



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105050632 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 11

(21) 申请号 201380065317. 7

代理人 杨春刚 黄革生

(22) 申请日 2013. 11. 14

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61L 27/54(2006. 01)

61/726, 433 2012. 11. 14 US

A61C 13/00(2006. 01)

61/895, 130 2013. 10. 24 US

A61K 9/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/70(2006. 01)

2015. 06. 12

A61L 27/14(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2013/050871 2013. 11. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/075185 EN 2014. 05. 22

(71) 申请人 整形外科创新中心公司

地址 加拿大曼尼托巴省

(72) 发明人 M·彼得拉克 L·M·B·罗杰斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

权利要求书4页 说明书14页

(54) 发明名称

通过添加制造生产的抗微生物物品

(57) 摘要

通过添加制造方法生产的用于植入哺乳动物个体的抗生素洗脱物品, 其中将聚合物材料与所选择的抗生素共沉积。添加制造方法可以是熔化沉积成型方法、选择性激光烧结方法、选择性热烧结方法、数字光处理方法或者光固化立体造型方法。抗生素洗脱物品可以是暂时或永久性矫形骨骼组件、矫形关节置换组件和 / 或用于可植入装置的外部硬壳套。可以将一种或多种促进骨生长组合物与聚合物材料共沉积。可植入装置可以是心脏起搏器、脊髓刺激器、神经刺激系统、用于向脊髓液中递送药物的鞘内药物泵、用于递送化疗药物和 / 或镇痛药的输注泵、胰岛素泵、渗透泵、肝素泵。

1. 用于植入哺乳动物个体的抗生素洗脱物品,所述的抗生素洗脱物品通过其中聚合物材料与所选择的抗生素组合物共沉积的添加制造方法生产。

2. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中添加制造方法是熔融聚合物沉积、颗粒材料粘合和溶解的聚合物材料的光聚合中的一种。

3. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中添加制造方法是熔化沉积成型方法。

4. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中添加制造方法是选择性激光烧结方法或者选择性热烧结方法。

5. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中添加制造方法是数字光处理方法或者光固化立体造型方法。

6. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中聚合物材料选自聚(甲基丙烯酸甲酯类)、丙烯腈丁二烯苯乙烯类、聚碳酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯类和聚碳酸酯的混合物、聚醚醚酮、聚乙烯、聚酰胺、聚乳酸、聚苯基砜、聚苯乙烯、尼龙、甲基丙烯酸甲酯类、聚交酯、聚乙醇酸交酯、聚己内酯、聚酞、聚胺、聚氨基甲酸酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧六环酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、多糖类、壳多糖、壳聚糖、以及共聚物、嵌段共聚物、多-嵌段共聚物、与聚乙二醇(PEG)的多-嵌段共聚物、多元醇、三元共聚物、及其混合物。

7. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中抗生素组合物是氨基糖苷类、唑类、 β -内酰胺抗生素、 β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素、氯霉素、克林霉素、夫西地酸、糖肽类、大环内酯、甲硝唑、莫匹罗星、青霉素、多烯类、喹诺酮类、利福霉素、磺胺、四环素类例如多西环素、米诺环素、替吉环素、甲氧苄啶以及其组合中的一种或多种。

8. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中抗生素组合物是妥布霉素和/或庆大霉素和/或万古霉素。

9. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中抗生素洗脱物品被提供有包含杀生物组合物的外包衣。

10. 权利要求 9 的抗生素洗脱物品,其中杀生物包衣包含银纳米颗粒、硫氧吡啶锌和阳离子聚合物杀生物剂中的一种或多种。

11. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中所述物品是矫形骨骼组件。

12. 权利要求 11 的抗生素洗脱物品,其中将促进骨生长组合物与聚合物材料和抗生素组合物共沉积。

13. 权利要求 12 的抗生素洗脱物品,其中所述促进骨生长组合物选自透明质酸、 β -TCP 组合物、用于调控 Wnt 信号通路的 SOST(骨形态发生抑制蛋白)拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 Wise 拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 LRP 拮抗剂、(3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸及其类似物、7-[(4-丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物、和 7-{[2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基]-甲磺酰基-氨基}-庚酸及其类似物、3-苯并硫草衍生物。

14. 权利要求 11 的抗生素洗脱物品,其中所述抗生素洗脱物品具有包含促进骨生长组合物的外包衣。

15. 权利要求 14 的抗生素洗脱物品,其中所述促进骨生长组合物选自透明质酸、

β -TCP 组合物、用于调控 Wnt 信号通路的 SOST(骨形态发生抑制蛋白)拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 Wise 拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 LRP 拮抗剂、(3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸及其类似物、7-[(4-丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物、7-{[2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基]-甲磺酰基-氨基}-庚酸及其类似物、和 3-苯并硫草衍生物。

16. 权利要求 11 的抗生素洗脱物品,其中所述物品是矫形关节置换组件。

17. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中所述物品是用于可植入装置的外部硬壳套。

18. 权利要求 17 的抗生素洗脱物品,其中所述物品是心脏起搏器、脊髓刺激器、神经刺激系统、用于向脊髓液中递送药物的鞘内药物泵、用于递送化疗药物和/或镇痛药的输注泵、胰岛素泵、渗透泵和肝素泵中的一种。

19. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中所述物品是可植入的牙修复体或者置换牙组件。

20. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中所述物品是经皮的皮肤表面治疗装置。

21. 权利要求 1 的抗生素洗脱物品,其中所述物品是伤口治疗装置。

22. 用于生产用于植入哺乳动物个体的抗生素洗脱物品的方法,所述方法包括添加制造方法,其中将聚合物材料与所选择的抗生素组合物共沉积。

23. 权利要求 22 的方法,其中添加制造方法是熔融聚合物沉积、颗粒物质粘合和溶解的聚合物材料的光聚合中的一种。

24. 权利要求 22 的方法,其中所述添加制造方法是熔化沉积成型方法。

25. 权利要求 22 的方法,其中所述添加制造方法是选择性激光烧结方法或者选择性热烧结方法。

26. 权利要求 22 的方法,其中所述添加制造方法是数字光处理方法或者光固化立体造型方法。

27. 权利要求 22 的方法,其中将促进骨生长的化合物与聚合物材料和抗生素组合物共沉积。

28. 含有抗生素的聚合物细丝,其通过熔化沉积成型机器用于从该机器打印三维抗生素洗脱物品。

29. 权利要求 28 的含有抗生素的聚合物细丝,其中所述聚合物选自聚(甲基丙烯酸甲酯类)、丙烯腈丁二烯苯乙烯类、聚碳酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯类和聚碳酸酯的混合物、聚醚醚酮、聚乙烯、聚酰胺、聚乳酸、聚苯基砜、聚苯乙烯、尼龙、甲基丙烯酸甲酯类、聚交酯、聚乙醇酸交酯、聚己内酯、聚酞、聚胺、聚氨基甲酸酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧六环酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、多糖类、壳多糖、壳聚糖、以及共聚物、嵌段共聚物、多-嵌段共聚物、与聚乙二醇(PEG)的多-嵌段共聚物、多元醇、三元共聚物、及其混合物。

30. 权利要求 28 的含有抗生素的聚合物细丝,其中所述聚合物选自聚乳酸、聚己内酯、尼龙和高密度聚乙烯。

31. 权利要求 28 的含有抗生素的聚合物细丝,其包含至少 0.1% w/w 的至少一种抗生素。

32. 权利要求 28 的含有抗生素的聚合物细丝,其中所述抗生素选自氨基糖苷类、唑类、

β -内酰胺抗生素、 β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素、氯霉素、克林霉素、夫西地酸、糖肽类、大环内酯类、甲硝唑、莫匹罗星、青霉素、多烯类、喹诺酮类、利福霉素、磺胺、四环素类例如多西环素、米诺环素、替吉环素、甲氧苄啶及其组合。

33. 权利要求 28 的含有抗生素的聚合物细丝,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.1% w/w 至大约 25.0% w/w 的范围。

34. 权利要求 28 的含有抗生素的聚合物细丝,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.5% w/w 至大约 10.0% w/w 的范围。

35. 权利要求 28 的含有抗生素的聚合物细丝,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.75% w/w 至大约 5.0% w/w 的范围。

36. 权利要求 28 的含有抗生素的聚合物细丝,其另外包含促进骨生长的组合物,所述组合物选自透明质酸、 β -TCP 组合物、用于调控 Wnt 信号通路的 SOST(骨形态发生抑制蛋白)拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 Wise 拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 LRP 拮抗剂、(3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸及其类似物、7-[(4-丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物和 7-[[2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基]-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物和 3-苯并硫~~草~~衍生物。

37. 含有抗生素的核-壳聚合物细丝,其通过熔化沉积成型机器用于从该机器打印三维抗生素洗脱物品。

38. 权利要求 37 的含有抗生素的核-壳聚合物细丝,其包含至少 0.1% w/w 的至少一种抗生素。

39. 权利要求 37 的含有抗生素的核-壳聚合物细丝,其中所述抗生素选自氨基糖苷、唑类、 β -内酰胺抗生素、 β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素、氯霉素、克林霉素、夫西地酸、糖肽类、大环内酯、甲硝唑、莫匹罗星、青霉素、多烯类、喹诺酮类、利福霉素、磺胺、四环素类例如多西环素、米诺环素、替吉环素、甲氧苄啶及其组合。

40. 权利要求 37 的含有抗生素的核-壳聚合物细丝,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.1% w/w 至大约 25.0% w/w 的范围。

41. 权利要求 37 的含有抗生素的核-壳聚合物细丝,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.5% w/w 至大约 10.0% w/w 的范围。

42. 权利要求 37 的含有抗生素的核-壳聚合物细丝,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.75% w/w 至大约 5.0% w/w 的范围。

43. 权利要求 37 的含有抗生素的核-壳聚合物细丝,其另外包含促进骨生长的组合物,所述组合物选自透明质酸、 β -TCP 组合物、用于调控 Wnt 信号通路的 SOST(骨形态发生抑制蛋白)拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 Wise 拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 LRP 拮抗剂、(3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸及其类似物、7-[(4-丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物和 7-[[2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基]-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物和 3-苯并硫~~草~~衍生物。

44. 含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其通过选择性激光烧结机器、选择性激光熔化机器、选择性热烧结机器和电子束熔化机器中的任何一种,用于从所述机器打印三维抗生素洗脱物品。

45. 权利要求 44 的含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其中所述聚合物选自聚(甲基丙烯酸甲酯类)、丙烯腈丁二烯苯乙烯类、聚碳酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯类和聚碳酸酯的混合物、聚醚醚酮、聚乙烯、聚酰胺、聚乳酸、聚苯基砒、聚苯乙烯、尼龙、甲基丙烯酸甲酯类、聚交酯、聚乙醇酸交酯、聚己内酯、聚酞、聚胺、聚氨基甲酸酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧六环酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、多糖类、壳多糖、壳聚糖、以及共聚物、嵌段共聚物、多-嵌段共聚物、与聚乙二醇(PEG)的多-嵌段共聚物、多元醇、三元共聚物及其混合物。

46. 权利要求 44 的含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其中所述聚合物选自聚乳酸、聚己内酯、尼龙和高密度聚乙烯。

47. 权利要求 44 的含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其包含至少 0.1% w/w 的至少一种抗生素。

48. 权利要求 44 的含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其中所述抗生素选自氨基糖苷类、唑类、 β -内酰胺抗生素、 β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素、氯霉素、克林霉素、夫西地酸、糖肽类、大环内酯类、甲硝唑、莫匹罗星、青霉素、多烯类、喹诺酮类、利福霉素、磺胺、四环素类例如多西环素、米诺环素、替吉环素、甲氧苄啶及其组合。

49. 权利要求 44 的含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.1% w/w 至大约 25.0% w/w 的范围。

50. 权利要求 44 的含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.5% w/w 至大约 10.0% w/w 的范围。

51. 权利要求 44 的含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其中所述至少一种抗生素的浓度选自大约 0.75% w/w 至大约 5.0% w/w 的范围。

52. 权利要求 44 的含有抗生素的聚合物颗粒粉末,其另外包含促进骨生长的组合物,所述组合物选自透明质酸、 β -TCP 组合物、用于调控 Wnt 信号通路的 SOST(骨形态发生抑制蛋白)拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 Wise 拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 LRP 拮抗剂、(3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸及其类似物、7-[(4-丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物和 7-[[2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基]-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物和 3-苯并硫草衍生物。

通过添加制造生产的抗微生物物品

技术领域

[0001] 文中公开的各实施方案广泛涉及可植入的医疗装置。更具体地讲,本公开书涉及在其整个结构及其表面上提供有抗微生物性质的可植入的医疗装置。

[0002] 背景

[0003] 已经研发多种类型的医疗装置用于植入患者体中。例如,牙医为其患者提供定制的牙修复体和 / 或植入物以替代无功能的或缺少的牙齿,已成为常规做法。可将置换假体和 / 或植入物单独进行设计和生产,用于精确安装到具体的预定位点。对于患有异常或不规则心脏收缩频率的患者,在其胸部或者替代地在其腹部皮肤下安装起搏器装置已成为惯例。通过用人造的人工植入物例如置换髌组件、膝关节组件、肩组件等代替令人痛苦的结构,能让患有影响其关节和 / 或骨骼元件的衰弱退行性疾病的患者在很大程度上恢复其生活质量。通常为已罹患引起严重骨折的极端外伤的患者提供骨折固定板、夹具、栓 (pins)、钉、髓内棒等,以在愈合过程中将骨折的骨片段固定在一起和 / 或替换损坏或缺失的骨片段。然而,所有所述类型的可植入装置使患者暴露于安装后伴随的感染风险和 / 或暴露于作为建群位点的装置外表面。特别有问题的是在植入的装置的表面上建立感染性生物膜。更严重的感染事件通常致使微生物渗透到植入物的内部结构组件中,需要移去和替代它们。

[0004] 已采取了多种策略,尝试预防在植入的医疗装置的表面上和附近发生安装后感染。例如,已研发具有抗微生物和 / 或抗真菌添加剂的柔软的有弹力的基于硅酮的包衣,用于在植入物生产时,包住医疗植入物的外表面。所述包衣通常如下生产:首先将适当的硅酮例如甲基三 - 甲氧基硅烷类、甲基三 - 乙氧基硅烷类、四氯硅烷类、乙烯基 trimethoxy-silane 硅烷类、 γ - 脲基丙基三甲氧基硅烷类等溶解于适当的溶剂例如甲苯、己烷、二甲苯、四氢呋喃、环己酮等溶剂中。其次,将抗微生物化合物和 / 或抗真菌化合物溶解于适当的溶剂例如 n - 甲基吡咯烷酮、 C_{1-12} 羧酸的烷基酯等中。第三,将硅烷溶液和抗微生物和 / 或抗真菌溶液混合在一起。第四,将医疗植入物浸入混合溶液中后,移出和风干包被的植入物,然后在大约 90°C 烘焙至多 1 小时,以便固定包衣和完全蒸发溶剂。所述抗生素包被的植入物旨在植入后,一旦医疗植入物与组织接触,就释放抗微生物和 / 或抗真菌化合物。

[0005] 另一种常见方法是将抗微生物化合物和 / 或药物在生产期间引入到包含聚合物材料的植入物中,以便抗微生物化合物从植入物洗脱到周围环境中。所述类型的植入物通常称作药物洗脱 (drug-eluting) 植入物。通过将抗微生物化合物溶解于用于溶解所选聚合物材料的一种或多种溶剂中,生产一些所述植入物。将溶解的聚合物材料和抗微生物化合物混合在一起,然后倒入或分配到固化其的模具中,然后形成最终植入物。其他策略涉及首先制备植入物,然后在外表面的所选位置形成一个或多个壁凹和 / 或裂缝,然后用药物递送基质填充壁凹和 / 或裂缝,所述基质应至少是半硬化的。历经一段时间,药物于是从基质洗脱出。在一些植入物组合中,例如用于全髌关节置换的“球”和“窝”组合或全膝关节置换包装 (其含有大腿骨组件、胫骨托架、胫骨插入物和膝盖骨组件) 中,可将药物释放基质引入到一个或多个组件的承重面,以便正常关节发挥作用期间,通过两个或更多个植入

物组件互相摩擦产生的摩擦力,释放药物。其他植入物药物洗脱策略具有铸造于植入物内部结构的贮存池。向患者安装植入物之前,将贮存池里充满药物溶液。将一些植入物进行配置,以与含有药物溶液的外部贮存池沟通和协作,如此根据预防给药日程或替代地当检测到感染时,将药物溶液从外部泵入植入物中和 / 或植入物周围。对于安装矫形外科植入物,使用装载抗生素的接合剂例如 **PROSTALAC**[®] (PROSTALAC 是 Depuy Orthopaedic Inc., 华沙, IN, USA 的注册商标) 和 **SIMPLEX**[®] (SIMPLEX 是 Howmedica Osteonics Corp., Mahwah, NJ, USA 的注册商标) 是常规实践。虽然对于最小化安装矫形外科植入物后立即发生的手术后感染而言,所述接合剂具有重要价值,但是它们的长期益处是有限的,因为一旦暴露于哺乳动物组织,抗生素趋向于快速从接合剂的表面逸散。

[0006] 对于通常可获得的和常用的植入物仍存在与多种感染易感性相关的问题。存在这样的担心:一些抗微生物化合物和 / 或药物的功效被溶剂改变或危害,所述溶剂用于所述微生物化合物和 / 或药物的溶解和 / 或用于溶解用来铸造植入物的聚合物材料。此外,已知:药物洗脱 (drug-eluting) 植入物的功效随时间推移逐渐降低,并受植入物生产过程中的药物“装载”限量限制。具有载药壁凹 / 缝隙的植入物可为缝隙位点周围提供一段时间的感染防护,但非常易于在远离壁凹 / 缝隙位点的表面积上发生微生物建群和生物膜形成。伴随所述问题的是除去被感染的植入物、擦除周围被感染的骨骼结构、切除周围被感染的组织和安装替代植入物的外科挑战。

[0007] 概要

[0008] 本公开书涉及可植入的抗微生物医疗装置,其具有均匀隐蔽于其整个结构基质并贯穿其表面分布的抗微生物化合物。医疗装置埋植到哺乳动物个体之后,抗微生物化合物可从表面和从结构基质内洗脱。本公开书还涉及生产可植入的医疗装置的方法,所述医疗装置包含隐蔽于结构基质内并贯穿其表面分布的可洗脱的抗微生物化合物。

[0009] 详述

[0010] 本公开书涉及生产可植入的抗生素洗脱的 (antibiotic-eluting) 聚合物医疗装置的方法,该医疗装置具有均匀分布和隐蔽于它们的整个结构基质且贯穿其表面的抗微生物化合物和 / 或杀菌化合物。本公开书还涉及可植入的抗生素 - 隐蔽和洗脱的医疗装置,其是通过文中公开的示例方法生产的。

[0011] 本公开书的示例方法特别可用于生产实质上刚性的 (rigid) 物品,该物品适合于手术植入到哺乳动物例如人类、灵长类、家畜类、反刍类、马科、犬科、猫科等的体中。

[0012] 示例方法还可用于生产用于可植入装置例如心脏起搏器、脊髓刺激器、神经刺激系统、用于向脊髓液中递送药物的鞘内药物泵、用于递送化疗药物和 / 或镇痛药的输注泵、胰岛素泵、渗透泵、肝素泵等的外部硬壳套。示例方法还可用于生产牙修复体、含有一个或多个置换牙组件的牙植入物等。示例方法还可用于生产经皮的皮肤表面治疗装置例如用于提供经皮电神经刺激的装置和用于提供用于长期经皮通路 (access) 的装置。示例方法还可用于生产伤口治疗表面装置例如 U 形钉和缝合线。示例方法特别可用于生产三维复杂矫形骨骼组件包括但不限于有关节的 (articulating) 关节置换物、髋关节间隔器、膝关节间隔器、肩关节间隔器等。三维复杂矫形骨骼组件可以是临时结构或者替代地是永久的结构。

[0013] 通常将示例方法引入到下述制造方法中,所述制造方法利用添加制造技术

(additive manufacturing technologies), 含有基本原料的一种或多种抗微生物剂和 / 或杀菌剂组合物的共沉积, 形成包括本公开书的可植入抗微生物物品的三维物理结构。可将所述物品形成为固体和致密的非孔状三维结构。或者, 可将所述结构形成为含有实体区和多孔区的异质三维结构。或者, 所述结构可含有具有异质三维结构的内核, 所述三维结构覆盖含有一种或多种固体致密层的包层。可将一种或多种所选的抗微生物组合物引入到内核和 / 或包层中。或者, 所述结构可包含具有第一孔隙度的第一异质三维结构的内核, 所述第一异质三维结构覆盖一层或多层具有第二孔隙度的第二种异质三维结构。可将一种或多种所选的抗生素组合物引入到内核和 / 或外层中。如果需要, 可使所述物品形成具有从内核到外表面的超过三个孔隙度区。

[0014] 适当的添加制造技术包括熔融聚合物沉积例如熔化沉积成型 (fused deposition modeling) 等; 颗粒材料粘合例如选择性激光烧结、选择性激光熔化、选择性热烧结、电子束熔化等; 溶解的聚合物材料的光聚合例如数字光处理 (digital light processing process)、光固化立体造型术 (stereolithography) 等。将一种或多种抗生素组合物与聚合物材料共沉积, 致使抗生素组合物隐蔽于聚合物材料形成的基质内部和周围。可将抗生素组合物以将在本公开书的物品中提供占抗微生物物品总重量的大约 0.01% w/w 至大约 25% w/w 的抗生素活性成分的比率沉积。例如, 大约 0.01% w/w、大约 0.05% w/w、大约 0.1% w/w、大约 0.2% w/w、大约 0.3% w/w、大约 0.4% w/w、大约 0.5% w/w、大约 0.75% w/w、大约 1.0% w/w、大约 1.25% w/w、大约 1.5% w/w、大约 1.75% w/w、大约 2.0% w/w、大约 2.25% w/w、大约 2.5% w/w、大约 2.75% w/w、大约 3.0% w/w、大约 3.25% w/w、大约 3.5% w/w、大约 3.75% w/w、大约 4.0% w/w、大约 4.25% w/w、大约 4.5% w/w、大约 4.75% w/w、大约 5.0% w/w、大约 5.25% w/w、大约 5.5% w/w、大约 5.75% w/w、大约 6.0% w/w、大约 7.0% w/w、大约 8.0% w/w、大约 9.0% w/w、大约 10.0% w/w、大约 15.0% w/w、大约 20.0% w/w、大约 25.0% w/w, 以及其间的值。

[0015] 文中所有的术语“抗微生物剂”意指抗生素、杀菌剂、消毒剂。可用于用于生产抗微生物可植入的医疗装置的本公开书的方法中的抗生素组合物类别尤其包括氨基糖苷类例如妥布霉素、庆大霉素、新霉素、链霉素等; 唑类 (azoles) 例如氟康唑、伊曲康唑等; β -内酰胺抗生素例如青霉素类、头孢烯类、碳青霉烯类、单环内酰胺类、 β -内酰胺酶抑制剂等; 头孢菌素类例如头孢唑肟、头孢羟氨苄 (cefadroxyl)、头孢氨苄、头孢唑啉、头孢罗齐 (cefprozil)、头孢拉宗等; 氯霉素; 克林霉素; 夫西地酸; 糖肽类例如万古霉素、替考拉宁、雷莫拉宁等; 大环内酯类例如阿奇霉素、克拉霉素、dirithromycin、红霉素、螺旋霉素、泰洛星等; 甲硝唑; 莫匹罗星; 青霉素类例如苄基青霉素、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、青霉素 V 等; 多烯类例如两性霉素 B、制霉菌素、纳他霉素等; 喹诺酮类例如环丙沙星、氧氟沙星、达氟沙星等; 利福霉素类例如利福平、利福布汀、利福喷汀、利福昔明等; 磺胺类例如 sulfacetamide、磺胺多辛等; 四环素类例如多西环素、米诺环素、替吉环素等; 和甲氧苄啶等。据预期妥布霉素和 / 或庆大霉素和 / 或新霉素和 / 或万古霉素特别适合于与聚合物材料共沉积 (concurrent deposition), 所述聚合物材料是用于本公开书的抗微生物医疗装置的添加制造的。

[0016] 各种热塑性聚合物和 / 或游离基聚合物和 / 或交联聚合物可用于与抗微生物组合物共沉积, 以生产文中公开的抗微生物物品。例如, 聚 (甲基丙烯酸甲酯类)、丙烯腈丁

二烯苯乙烯类、聚碳酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯类和聚碳酸酯的混合物、聚醚醚酮、聚乙烯、聚酰胺、聚乳酸、聚苯基砜、聚苯乙烯、尼龙特别是尼龙 12 等。还可用的是甲基丙烯酸甲酯类、聚交酯、聚乙醇酸交酯、聚己内酯、聚酐、聚胺、聚氨基甲酸酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧六环酮 (polydioxanones)、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、多糖类、壳多糖、壳聚糖 (chitosan)、和共聚物、嵌段共聚物、多-嵌段共聚物、与聚乙二醇 (PEG) 的多-嵌段共聚物、多元醇 (polyols)、三元共聚物及其混合物。还可用的是所选聚合物和抗生素组合物沉积期间,引入玻璃纤维。

[0017] 如果需要制备文中公开的三维复杂矫形外科骨骼组件,那么适当的是将一种或多种促进骨生长的组合物与聚合物材料和抗生素组合物共沉积,致使抗生素组合物和骨生长促进组合物隐蔽在聚合物材料形成的基质内部和周围。适当的骨生长促进组合物是例如透明质酸、 β -TCP 组合物、用于调控 Wnt 信号通路的 SOST(骨形态发生抑制蛋白 (sclerostin)) 拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 Wise 拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 LRP 拮抗剂、(3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸及其类似物、7-[(4-丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物、7-[[2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基]-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物、3-苯并硫草衍生物等。

[0018] 熔化沉积成型是在 20 世纪 80 年代末期由 Stratasys Ltd. (Eden Prairie, MN, USA) 研发并由 Stratasys 以注册商标“FDM[®]”系统出售的商业化的原型速成和添加制造中使用的基于挤出的技术。将塑料细丝从卷轴展开,并提供至挤出管口,其打开和关闭进入和通过挤出管口的塑料细丝流。将管口加热,以便熔化原料,并且通过数字控制机构,管口可在水平和垂直两个方向移动,所述数字控制机构由计算机辅助制造软件包直接控制。通过挤出热塑材料小珠而形成多层来生产原型或部分,因为从管口挤出后,一旦冷却,材料固化。因此,可将一种或多种所选择的抗生素在细丝制备过程中,引入到塑料细丝中,并作为用于在熔化沉积成型系统挤出的成型细丝提供。或者,可将一种或多种所选择的抗生素以粉末形式或者任选地以液体形式与细丝同时提供至挤出管口。

[0019] 本公开书的一些示例性实施方案涉及含有抗生素的聚合物细丝,其如 FDM[®]成型细丝那样制备,其中含有抗生素的聚合物细丝包含自上文提供的列表中选择的一种或多种热塑性聚合物和/或一种或多种游离基聚合物和/或一种或多种交联聚合物例如与自上文提供的列表中选择的一种或多种抗生素和/或自上文提供的列表中选择的一种或多种促进骨生长的组合物的混合物。例如,示例性的含有抗生素的聚合物细丝的抗生素含量可以包括大约 0.01% w/w、大约 0.05% w/w、大约 0.1% w/w、大约 0.2% w/w、大约 0.3% w/w、大约 0.4% w/w、大约 0.5% w/w、大约 0.75% w/w、大约 1.0% w/w、大约 1.25% w/w、大约 1.5% w/w、大约 1.75% w/w、大约 2.0% w/w、大约 2.25% w/w、大约 2.5% w/w、大约 2.75% w/w、大约 3.0% w/w、大约 3.25% w/w、大约 3.5% w/w、大约 3.75% w/w、大约 4.0% w/w、大约 4.25% w/w、大约 4.5% w/w、大约 4.75% w/w、大约 5.0% w/w、大约 5.25% w/w、大约 5.5% w/w、大约 5.75% w/w、大约 6.0% w/w、大约 7.0% w/w、大约 8.0% w/w、大约 9.0% w/w、大约 10.0% w/w、大约 15.0% w/w、大约 20.0% w/w、大约 25.0% w/w,以及其间的值。例如,示例性含有抗生素的聚合物细丝的促进骨生长的组合物含量可以包括大约 0.01% w/

w、大约 0.05% w/w、大约 0.1% w/w、大约 0.2% w/w、大约 0.3% w/w、大约 0.4% w/w、大约 0.5% w/w、大约 0.75% w/w、大约 1.0% w/w、大约 1.25% w/w、大约 1.5% w/w、大约 1.75% w/w、大约 2.0% w/w、大约 2.25% w/w、大约 2.5% w/w、大约 2.75% w/w、大约 3.0% w/w、大约 3.25% w/w、大约 3.5% w/w、大约 3.75% w/w、大约 4.0% w/w、大约 4.25% w/w、大约 4.5% w/w、大约 4.75% w/w、大约 5.0% w/w、大约 5.25% w/w、大约 5.5% w/w、大约 5.75% w/w、大约 6.0% w/w、大约 7.0% w/w、大约 8.0% w/w、大约 9.0% w/w、大约 10.0% w/w、大约 15.0% w/w、大约 20.0% w/w、大约 25.0% w/w，以及其间的值。

[0020] 本公开书的一些示例实施方案涉及如 **FDM**[®] 成型细丝那样制备的含有抗生素的核-壳聚合物细丝，例如美国专利申请号 2012/0231225A1 和 2013/0224423A1（都属于 Stratasys, Inc.）中公开的那些。示例核-壳聚合物细丝包括核部分和壳部分，两者都沿着纵向长度延伸。核部分是位于中心轴周围的细丝的内部部分，并且壳部分是位于邻近于细丝的外表面的细丝的外部部分。核部分组成上包括第一聚合物材料，称作核心材料。壳部分组成上包括第二聚合物材料，称作壳材料。核心材料和壳材料各自包含一种或多种基础 (base) 聚合物，以及任选的一种或多种添加剂。

[0021] 下述在本公开书的范围内：向包含核-壳聚合物细丝的核心材料中，替代地向包含核-壳聚合物细丝的壳材料中，替代地向包含核-壳聚合物细丝的核心材料和壳材料中，引入上文公开的一种或多种抗微生物化合物。下述也在本公开书的范围内：向包含核-壳聚合物细丝的核心材料中，替代地向包含核-壳聚合物细丝的壳材料中，替代地向包含核-壳聚合物细丝的核心材料和壳材料中，引入上文公开的一种或多种促进骨生长的化合物。下述在本公开书的范围内：向包含核-壳聚合物细丝的核心材料中，替代地向包含核-壳聚合物细丝的壳材料中，替代地向包含核-壳聚合物细丝的核心材料和壳材料中，引入上文公开的一种或多种抗生素化合物和一种或多种促进骨生长的化合物。

[0022] 可通过将所选择的抗生素与所选择的聚合物干法混合在一起，以生产含有抗生素的核心材料的主要混合物，而将抗生素化合物和 / 或促进骨生长的化合物引入核-壳聚合物细丝的核心材料中。可通过将所选择的抗生素与所选择的聚合物干法混合在一起，以生产含有抗生素的壳材料的主要混合物，而将抗生素化合物和 / 或促进骨生长化合物引入核-壳聚合物细丝的壳材料中。通过将含有抗生素的核心材料与无任何抗生素或者促进骨生长化合物的壳材料合并，制备在其核心含有抗生素和 / 或促进骨生长化合物的核-壳聚合物细丝。通过将含有抗生素的壳材料与无任何抗生素或促进骨生长化合物的核心材料合并，制备在其壳中含有抗生素和 / 或促进骨生长化合物的核-壳聚合物细丝。通过将含有抗生素的核心材料主要混合物与含有抗生素的壳材料主要混合物合并，制备在其核心和其壳中含有抗生素和 / 或促进骨生长化合物的核-壳聚合物细丝。含有抗生素组合物和 / 或促进骨生长化合物的主要混合物应该有足够含量的抗生素组合物和 / 或促进骨生长化合物，以使它们能够以这样的比率（其将在本公开书的物品中提供占抗微生物物品总重量的大约 0.01% w/w 至大约 25% w/w 的抗生素活性成分）沉积在聚合物细丝的核心组件和壳组件中。例如，大约 0.01% w/w、大约 0.05% w/w、大约 0.1% w/w、大约 0.2% w/w、大约 0.3% w/w、大约 0.4% w/w、大约 0.5% w/w、大约 0.75% w/w、大约 1.0% w/w、大约 1.25% w/w、大约 1.5% w/w、大约 1.75% w/w、大约 2.0% w/w、大约 2.25% w/w、大约 2.5% w/w、大约 2.75% w/w、大约 3.0% w/w、大约 3.25% w/w、大约 3.5% w/w、大约 3.75% w/w、大约

4.0% w/w、大约 4.25% w/w、大约 4.5% w/w、大约 4.75% w/w、大约 5.0% w/w、大约 5.25% w/w、大约 5.5% w/w、大约 5.75% w/w、大约 6.0% w/w、大约 7.0% w/w、大约 8.0% w/w、大约 9.0% w/w、大约 10.0% w/w、大约 15.0% w/w、大约 20.0% w/w、大约 25.0% w/w、以及其间的值。

[0023] 颗粒材料粘合方法 (Granular materials binding processes) 例如选择性激光烧结、选择性激光熔解、选择性热烧结和电子束熔解 (在文中还称作“SLS”) 包括在颗粒床中打印介质的选择性熔化。在所述类型的方法中, 将大功率激光用于将小颗粒塑料、金属、陶瓷或玻璃粉末熔化成具有所需三维形状的块。通过扫描粉末床表面上的部件的 3-D 数字描述 (例如来自 CAD 文档或扫描数据) 产生的横截面, 激光选择性熔融粉末物质。扫描各横截面后, 将粉末床降低一层的厚度, 将一层新物质施用在顶部, 并重复该过程, 直到完成所述部件。因为完成的部件密度取决于激光峰值能量, 而不是激光持续时间, SLS 机器通常使用脉冲激光器。适当的 SLS 机器在稍微低于其熔点的温度, 预热粉末床上的散装粉末物质, 以使激光更容易将所选择区域升高至熔点。

[0024] 因此, 还可通过提供一种或多种所选择的颗粒聚合物与一种或多种所选择的抗生素组合物和 / 或一种或多种促进骨生长组合物的粉末混合物, 利用 SLS 3D 打印机生产文中公开的示例可植入聚合物抗微生物装置。适当的 SLS 3D 打印机是由 EOS GmbH (慕尼黑, Fed. Rep. 德国) 生产的, 并且在北美可从 North America Inc. 的 EOS (Novi, MI, USA) 获得。适当的 EOS SLS 3D 打印机包括他们的 **FORMIGA**[®] P 110、**EOSINT**[®] P 395、**EOSINT**[®] P 760 和 **EOSINT**[®] P 800 设备 (FORMIGA 和 EOSINT 是 EOS GmbH Electro Optical Systems Co. (Krailling, Fed. Rep. 德国) 的注册商标)。适当的 SLS 3D 打印机还由 3D Systems Inc. (Rock Hill, SC, USA) 生产和提供, 并且例如其 **SPRO**[®] 设备线 (SPRO 是 3D Systems Inc. 的注册商标)。适当的电子束熔化 (也称作 EBM) 3D 打印机由 Arcam AB (Molndal, 瑞典) 生产, 并且在北美可从其在芝加哥, IL 的办公室获得。适当的 Arcam EBM 3D 打印机包括该公司的 Q10 和 A2 设备。

[0025] 用于 SLS 3D 打印的适当的示例性粉末抗生素 / 聚合物组合物可包含下述一种或多种物质的颗粒: 聚 (甲基丙烯酸甲酯类)、丙烯腈丁二烯苯乙烯类、聚碳酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯类和聚碳酸酯的混合物、聚醚醚酮、聚乙烯、聚酰胺、聚乳酸、聚苯基砜、聚苯乙烯、尼龙特别是尼龙 12 等。还可用的是甲基丙烯酸甲酯类、聚交酯、聚乙醇酸交酯、聚己内酯、聚酞、聚胺、聚氨基甲酸酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧六环酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚 (苹果酸)、聚 (氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、多糖类、壳多糖、壳聚糖、以及共聚物、嵌段共聚物、多 - 嵌段共聚物、与聚乙二醇 (PEG) 的多 - 嵌段共聚物、多元醇、三元共聚物、及其混合物。

[0026] 用于 SLS 3D 打印的适当粉末抗生素 / 聚合物组合物可包含一种或多种氨基糖苷类例如妥布霉素、庆大霉素、新霉素、链霉素等; 唑类例如氟康唑、伊曲康唑等; β -内酰胺抗生素类例如青霉素类、头孢烯类、碳青霉烯类、单环内酰胺、 β -内酰胺酶抑制剂等; 头孢菌素类例如头孢唑肟、头孢羟苄、头孢氨苄、头孢唑啉、头孢罗齐、头孢拉宗等; 氯霉素; 克林霉素; 夫西地酸; 糖肽类例如万古霉素、替考拉宁、雷莫拉宁等; 大环内酯类例如阿奇霉素、克拉霉素、dirithromycin、红霉素、螺旋霉素、泰洛星等; 甲硝唑; 莫匹罗星; 青霉素

类例如苄基青霉素、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、青霉素 V 等；多烯类例如两性霉素 B、制霉菌素、纳他霉素等；喹诺酮类例如环丙沙星、氧氟沙星、达氟沙星等；利福霉素类例如利福平、利福布丁、利福喷汀、利福昔明等；磺胺类例如 sulfacetamide、磺胺多辛等；四环素类例如多西环素、米诺环素、替吉环素等；以及甲氧苄啶等。用于 SLS 3D 打印的示例性粉末抗生素 / 聚合物组合物的抗生素含量可包括大约 0.01% w/w、大约 0.05% w/w、大约 0.1% w/w、大约 0.2% w/w、大约 0.3% w/w、大约 0.4% w/w、大约 0.5% w/w、大约 0.75% w/w、大约 1.0% w/w、大约 1.25% w/w、大约 1.5% w/w、大约 1.75% w/w、大约 2.0% w/w、大约 2.25% w/w、大约 2.5% w/w、大约 2.75% w/w、大约 3.0% w/w、大约 3.25% w/w、大约 3.5% w/w、大约 3.75% w/w、大约 4.0% w/w、大约 4.25% w/w、大约 4.5% w/w、大约 4.75% w/w、大约 5.0% w/w、大约 5.25% w/w、大约 5.5% w/w、大约 5.75% w/w、大约 6.0% w/w、大约 7.0% w/w、大约 8.0% w/w、大约 9.0% w/w、大约 10.0% w/w、大约 15.0% w/w、大约 20.0% w/w、大约 25.0% w/w，以及其间的值。

[0027] 用于 SLS 3D 打印的适当粉末抗生素 / 聚合物组合物可包含一种或多种透明质酸、 β -TCP 组合物、用于调控 Wnt 信号通路的 SOST(硬化蛋白骨形态发生抑制蛋白)拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 Wise 拮抗剂、用于调控 Wnt 信号通路的 LRP 拮抗剂、(3-((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸及其类似物、7-[(4-叔丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸及其类似物、7-[2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基]-甲磺酰基-氨基}-庚酸及其类似物、3-苯并硫草衍生物等。用于 SLS 3D 打印的示例性适当粉末抗生素 / 聚合物组合物的促进骨生长组合物含量可包括大约 0.01% w/w、大约 0.05% w/w、大约 0.1% w/w、大约 0.2% w/w、大约 0.3% w/w、大约 0.4% w/w、大约 0.5% w/w、大约 0.75% w/w、大约 1.0% w/w、大约 1.25% w/w、大约 1.5% w/w、大约 1.75% w/w、大约 2.0% w/w、大约 2.25% w/w、大约 2.5% w/w、大约 2.75% w/w、大约 3.0% w/w、大约 3.25% w/w、大约 3.5% w/w、大约 3.75% w/w、大约 4.0% w/w、大约 4.25% w/w、大约 4.5% w/w、大约 4.75% w/w、大约 5.0% w/w、大约 5.25% w/w、大约 5.5% w/w、大约 5.75% w/w、大约 6.0% w/w、大约 7.0% w/w、大约 8.0% w/w、大约 9.0% w/w、大约 10.0% w/w、大约 15.0% w/w、大约 20.0% w/w、大约 25.0% w/w 以及其间的值。

[0028] 本公开书的 3D 打印方法可另外包括或者替代地包含以下步骤：将第一抗生素组合物或者抗生素组合物的混合物和 / 或第一促进骨生长组合物与所选择的聚合物材料共沉积数层，以形成三维抗微生物物品的核心，随后将第二第一抗生素组合物或者抗生素组合物的混合物和 / 或第二促进骨生长组合物与所选择的聚合物材料共沉积，以形成抗微生物物品的外部区域和表面。如果需要，所述方法可另外包含将另外层的第三抗生素组合物或者抗生素组合物的混合物和 / 或第三促进骨生长组合物共沉积。任选提供最终的外表面层，向该层中加入杀菌剂组合物例如银纳米颗粒、巯氧吡啶锌、阳离子聚合物杀生物剂等。任选提供最终的外表面层，向该层中加入促进骨生长的组合物例如透明质酸、 β -TCP 组合物、3-苯并硫草衍生物等。

[0029] 还任选提供最终的外表面层，向该层中加入杀生物剂组合物和促进骨生长组合物的混合物。可通过与用于生产三维抗微生物物品核心结构基质的相同添加制造方法，施用包含杀生物剂包衣和 / 或促进骨生长组合物的外表面层。或者，可作为三维抗微生物物品

的核心结构基质上的包衣施用外表面层。可通过方法例如浸渍、喷雾、浸泡、灌注、粉末-包衣、溅射涂膜、电弧沉积 (arc depositing) 等,施用外包衣。

[0030] 本公开书的抗生素-洗脱物品例如矫形骨骼组件、矫形关节置换组件 (orthopaedic articulating joint replacement component) 和骨间隔器。还包括的是用于短期植入的临时矫形组件,并且正在生产永久的置换矫形组件。文中所用的术语“短期”意指 365 天和更少天。本公开书的抗生素洗脱物品还是例如用于可植入装置的外部硬壳套,所述可植入装置例如是心脏起搏器、脊髓刺激器、神经刺激系统、用于向脊髓液中递送药物的鞘内药物泵、用于递送化疗药物和 / 或镇痛药的输注泵、胰岛素泵、渗透泵、肝素泵等。本公开书的抗生素洗脱物品还例如是可植入牙修复体、含有一个或多个置换牙组件的牙植入物等。本公开书的抗生素洗脱物品还例如是用于提供经皮电神经刺激的经皮的皮肤表面治疗装置,以及用于提供长期经皮通路的装置。本公开书的抗生素洗脱物品还例如是伤口治疗表面装置诸如 U 形钉和缝线等。

实施例

[0031] 实施例 1:

[0032] 用下述两步方法,制备含有 1% 抗生素妥布霉素的塑料细丝。第一步:通过将 1kg 抗生素 (来源于 Prinova Canada, Scarborough, ON, CA) 与 NatureWorks LLC (布莱尔, NE, USA) 来源的 9kg PLA 颗粒干法混合在一起,制备含有 10% 妥布霉素的母料。

[0033] 将 10% 母料进料至 **LEISTRITZ**[®] lab 双螺杆挤出机 (LEISTRITZ 是 Leistritz Aktiengesellschaft Stock Corp. (Nürnberg, Fed. Rep. 德国) 的注册商标) 的进料口,此后,挤出的丝条粒化。第二步:将 1kg 10% 妥布霉素 /PLA 丸与 9kg PLA 颗粒干燥混合在一起,此后,将干燥混合的混合物进料至 **DAVIS-STANDARD**[®] 单螺杆挤出机 (DAVIS-STANDARD 是 Davis-Standard LLC, Pawcatuck, CT, USA 的注册商标) 的进料口,并挤出标称直径 0.051 英寸 $\pm$ 0.002 英寸的单丝。离开挤出模具后,将单丝在空气中冷却,以防止丝的内部多孔性,利用直径和椭圆度的激光度量系统表征,然后缠绕到 6- 英寸直径中心的高抗冲聚苯乙烯 (HIPS) 线圈上。通过将 PLA 颗粒挤压进被冷却然后缠绕到 6- 英寸直径中心的 HIPS 线圈上的单丝中,制备对照细丝。

[0034] 将 1% 妥布霉素 /PLA 细丝施用至 **STRATASYS**[®] **MOJO**[®] **FDM**[®] 3D 打印机 (STRATASYS 和 MOJO 是 Stratasys Inc., Eden Prairie, MN, USA 的注册商标) 的挤出管口,以打印一式两份的测试试样 (test coupons),挤出温度 205°C。各测试试样具有 25mm 的直径和 2.5mm 的厚度,以及具有“有光泽”外表的一个表面和具有“无光泽”外表的另一个表面。通过在 205°C 的挤出温度下,将对照 PLA 细丝进样至挤出管口,用 **STRATASYS**[®] **MOJO**[®] **FDM**[®] 3D 打印机,打印与测试试样具有相同物理尺寸和外观的对照试样。

[0035] 将在胰蛋白酶大豆肉汤 (TSB) 中生长的金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) 培养物的等分部分接种到佩特里平皿中所含的胰蛋白酶大豆琼脂 (TSA) 的表面。将两个测试试样放到佩特里平皿中所接种的金黄色葡萄球菌培养物上,一个有光泽面向下,且一个无光泽面向下。将两个对照试样放到佩特里平皿中所接种的金黄色葡萄球菌培

养物上,一个有光泽面向下,且一个无光泽面向下。用测试试样和对照试样制备一式三份的平皿。将佩特里平皿在 37℃ 下,培养 72h,此后,检测平皿上围绕试样的抑制区的出现。接受对照试样的佩特里平皿中,未抑制金黄色葡萄球菌生长。然而,围绕测试试样的光泽面 (37.7mm) 和不光泽面 (36.3mm),观察到金黄色葡萄球菌生长的显著抑制区,由此确证从含有在 PLA 中的 1% 所述抗生素的 3D- 打印物品中,洗脱出妥布霉素。

[0036] **实施例 2:**

[0037] 用三种不同浓度 (1% w/w ;2% w/w ;5% w/w) 的三种抗生素即妥布霉素和庆大霉素、万古霉素,制备四种类型的含有抗生素的塑料细丝,用于 **FDM[®]** 机器的 3D 打印。测试的四种塑料是:(i) 聚乳酸 (PLA), (ii) 聚己内酯 (PCL), (iii) 高密度聚乙烯 (HDPE) 和 (v) 尼龙 12 (N12)。所属领域的技术人员将知道用 PLA 和 PCL 生产的物品是可吸收的,即它们是历经一段长的时间,被哺乳动物身体分解和同化的材料。技术人员还将知道用 HDPE 和 N12 生产的物品是不可吸收的,即它们是历经一段长的时间,不被哺乳动物身体分解和同化的材料。表 1 中显示为本实施例生产的抗生素和聚合物的不同组合。

[0038] 妥布霉素来源于 Prinova Canada。庆大霉素和万古霉素来源于 Gold Biotechnology Inc. (圣路易斯,MO,USA)。PLA 颗粒来源于 NatureWorks LLC。PCL 颗粒来源于 Perstorp Plastics Systems Inc. (Lakewood,WA,USA)。HDPE 颗粒来源于 A. Schulman Americas (Akron, OH, USA)。尼龙 12 颗粒来源于 EMS-Chemie (北美洲) Inc. (萨姆特, SC, USA)。根据实施例 1 中所述那样,制备各抗生素 / 聚合物混合物的 10% 母料。随后,根据实施例 1 中所述那样,如下制备 1%、2% 和 5% 抗生素 / 聚合物混合物:用与纯聚合物颗粒混合的适当量的 10% 抗生素母料混合物,以得到目标混合物,此后,将各目标混合物进样到 **DAVIS-STANDARD[®]** 单螺杆挤出机的进样口,以挤出单丝。离开挤出模具后,将各单丝在空气中冷却,以防止内部单丝多孔性,利用直径和椭圆度的激光度量系统表征,然后缠绕到 6- 寸直径中心的高抗冲聚苯乙烯 (HIPS) 线圈上。

[0039] 表 1:为 3D 打印生产的含有抗生素的塑料细丝

[0040]

抗生素	AB% ¹	PLA ²	PCL ³	HDPE ⁴	N12 ⁵
妥布霉素	0	是的	- ⁶	是的	-
	1	是的	-	是的	-
	2	是的	-	是的	-
	5	是的	-	是的	-
庆大霉素	0	是的	是的	-	是的
	1	是的	是的	-	是的
	2	是的	是的	-	是的
	5	是的	是的	-	是的
万古霉素	0	是的	是的	-	是的
	1	是的	是的	-	是的
	2	是的	是的	-	是的
	5	是的	是的	-	是的

[0041] ¹:AB% = 塑料细丝中的%抗生素 w/w

[0042] ²:PLA = 聚乳酸

[0043] ³:PCL = 聚己内酯

[0044] ⁴:HDPE = 高密度聚乙烯

[0045] ⁵:N12 = 尼龙 12

[0046] ⁶:- = 未做

[0047] 根据 ASTM 国际出版的并在其网站 :<http://www.astm.org/Standards/D638.htm> 可公众获得的 ASTM D636 文件 (标题“用于可伸长性塑料的标准测试方法 (Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics)”) 中所示的测试方法,测定含有抗生素的塑料细丝的所选择的物理性质。表 2-9 中列出含有抗生素的塑料细丝的物理性质。

[0048] 表 2 :含有妥布霉素的 PLA 细丝的物理性质

[0049]

物理参数	PLA 细丝中的妥布霉素含量*			
	0	1%	2%	5%
直径(英寸)	0.071	0.035	0.05	0.05
最大负荷(lbf)	13.4±0.2	8.4±0.6	11.5±0.4	5.1±1.5
峰值应力 (lbf/in ²)	3393.9±61.1	8731.5±655.8	5853.1±191.2	2579.6±758.7
断裂伸长率 (%)	1.68±0.05	1.34±0.06	0.91±0.14	0.48±0.25
模量(Modulus) (lbf/in ²)	419148.4 +42180.8	611923.6 +33989.1	628082.5 +194179.6	635066.5 +214856.0

[0050] * 数据是三次重复的平均值 ±SD

[0051] 表 3 :含有庆大霉素的 PLA 细丝的物理性质

[0052]

物理参数	PLA 细丝中的庆大霉素含量*			
	0	1%	2%	5%
直径(英寸)	0.071	0.05	0.05	0.05
最大负荷(lbf)	13.4±0.2	10.9±0.5	11.4±0.2	11.4±0.2
峰值应力(lbf/in ²)	3393.9±61.1	5531.1±269.5	5778.6±113.5	6336.1±102.3
断裂伸长率(%)	1.68±0.05	1.06±0.22	1.09±0.06	1.17±0.06
模量(lbf/in ²)	419148.4 +42180.8	604840 +244516.8	450303.6 +38473.7	546278.1 +50610.4

[0053] * 数据是三次重复的平均值 ±SD

[0054] 表 4 :含有万古霉素的 PLA 细丝的物理性质

[0055]

物理参数	PLA 细丝中的万古霉素含量*			
	0	1%	2%	5%
直径(英寸)	0.071	0.05	0.05	0.05
最大负荷(lbf)	13.4 $\pm$ 0.2	13.0 $\pm$ 0.7	12.4 $\pm$ 1.8	13.1 $\pm$ 0.8
峰值应力 (lbf/in ²)	3393.9 $\pm$ 61.1	6609.7 $\pm$ 332.2	6290.1 $\pm$ 908.2	6653.3 $\pm$ 391.2
断裂伸长率(%)	1.68 $\pm$ 0.05	0.98 $\pm$ 0.11	1.19 $\pm$ 0.65	1.41 $\pm$ 0.27
[0056]				
模量(lbf/in ²)	419148.4 $\pm$ 42180.8	671627.6 $\pm$ 145252.7	1038602.0 $\pm$ 395613.8	522213.5 $\pm$ 35208.2

[0057] * 数据是三次重复的平均值 $\pm$ SD

[0058] 表 5 :含有庆大霉素的 PLA 细丝的物理性质

[0059]

物理参数	PCL 细丝的庆大霉素含量*			
	0	1%	2%	5%
直径(英寸)	0.05	0.05	0.05	0.05
最大负荷(lbf)	3.7 $\pm$ 0.2	3.7 $\pm$ 0.2	3.8 $\pm$ 0.2	3.7 $\pm$ 0.2
峰值应力 (lbf/in ²)	1912.5 $\pm$ 49.8	1879.2 $\pm$ 99.7	2113.1 $\pm$ 102.9	1861.3 $\pm$ 69.1
模量(lbf/in ²)	55555.9 $\pm$ 1517.8	604840 $\pm$ 244516.8	58610.4 $\pm$ 2657.2	57471.36 $\pm$ 2302.3

[0060] * 数据是三次重复的平均值 $\pm$ SD

[0061] 表 6 :含有万古霉素的 PLA 细丝的物理性质

[0062]

物理参数	PCL 细丝中万古霉素的含量*			
	0	1%	2%	5%
直径(英寸)	0.05	0.05	0.05	0.05
最大负荷(lbf)	3.7 $\pm$ 0.2	3.7 $\pm$ 0.2	3.6 $\pm$ 0.02	3.5 $\pm$ 0.1
峰值应力(lbf/in ²)	1912.5 $\pm$ 49.8	1937.3 $\pm$ 47.5	1825.8 $\pm$ 108.7	1789.2 $\pm$ 53.0
模量(lbf/in ²)	55555.9 $\pm$ 1517.8	51031.2 $\pm$ 1086 .2	50216.9 $\pm$ 424.2	51517.0 $\pm$ 3950.4

[0063] * 数据是三次重复的平均值 $\pm$ SD

[0064] 表 7 :含有妥布霉素的 HDPE 细丝的物理性质

[0065]

物理参数	HDPE 细丝中的妥布霉素含量*			
	0	1%	2%	5%
直径(英寸)	0.05	0.05	0.05	0.05
最大负荷(lbf)	3.8 $\pm$ 0.1	4.1 $\pm$ 0.1	4.2 $\pm$ 0.1	4.1 $\pm$ 0.1
峰值应力(lbf/in ²)	1938.6 $\pm$ 38.1	2098.6 $\pm$ 45.3	2160.3 $\pm$ 32.3	2051.4 $\pm$ 28.2
模量(lbf/in ²)	77164.13 $\pm$ 2407.7	88987.4 $\pm$ 3410.3	90373.6 $\pm$ 1156.1	99006.4 $\pm$ 7086.2

[0066] * 数据是三次重复的平均值 $\pm$ SD

[0067] 表 8 :含有庆大霉素的 N12 细丝的物理性质

[0068]

物理参数	N12 细丝中的庆大霉素含量*			
	0	1%	2%	5%
直径(英寸)	0.05	0.05	0.05	0.05
最大负荷(lbf)	10.9 $\pm$ 0.2	10.9 $\pm$ 0.1	10.6 $\pm$ 0.1	10.8 $\pm$ 0.8
峰值应力(lbf/in ²)	5543.5 $\pm$ 83.3	5552.6 $\pm$ 65.9	5383.7 $\pm$ 54.4	5500.5 $\pm$ 396.1
模量(lbf/in ²)	191838.5 $\pm$ 6330.7	197138.9 $\pm$ 1785.7	198748.8 $\pm$ 8950.8	207710.2 $\pm$ 7946.3

[0069] * 数据是三次重复的平均值 $\pm$ SD

[0070] 表 9 :含有万古霉素的 N12 细丝的物理性质

[0071]

物理参数	N12 细丝中的万古霉素含量*			
	0	1%	2%	5%
直径(英寸)	0.05	0.05	0.05	0.05
最大负荷(lbf)	10.9 $\pm$ 0.2	10.9 $\pm$ 0.1	10.3 $\pm$ 0.5	10.7 $\pm$ 0.1
峰值应力(lbf/in ²)	5543.5 $\pm$ 83.3	5344.4 $\pm$ 66.8	5246.3 $\pm$ 262.2	5443.5 $\pm$ 61.3
模量(lbf/in ²)	191838.5 $\pm$ 6330.7	195980.7 $\pm$ 5111.5	201682.2 $\pm$ 1576.0	212733.5 $\pm$ 7729.7

[0072] * 数据是三次重复的平均值 $\pm$ SD

[0073] 将含有抗生素的各细丝分别地供应至 **STRATASYS® MOJO® FDM®** 3D 打印机的挤出管口,以打印一式两份的测试试样,各试样具有 25mm 直径和 2.5mm 厚度的物理尺寸,一个表面具有“有光泽”外表,且另一个表面具有“无光泽”外表。通过将对照细丝进样通过挤出管口,用 **STRATASYS® MOJO®** 打印机打印与测试试样具有相同物理尺寸和外观的对照试样。用 170℃ 的挤出温度,打印 2% 和 5% 妥布霉素 /PLA 测试试样,并用 205℃ 的挤出温度,打印 PLA 对照试样和 1% 妥布霉素 /PLA 测试试样。在 195℃ 的挤出温度,打印 N12 对照试样、1%、2% 和 5% 庆大霉素 /N12 试样、以及 1%、2% 和 5% 万古霉素 /N12 试样。用 170℃ 的挤出温度,打印剩余的对照试样和测试试样。

[0074] 实施例 3:

[0075] 通过测试试样放置于其上的培养皿中所含的 Mueller Hinton 琼脂表面上的金黄

色葡萄球菌的生长抑制,评价实施例 2 中生产的测试试样的抗生素洗脱。金黄色葡萄球菌培养物生长在用 5% 绵羊血改良的 TSA 上。从 TSA 培养皿向 0.85% 无菌盐水溶液转移足够量的金黄色葡萄球菌培养物,以提供 0.5-2.0 McFarland 浊度标准范围内的均匀混悬液。将等分的金黄色葡萄球菌培养物接种到培养皿中的 Mueller Hinton 琼脂上,此后,将两个测试试样 / 平皿 (或者替代地,对照试样) 放置在琼脂上;一个的光泽面朝上,且另一个的无光泽面朝上。然后,将含有 Mueller Hinton 琼脂的培养皿在大约 35℃ 至大约 37℃ 的温度下,培养约 72 小时。然后,测量环绕各试样的抑制区并记录 (以 mm 为单位)。环绕测试试样的清楚的区表明抑制金黄色葡萄球菌的生长。对照试样的直径是 25mm,将其作为“0”点。如果无抑制发生,则记录值“25”,并表明未发生对微生物生长的抑制。表 10、11 和 12 中所示的数据确证从用挤出的含有抗生素的聚合物打印的物品洗脱出所有三种测试抗生素即妥布霉素、庆大霉素和万古霉素,如同含有 PLA 聚合物的物品对金黄色葡萄球菌培养物的抑制区 (表 10)、含有 PCL 聚合物的物品对金黄色葡萄球菌培养物的抑制 (表 11) 和含有 HDPE 聚合物的物品对金黄色葡萄球菌培养物的抑制 (表 12) 所证明的。

[0076] 表 10 :从含有 PLA 的 3D- 打印物品的抗生素洗脱

[0077]

抗生素	抗生素浓度			
	对照	1%	2%	5%
妥布霉素	25	37.7	27.5	28
庆大霉素	25	34.0	26.5	37.5

[0078] 表 11 :从含有 PCL 聚合物的 3D- 打印物品的抗生素洗脱

[0079]

抗生素	抗生素浓度			
	对照	1%	2%	5%
庆大霉素	25	32.0	38.5	41.0
万古霉素	25	28.5	25	28.5

[0080] 表 12 :从含有 HDPE 聚合物的 3D- 打印物品的抗生素洗脱

[0081]

抗生素	抗生素浓度			
	对照	1%	2%	5%
妥布霉素	25	27.0	28.5	37.5

[0082] 实施例 4:

[0083] 进行一项研究,以评价载有三种抗生素 (妥布霉素、庆大霉素、万古霉素) 的组合的聚合物的 3D 打印性能,以及从包含载有抗生素的聚合物的 3D 打印物品的抗生素的洗脱。制备各抗生素与 PLA 干燥混合的 10% 母料,然后用 LEISTRITZ[®] lab 双螺杆挤出机挤出,此后,将挤出的丝条制粒。然后,将 1kg 各母料与 7kg PLA 颗粒干燥混合,此后,将干燥混合物进料至 DAVIS-STANDARD[®] 单螺杆挤出机的进料口,从中挤出含有 3% 抗生

素（即 1% 妥布霉素 + 1% 庆大霉素 + 1% 万古霉素）的单丝。离开挤出模具后，将各单丝在空气中冷却，以防止内部单丝多孔性，利用用于直径和椭圆度的激光度量系统表征，然后缠绕到 6- 寸直径中心的高抗冲聚苯乙烯（HIPS）线圈上。通过将 PLA 颗粒挤成单丝（将被冷却，然后缠绕到 6- 寸直径中心的 HIPS 上），制备对照细丝。

[0084] 根据实施例 2 中所述的测试方法，测定含有三种抗生素的塑料细丝的所选择的物理性质。表 13 中列出了含有三种抗生素的塑料细丝的物理性质。

[0085] 表 13：

[0086]

物理参数	抗生素浓度	
	0	3%
直径(英寸)	0.07	0.05
最大负荷(lbf)	13.4±0.2	11.7±0.4
峰值应力(lbf/in ²)	3393.9±61.1	5948.2±0.4
断裂伸长率(%)	1.68±0.05	1.03±0.08
量度 (lbf/in ²)	419148.4±42180.8	550481.3±45529.63

[0087] 在 170 °C 的挤出温度下，将含有三种抗生素的细丝施用至 STRATASYS® MOJO® FDM® 3D 打印机的挤出管口，以打印一式两份的测试试样，每个试样具有 25mm 直径和 2.5mm 厚度的物理尺寸，一个表面具有“有光泽”的外观和另一个表面具有“无光泽”的外观。用于所述研究的对照样品取自实施例 1 中生产的对照测试批次。

[0088] 如实施例 3 所述，通过 Mueller Hinton 琼脂表面上金黄色葡萄球菌生长的抑制，评价含有在 PLA 中的 3% 所述联合的三种抗生素的测试试样中抗生素的洗脱。表 14 中所示的数据确证从用含有三种抗生素的挤出聚合物打印的物品中，洗脱出三种抗生素。

[0089] 表 14：

[0090]

抗生素	抗生素浓度	
	0	3%
1% 妥布霉素 + 1% 庆大霉素 + 1% 万古霉素	25	36.5