



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104758085 B

(45)授权公告日 2016.11.09

(21)申请号 201510164921.6

审查员 黄文惠

(22)申请日 2015.04.08

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104758085 A

(43)申请公布日 2015.07.08

(66)本国优先权数据

201410831059.5 2014.12.26 CN

(73)专利权人 南京师范大学

地址 210046 江苏省南京市板仓街78号

(72)发明人 朱莉娅 姜杰 杨继全 杨建飞

(74)专利代理机构 南京知识律师事务所 32207

代理人 胡玲

(51)Int.Cl.

A61F 2/02(2006.01)

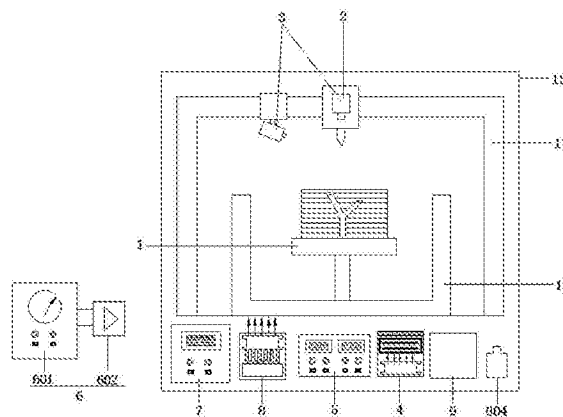
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种三维生物打印装置和生物打印方法

(57)摘要

本发明公开一种三维生物打印装置和生物打印方法,三维生物打印装置,包括打印平台、喷头、喷头电控制器、两个带光源的CCD光学系统、等离子除菌机构、运动控制系统、气压控制机构、湿度调节器、温度控制单元、储液罐、可盛装培养液的敞口容器、安装架、外壳;外壳内偏上方设有安装架,安装架上设有喷头,喷头上方及左侧的安装架上分别设有光学系统,外壳内还设有敞口容器,容器内设有打印平台,喷头喷口向下与打印平台相对应,气压控制机构安装在外壳外,所述其他单元均位于外壳内;本发明还提供一种利用三维生物打印装置打印模型的方法;本发明的三维生物打印装置,无需放置于超净工作室使用,成本低,能控制装置环境并适用于多种生物材料和细胞。



1. 一种三维生物打印装置,包括打印平台(1)、喷头(2)、喷头电控制器、两个带光源的CCD光学系统(3)、等离子除菌机构(4)、运动控制系统(5)、气压控制机构(6)、湿度调节器(7)、温度控制单元(8)、储液罐(9)、可盛装培养液的敞口容器(10)、安装架(11)、外壳(12);其特征在于,外壳(12)内设有固定的安装架(11),安装架(11)位于外壳(12)内偏上方,内设有可盛装培养液的敞口容器(10),可盛装培养液的敞口容器(10)内设有打印平台(1),在打印平台(1)上方安装架(11)上设有喷头(2),喷头2喷口向下与打印平台(1)相对应,在喷头(2)的上方及左侧的安装架上分别设有带光源的CCD光学系统(3),外壳(12)内还设有喷头电控制器、等离子除菌机构(4)、运动控制系统(5)、湿度调节器(7)、温度控制单元(8)、储液罐(9),喷头(2)与储液罐(9)相连,气压控制机构(6)安装在打印装置所述外壳(12)外与外壳(12)相连,喷头电控制器由电压专用芯片及外围电路组成,压电喷墨打印喷头在电压驱动下产生液滴。

2. 根据权利要求1所述的三维生物打印装置,其特征在于所述的喷头(2)为压电喷墨打印喷头。

3. 根据权利要求1或2所述的三维生物打印装置,其特征在于所述的两个带光源的CCD光学系统(3)由CCD相机(302)和围绕在CCD相机(302)周围的LED阵列光源(301)构成。

4. 根据权利要求1或2所述的三维生物打印装置,其特征在于所述的气压控制机构(6)由空气压缩机(601)和气压调节阀(602)构成。

5. 根据权利要求1或2所述的三维生物打印装置,其特征在于所述的湿度调节器(7)包括加湿模式模块和除湿模式模块。

6. 根据权利要求1或2所述的三维生物打印装置,其特征在于所述的温度控制单元(8)由加热元件(801)、导热元件(802)、导风模块(803)、热敏传感器(804)构成,加热元件(801)上设有导热元件(802),导热元件(802)上设有导风模块,同时热敏传感器(804)与加热元件(801)相连。

7. 根据权利要求1或2所述的三维生物打印装置,其特征在于所述的运动控制系统(5)采用三轴运动机构,控制打印平台作Y、Z方向运动、喷头(2)和两个带光源的CCD光学系统(3)作X方向运动。

8. 根据权利要求1或2所述的三维生物打印装置,其特征在于所述的等离子除菌机构(4)从下至上依次是风扇(401)、等离子体聚合层(402)、过滤网(403)。

9. 根据权利要求6所述的三维生物打印装置,其特征在于所述加热元件(801)为半导体加热片。

10. 一种利用1至10任一项权利要求所述的三维生物打印装置进行生物打印的方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 建立要打印的计算机实体模型,对其进行切片分层,得到每层的形状信息;

(2) 打开装置中的等离子除菌机构(4),对三维生物打印装置内的环境进行除菌;

(3) 通过气压控制机构(6)、湿度调节器(7)、温度控制单元(8)对三维生物打印装置内的气压、湿度、温度进行调节;

(4) 配制需要进行打印的生物材料溶液,放于储液罐(9)中备用;若打印的是活性细胞,则同时配制相应的细胞培养液,置于可盛装培养液的敞口容器(10)中;

(5) 将步骤(1)中得到的切片信息输入运动控制系统(5),控制打印平台(1)和喷头(2)

运动,喷头(2)作X方向运动,打印平台(1)作Y方向运动,喷头喷射步骤(2)中配制好的生物材料溶液至打印平台上,打印完一层后,打印平台作Z方向运动,下降一层高度,如此往复,逐层堆积成型,直到所打印的实体模型完成;打印全过程中,两个CCD光学系统(3)对打印喷头(2)的材料喷射情况及打印平台(1)的打印情况进行实时监测和记录,获得材料喷射及打印平台(1)上打印过程的三维立体图像。

11.根据权利要求10所述的生物打印的方法,其特征在于:步骤(1)中所述的实体模型为人体的不同组织和器官。

一种三维生物打印装置和生物打印方法

技术领域

[0001] 本发明涉及组织工程中的生物打印技术领域,具体涉及一种三维生物打印装置以及基于三维生物打印装置的生物打印方法领域。

背景技术

[0002] 三维打印技术是一种基于离散、堆积成型思想的新型成型技术,它根据零件或物体的三维模型数据,快速、准确地制造出零件或物体的实体模型。随着生物制造概念的提出,三维生物打印技术也在医学领域发挥越来越重要的作用。三维生物打印技术是以计算机三维设计模型为基础,通过软件分层离散和数控成型的方法,通过材料微滴和细胞材料单元的受控组装,设计和制造所需的具有生物活性的人工组织器官、医疗辅具、细胞三维结构等生物医学产品。目前三维生物打印技术主要分为两大类:喷墨成型技术和挤压成型技术。喷墨成型技术又根据生物墨滴的产生机理分成热发泡式、压电容积式、激光诱导、气动压力等。热发泡式是利用电加热元件产生的瞬间高温形成气泡,并喷射出材料液滴;压电容积式是利用压电晶体材料在脉冲电压的作用下发生形变,从而产生液滴;激光诱导是利用激光系统产生的高温形成汽化现象,产生小液滴;气动压力式是采用微型的压力阀,在恒定压力下的开闭形成生物墨滴。挤压成型技术是利用气动或电动压力挤压微喷管,使生物材料连续从微喷管中挤出成型。

[0003] 德国Envision TEC公司开发了一款三维细胞打印装置Bio-plotter。该装置包括打印喷头和成形平台,打印喷头用气动的方法将溶胶态的细胞溶液喷射至成形平台上的交联剂溶液中,利用化学交联的方式使溶胶态的细胞溶液凝胶转变成凝胶态,从而实现打印成形。该装置的缺点在于:引入交联剂,固化后的材料单元表面存在交联剂,导致被制造的三维结构层与层之间的连接不可靠,难于成形高度较高的多层细胞三维结构,且成形结构的机械强度不高。

[0004] 中国专利公开号CN 103750918 A公开了一种三维细胞打印装置,所述装置包括打印喷头、成形平台、两个风冷单元和制冷单元,或者两个冷源单元和制冷单元,细胞溶液为温敏型细胞溶液。该装置的成形方法是,由风冷单元和制冷单元形成覆盖打印出的细胞溶液的局部制冷成形区域,或者由冷源单元和制冷单元使得细胞溶液在打印喷出前至打印喷出后一直保持在被制冷的环境中,从而使温敏型细胞溶液从溶胶态转变为凝胶态,发生物理交联,从而实现成形打印。该装置的缺点在于:冷风单元和制冷单元或者冷源单元和制冷单元需在打印过程中持续工作制冷,能耗较大,且该装置中冷风单元和制冷单元与打印喷头连接,对装置的机械结构强度有较高要求,不利于长期工作的结构稳定性。

[0005] 目前根据三维生物打印技术研发的生物打印装置,还存在以下局限性:1、挤压成型技术中采用的微喷管直径为30~60um,与细胞直径相近,由于细胞材料具有一定的粘性,故在打印过程中容易出现堵塞现象。2、生物打印装置在打印过程中没有考虑工作环境,空气中存在有害成分、各种病毒和过敏源,将直接影响细胞的生物活性。3、生物打印装置受结构和材料的限制,使用范围存在局限性。

发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是：弥补上述现有技术的不足，提出一种三维生物打印装置，体积较小，可以打印多种生物材料，打印过程可观，能提高打印后的细胞存活率，适用于多种生物材料，使用范围广泛。

[0007] 本发明的技术问题通过以下的技术方案予以解决：

[0008] 一种三维生物打印装置，包括打印平台、喷头、喷头电控制器、两个带光源的CCD光学系统、等离子除菌机构、运动控制系统、气压控制机构、湿度调节器、温度控制单元、储液罐、可盛装培养液的敞口容器、安装架、外壳；外壳内设有固定的安装架，安装架位于外壳内偏上方，内设有可盛装培养液的敞口容器，可盛装培养液的敞口容器内设有打印平台，在打印平台上方安装架上设有喷头，喷头2喷口向下与打印平台相对应，在喷头的上方及左侧的安装架上分别设有带光源的CCD光学系统，外壳内还设有喷头电控制器、等离子除菌机构、运动控制系统、湿度调节器、温度控制单元、储液罐均安装在打印装置所述外壳内，喷头与储液罐相连，气压控制机构安装在打印装置所述外壳外与外壳相连，喷头电控制器由电压专用芯片及外围电路组成，压电喷墨打印喷头在电压驱动下产生液滴。

[0009] 所述的喷头为压电喷墨打印喷头。通过控制压电喷头的给定脉冲信号，能将储液罐中的生物材料从喷头内顺利喷到打印平台上从而按要求完成打印任务，

[0010] 所述的两个带光源的CCD光学系统由CCD相机(302)和围绕在CCD相机(302)周围的LED阵列光源(301)构成。两个带光源的CCD光学系统与喷头作相同运动，利用两个CCD光学系统同时拍摄下两幅图像，经处理后获得三维立体图像，对打印喷头的材料喷射情况及打印平台的打印情况进行实时监测和记录。

[0011] 所述的气压控制机构由空气压缩机和气压调节阀构成。能根据生物打印材料的不同对生物打印装置内的气压进行控制。湿度调节器有两种工作模式，根据生物打印材料的不同对生物打印装置内的湿度进行调节。

[0012] 所述的湿度调节器(7)包括加湿模式模块和除湿模式模块。湿度调节器有两种工作模式，根据生物打印材料的不同对生物打印装置内的湿度进行调节。

[0013] 所述的温度控制单元由加热元件、导热元件、导风模块、热敏传感器构成，加热元件上上设有导热元件，导热元件上设有导风模块，同时热敏传感器与加热元件相连。能对生物打印装置内的温度进行实时监控，根据所打印的不同生物材料进行温度设定。

[0014] 所述的可盛装培养液的敞口容器，用于活细胞打印时盛装细胞培养液，在打印过程中将打印好的细胞浸没于适当的培养液中，以保持细胞的生物活性。

[0015] 所述的运动控制系统采用三轴运动机构，内设有控制打印平台作Y、Z方向运动、喷头和两个带光源的CCD光学系统作X方向运动系统软件。

[0016] 所述的等离子除菌机构由从下至上依次是风扇、等离子体聚合层、过滤网。对生物打印装置内的环境进行除菌，消除打印装置内的有害成分，如病毒、过敏源等。

[0017] 所述加热元件为半导体加热片。

[0018] 一种利用三维生物打印系统进行生物打印的方法，包括以下步骤：

[0019] (1)建立要打印的计算机实体模型，对其进行切片分层，得到每层的形状信息；

[0020] (2)打开装置中的等离子除菌机构，对三维生物打印装置内的环境进行除菌；

[0021] (3)通过气压控制机构、湿度调节器、温度控制单元对三维生物打印装置内的气压、湿度、温度进行调节；

[0022] (4)配制需要进行打印的生物材料溶液，放于储液罐中备用；若打印的是活性细胞，则同时配制相应的细胞培养液，置于可盛装培养液的敞口容器中；

[0023] (5)将步骤中得到的切片信息输入运动控制系统，控制打印平台和喷头运动，喷头作X方向运动，打印平台作Y方向运动，喷头喷射步骤(2)中配制好的生物材料溶液至打印平台上，打印完一层后，打印平台作Z方向运动，下降一层高度，如此往复，逐层堆积成型，直到所打印的实体模型完成；打印全过程中，两个CCD光学系统对打印喷头的材料喷射情况及打印平台的打印情况进行实时监测和记录，获得材料喷射及打印平台上打印过程的三维立体图像。

[0024] 步骤(1)中所述的实体模型为人体的不同组织和器官。

[0025] 除气压控制机构和湿度调节器外，所有组成单元均安装在生物打印装置的封闭外壳内。

[0026] 本发明与现有技术对比的有益效果是：

[0027] 1、气压控制机构、湿度调节器和温度控制单元能对生物打印装置内的气压、湿度和温度进行控制，提高了生物材料或活细胞的活性，保证生物材料在较长的打印过程中维持其活性。

[0028] 2、本发明的生物打印装置含有等离子除菌机构，能有效防止生物打印装置内的环境对生物打印材料的污染，无需放置于超净工作室内使用，成本大幅降低。

[0029] 3、本装置采用CCD光学系统生成打印过程的三维立体图像，通过观察喷头喷墨的立体图像调节驱动电压的幅值和频率控制液滴的大小和速度，提高了装置的打印精度。

[0030] 4、本发明可定位装配多种生物材料或活细胞，制造人工植入支架、组织器官和医疗辅具等生物医学产品，使用灵活，适用范围广泛。

附图说明

[0031] 图1是本发明三维生物打印装置的结构示意图。

[0032] 图2是温度控制单元的结构示意图。

[0033] 图3是带光源的CCD光学系统的结构示意图。

[0034] 图4是等离子除菌机构的结构示意图。

[0035] 图中标号：1打印平台，2喷头，3两个带光源的CCD光学系统，4等离子除菌机构，5运动控制系统，6气压控制机构，7湿度调节器，8温度控制单元，9储液罐，10可盛装培养液的敞口容器，11安装架，12外壳

具体实施方式

[0036] 下面结合具体实施方式并对照附图对本发明做进一步详细说明。

[0037] 如图1所示，本具体实施方式的三维生物打印装置包括打印平台1，喷头2，两个带光源的CCD光学系统3，等离子除菌机构4，运动控制系统5，气压控制机构6，湿度调节器7，温度控制单元8，储液罐9，可盛装培养液的敞口容器10，安装架11，外壳12。

[0038] 如图2所示，温度控制单元8由加热元件801，导热元件802，导风模块803，热敏传感

器804构成,加热元件801采用半导体加热片。温度控制单元8工作时,加热元件801进行加热,通过导热元件802和导风模块803调节生物打印装置内的温度,通过热敏传感器804检测生物打印装置内的温度值,当温度达到设定值时,加热元件801停止加热,当温度偏离设定值时,加热元件801重新开始加热。温度控制单元8的作用是保持生物打印装置内的温度在设定温度不变。

[0039] 如图4所示,等离子除菌机构4由风扇401、等离子体聚合层402、过滤网403构成,风扇401进行导风,使进入装置内的空气经过等离子体聚合层402和过滤网403两道不同滤层进行有效过滤,达到对装置内空气除菌消毒的作用,消除装置内的有害物质,如细菌、过敏源等。

[0040] 打印工作前,关闭三维生物打印装置的外壳12,利用气压控制机构6中的空气压缩机601,经过气压调节阀602设定装置内的气压,调节生物打印装置内的气压到设定气压。湿度调节器7有两个工作模式,分别是加湿模式和除湿模式,根据打印生物材料的性质进行工作模式选择,调节生物打印装置内的湿度到设定值。温度控制单元8中的加热元件801开始加热至设定温度,通过导热元件802和导风模块803调节生物打印装置内的温度,通过热敏传感器804检测生物打印装置内的温度值,当温度达到设定值时,加热元件801将停止加热,当温度偏离设定值时,加热元件801重新开始加热,确保生物打印装置内的温度保持在给定温度不变。打开等离子除菌机构4,对生物打印装置内的环境进行除菌,消除装置内的有害物质,如细菌、过敏源等。待生物打印装置内的气压、湿度和温度均达到设定值后进行打印操作。

[0041] 上位机处理软件对打印模型进行切片处理,将切片得到的数据通过USB接口发送到下位机运动控制系统5,运动控制系统5对接收到的数据和控制信号进行处理后驱动打印平台1作Y、Z方向运动,喷头2和CCD光学系统3作X方向运动。喷头2从储液罐9中吸入打印材料,可为多种生物材料溶液。打印工作时,喷头2将生物材料溶液从喷嘴喷出打印至成型平台1上。打印过程中,安装在安装架11上的两个带光源的CCD光学系统3与喷头2作相同的运动,同时拍摄下两幅图像,经处理后获得三维立体图像,对打印喷头的材料喷射情况及打印平台的打印情况进行实时监测和记录。

[0042] 如图3所示,两个带光源的CCD光学系统3一个安装在喷头的一侧,另一个安装在喷头上,由LED阵列光源301和CCD相机302构成。高密度的LED阵列光源301,亮度高,有效的为CCD相机提供光源。打印过程中,两个CCD相机302对喷头2和打印平台1进行拍摄,得到同一时间不同视点上的两幅图像,通过对获得的两幅图像建立点点对应的关系,求出二者之间的差值而获得图像的深度信息,再进一步处理获得三维立体图像,对打印喷头的材料喷射情况及打印平台的打印情况进行实时监测和记录。

[0043] 本发明的三维生物打印装置适用于多种生物材料,适用范围广泛,如:磷酸三钙、钛合金、珍珠质、羟基磷灰石等用于骨组织修复和再生材料;明胶、藻朊酸盐、纤维蛋白、骨胶原等用于软组织支架材料;胚胎干细胞、脂肪干细胞、肝细胞、骨髓间充质干细胞等用于生物结构和器官打印的活细胞材料;聚乳酸、乳酸-羟基乙酸共聚物、聚羟基烷酸酯等用于可控释放药物的材料;聚氨酯、硅酮等用于医疗辅具的材料。在打印活细胞材料时,可盛装培养液的敞口容器10中盛装适量培养液,通过运动控制系统调节打印平台1的高度,保证打印好的生物材料浸没于适当的培养液中,以保持细胞的生物活性。

[0044] 本发明还提供了一种基于上述三维生物打印装置的生物打印方法,包括以下步骤:

[0045] (1)建立要打印的计算机实体模型,对其进行切片分层,得到每层的形状信息;

[0046] (2)打开装置中的等离子除菌机构,对三维生物打印装置内的环境进行除菌;

[0047] (3)通过气压控制机构、湿度调节器、温度控制单元对三维生物打印装置内的气压、湿度、温度进行调节;

[0048] (4)配制需要进行打印的生物材料溶液,放于储液罐中备用;若打印的是活性细胞,则同时配制相应的细胞培养液,置于可盛装培养液的敞口容器中;

[0049] (5)将步骤(1)中得到的切片信息输入运动控制系统,控制打印平台和喷头运动,喷头作X方向运动,打印平台作Y方向运动,喷头喷射步骤(2)中配制好的生物材料溶液至打印平台上,打印完一层后,打印平台作Z方向运动,下降一层高度,如此往复,逐层堆积成型,直到所打印的实体模型完成;打印全过程中,两个CCD光学系统对打印喷头的材料喷射情况及打印平台的打印情况进行实时监测和记录,获得材料喷射及打印平台上打印过程的三维立体图像。

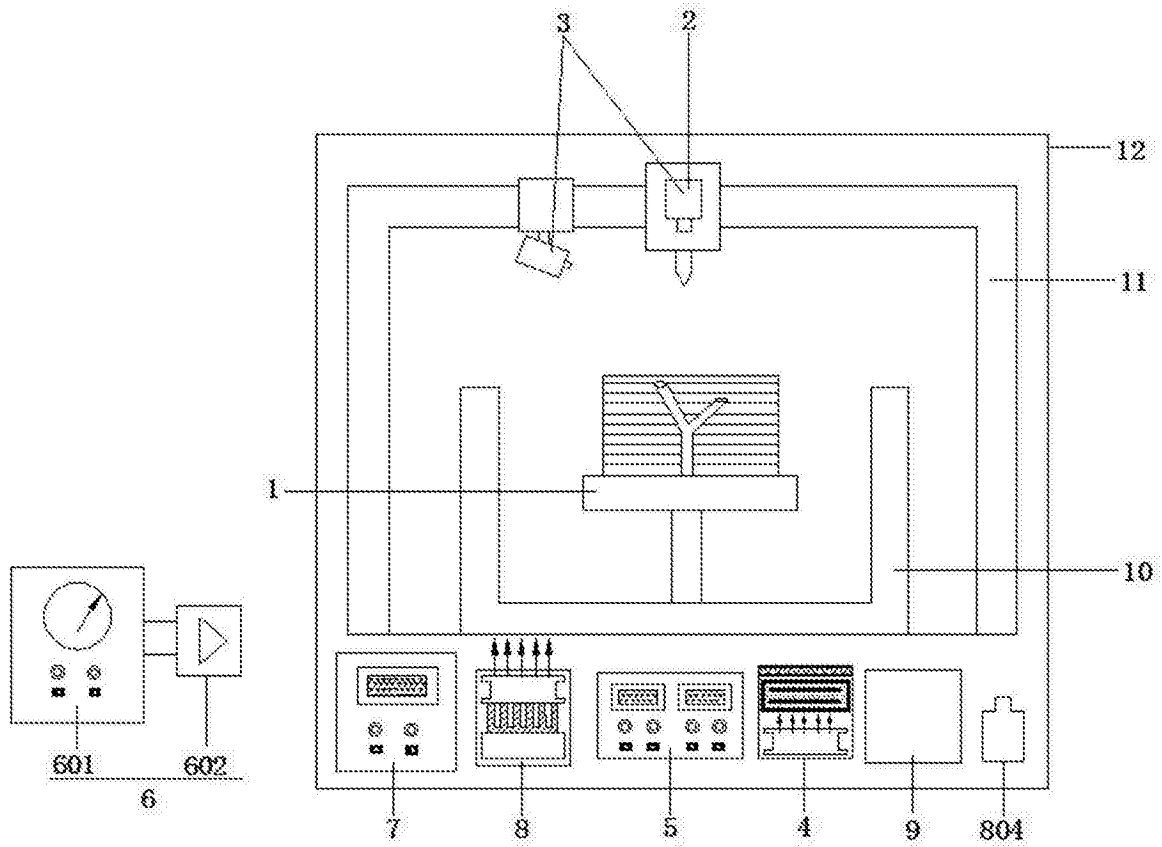


图1

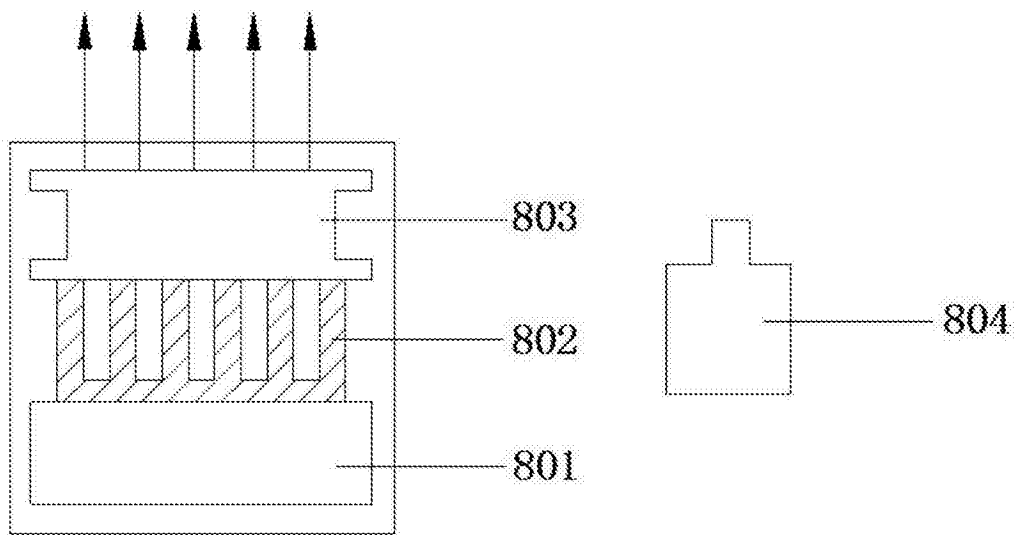


图2

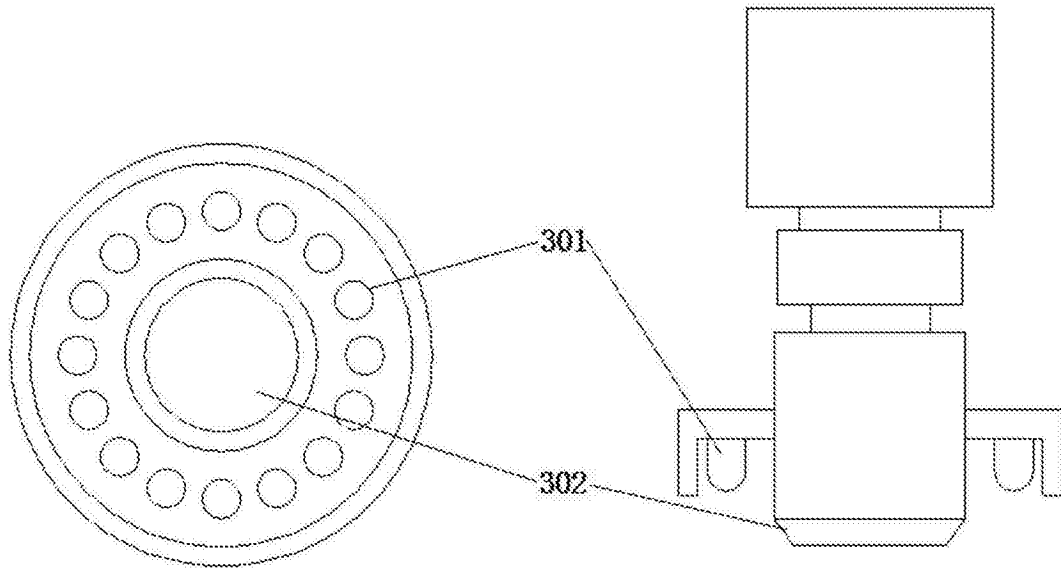


图3

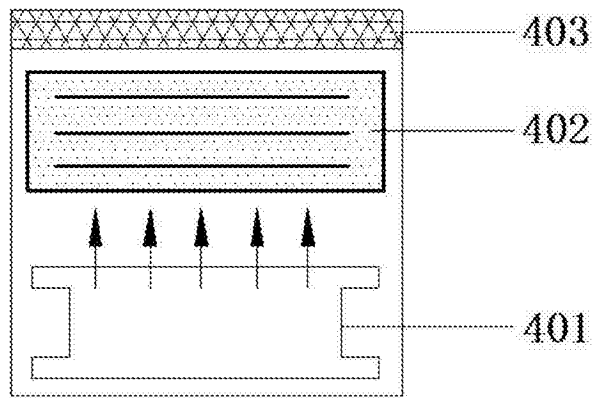


图4