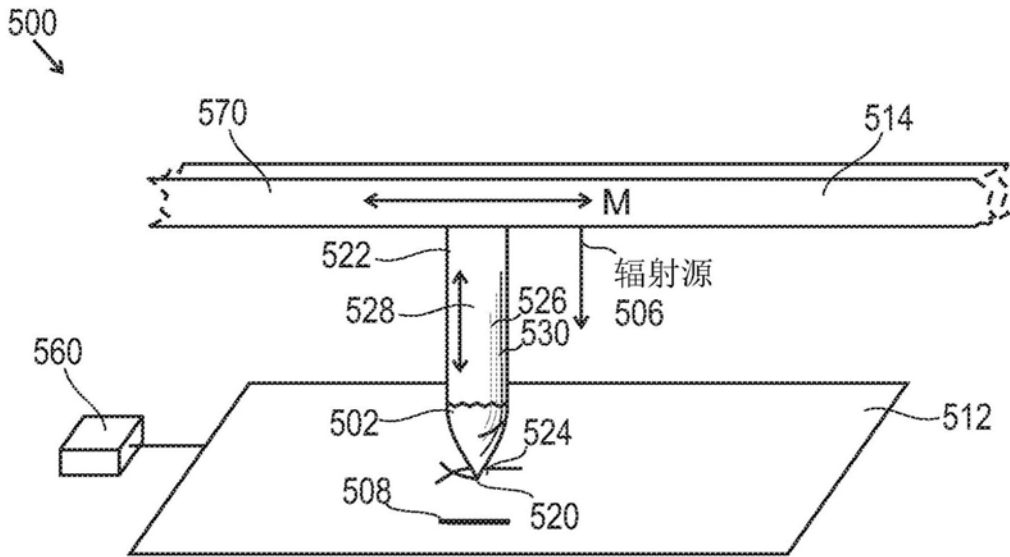


图35

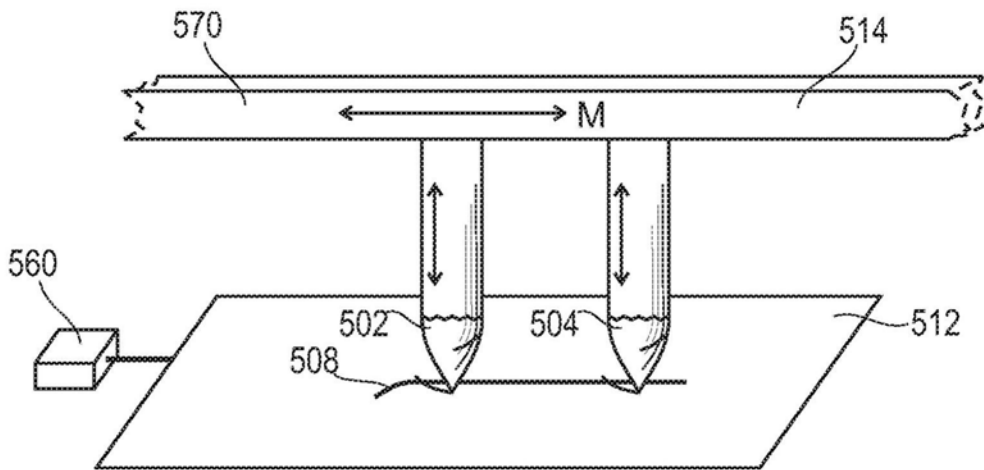


图36

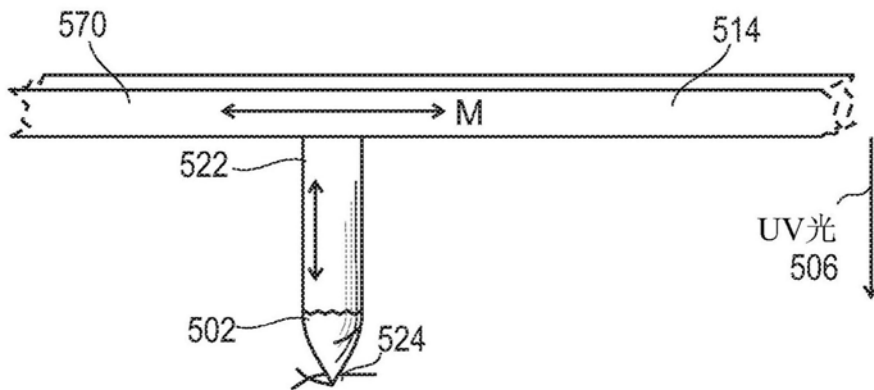


图37

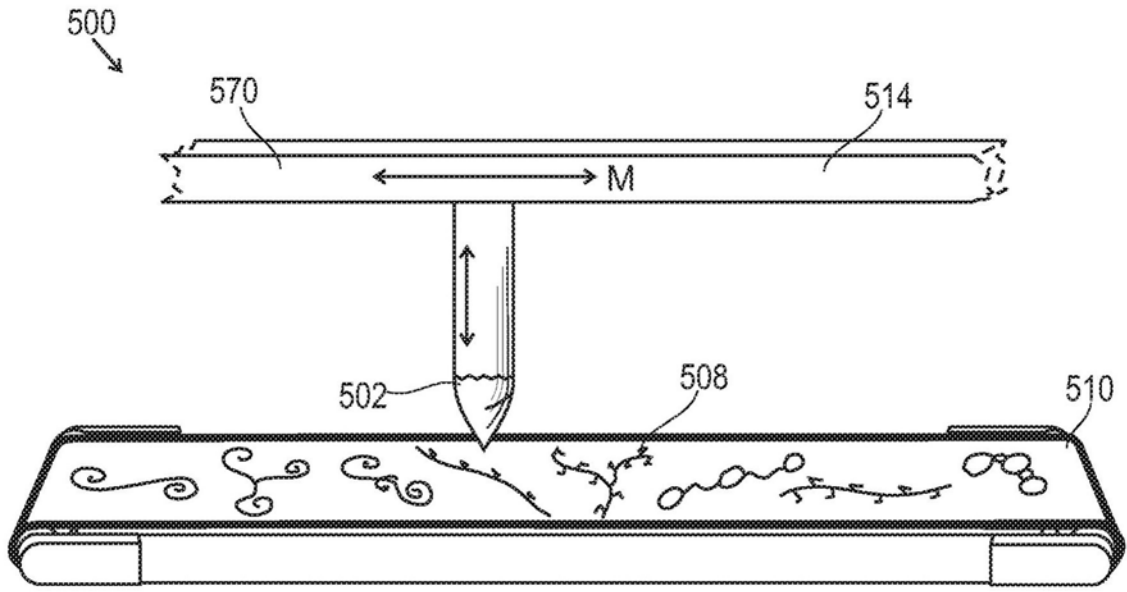


图38