



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101610732 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 01

(21) 申请号 200780037401. 2  
(22) 申请日 2007. 10. 05  
(30) 优先权数据  
102006047248. 9 2006. 10. 06 DE  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2009. 04. 07  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/EP2007/008648 2007. 10. 05  
(87) PCT申请的公布数据  
W02008/043484 DE 2008. 04. 17  
(73) 专利权人 塞尔根股份有限公司  
地址 瑞士楚格  
(72) 发明人 多蒙科什·霍瓦特  
(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司  
31002  
代理人 邓琪  
(51) Int. Cl.  
A61C 8/00 (2006. 01)  
A61L 27/00 (2006. 01)

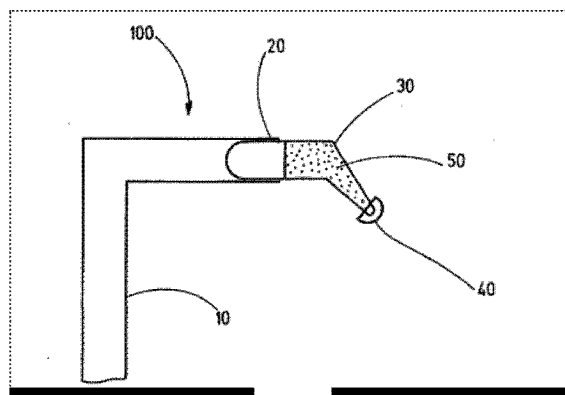
(56) 对比文件  
WO 00/69361 A1, 2000. 11. 23, 全文.  
US 6280191 B1, 2001. 08. 28, 全文.  
WO 03/048347 A1, 2003. 06. 12, 全文.  
US 2005/0118236 A1, 2005. 06. 02, 全文.

审查员 薛林

权利要求书2页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称  
三维人工骨痂牵引装置

(57) 摘要  
本发明涉及一种通过三维骨痂牵引使骨再生的装置, 本发明进一步涉及上述装置在三维骨痂牵引中的应用及三维骨痂牵引方法。



1. 一种用于骨再生的三维支架,包括由至少一种非生物作用产生的支架材料组成的支架纤维和由支架纤维围成的中间空隙,其中,支架材料是生物相容性材料,在预定和可控条件下受到力的作用时可膨胀和 / 或收缩,并具有细胞黏附特性,所述的支架可在力的作用下以预定和可控方式改变其初始体积。

2. 根据权利要求 1 所述的支架,其特征在于,初始体积通过一种液体填满支架的中间空隙来变大。

3. 根据权利要求 2 所述的支架,其特征在于,所述液体为一种含有生物分子和 / 或细胞的液体。

4. 根据权利要求 3 所述的支架,其特征在于,所述液体为血液。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,支架具有一个定形元件即外壳、交织元件或粘接剂,由此,支架处于一个膨胀的或压缩的初始体积内,而通过去掉这个定形元件即外壳、交织元件或粘接剂,初始体积改变。

6. 根据权利要求 5 所述的支架,其特征在于,定形元件即外壳、粘接剂或交织元件的材料从以下一组材料中选择:纤维蛋白、胶原蛋白、至少一种多糖及上述材料的混合物。

7. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,支架材料包括一种从以下一组材料中选出的材料:聚羟基乙酸、聚乳酸、聚己内酯、聚-β-羟丁酸、聚对二氧杂环己酮、一种聚酸酐或上述物质的混合物。

8. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,支架材料由一种从以下一组材料中选出的材料组成:聚羟基乙酸、聚乳酸、聚己内酯、聚-β-羟丁酸、聚对二氧杂环己酮、一种聚酸酐或上述物质的混合物。

9. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,支架材料由聚乳酸和聚羟基乙酸组成。

10. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,支架材料具有各向异性。

11. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,支架材料包含纤维复合材料中的纤维。

12. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,支架材料的支架纤维的厚度为 50 μm 到 3000 μm。

13. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,中间空隙为孔形。

14. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,中间空隙的直径为 0.5 μm 到 5 μm。

15. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,中间空隙的直径为 5 μm 到 25 μm。

16. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,中间空隙的直径为 100 μm 到 1000 μm。

17. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,一部分中间空隙的直径为 0.5 μm 到 5 μm,一部分中间空隙的直径为 5 μm 到 25 μm,一部分中间空隙的直径为 100 μm 到 1000 μm。

18. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的支架,其特征在于,支架材料是可生物降解的。

19. 一种颗粒,由至少 2 个根据权利要求 1 到 4 中任一项所述的支架组成。

20. 根据权利要求 1 到 4 中任一项所述的三维支架或根据权利要求 19 所述的颗粒在制备用于骨再生的配套工具中的应用。

21. 制备根据权利要求 1 到 4 中任一项所述的三维支架的制备方法,其中,由至少一种非生物作用产生的支架材料组成的支架纤维通过挤压成型形成支架,而支架材料是生物相容材料,并且在预定和可控条件下受到力的作用时膨胀和 / 或收缩,并具有细胞黏附的特性。

## 三维人工骨痂牵引装置

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种特别是通过三维牵引使骨再生的装置,三维骨痂牵引方法及上述装置的应用。

### 背景技术

[0002] 目前,骨缺损通常采用加入骨修复材料或移植自体或异体骨的方式治疗。

[0003] 典型的骨修复材料为无机材料,例如磷酸钙、羟磷灰石或生物活性玻璃(这些都是经过漫长的吸收过程后由再生的骨取代)。而且它只可用于较小的缺损,否则会由于血管形成不足而出现感染。而无机材料无法被充分吸收。这种骨材料即骨修复材料不会发出生物力学脉冲,因此不会引发活性再生),还有一些人工合成的有机材料,例如聚酯、聚氨基酸、聚酸酐、聚原酸酯、聚磷腈、聚乳酸或聚乙交酯,或同种异体有机材料,如来源于牛同种异体有机材料。由各种类型材料形成的材料组合也可用作复合骨修复材料。骨物质损失也可通过与微血管相连的自体或异体的血管化移植物修补。但是采用同种异体的骨修复材料会导致不良的免疫反应并出现感染。

[0004] 从生物学的角度,最佳的骨修复材料是一种自体海绵质移植物。但是这种移植物可供使用的数量有限,并在移植后表现出很高的吸收率。在现有技术中所采用的材料和技术通常无法保证骨的质量,从而导致例如移植床无法安全固定。此外,骨修复材料经常没有充分血管化,加大了感染的风险。并且在现有技术的方法中经常使用生长因子,这将大幅度提高这些方法的成本。

[0005] 有时可通过骨的再生填补所缺的骨物质,来代替骨修复材料的使用。在长管状骨上所出现的骨延续性的局部中断可通过牵引成骨治疗。

[0006] 骨痂牵引成骨术在一百多年前就已经为人们所知。对于骨形成来说,最重要的生物学刺激是机械应力。通过这种方式可释放压电力,并激活造骨细胞和破骨细胞。牵引成骨通过骨段的缓慢分离,引发生物生长刺激,从而诱导新骨的形成。利用这种方法,通过牵引可直接形成编织骨(Geflechtknochen)。在骨的生成过程中,关键的是要确定拉伸应力。如果在骨块上施加这样一个拉伸应力,那么在缝隙中的间充质组织和在邻近的骨块端部就会出现成骨潜能。在存在足够的血管化潜能的情况下,通过进行性的牵引使有机化的血肿出现转化,这种血肿也被称为血凝块,它位于纵向的纤维化组织的一个区域内,这个纤维化组织在理想的外部 and 内部条件下可直接转化为编织骨。但是困难的是,骨组织在其再生的过程中要处于高度复杂的控制之下。

[0007] W0 01/91663 公开了一种通过人工界面进行双向骨牵引的方法。在现有技术的这种牵引法中,经常在例如颌骨区域只能产生垂直的再生。

[0008] 因此,通过牵引而进行的骨再生不能用于每种类型的骨缺损。此外,用于牵引的装置很复杂,并且牵引方法所需要的时间也相对较长。

### 发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种装置,它能够进行骨再生,并克服现有技术中的缺点。本发明的目的还涉及所述装置的制备及其应用和进行简便、低成本的骨再生的方法。本发明的目的还包括该装置的制备及其应用和进行骨再生的方法,所再生的骨具有更好的质量并充分血管化。

[0010] 本发明的目的由按照下文所提供的装置、方法和应用加以实现。

[0011] 本发明的目的特别是通过提供一种用于骨再生的三维支架来实现,它包括由至少一种支架材料组成的支架纤维和由支架纤维围成的中间空隙,其中,支架材料是生物相容性材料,在预先确定和可控条件下受到内部或外部的力量的作用可膨胀和 / 或收缩,并且支架可在内部或外部的力的作用下以预定和可控方式改变其原始体积。

[0012] 通过提供这种所述的三维支架,可以实现将这种支架插入到骨的缺损处,例如通过外科手术插入。在插入到骨缺损处后,这种插入式的三维支架的体积由于其构造和组成,或者直接和自动且不需借助其它的辅助手段就可改变,或者在施加一个内部或外部的力的情况下改变,例如增加或减小。这样,在将支架插入到骨的缺损处后,迁移并粘附在支架纤维上的骨原细胞或细胞集合(Zellverbund)以预定方式慢慢地处于一种应力下,即一种生物力学刺激,特别是当它们与支架之间距离为使牵引最为有效的时候,整个缺损中通过牵引立即引入骨痂前体,然后,仅需要骨化的过程即可。较佳地,这种刺激基本上同时达到所有的细胞。按照本发明,生物力学刺激可直接传递到造骨细胞,而不需要成纤维细胞。也就是说,牵引可通过相对较小的力作用于造骨细胞。

[0013] 较佳地,本发明所涉及的支架可被用于进行骨再生、特别是进行三维骨痂牵引的方法,优选为根据本发明所述的方法。

[0014] 这里所述的装置尤其是指用于骨再生的装置和方法,其中,骨优选地在颌骨区域和 / 或牙周区域再生。

[0015] 在本发明中,“骨再生”的概念也可以理解为骨缺损的再生,例如在胆囊切除、肿瘤手术或外伤手术后的再生,与局部的解剖无关,和 / 或理解为较小骨缺损的再生,例如由于牙周炎产生的骨缺损。

[0016] 在本发明中,“支架”是指一种三维的物体。支架既包括由一种支架材料组成的支架纤维,也包括在支架纤维之间的中间空隙。支架纤维决定了支架的形状、外廓和大小,并通过构造和布置形成一个三维的、占据一定体积,包括支架纤维之间的空隙的物体即支架,所述的空隙例如孔、腔、腔隙、裂口。支架可优选地在不改变支架的结构性质,例如在不去掉或增加支架材料的情况下,通过力的作用以例如可塑性或弹性方式改变其体积。这样一种支架可以采用例如编织网、多孔垫、海绵体或矩阵的形状。

[0017] 在本发明中,根据本发明的三维支架的“中间空隙”是指未由固体材料、特别是支架纤维填满的支架体积,并且处于支架的总体积之内。中间空隙可具有不同的体积,但它们的总体积小于支架的总体积。中间空隙可以为任意形状,优选为孔状。中间空隙例如孔的直径优选为  $10\ \mu\text{m}$  到  $10\text{mm}$ , 较佳为  $10\ \mu\text{m}$  到  $1000\ \mu\text{m}$ 。

[0018] 按照本发明,支架优选地包括中间空隙,例如最大直径为  $100\ \mu\text{m}$  的孔。按照本发明,支架优选地包括直径大于  $450\ \mu\text{m}$  的中间空隙。按照本发明,支架优选地既包括直径小于  $100\ \mu\text{m}$  的中间空隙,也包括直径超过  $450\ \mu\text{m}$  的中间空隙。形成支架的支架材料可作为细胞的支承结构。在这里,例如孔大小低于  $100\ \mu\text{m}$  的孔使得结缔组织能够生长。而当孔的

直径大于 450  $\mu\text{m}$  时,血管可生长进入支架,从而使支架所占据的空间血管化。

[0019] 按照本发明,至少一部分中间空隙,优选为孔,其直径优选为 0,5  $\mu\text{m}$  到 5  $\mu\text{m}$ 。按照本发明,至少一部分中间空隙,优选为孔,其直径优选为 5  $\mu\text{m}$  到 25  $\mu\text{m}$ 。按照本发明,至少一部分中间空隙,优选为孔,其直径优选为 100  $\mu\text{m}$  到 1000  $\mu\text{m}$ 。按照本发明,至少一部分中间空隙的直径为 0,5  $\mu\text{m}$  到 5  $\mu\text{m}$ ,一部分中间空隙的直径为 5  $\mu\text{m}$  到 25  $\mu\text{m}$ ,一部分中间空隙的直径为 100  $\mu\text{m}$  到 1000  $\mu\text{m}$ 。按照本发明,优选为孔的四分之一、优选为三分之一、最佳为二分之一中间空隙的直径为 0,5  $\mu\text{m}$  到 5  $\mu\text{m}$ 。按照本发明,中间空隙、优选为孔的四分之一、特别优选为三分之一、最佳为二分之一的中间空隙的直径为 5  $\mu\text{m}$  到 25  $\mu\text{m}$ 。按照本发明,优选为孔的四分之一、特别优选为三分之一、最佳为二分之一的中间空隙的直径为 100  $\mu\text{m}$  到 1000  $\mu\text{m}$ ,优选孔状中间空隙。

[0020] 按照本发明,中间空隙的直径优选为至少 450  $\mu\text{m}$ ,最大为 5mm,特别优选为至少 450  $\mu\text{m}$ ,最大为 1000  $\mu\text{m}$ 。

[0021] 按照本发明,支架具有开孔状的导向结构,其孔隙度优选为 50%到 70%,尤其为 60%,这就使得血管能够生长进入。

[0022] 按照本发明,中间空隙例如孔的大小、特别是直径允许延伸刺激 (Dehnungsreize) 传递到位于孔中的细胞,孔的大小为从至少 0,5  $\mu\text{m}$ 、特别是 1  $\mu\text{m}$ 、较佳为 2  $\mu\text{m}$ 、最佳为 10  $\mu\text{m}$ ,到优选为 100  $\mu\text{m}$ 、特别优选为 1000  $\mu\text{m}$ 、较佳为 1cm、最佳为 10cm。按照本发明,优选传递的延伸刺激具有最大为 1mm/ 天的牵引频率。

[0023] 在本发明中,本发明的三维支架的“体积”是指,由支架外表面的支架纤维所围成的体积。也就是说,支架的体积由支架纤维的体积和由支架纤维形成的中间空隙的体积组成。根据本发明的三维支架优选地以初始体积所表现出的形状存在,特别是原始体积的形状,这个体积可通过内部或外部的力作用而变为不同的体积。体积的改变意味着初始体积的改变,特别是,例如通过支架的膨胀增加初始体积,或者例如通过支架的压缩或收缩缩小初始体积。

[0024] 按照本发明,支架材料根据一个内部或优选为外部的力在预定和可控条件下作用而可膨胀和 / 或收缩。这个材料可具有塑性或弹性的性能。支架材料这些性能使支架具有在预定和可控条件下,可逆或不可逆地改变其体积的能力。

[0025] 在本发明中,“预定和可控条件”是指初始体积的改变,特别是膨胀或收缩,在一个预定的距离和 / 或一个预定的体积内进行,其速度即膨胀速度、收缩速度或体积改变的速度同样是预定好的,也就是说是有意识地选择所述速度。根据本发明,体积的改变也可以只是体积形状的改变。根据本发明,也可优选地预定膨胀、收缩或体积改变开始的时间点,也就是说有意识地选择所述时间点。

[0026] 根据本发明,三维支架的初始体积可优选地通过一个从外部施加的力改变。根据本发明,这个力优选地通过一个牵引绳或牵引杆施加。根据本发明,所施加的力优选为加热。根据本发明,所施加的力优选为超声波。按照发明,力优选地通过一个磁铁施加,因此它为一个电磁力。按照本发明,力也可优选为一个例如从外部通过液体或气体施加的压力。

[0027] 按照本发明,支架可优选地通过以下方式改变其初始体积,即一种液体、特别是间液在胶质渗透压力的作用下扩散到支架系统中。按照本发明,可优选地通过右旋糖苷和 / 或羟乙基淀粉达到必须的浓度梯度。

[0028] 在本发明中，“膨胀”是指支架沿着至少一个空间轴、优选为沿着三个空间轴变大。按照发明，膨胀优选地导致支架体积的变大。

[0029] 在本发明中，“收缩”是指支架沿着至少一个空间轴、优选为沿着三个空间轴缩小。按照本发明，膨胀优选地导致支架体积的减小。

[0030] 按照本发明，收缩优选为压缩。按照本发明，支架材料可优选地在一个内部或优选为外部的力的作用下，在预定和可控条件下被压缩，从而改变支架的体积。在本发明中，“压缩”是指一种收缩，在这种情况下，支架被一个外部力量压缩。

[0031] 按照本发明，初始体积可通过一种液体、特别是一种含有生物分子和 / 或细胞的液体、最好为血液，填充支架的中间空隙、特别优选的是填满支架上的孔而增大，优选地通过由流入的液体从内向支架纤维施加压力的方式。

[0032] 在本发明中，“填充中间空隙”是指一种液体至少局部地流入中间空隙。按照本发明，优选地，中间空隙的大部分被液体填充，最好是完全填充。

[0033] 按照本发明，支架优选地具有至少一个优选为可生物降解的定形元件。按照本发明，定形元件优选为一个外壳 (Ummantelung)。按照本发明，定形元件优选为一个交织元件，例如一根线。按照发明，定形元件优选为一种粘接剂。

[0034] 按照本发明，支架优选地具有一个定形元件，由此所述支架处于一个膨胀的初始体积内。按照本发明，支架优选地具有至少一个定形元件，由此，所述支架处于一个压缩的初始体积内。根据本发明，支架优选地具有一个定形元件，由此所述支架处于一个膨胀的或压缩的初始体积内，而优选地通过强制和自动的方式去掉这个定形元件，初始体积可改变，特别是支架不再处于膨胀或压缩状态下。

[0035] 按照本发明，定形元件的材料从以下一组材料中选择：纤维蛋白、胶原蛋白、至少一种多糖及上述材料的混合物。按照本发明，可生物降解的定形元件优选为纤维蛋白或含有纤维蛋白。按照本发明，可生物降解的定形元件优选为胶原蛋白或含有胶原蛋白。按照本发明，可生物降解的定形元件优选为至少一种多糖或含有多糖。

[0036] 按照本发明，支架的初始体积优选地被压缩或收缩。按照本发明，支架的初始体积优选地被膨胀或扩展。按照发明，支架通过可生物降解的定形元件在被压缩或伸展的状态下，保持特定的形状。

[0037] 按照本发明，支架优选地在制成后首先被以机械手段压缩或扩展。按照发明，支架的压缩优选地通过压力或者干燥和收缩实现。在一个优选实施例中，为支架配上定形元件，以保持这种压缩或扩展的初始体积，直到开始进行所需的牵引。

[0038] 按照发明，三维支架优选地具有弹性恢复力。在使用支架之前先改变支架的体积，特别是压缩其体积。在这种状态下，通过一个可生物降解的元件例如粘接剂将其固定。当这种可生物降解的定形元件如粘结剂降解时，支架的体积就通过弹性恢复力发生变化，通过这种方式就可产生生物力学刺激。

[0039] 按照发明，三维支架优选地包括一个由可生物降解的材料制成的弹簧。按照发明，这个弹簧优选地处于压缩或拉伸的状态，并通过一个可生物降解的定形元件固定，例如线或粘接剂。如果定形元件由于降解即吸收而解体，与支架合为整体的弹簧就会使支架发生形状变化，在这一过程中就产生生物力学刺激。

[0040] 按照发明，定形元件的吸收时间优选地比支架的吸收时间较短，特别是明显较短。

[0041] 按照发明,定形元件的吸收时间优选为至少一天,特别优选为至少五天,最好为至少七天。按照发明,定形元件的吸收时间优选为最多二十天,特别优选为最多十五天,较佳为最多十天,最好为最多五天。

[0042] 按照发明,支架和支架材料的降解动力学与通过支架实施的体积牵引的时间进度相适应。

[0043] 按照发明,三维支架的初始体积优选地以一个预定的速度改变。按照发明,支架初始体积的优选的改变速度最多只能使得附在支架的细胞按以下速度分离:最高 1.5mm/天,特别优选为 1.2mm/天,较佳为 1mm/天,最好为 0.9mm/天。

[0044] 在一个优选的实施例中,体积在预定和可控条件下以一个速度改变,使从  $1000 \mu\text{m}^3$  到  $216000 \mu\text{m}^3$  的体积在三个空间坐标上的膨胀或收缩,以最高每天 0.6mm,特别优选为最高每天 0.577mm,较佳为最高每天 0.55mm,最好为最高每天 0.5mm 的速度进行。在一个优选的实施例中,体积在预定和可控条件下以一个速度改变,使从  $1000 \mu\text{m}^3$  到  $216000 \mu\text{m}^3$  的体积在三个空间坐标上的膨胀或收缩,以至少每天 0.01mm,特别优选为至少每天 0.1mm,较佳为至少每天 0.2mm,最好为至少每天 0.5mm 的速度进行。

[0045] 在一个优选的实施例中,体积在预定和可控条件下以一个速度改变,使支架体积的空间对角线上长度为  $10 \mu\text{m}$  到  $60 \mu\text{m}$  的一段的膨胀或收缩,以最高每天 0.6mm,特别优选为最高每天 0.577mm,较佳为最高每天 0.55mm,最好为最高每天 0.5mm 的速度进行。在一个优选的实施例中,体积在预定和可控条件下以一个速度改变,使支架体积的空间对角线上长度为  $10 \mu\text{m}$  到  $60 \mu\text{m}$  的一段的膨胀或收缩,以至少每天 0.01mm,特别优选为至少每天 0.1mm,较佳为至少每天 0.2mm,最好为至少每天 0.5mm 的速度进行。

[0046] 按照发明,支架优选地在设计上,使初始体积的改变可连续地进行。按照发明,支架优选地在设计上,使初始体积的改变可非连续地进行。

[0047] 按照发明,支架材料、特别是支架纤维优选为非由生物作用产生的,特别是不含胶原蛋白,即无胶原蛋白。按照发明,支架材料优选由生物作用产生的。

[0048] 按照发明,支架材料具有生物相容性。

[0049] 按照发明,支架材料优选地具有至少一种细胞粘附特性,也就是说,它能够吸附细胞,特别是造骨细胞、成纤维细胞和/或内皮细胞,优选地以特定和选择性的方式吸附。按照发明,支架材料的细胞吸附特性优选地由它的表面特性决定。

[0050] 按照发明,支架材料和/或支架优选为可生物降解的。

[0051] 在本发明中,“可生物降解的”是指材料可通过水解、聚合物分解、酶法降解、和/或材料成分的解离而被降解或吸收,优选地发生在有机体中,例如人体或动物体。按照发明,支架材料的降解产物的分子量优选为最高 50000g/mol,特别优选为最高 40000g/mol。因此,它们可以通过正常的途径排出。

[0052] 按照发明,在一种有机体中的可生物降解的支架材料优选地在一年的吸收时间内、特别优选为两个月内、较佳的在一个月内、最佳的在两周内降解。

[0053] 按照发明,吸收优选地在将支架装入到生物体中之 6 周后开始。

[0054] 按照发明,支架材料和/或支架的吸收时间优选为至少四个周,特别优选为至少八个周,较佳的为至少十六个周,最佳的为至少三十二个周。按照发明,支架材料和/或支架的吸收时间优选为最多五十二个周,特别优选为最多三十八个周,较佳的为最多十六个



周,最佳的为最多八个周。

[0055] 按照发明,支架材料优选地由至少一种聚合物或含有该聚合物的物质组成,优选为由空间可交联聚合物组成。通过加入水、血液或血清形成例如氢键、硫键或类似物质,这些物质可以改变聚合物的空间结构,通过这种方式产生了三维运动,并由此产生生物力学刺激,传递到位于内部的细胞上。

[0056] 按照发明,支架材料优选地为加工性能好的材料。按照发明,支架材料和/或支架优选为灭菌材料。按照发明,支架优选地与再生形状良好地配合。按照发明,支架材料和/或支架优选地具有优良的贮存性能。

[0057] 按照发明,支架材料优选地包括一种从以下一组材料中选出的材料:聚羟基乙酸、聚乳酸、聚己内酯、聚- $\beta$ -羟丁酸、聚对二氧杂环己酮、一种聚酸酐或上述物质的混合物,例如一种聚乳酸和聚羟基乙酸的混合物。

[0058] 按照发明,支架材料优选地包括共聚物,特别是由至少两种上述材料组成的共聚物。按照发明,支架材料优选地包括聚合物混合物。

[0059] 按照发明,支架材料优选地由一种从以下一组材料中选出的材料组成:聚羟基乙酸、聚乳酸、聚己内酯、聚- $\beta$ -羟丁酸、聚对二氧杂环己酮、一种聚酸酐或上述物质的混合物。支架材料优选地由共聚物组成,所述共聚物由至少两种上述材料组成。

[0060] 按照发明,支架材料优选地由聚乳酸和聚羟基乙酸组成。按照发明,聚乳酸和聚羟基乙酸优选地作为共聚物。

[0061] 按照发明,支架材料优选为聚羟基乙酸或含有聚羟基乙酸。按照发明,支架材料优选为聚乳酸或含有聚乳酸。按照发明,支架材料优选为聚己内酯或含有聚己内酯。按照发明,支架材料优选为聚- $\beta$ -羟丁酸或含有聚- $\beta$ -羟丁酸。按照发明,支架材料优选为聚对二氧杂环己酮或含有聚对二氧杂环己酮。按照发明,支架材料优选为至少一种聚酸酐或含有聚酸酐。按照发明,也可优选地采用其它适合的材料。

[0062] 按照发明,支架材料优选地由至少一种聚乳酸和至少一种聚羟基乙酸组成。

[0063] 按照发明,通过乳酸成分和乙交酯成分的组合和变化可优选地制成具有不同物理性能和机械性能的共聚物,并作为支架材料。

[0064] 按照发明,支架材料优选地具有一定的橡胶弹性,并具有足够的机械稳定性,以克服在骨的缺损区域的组织压力。在优选的实施例中,支架材料和/或支架具有承受周围的组织所产生最大为 9.5mm Hg 的有效组织压力的能力。

[0065] 按照发明,支架材料优选地具有各向异性。在本发明中,“各向异性”是指宏观力学性能的空间可变性。

[0066] 按照发明,支架材料的表面优选地通过轮廓的布置来扩大。这种扩大不仅增加了可供细胞使用的表面,还影响了细胞生长的组织结构。

[0067] 按照发明,支架中的中间空隙、特别是孔的大小和空间分布优选地决定细胞对中间空隙或孔的可利用性以及养分的交换。随着细胞的代谢活动的增加,血管的厚度也加大,使活性细胞和血液之间通过扩散和渗透而进行的物质交换的路程处于最小。按照发明,优选的是,物质交换通过提供适当的血管化大孔隙率来实现。在一个小孔隙度的支架上,物质交换必须克服较大的距离,为此,扩散就成为限制性的因素。

[0068] 按照发明,支架纤维的厚度优选为 5 到 3000  $\mu\text{m}$ , 优选为 50  $\mu\text{m}$  到 3000  $\mu\text{m}$ , 优选为

60  $\mu\text{m}$  到 2000  $\mu\text{m}$ , 特别是 100  $\mu\text{m}$  到 1000  $\mu\text{m}$ 。按照发明, 支架材料、特别是支架纤维的直径优选为 5-50  $\mu\text{m}$ 。

[0069] 按照发明, 支架材料、特别是支架纤维的密度优选为 1-5g/cm<sup>3</sup>。按照发明, 支架材料、特别是支架纤维的刚性、韧性、强度优选为 1000-8000Mpa。按照发明, 支架材料、特别是支架纤维的弹性系数为 50-500Gpa。按照发明, 支架材料、特别是支架纤维的断裂拉伸率优选为 0, 2-10%。

[0070] 按照发明, 在植入到骨的缺损区域之前, 支架优选地在中间空隙中包括有细胞、特别是内皮细胞和 / 或造骨细胞和 / 或成纤维细胞。

[0071] 按照发明, 支架材料优选地由至少一种纤维复合材料组成或包含纤维复合材料。按照发明, 支架材料优选地由纤维复合材料中的纤维组成或包含纤维复合材料中的纤维。按照发明, 支架材料可选地, 由一种热塑性基材包围或者植入到它们之中。按照发明, 通过上述方式, 在受到压力和剪切力作用时可对纤维进行机械保护, 在应力作用下保证它的强度, 并防止纤维颗粒进入到受体的组织中。发明提供了一个备选方案, 即将三维纤维支架的表面密封。纤维可优选地植入到一个具有不同层厚的基材中。按照发明, 在支架材料中, 纤维复合材料的纤维可完全地或局部地植入到一种聚合物基材中。

[0072] 按照发明, 支架材料优选地具有涂层。按照发明, 支架材料优选地通过薄膜工艺涂上涂层。按照发明, 支架材料优选地通过真空、等离子或离子工艺涂上涂层。通过根据发明的优选的涂层, 可有针对性对所需要的蛋白质吸收施加影响。此外, 通过抗凝血表面的涂层, 可以改善血液的相容性。通过根据发明优选的薄膜层, 可有目的地对细胞在支架材料上的吸附进行控制并对附着细胞的生长施加影响。通过根据发明优选的涂层可有目的地改变支架材料表面的电学性能。

[0073] 按照发明, 纤维复合材料的纤维可优选地带有涂层, 以增加细胞的附着力。按照发明, 纤维优选地涂上钛层。按照发明, 支架材料优选地涂上钛层。按照发明, 纤维优选地带有二氧化钛涂层。按照发明, 支架材料优选地带有二氧化钛涂层。按照发明, 纤维优选地带有海藻酸钠涂层。按照发明, 支架材料优选地带有海藻酸钠涂层。

[0074] 按照发明, 纤维优选地带有水凝胶涂层。按照发明, 支架材料优选地带有水凝胶涂层。按照发明, 水凝胶涂层可优选地用于使支架的体积在支架植入到骨缺损区域后不会立即改变, 而是在之后、优选为例如一周后才改变。

[0075] 为了尽可能有效地使用根据发明的支架, 造骨细胞必须能够很好的黏附在支架纤维上。通过改善支架和造骨细胞之间的黏附, 在使用根据发明的支架时, 尤其在使用根据发明的方法时, 更多的造骨细胞被支架通过一个或若干生物力学脉冲激活。因此, 按照发明, 支架材料或支架材料涂层在设计上, 要使造骨细胞能够尽可能紧密地粘附在支架上。按照发明, 造骨细胞在支架上的吸附要足够强, 从而当支架尤其是用于根据发明的方法中, 在支架体积的部分膨胀、特别优选为完全膨胀的过程中保证造骨细胞与支架的黏附。

[0076] 按照发明, 纤维优选为表面平滑的。按照发明, 支架材料优选为表面平滑的。按照发明, 支架材料的涂层优选为表面平滑的。按照发明, 纤维优选为表面不平的。按照发明, 支架材料优选为表面不平的。按照发明, 支架材料的涂层优选为表面不平的。根据发明优选的不平滑的表面, 将有更大的表面积用于造骨细胞的吸附。

[0077] 按照发明, 纤维优选地带有羟基磷灰石涂层。按照发明, 支架材料优选地带有羟基

磷灰石涂层。根据发明优选的羟基磷灰石涂层能够黏附、促进蛋白质的吸收。

[0078] 按照发明,纤维优选地带有水凝胶涂层。按照发明,支架材料优选地带有水凝胶涂层。按照发明,水凝胶涂层优选为薄膜。

[0079] 按照发明,纤维优选地涂有至少一种蛋白质。按照发明,支架材料优选地涂有至少一种蛋白质。按照发明,这至少一种蛋白质包括氨基酸序列 Arg-Gly-Asp,即 RGD。按照发明,纤维优选地涂有至少一种肽。按照发明,支架材料优选地涂有至少一种肽。按照发明,这至少一种肽优选为一种促进细胞粘附的肽。按照发明,这至少一种肽优选为一种 RGD 肽。按照发明,这至少一种肽优选地通过人工合成制成。按照发明,这至少一种肽优选地包括氨基酸序列 Arg-Gly-Asp,即 RGD。按照发明,这至少一种肽优选地由氨基酸序列 Arg-Gly-Asp 即 RGD 组成。

[0080] 按照发明,纤维优选地涂有星形结构的聚乙二醇聚合物 (Star-PEG)。按照发明,支架材料优选地涂有星形结构的聚乙二醇聚合物 (Star-PEG)。

[0081] 按照发明,这至少一种蛋白质优选地粘附在聚乙二醇聚合物涂层上,特别优选的是以共价键的形式。按照发明,这至少一种肽优选地粘附在聚乙二醇聚合物涂层上,特别优选的是以共价键的形式。

[0082] 造骨细胞的粘附是一种细胞外基质的分子和细胞骨架的肌动蛋白纤维之间的受体介导的接触。这个区域也被称为粘合斑区。负责粘附的分子及负责信号传递的分子都处于这个粘合斑区。粘合斑的形成主要通过整合素。整合素通过其生物亲和性与其它细胞表面受体区别开来。以超薄涂层的形式粘附在支架材料上的粘附蛋白使造骨细胞较容易地粘附在支架上。纤维粘连蛋白是一种细胞外的粘附蛋白,带有若干特定的受体粘附点,因此用于将造骨细胞粘连到细胞外基质上。纤维粘连蛋白是一种大糖蛋白,是由两个基本相同的单元组成的二聚体。纤维粘连蛋白由大约 90 个氨基酸组成。纤维粘连蛋白的细胞粘连点为三肽序列 Arg-Gly-Asp (RGD)。

[0083] 按照发明,带有基材或不带有基材的纤维复合材料的性能可优选地通过纤维体积容量和在纤维结构中的纤维方向决定。因此,也可优选的精确确定本发明所涉及的支架的强度和弹性系数。

[0084] 如果支架优选由纤维复合材料的纤维组成或者支架含有这种纤维,那么按照发明,支架优选地按照以下方式设定,即压力既可以沿着纤维方向施加,也可沿垂直于纤维方向的方向施加。按照发明,支架也可优选地按照以下方式设定,即压力可以沿着与纤维方向不同的方向施加。按照发明,在压力垂直于纤维方向的情况下,纤维优选地串联布置。按照发明,在纤维之间优选地使用基质,这样纤维就可以承受更大的压力。

[0085] 按照发明,三维支架优选地由一种由连续纤维组成的复合纤维构成或者含有这种纤维。

[0086] 按照发明,支架优选地由一种纤维复合材料组成,所述纤维复合材料由不同方向的层组成。按照发明,纤维层的顺序可相对于支架的中间面对称,或者随机排列,或者在中间层排列。

[0087] 按照发明,纤维复合材料的纤维优选地作为包括热塑性基材的支架的主要承载元件。由于它的弹性系数和强度较高,纤维在很大程度上决定了复合材料的机械性能。

[0088] 按照发明,支架优选地包括一个以无纺布、二维支架、多轴支架和 / 或三维编织网

为形式的纤维结构。

[0089] 按照发明,一个不定向的编织纤维可以优选地作为支架的纤维结构。

[0090] 按照发明,支架的纤维结构优选为一种二轴编织纤维。按照发明,支架的纤维结构优选为一种针织物。按照发明,支架的纤维结构优选为一种多轴、多层编织纤维。

[0091] 按照发明,支架的特征优选为它的生物学性能。物理、机械和 / 或生物性能与时间相关的生物力学刺激的结合对生物学性能而言非常重要。

[0092] 对于由支架材料制成的支架来说,本发明所述特定优选结构的选择,特别是编织技术,可控制支架材料的密度、分布和方向,并且是设计结构的有效手段,这使进入到支架中的细胞的机械性能和生长可受到控制。

[0093] 按照发明,支架材料的表面优选地经过化学改性。按照发明,支架材料的表面优选地通过活性分子或分子组进行化学改性。按照发明,对支架材料表面进行化学改性的分子或分子组优选地可与细胞的细胞外基质的锚定蛋白反应。按照发明,支架材料的表面优选为亲水的。亲水表面使细胞的粘附性好于疏水表面。每个支架的表面与它的极化性相对应。

[0094] 本发明涉及一种三维的支架,它在一定的时间内能够脉动或振动,例如通过磁场或超声波激发,并且可通过这种方式向造骨细胞发出生物力学刺激。

[0095] 按照发明,支架的结构元件可优选地根据随机、不规则碎片或周期性原理布置。

[0096] 按照发明,支架优选地由亚结构和简单的亚系统构成。按照发明,结构元件按照层次序列在不同阶段可以优选地增加支架的复杂性,其中,最小的功能单元合并为组,而这些组又与其它不同功能的组合并为更大的单元。

[0097] 按照发明,多个支架也可优选地以颗粒状出现。颗粒的基本单位是各个支架,它们的结构相同或相似,但不是合并成一个超级结构。按照发明,各颗粒即各支架优选地通过可生物降解的粘接剂相互连接固定,并可这样植入到缺损处。

[0098] 本发明还涉及至少一种本发明所述的三维支架的应用,在一个优选的实施例中可包括一个弹簧,用于制备产生骨再生所用的配套工具。本发明还涉及由根据发明的支架组成的颗粒的应用,它用于制备骨再生所用的配套工具。按照发明,所述的配套工具优选地包括至少一个外科器具,特别优选为至少一个给药器,例如注射器,和用于容纳支架、例如颗粒形状的支架的胶囊。按照发明,配套工具优选地包括一套使用说明书。按照发明,配套工具优选地包括一个包装,特别优选的是可使支架能够无菌贮存的包装。按照发明,配套工具优选地包括一种粘接剂,特别是一种将支架固定在骨缺损中的粘接剂。

[0099] 发明的另一个优选的实施例涉及根据发明的三维支架的使用,它用于制备进行骨再生的配套工具,其中,配套工具还具有前面所述的定形元件,例如外壳、粘接剂或交织元件。

[0100] 发明还涉及生物相容的支架材料的应用,所述材料在预定和可控条件下根据内部或外部的力作用可膨胀和 / 或收缩,并具有吸附细胞的特性,所述材料用于制备包括一种支架材料和由它围成的中间空隙的三维支架,所述支架用于进行骨的再生,其中,三维支架可被植入到骨的缺损区域。

[0101] 发明还涉及用于制备进行骨再生的三维支架的方法的准备,其中,支架由一种生物相容的材料形成,所述材料在预定和可控条件下根据内部或外部的力作用可膨胀和 / 或

收缩,并具有吸附细胞的特性,并且所述支架可根据内部或外部的力作用在预定和可控条件下改变其初始体积。

[0102] 本发明特别涉及一种制备根据发明的三维支架的方法,所述的三维支架由至少一种非生物源支架材料组成的支架纤维通过挤压成型形成,而支架材料是生物相容材料,并且在预定和可控条件下根据内部或外部的力作用下,可膨胀和 / 或收缩,并具有吸附细胞的特性。

[0103] 按照发明,由支架材料围成的中间空隙可通过从盐 - 聚合物混合物中浸出盐形成。

[0104] 按照发明,为了制备支架纤维,可优选地通过将纤维粘接在支架材料中的方式,使由聚合物纤维制成的支架纤维稳定下来。按照发明,支架材料、特别是一种聚合物可通过热活化的发泡剂发泡或通过增压膨胀发泡。按照发明,由支架材料围成的中间空隙优选地通过溶胶 - 凝胶法制成。

[0105] 本发明解决了所针对的技术问题,并涉及骨再生的方法的准备,其中,涉及至少一种前面所述的三维支架,特别是由包括一种形成支架纤维的支架材料和被支架纤维包围的中间空隙组成的三维支架,所述支架被植入到骨的缺损区域,支架材料是生物相容的材料,在预定和可控条件下,根据内部或外部的力作用可膨胀和 / 或收缩,具有吸附细胞的特性,特别是针对造骨细胞、成纤维细胞和 / 或内皮细胞支架处于一个内部或外部的力作用之下,支架的初始体积根据力作用在预定和可控条件下改变。

[0106] 在根据发明用于骨再生的方法中,一个优选实施例的三维支架被植入到骨的缺损区域中。在这个缺损区域中,支架被血凝块包围,也就是说,支架的内部表面和外部表面均与血凝块中所包含的自体细胞接触。按照发明,被支架材料包围的中间空隙优选地至少局部地、特别优选为绝大部分、最佳的是全部被血凝块填充。由于支架为三维结构,所以处于被支架所占满的整个空间内的支架表面与血凝块中所含的自体细胞接触。在将支架植入到骨的缺损区域后,例如通过一个外部或内部的力作用,如通过去掉定形元件的方式,使支架的体积发生改变,即体积缩小或扩大。导致位于内部的造骨细胞产生所需的生物力学刺激,因此产生牵引,并由此产生骨再生。按照发明,力作用优选地在体内、特别是在骨缺损处发生。按照发明,力优选地作用于定形元件,例如粘接剂或线,它将三维支架固定在一个压缩和 / 膨胀状态中。按照发明,定形元件例如粘接剂或线优选地被一个外部的力破坏,尤其是生物降解。通过定形元件例如粘接剂或线的破坏,使三维支架能够返回到未膨胀和 / 或未压缩的状态,这样就改变了三维支架的体积。

[0107] 按照发明,支架的体积通过一个从外部施加的力改变。按照发明,这个外部施加的力优选地发生于体外。按照发明,这个外部施加的力优选地通过一个牵引绳或牵引杆施加。按照发明,这个力优选地通过至少一个磁铁施加。按照发明,这个力优选地通过超声波施加。

[0108] 按照发明,支架的体积可在不同的范围内改变。优选为其所包围的细胞或细胞组的纵向膨胀的约 10%。

[0109] 当孔的大小为  $100\ \mu\text{m}$  时,各细胞例如造骨细胞就被包围在支架之内。当细胞大小为  $10\ \mu\text{m}$  时,每日的空间膨胀距离优选为至少  $1\ \mu\text{m}$  (下限),即约为细胞大小的 10%。

[0110] 当根据发明的孔大小为  $100\text{--}1000\ \mu\text{m}$  时,混合的细胞群被优选地包围在孔中,例

如造骨细胞、成纤维细胞等。那么,每日的空间膨胀距离优选为 10 到 100  $\mu\text{m}$ ,同样相当于细胞群大小的约 10%。

[0111] 当根据发明的孔大小为 1000  $\mu\text{m}$ -10mm 时,结缔组织、骨痂、骨痂前体或等连接在一起的组织细胞被优选地包含在内。每日的空间膨胀距离优选为 0.3-1mm(上限),同样相当于这里的组织大小的约 10%。

[0112] 按照发明,膨胀距离的变化优选为至少为 0.5  $\mu\text{m}$ ,特别优选为至少 1  $\mu\text{m}$ ,较佳优选为至少 10  $\mu\text{m}$ ,更佳优选为至少 100  $\mu\text{m}$ ,进一步优选为至少 1000  $\mu\text{m}$ ,再进一步优选为至少 10mm,最佳优选为至少 100mm。

[0113] 按照发明,膨胀距离的变化优选为最大 100mm,特别优选为最大 10mm,较佳优选为最大 1000  $\mu\text{m}$ ,更佳优选为最大 100  $\mu\text{m}$ ,进一步优选为最大 10  $\mu\text{m}$ ,再进一步优选为最大 1  $\mu\text{m}$ ,最佳优选为最大 0.5  $\mu\text{m}$ 。

[0114] 按照发明,体积改变的最小速度,应使粘附在支架上的细胞以至少 1  $\mu\text{m}/\text{天}$  的速度被牵引。体积改变的最大速度,应使粘附在支架上的细胞,即造骨组织、形成骨痂的组织以最多 1mm/天的速度被牵引。高于 1mm/天的牵引率将使结缔组织分化,而不是骨。通过体积改变,支架向血凝块中所含的以及粘附在支架材料上、也就是在支架内部的细胞传递生物力学刺激,由此引发身体自身的再生能力,通过这种方式形成新的自体骨材料。这种材料与缺损周围的原始骨材料没有差别。通过三维支架的体积改变,生物力学刺激覆盖了支架所占据的整个空间,与现有技术中的牵引成骨术相比,更多的细胞受到了生物力学刺激。按照发明,生物力学刺激优选地由支架直接传递到造骨细胞上。

[0115] 在根据发明的牵引术,生物力学刺激不仅可直接地传递到粘附在支架材料上的造骨细胞上,还可间接地通过成纤维细胞传递。按照发明,粘附在支架上的成纤维细胞优选地以一定方式将牵引刺激传递到造骨细胞上。成纤维细胞也可不受理论的约束,在牵引结束后在所谓的无效区变成造骨细胞,并同样形成骨。在牵引速度降低的情况下,在造骨细胞变化之前,成纤维细胞的数量发生变化。

[0116] 与上不同的是,现有技术中的牵引成骨术通过由骨或者其它材料形成的二维界面,仅向与二维界面直接接触的细胞传递生物力学刺激。

[0117] 为此,本发明提供一种方法,在这个方法中,一个三维支架被植入到一个骨缺损中,并且这个三维支架在骨缺损中改变它的体积。通过体积改变,生物力学刺激被传递到处于三维支架体积范围内的细胞、特别是造骨细胞上,通过这种方式,刺激细胞形成骨。因此,三维支架传递生物力学刺激,以利用自身的再生能力。

[0118] 因此,根据发明的方法是一种三维牵引。在本发明中,“三维牵引”是指一种牵引性的骨再生,在这个过程中,生物力学刺激不仅仅是在界面以二维的方式传递到骨段,而且刺激的传递跨越了一定的体积空间,即以三维的方式。

[0119] 本发明所涉及的方法利用自身的伤口愈合机制作为生物反应器。因此,骨的形成在自然条件下进行,因此应该考虑到必要的方面如生长因子、荷尔蒙、细胞组分。这样,本发明所涉及方法既克服骨的再生过程中由于控制的高度复杂所产生的问题,也克服了利用现有技术中的牵引法进行骨再生的过程中速度慢、复杂度高的问题。

[0120] 按照发明,在植入之前优选地对骨缺损进行整修。按照发明,在根据发明的方法中,在将支架植入到骨缺损中之前优选地对这个缺损通过外科手段进行整修,特别是产生

出血。通过外科整修和诱导出血在缺损中形成凝块。

[0121] 按照发明,在对骨缺损进行外科整修后,优选地将一个支架、特别是根据发明的支架植入到骨缺损中。所植入支架的支架材料被所形成的血凝块包围,特别是完全包围,也就是说,支架的中间空隙、特别是孔特别优选地完全被血凝块填充。

[0122] 按照发明,支架优选地在—个确定的时间点后改变它的体积。按照发明,支架优选地在一天后改变它的体积。按照发明,支架优选地在—周后改变它的体积。按照发明,通过体积改变,支架的中间空隙、特别是孔的形状和 / 或大小也优选地改变,从而使支架在所有方向上即三维上同时和 / 或先后将刺激传递到分布在空间内的、吸附在支架上的细胞。这样,血凝块按照支架体积的扩大不是收缩而是变大。被支架激活的细胞可以转化为增生的造骨细胞,它们生成细胞外基质,并且可以产生随后出现骨化的骨痂。因支架优选地可生物降解,支架将被吸收和 / 或被代谢。这样,骨缺损可被骨组织充满,所述骨组织按照发明优选地通过所述支架的生物力学刺激产生。根据本发明,可去除支架之外的人工植入的骨修复材料、生长因子和其它物质。新形成的骨材料无论是从组织学的角度还是从生物学或医学价值都与它周围的原始骨材料没有差别。

[0123] 由于本发明所述的支架优选为可生物降解,通过支架降解所产生的空间可用于细胞外基质。按照发明,可设定支架的优选降解方式,使支架在发出生物力学刺激的数周后降解,所产生的空间被细胞外基质占据。

[0124] 在本发明所涉及的方法中,所述的支架材料优选地使用具有细胞吸附特性的支架。特别优选地,支架材料的表面具有细胞吸附特性。支架中的支架材料的表面在源于血凝块的细胞的生长具有重要作用。吸附在支架材料上的细胞,优选地受到支架材料表面的化学性能和物理性能及表面的形状影响。按照发明,支架材料的表面优选为亲水性。对于向内生长的细胞,带有负电荷的细胞膜和支架材料表面的电性能之间的交互作用被优化。

[0125] 按照发明,可生物降解的支架被优选地植入到骨的缺损区域中。按照发明,支架材料的吸收优选地在将支架植入到骨的缺损区域中 6 周后开始。

[0126] 在另一个骨再生方法的实施例中,特别是另一个三维牵引法,一个前述的三维支架被植入到骨的缺损区域并在那里运动。在这个缺损区域中,支架被血凝块包围,也就是说,支架的表面与血凝块中所含的同体细胞接触。被支架材料所包围的中间空隙,按照发明优选地至少部分地、特别优选地绝大部分地、最优选地完全被血凝块填充。由于支架为三维结构,所以支架表面可以在被支架所占据的整个空间内与血凝块中所含的同体细胞接触。在将支架植入到骨的缺损区域后,支架在骨缺损中运动。运动是受到控制和定向的,也就是说,以确定的速度沿预定的方向运动。通过运动,支架向血凝块中所含的和吸附在支架材料上的细胞传递生物力学刺激,激发了自身的再生能力,通过这种方式形成新的同体骨材料。这种材料与缺损周围的原始骨材料没有差别。通过三维支架的运动,使这种生物力学刺激的传递覆盖了被支架所占据的整个空间,与现有技术中的牵引成骨术相比,更多的细胞受到了生物力学刺激。

[0127] 因此,本发明提供一种方法,在这个方法中,一个三维支架被植入到一个骨缺损中,并且三维支架在骨缺损中运动。在这个实施例中支架不必出现体积改变,但也是可行的。通过运动,生物力学刺激被传递到位于三维支架体积空间内的细胞、特别是造骨细胞上,这样,细胞被引发,形成骨。因此,三维支架传递生物力学刺激,以利用自身的再生能力。

[0128] 优选地,本发明所涉及的骨再生的方法至少含有一个三维支架,所述的三维支架包括形成支架纤维的支架材料和被支架纤维包围的中间空隙,所述支架被植入到骨的一个缺损区域,而支架材料是可生物降解的,并具有细胞黏附特性,支架在力的作用下在预定和可控条件下在骨缺损区域运动。

[0129] 按照发明,支架优选地以最低  $1\mu\text{m}/\text{天}$  和 / 或最高  $1.5\text{mm}/\text{天}$  的速度运动,特别优选地以最高  $1\text{mm}/\text{天}$  的速度运动。按照发明,运动优选地连续或非连续地进行。

[0130] 按照发明,可生物降解的支架被优选地植入到骨的缺损区域中。按照发明,支架材料的吸收优选地在将支架植入到骨的缺损区域中 6 周后开始。

[0131] 按照发明,所使用的三维支架优选为根据本发明的三维支架。按照发明,这个方法中的三维支架的体积优选地在支架运动过程中不发生改变。

[0132] 按照发明,发明所述的通过三维支架的体积变化进行刺激传递的方法,可优选地与发明所述的通过三维支架的运动进行刺激传递的方法进行组合。发明所述的通过体积变化进行刺激传递的方法的优选特征,也是发明所述的通过运动进行刺激传递的方法的优选特征。

[0133] 按照发明,三维支架的运动可优选地通过至少一个从外部施加的力的作用下进行。按照发明,这个力可优选地通过一个牵引绳或牵引杆施加。按照发明,所施加的力优选为超声波。按照发明,这个力优选地通过一个磁铁施加。

[0134] 发明还涉及生物相容的支架材料的应用,所述材料在预定和可控条件下根据内部或外部的力作用可膨胀和 / 或收缩,并具有吸附细胞的特性,所述材料用于制备三维支架,它包括一种由支架材料组成的支架纤维和由其围成的中间空隙,所述支架用于进行骨的再生,其中,三维支架被植入或可被植入到骨的缺损区域中。

## 附图说明

[0135] 发明的其它较佳实施例如下文所述。下面通过实施例和附图对发明进行详细说明。

[0136] 图 1 为一个配套工具,包括在以注射器形式为例的给药器中的三维支架 ;和

[0137] 图 2 为植入到骨缺损中的三维支架在体积改变之前和之后的示意图。

## 具体实施方式

[0138] 图 1 中为配套工具 100,包括一个由可消毒的金属制成的给药注射器 10,在其敞开的端部 20 套上了一个例如由塑料制成的一次性护套 30。一次性护套 30 在向外的一面带有保护盖 40。在一次性护套 30 中有多个颗粒状的三维支架 50。通过注射器,三维支架被注入到骨缺损区域(图中未示),例如颌骨区域。

[0139] 本发明所述的配套工具 100 用于将由三维支架 50 组成的颗粒注入到一个骨缺损中。在植入到骨缺损中后,由于按照发明的支架材料的结构和成分,三维支架 50 的体积发生变化,并牵引期间进入到支架中的骨细胞,以进行骨的再生。

[0140] 图 2a 中是一个由弹性聚合物制成的、可被吸收的支架 50,它位于骨缺损 200 之中,也就是说,紧接在例如通过配套工具 100 将这个支架 50 植入到骨缺损 200 中之后。支架 50 由支架纤维 60 和中间空隙 70 组成。一些造骨细胞例如造骨细胞 80 已经进入到中间空隙



70 中,并粘附在支架纤维 60 上。由弹性聚合物制成的支架 50 在制成后和植入到缺损 200 之前首先被机械压缩,然后浸入到一个可生物吸收的交联剂(例如另一种聚合物)池中,在这里压缩后的形状被固定。在植入到缺损 200 中后,可生物吸收的交联剂被以稳定和预定的方式吸收,这样,一旦可被吸收的交联剂被完全吸收,如图 2a 中的箭头所示,支架 50 沿着所有三个方向在空间中膨胀,也就是说扩大,从而得到一个体积扩大的支架 50,如图 2b 所示。体积的扩大导致位于支架 50 中的被吸附的细胞 80 被牵引。

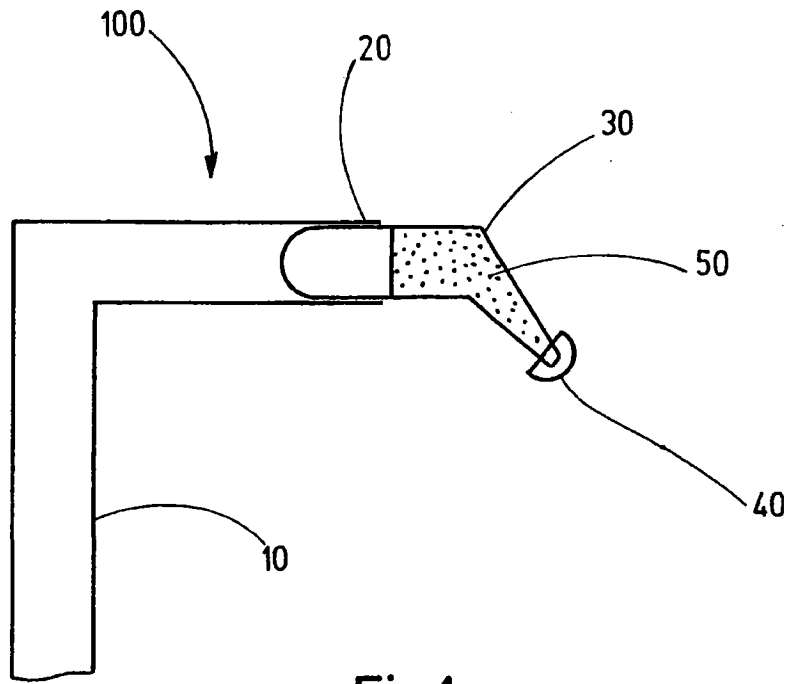


Fig.1

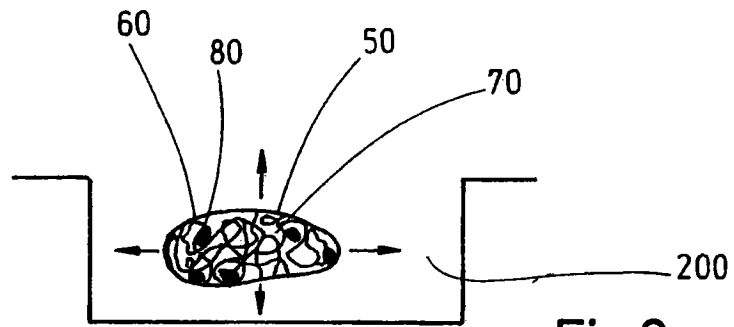


Fig.2a

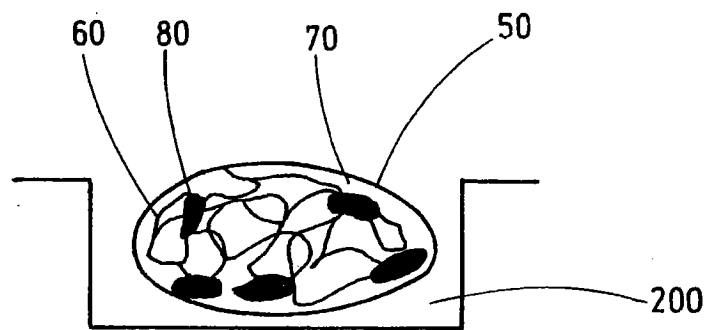


Fig.2b