

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 998 444**

51 Int. Cl.:

**H01G 9/00** (2006.01)

**H01G 9/20** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2019 PCT/US2019/068056**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20132569**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2019 E 19898270 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024 EP 3899995**

54 Título: **Artículos quirúrgicos que liberan fármacos y métodos relacionados**

30 Prioridad:

**21.12.2018 US 201862783430 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.02.2025**

73 Titular/es:

**BIOSAPIEN INC. (100.00%)  
9880 Campus Point Dr. Suite 20  
Dan Diego, CA92121, US**

72 Inventor/es:

**ALI, KHATIJA PINKY**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 998 444 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Artículos quirúrgicos que liberan fármacos y métodos relacionados

### 5 Referencia cruzada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 62/783,430 presentada el 21 de diciembre de 2018.

### 10 Antecedentes

La implantación de biomateriales puede permitir la administración dirigida de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico. La administración dirigida de agentes terapéuticos puede aumentar la eficacia de los agentes al incrementar la exposición de los tejidos objetivo a los agentes y al mitigar la toxicidad sistémica.

### 15 Compendio

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un biomaterial que comprende una primera pluralidad de elementos geométricos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico, en donde un primer elemento geométrico de la primera pluralidad de elementos geométricos está formado por un primer límite poroso, en donde el primer límite poroso comprende un polímero y el agente terapéutico, en donde un segundo elemento geométrico de la primera pluralidad de elementos geométricos está formado por un límite no poroso y una primera región sólida que comprende el polímero, en donde el agente terapéutico no se puede difundir en el segundo elemento geométrico, en donde la primera región sólida está adyacente a y dentro del límite no poroso, y en donde una porción del primer límite poroso está adyacente a una porción del límite no poroso. Las referencias a métodos de tratamiento por terapia o cirugía o métodos de diagnóstico in vivo en esta descripción, deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente descripción para su uso en esos métodos.

30 La divulgación proporciona un método para tratar una afección, comprendiendo el método: implantar un biomaterial en un sujeto, en donde el biomaterial comprende una primera pluralidad de elementos geométricos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico, en donde un primer elemento geométrico de la pluralidad de elementos geométricos está formado por un primer límite poroso, en donde el primer límite poroso comprende un polímero y el agente terapéutico, en donde un segundo elemento geométrico de la primera pluralidad de elementos geométricos está formado por un límite no poroso y una primera región sólida que comprende el polímero, en donde el agente terapéutico no se puede difundir en el segundo elemento geométrico desde el primer límite poroso, en donde la primera región sólida está adyacente a y dentro del límite no poroso, y en donde una porción del primer límite poroso está adyacente a una porción del límite no poroso.

### 40 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A es un dibujo lineal que muestra la arquitectura de una implementación de ejemplo de una sola capa de un biomaterial de la divulgación.

45 La FIG. 1B muestra una representación esquemática de la difusión intraartículo de un agente terapéutico descrito en este documento.

La FIG. 2A y la FIG. 2B muestran dibujos lineales de una capa de un biomaterial de la divulgación.

50 La FIG. 3 muestra un biomaterial de tres capas que comprende tres capas del biomaterial de capa única descrito en la FIG. 1A.

La FIG. 4A muestra una fotografía de una malla quirúrgica basada en PCL, impresa en 3-D, de aproximadamente 1 × 1 cm de la divulgación.

55 La FIG. 4B muestra una vista lateral que muestra el espesor de la malla quirúrgica impresa en 3-D de 1 × 1 cm de la FIG. 4A.

60 La FIG. 5 muestra un perfil de liberación de 5-fluorouracilo (5-FU) de un biomaterial de la divulgación. Las barras de error representan la desviación estándar de tres réplicas.

### Descripción detallada

65 Los sistemas de administración dirigida de agentes terapéuticos pueden aumentar la eficacia de un agente terapéutico, por ejemplo, aumentando la exposición de los tejidos objetivo al agente terapéutico y mitigando la toxicidad sistémica. La administración dirigida puede ser deseable en el contexto de terapias que son altamente

tóxicas cuando se administran sistémicamente y/o cuando se administran durante un período prolongado de tiempo, tales como, los agentes quimioterapéuticos y los opioides.

5 Los avances en las tecnologías de impresión tridimensional (3D) pueden crear nuevas oportunidades para producir sistemas de administración personalizados que se puedan adaptar para una amplia gama de usos en el quirófano. La impresión tridimensional puede ser ventajosa debido al coste relativamente bajo, la simplicidad y la versatilidad de un sistema de impresión 3D, así como la alta velocidad con la que se pueden producir dispositivos personalizados.

10 Se describe en el este documento un biomaterial que puede servir como un artículo quirúrgico y/o un sistema de administración de fármacos que puede liberar un agente terapéutico directamente a un sitio objetivo durante períodos prolongados de tiempo. El biomaterial puede comprender uno o más agentes terapéuticos que se cargan en un elemento geométrico o en una pluralidad de elementos geométricos del artículo. Los biomateriales, tales como, los artículos quirúrgicos, pueden adaptarse para la liberación sostenida *in situ* de los uno o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, los artículos quirúrgicos se imprimen usando un método de impresión 3D por extrusión. Los biomateriales se pueden imprimir de forma personalizada en una forma y tamaño adecuados para cubrir un sitio objetivo *in situ*. Los biomateriales para implantación *in situ* pueden presentarse en forma general de cinta o malla quirúrgica que también puede doblarse y/o superponerse. Los sitios objetivo adecuados incluyen cualquier sitio en el cuerpo de un sujeto que requiera tratamiento con los uno o más agentes terapéuticos. Los ejemplos no limitantes de sitios objetivo incluyen tejidos como vasos sanguíneos, ganglios linfáticos, cartílago, hueso, hígado, pulmones, corazón, páncreas, bazo, tracto gastrointestinal, cerebro, pelvis, mama y tejido pulmonar. En algunas realizaciones, un biomaterial se puede aplicar a tejidos profundos y tejidos conectivos, tales como, músculos y músculos lisos.

25 Los biomateriales divulgados en este documento pueden comprender un material polimérico, dentro de al menos una porción del cual se pueden dispersar uno o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, el material polimérico también puede contener uno o más aditivos. El material polimérico puede comprender o consistir en uno o más polímeros bioreabsorbibles y/o biodegradables, o una mezcla de polímeros que incluye al menos un polímero bioreabsorbible y/o biodegradable.

30 En algunas implementaciones, los artículos quirúrgicos impresos en 3D son estériles, esterilizables y/o esterilizados antes de su implantación en un sujeto.

35 Un biomaterial divulgado en este documento puede ser biocompatible. Un biomaterial biocompatible se puede administrar o implantar en el cuerpo de un sujeto sin efectos indeseables tales como, por ejemplo, una reacción inmune y/o inflamatoria.

40 Un biomaterial divulgado en este documento puede ser biodegradable. Un biomaterial biodegradable se puede degradar (parcial o totalmente) en condiciones fisiológicas en productos no tóxicos que se pueden metabolizar o excretar del cuerpo. En algunos casos, los materiales biodegradables se degradan por actividad enzimática, por ejemplo por hidrólisis enzimática.

45 En algunas realizaciones, un biomaterial de la divulgación es biorreabsorbible o bioabsorbible. Los materiales bioabsorbibles o biorreabsorbibles pueden descomponerse y ser absorbidos por las células y/o tejidos.

50 En algunas realizaciones, un biomaterial descrito en este documento está configurado para reabsorberse y/o degradarse después de su colocación *in situ* durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 1 mes, de 1 mes a aproximadamente 3 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 24 meses, o de aproximadamente 2 años a aproximadamente 5 años. El tiempo de reabsorción y/o degradación se puede modular controlando la composición del material polimérico, incluidos los tipos de polímeros y la porosidad del material, así como mediante la disposición bidimensional y tridimensional de los elementos geométricos que componen el artículo.

55 Un artículo quirúrgico como se describe aquí puede comprender un elemento geométrico o una pluralidad de elementos geométricos. En algunas realizaciones, los elementos geométricos de una pluralidad de elementos geométricos están en comunicación fluida entre sí. En algunas realizaciones, se imprime una pluralidad de elementos geométricos en un plano x-y, por ejemplo, como una cinta, una cuadrícula u otra forma para formar un biomaterial de una forma y/o tamaño deseado. En algunas realizaciones, se pueden imprimir una pluralidad de elementos geométricos verticalmente, uno encima del otro. En algunas realizaciones, un espesor de un artículo de una sola capa puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 cm a aproximadamente 1 cm, aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1 cm, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 cm, aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1 cm, aproximadamente 0,1 cm a aproximadamente 2 cm, aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 cm, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 cm, aproximadamente 0,75 a aproximadamente 2 cm, aproximadamente 0,1 cm a aproximadamente 3 cm,

aproximadamente 0,25 a aproximadamente 3 cm, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 cm, aproximadamente 0,75 a aproximadamente 3 cm, aproximadamente 0,1 cm a aproximadamente 4 cm, aproximadamente 0,25 a aproximadamente 4 cm, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 cm, aproximadamente 0,75 a aproximadamente 4 cm, aproximadamente 0,1 cm a aproximadamente 5 cm, aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 cm, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 cm, o aproximadamente 0,75 a unos 5 cm.

En algunas realizaciones, un biomaterial de la divulgación comprende múltiples capas, en donde cada capa comprende una pluralidad de elementos geométricos. Por ejemplo, un biomaterial de la divulgación puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más capas. En algunas realizaciones, cada capa de un biomaterial está orientada de tal manera que la capa está desplazada con respecto a la unidad superior y/o inferior, por ejemplo en un ángulo definido, tal como, por ejemplo, aproximadamente 15 grados, aproximadamente 30 grados, aproximadamente 45 grados, aproximadamente 60 grados, aproximadamente 90 grados, aproximadamente 105 grados, aproximadamente 120 grados, aproximadamente 135 grados, aproximadamente 150 grados, aproximadamente 165 grados o aproximadamente 180 grados.

Las dimensiones generales de un biomaterial de la divulgación se pueden adaptar para acomodar una amplia gama de sitios objetivo *in situ*. De acuerdo con cualquiera de estas implementaciones, uno o más elementos geométricos de una pluralidad de elementos geométricos pueden imprimirse con o sin uno o más agentes terapéuticos. Un biomaterial de la divulgación puede tener cualquier forma. Por ejemplo, la forma general de un artículo quirúrgico de acuerdo con la presente descripción puede ser circular, ovalada, rectangular, triangular, octangular, pentangular, hexangular, heptangular o cuadrada, y el tamaño puede adaptarse para cubrir un área en el intervalo de, por ejemplo, desde aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente 200 cm<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el artículo es de un tamaño adecuado para cubrir un área de aproximadamente 20 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 50 cm<sup>2</sup>, de aproximadamente 50 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 100 cm<sup>2</sup>, o de aproximadamente 100 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 200 cm<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el artículo puede variar en tamaño desde aproximadamente 2 cm × aproximadamente 2 cm hasta aproximadamente 12 cm × aproximadamente 10 cm. Por ejemplo, un biomaterial de la divulgación puede ser un artículo cuadrado de 2 cm × 2 cm, 4 cm × 4 cm, 6 cm × 6 cm o 8 cm × 8 cm, o un artículo rectangular de 4 cm × 6 cm, 8 cm × 6 cm, 10 cm × 8 cm o 12 cm × 10 cm.

En algunas realizaciones, un biomaterial de la divulgación (por ejemplo, un artículo quirúrgico) puede comprender además un bucle o característica similar configurada para facilitar la colocación del biomaterial *in situ*, por ejemplo mediante sutura.

Estructura de elementos geométricos.

Un biomaterial de la divulgación puede comprender una pluralidad de elementos geométricos. Los elementos geométricos de una pluralidad de elementos geométricos pueden ser adyacentes y/o estar en comunicación fluidica entre sí. En algunas realizaciones, los elementos geométricos forman una capa. Los elementos geométricos pueden formarse mediante un límite que comprenda un polímero. En algunas realizaciones, un límite de un elemento geométrico puede comprender además uno o más agentes terapéuticos divulgados en este documento. Un límite que forma un elemento geométrico puede ser poroso, no poroso o mínimamente poroso. Un límite poroso puede permitir la difusión de un agente terapéutico a través del límite y dentro o fuera del elemento geométrico formado por el límite. En algunas realizaciones, un límite es mínimamente poroso de modo que un agente terapéutico no se puede difundir a través del límite y hacia el elemento geométrico formado por el límite.

Un elemento geométrico formado por un límite puede comprender, por ejemplo, un espacio vacío o una región sólida dentro del límite. Una región sólida de un elemento geométrico puede ser porosa, no porosa o mínimamente porosa. Una región sólida porosa puede permitir la difusión de un agente terapéutico a través de la región sólida y dentro o fuera de un elemento geométrico. En algunas realizaciones, una región sólida es mínimamente porosa de modo que un agente terapéutico no se puede difundir a través de la región sólida y hacia el elemento geométrico formado por el límite.

Un límite y/o región sólida de un elemento geométrico puede tener un grado de porosidad. En algunas realizaciones, el grado de porosidad de un límite o región sólida es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 99 %. En algunas realizaciones, el grado de porosidad de un límite o región sólida es aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 30 % a

- aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, o aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 %. En algunas realizaciones, el grado de porosidad de un límite o región sólida es de aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 99 %. En algunas realizaciones, el grado de porosidad de un límite o región sólida es al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 90 %. En algunas realizaciones, el grado de porosidad de un límite o región sólida es como máximo aproximadamente 20 %, como máximo aproximadamente 30 %, como máximo aproximadamente 40 %, como máximo aproximadamente 50 %, como máximo aproximadamente 60 %, como máximo aproximadamente 70 %, como máximo aproximadamente 80 %, como máximo aproximadamente 90 % o como máximo aproximadamente 99 %.
- 25 La porosidad de los límites y/o regiones sólidas puede variar a lo largo de un biomaterial de la divulgación. En algunas realizaciones, un límite poroso rodea una región sólida que es mínimamente porosa o no porosa. En algunas realizaciones, un límite mínimamente poroso o no poroso rodea una región sólida que es porosa. En algunas realizaciones, un límite mínimamente poroso o no poroso rodea una región sólida que es mínimamente porosa o no porosa. En algunas realizaciones, un límite poroso rodea una región sólida porosa.
- 30 Los elementos geométricos adyacentes pueden compartir un borde y, por lo tanto, formar una porción del límite que forma los elementos geométricos. En algunas realizaciones, los elementos adyacentes comprenden cada uno bordes/límites distintos que son adyacentes y/o están en contacto entre sí.
- 35 Los límites pueden formar elementos geométricos de cualquier forma. Por ejemplo, un límite puede formar un elemento geométrico que sea circular, elíptico, triangular, rectangular, pentagonal, hexagonal, heptagonal, octagonal o de forma irregular. En algunas realizaciones, un límite forma un elemento geométrico que es un nonágono o un decágono. Los elementos geométricos de una pluralidad de elementos geométricos pueden tener formas iguales o diferentes. En algunas realizaciones, un biomaterial o una capa del mismo puede comprender una pluralidad de elementos geométricos que definen dos o más hexágonos, triángulos y diamantes, o porciones de los mismos. En algunas implementaciones, la longitud de los bordes de un elemento particular puede variar de 1,0 mm a 10 mm, o de 1,0 mm a 5 mm, o de 1,0 mm a 3 mm. Se entiende que, dependiendo de la forma geométrica definida por los bordes del elemento, los bordes pueden tener longitudes iguales o diferentes. En algunas realizaciones, cada borde de un elemento geométrico es uniforme en longitud y/o anchura.
- 45 En alguna realización, un biomaterial divulgado en este documento comprende una pluralidad de capas, cada capa formada a partir de una pluralidad de elementos geométricos abiertos y rellenos que forman un patrón definido. La pluralidad de elementos geométricos puede comprender elementos que tienen tres, cuatro, cinco o seis bordes. En algunas realizaciones, los bordes de los elementos pueden definir una o más formas geométricas seleccionadas entre triángulos, diamantes, hexágonos y porciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, los triángulos son triángulos equiláteros y los bordes de cada elemento geométrico son de longitud uniforme. En algunas realizaciones, los bordes tienen una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mm, por ejemplo, aproximadamente 1,0 mm, aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 2,0 mm, aproximadamente 2,5 mm o aproximadamente 3,0 mm.
- 55 Se pueden cargar uno o más agentes terapéuticos en elementos geométricos. Por ejemplo, se pueden dispersar uno o más agentes geométricos dentro de una región sólida o un límite de uno o más elementos geométricos de un biomaterial de la divulgación.
- 60 Disposición de elementos geométricos.
- 65 En algunas realizaciones, una pluralidad de elementos geométricos que forman un biomaterial o una capa del mismo se disponen aquí en un patrón definido de elementos que comprenden regiones sólidas (es decir, elementos rellenos) y espacios vacíos (es decir, elementos abiertos), el patrón adaptado para modular la liberación del(los) agente(s) terapéutico(s) desde el elemento(s) de depósito de fármaco del artículo unitario *in situ*. Por ejemplo, el tamaño y la forma de los elementos que forman el biomaterial o la capa del mismo se pueden aumentar o disminuir

para modular el área superficial de los elementos rellenos y el tamaño de poro de los elementos abiertos, con el fin de modular la liberación del agente o agentes terapéuticos desde el artículo. El volumen y la cantidad de elemento(s) cargado(s) con agente terapéutico pueden determinar la cantidad de agente(s) terapéutico(s) en el artículo unitario y la cantidad liberada *in situ* en el sitio objetivo. El volumen del(los) elemento(s) cargado(s) con el agente terapéutico se puede aumentar, por ejemplo, imprimiendo múltiples capas individuales de biomaterial una sobre otra hasta alcanzar el espesor deseado, permitiendo así un mayor volumen de carga para el(los) agente(s) terapéutico(s). El patrón definido de elementos geométricos abiertos y rellenos se puede usar además para modular el área superficial total del artículo unitario, así como el área superficial del artículo unitario desde el cual se libera un(unos) agente(s) terapéutico(s).

#### 10 Liberación de agentes terapéuticos

La liberación de uno o más agentes terapéuticos en un sitio objetivo *in situ* a partir de un biomaterial de la divulgación puede ocurrir desde la(s) superficie(s) expuesta(s) del biomaterial. Adicionalmente, o alternativamente, uno o más agentes terapéuticos pueden difundirse dentro de un biomaterial divulgado en este documento.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede usar un patrón definido de elementos geométricos abiertos y rellenos con componentes porosos y/o no porosos (por ejemplo, límites o regiones sólidas) para dirigir o enfocar cualquier difusión intrabiomaterial de un agente terapéutico a una región definida del biomaterial. El enfoque de la difusión de un agente terapéutico puede tener el efecto de una liberación más concentrada de un agente terapéutico desde una región de un biomaterial. Por lo tanto, dependiendo del tipo de terapia, la duración del tratamiento y la ubicación de un sitio objetivo *in situ*, la cantidad y la velocidad de liberación de agente(s) terapéutico(s) desde un biomaterial descrito en este documento se pueden controlar a través de una combinación del patrón definido de elementos geométricos abiertos y rellenos que forman el biomaterial, la inclusión de uno o más aditivos, como un porógeno, y la cantidad de agente(s) cargado(s) en los elementos geométricos del biomaterial.

En algunas realizaciones, la liberación de un agente terapéutico desde un biomaterial divulgado en este documento se puede modular aumentando el espesor del biomaterial (por ejemplo, usando múltiples capas), así como secuestrando el(los) elemento(s) geométrico(s) cargado(s) con agente terapéutico dentro de las capas internas de un biomaterial plegado o una pila de biomateriales o capas de los mismos. Al plegar y apilar los biomateriales de capas de los mismos de esta manera se puede reducir el área superficial desde la cual se puede liberar un agente terapéutico. En algunas realizaciones, se puede formar un artículo quirúrgico a partir de capas alternas de artículos unitarios en una configuración apilada donde las capas alternas están escalonadas o inclinadas, por ejemplo a aproximadamente 180 grados, aproximadamente 90 grados o aproximadamente 45 grados. Por ejemplo, en la configuración escalonada, dos o más capas de un biomaterial se colocan horizontalmente una sobre otra en un ángulo de 180 grados, 90 grados o 45 grados. En algunas realizaciones, el espesor de un artículo plegado o apilado puede variar desde aproximadamente 0,5 cm hasta aproximadamente 3 cm. En algunas realizaciones, el espesor del artículo plegado o apilado es de aproximadamente 0,5 cm, aproximadamente 1,0 cm, aproximadamente 1,5 cm o aproximadamente 2,0 cm.

En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos se pueden recubrir sobre la superficie de un biomaterial además de, o en lugar de, dispersarse dentro del material polimérico del biomaterial.

#### 45 Estructura del biomaterial.

Un esquema de un ejemplo no limitante de un biomaterial de la divulgación se muestra en la FIG. 1A. Como se muestra en la FIG. 1A, un biomaterial de la divulgación (100) puede comprender veintisiete elementos abiertos (es decir, llenos de espacio vacío) o rellenos que definen cinco formas geométricas diferentes y porciones de las mismas. Se pueden colocar dos elementos triangulares rellenos (101) y siete elementos rellenos en forma de diamante (102) para modular la difusión de un agente terapéutico infundido dentro de porciones del biomaterial, incluyendo dentro de elementos hexagonales rellenos adyacentes(103). En algunas realizaciones, cada uno de los elementos rellenos contiene el mismo polímero o mezclas de polímeros. Los elementos rellenos pueden contener polímeros o mezclas de polímeros con porosidades iguales o diferentes. Por ejemplo, algunos de los elementos rellenos pueden funcionar como una barrera para la difusión intramaterial del agente terapéutico, mientras que otros elementos rellenos pueden contener poros que sirven para permitir la difusión intramaterial del agente terapéutico en el área definida por los elementos rellenos porosos. El grado de porosidad de los polímeros que componen el biomaterial puede modularse mediante el proceso de fabricación.

En la FIG. 1A, los elementos triangulares rellenos (101) están formados por un límite no poroso (109) alrededor de una región sólida esencialmente no porosa. Los elementos triangulares rellenos (109) pueden servir para enfocar la difusión intramaterial del agente terapéutico hacia regiones adyacentes definidas por elementos porosos o abiertos, por ejemplo los elementos hexagonales rellenos (103), los elementos hexagonales abiertos (105), y/o los elementos triangulares abiertos y porciones de los mismos (104). El enfoque de la difusión intramaterial puede, por ejemplo, dirigir la liberación de un agente terapéutico hacia una región definida del biomaterial para su liberación de una manera más concentrada en una región particular dentro de un sitio objetivo *in situ*.

Como se muestra en la FIG. 1A, un biomaterial divulgado en este documento puede comprender cuatro elementos hexagonales rellenos (103) formados por un límite poroso (108) y una región sólida, cada uno de los cuales comprende polímero y el agente terapéutico dispersado dentro del polímero. El biomaterial puede comprender además dos elementos rellenos en forma de diamante (106) formados por una región sólida y un límite poroso, comprendiendo cada uno polímero y el agente terapéutico dispersado dentro del polímero. En algunas realizaciones, el límite poroso está formado por los bordes de la región sólida. En todo el biomaterial, el límite de un elemento geométrico con una región sólida puede tener una composición igual o diferente a la composición de la región sólida. En algunas realizaciones, un biomaterial contiene elementos rellenos en forma de diamante (102) formados por un límite poroso y una región sólida porosa que no está infundida con agente terapéutico, pero que permite la difusión intramaterial del agente terapéutico en estos elementos rellenos en forma de diamante (102). La difusión del agente terapéutico en los elementos con forma de diamante no infundidos con agente terapéutico (102) aumenta el área superficial desde la cual el agente terapéutico se difunde en el sitio objetivo *in situ*. Un biomaterial descrito en este documento puede comprender además una pluralidad de elementos rellenos y abiertos que sirven para aumentar el área superficial total del biomaterial, impartir integridad estructural al biomaterial, impartir flexibilidad al biomaterial y/o servir como puntos de fijación opcionales en el biomaterial. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 1A, los elementos abiertos (104, 105) de un biomaterial descrito en este documento pueden servir como puntos de fijación para suturar el biomaterial en su lugar en un sitio objetivo. Los límites (107) que forman los elementos abiertos (104, 105) pueden ser límites porosos o no porosos. En algunas realizaciones, los límites que forman los elementos abiertos (104, 105) de un biomaterial divulgado en este documento comprenden un polímero y un agente terapéutico (por ejemplo, 5-fluorouracilo) infundido dentro del polímero.

Un biomaterial divulgado en este documento puede ser de una o múltiples capas. Por ejemplo, un biomaterial de la divulgación puede tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más capas. Un ejemplo no limitante de un biomaterial de una sola capa se muestra en la FIG. 2A y FIG. 2B. La FIG. 2A muestra una vista frontal, mientras que la FIG. 2B y muestra una vista rotada de un artículo de una sola capa. Un ejemplo no limitante de un biomaterial de múltiples capas se muestra en la FIG. 3. La FIG. 3 representa un biomaterial en capas que contiene tres capas del biomaterial descrito en la FIG. 1, con cada capa desplazada aproximadamente 30 grados.

Difusión intramaterial.

En algunas realizaciones, un biomaterial divulgado en este documento modula la difusión de un agente terapéutico dentro y desde el biomaterial. Un ejemplo no limitante de un patrón de difusión intramaterial de un agente terapéutico a través de un biomaterial divulgado en este documento (el biomaterial representado en la FIG. 1A) se muestra en la FIG. 1B. En la FIG. 1A y la FIG. 1B, los elementos hexagonales rellenos (103) y los elementos con forma de diamante (b) contienen la mayor parte del agente terapéutico por unidad del biomaterial, aunque los bordes que definen los elementos también contienen agente terapéutico. En algunas realizaciones, los seis elementos hexagonales rellenos pueden contener un total de 50-500 mg, 100-400 mg o 150-250 mg del agente terapéutico. Cada elemento puede contener la misma o una cantidad diferente del agente terapéutico. En algunas realizaciones, el agente terapéutico se difunde en la región definida por elementos rellenos en forma de diamante (102), que tienen un grado de porosidad que favorece dicha difusión. En algunas realizaciones, un biomaterial divulgado en este documento comprende además elementos rellenos de diamante infundidos con un agente terapéutico (106) que sirven como reservorios adicionales del agente terapéutico.

Polímeros.

Los biomateriales descritos en este documento se pueden formar a partir de un material polimérico impreso en 3D. En algunas realizaciones, el material polimérico puede comprender polímeros biorreabsorbibles y/o biodegradables, o una mezcla de polímeros que incluye uno o más polímeros biorreabsorbibles y/o biodegradables. Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, policaprolactona (PCL), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico), que también pueden denominarse indistintamente poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), diacrilato de poli(etilenglicol) (PEGDA) y copolímeros de poli(éster amida) (PEA).

En algunas realizaciones, el material polimérico comprende o consiste en PCL. En algunas realizaciones, el material polimérico es una mezcla de PCL con uno o más polímeros adicionales. En algunas realizaciones, los uno o más polímeros adicionales mezclados con la PCL se seleccionan entre PLA, PLGA y PEGDA. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros adicionales mezclados con la PCL se seleccionan entre poli(cloruro de vinilo) y poli(óxido de etileno) (PEO), o entre PEA, poliésteres, poli(alfa-hidroxiácidos), polilactonas, poliortoésteres, policarbonatos, polianhídridos, polifosfacenos o un polímero a base de gelatina tal como poli(etilenglicol) (PEG)-metacrilato de gelatina.

En algunas realizaciones, el material polimérico es una mezcla de PCL y PLGA, por ejemplo una mezcla de PCL:PLGA de 1:1 a 10:1. En algunas realizaciones, el material polimérico comprende una mezcla 1:1-5:1 de PCL/PLGA, una mezcla 1:1-2:1 de PCL/PLGA. La razón de lactida:glicolida de la PLGA también puede variarse para modular la liberación del agente terapéutico y el tiempo de degradación del artículo *in situ*. El porcentaje de

PCL en la mezcla puede determinar la densidad del copolímero y la razón de PCL a PLGA puede indicar la cantidad de fibras de polímero alargadas (estiradas) presentes en el copolímero. Un mayor número de fibras alargadas en todo el artículo polimérico puede permitir una mayor liberación del fármaco del artículo. En algunas realizaciones, la razón en peso de PLGA en % es de 50:50 a 90:10 lactida/glicolida. En algunas realizaciones, la razón en peso de PLGA en % es 85:15 lactida/glicolida, 60:40 lactida/glicolida.

La modulación de la densidad y/o porosidad de un material polimérico puede modular la liberación de un agente terapéutico a partir de un biomaterial. Por ejemplo, la liberación de un agente terapéutico se puede aumentar incrementando el tamaño de poro y/o incrementando la porosidad del material polimérico. En algunas realizaciones, el material polimérico comprende o consiste en PCL que tiene microporos en el intervalo de 50-250 micrones de tamaño, con un tamaño promedio de aproximadamente 80 micrones. Al mezclar la PCL con otro polímero, tal como, PLA, PLGA, PEGDA o PEO, se obtienen poros más grandes, por ejemplo, en el intervalo de 200 a 800 micrones. En algunas realizaciones, se puede usar un material polimérico menos poroso para retardar la liberación de un agente terapéutico. Por ejemplo, se puede usar un material polimérico que comprenda de aproximadamente 60 % a 100 % de PCL, o de 60-80 % de PCL, o de 80-100 % de PCL.

En algunas realizaciones, un biomaterial de la divulgación puede comprender elementos geométricos que comprenden cada uno dos o más materiales poliméricos diferentes. Por ejemplo, el material polimérico que forma los límites de los elementos puede diferir del material polimérico que forma el "relleno" de un elemento relleno, y diferentes elementos rellenos pueden rellenarse con diferentes materiales poliméricos. Los materiales poliméricos pueden diferir, por ejemplo, en el tipo de polímero o mezcla de polímeros que componen el material polimérico. Además, los materiales poliméricos que forman las diferentes porciones de elementos geométricos pueden tener diferentes densidades y/o porosidades y también pueden diferir en los aditivos opcionales que contienen. Por ejemplo, una impresora 3D multicabezal puede permitir imprimir diferentes sustancias simultáneamente. Por ejemplo, cada cabezal puede contener diferentes componentes, de modo que un cabezal puede contener el polímero y el agente terapéutico elegido y un segundo cabezal puede contener solo polímero. A medida que un archivo STL se convierte en código G, se crea un código programable para la impresora multicabezal que permite que la impresora 3D lea qué segmentos del artículo contienen PCL y qué segmentos del artículo contienen PCL y fármaco (según lo programado). De manera similar, se puede imprimir más de un fármaco a la vez. Por ejemplo, un analgésico (por ejemplo, NSAID) se puede imprimir simultáneamente con un fármaco de quimioterapia (por ejemplo, 5-fluorouracilo).

Aditivos.

En algunas realizaciones, un biomaterial de la divulgación, o porciones del mismo, puede comprender uno o más aditivos. Los ejemplos no limitantes de aditivos incluyen un agente radiopaco, un colorante, un aceite (por ejemplo, silicona) y un porógeno.

La densidad y/o porosidad del material polimérico, y por lo tanto la liberación del agente terapéutico del artículo quirúrgico, se pueden modular mediante la inclusión de uno o más aditivos, tal como, un porógeno, en el material polimérico. En algunas realizaciones, el material polimérico, o al menos una porción del material polimérico, comprende un porógeno. El término "porógeno" se refiere a un material que se difunde, se disuelve y/o se degrada dejando poros dentro del material polimérico. En algunas realizaciones, un artículo quirúrgico impreso en 3D como se describe en este documento se puede imprimir con al menos una porción del material polimérico que comprende un porógeno. Dependiendo del porógeno usado, este puede posteriormente, ya sea antes o después de la implantación, difundirse, disolverse y/o degradarse, dejando poros en el artículo quirúrgico. Los ejemplos no limitantes de porógenos incluyen materiales solubles en agua, tales como, sales, polisacáridos, materiales inorgánicos solubles en agua, tales como, vidrio bioactivo, nanopartículas a base de silicato, tales como, silicato de litio, sodio y magnesio (Laponite™) y polímeros naturales o sintéticos solubles en agua o fisiológicamente lábiles, incluyendo, por ejemplo, poli(vinilpirrolidona), pululano, poli(glicolida), poli(lactida), poli(lactida-co-glicolida), otros poliésteres y almidones.

En algunas realizaciones, un porógeno de la divulgación es un vidrio bioactivo, tal como, una cerámica dentro del sistema Na-Ca-Si-P-O. En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo comprende SiO<sub>2</sub> y CaO. En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo comprende además Na<sub>2</sub>O y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo se selecciona entre Bioglass®, vidrio bioactivo 45S5 (45 % en peso de SiO<sub>2</sub>, 24,5 % en peso de CaO, 24,5 % en peso de Na<sub>2</sub>O y 6,0 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), vidrio bioactivo 58S, 60 % en peso de SiO<sub>2</sub>, 36 % en peso de CaO y 4 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, vidrio bioactivo 70S30C, 70 % en peso de SiO<sub>2</sub> y 30 % en peso de CaO, vidrio bioactivo S53P4, 53 % en peso de SiO<sub>2</sub>, 23 % en peso de Na<sub>2</sub>O, 20 % en peso de CaO y 4 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (antibacteriano) y laponita (Na<sup>+</sup><sub>0,7</sub>(Si<sub>8</sub>Mg<sub>5,5</sub>Li<sub>0,3</sub>)O<sub>20</sub>(OH)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>).

En algunas realizaciones, se puede usar una tinta sacrificial o fugitiva para introducir poros o canales en un material polimérico. Ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como tintas fugitivas incluyen poloxámeros, tales como, Pluronic™ F127, que consiste en segmentos de poli(óxido de propileno) (PPO) hidrófobo y poli(óxido de etileno) (PEO) hidrófilo dispuestos en una configuración PEO-PPO-PEO.

## Agentes terapéuticos.

Los biomateriales descritos en este documento pueden comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos se cargan en regiones sólidas de elementos geométricos del biomaterial. En algunas realizaciones, el(los) agente(s) terapéuticos pueden estar contenidos dentro de los límites (por ejemplo, un límite poroso) que forman los bordes de uno o más elementos geométricos del artículo.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos se puede seleccionar entre un agente anticanceroso, un agente antimicrobiano, un antibiótico, un anestésico o analgésico local, una estatina y un agente antiinflamatorio.

En algunas realizaciones, el agente anticancerígeno se selecciona entre capecitabina, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, floxuridina, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, metotrexato, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, raltitrexed, regorafenib, vincristina, vinorelbina y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un antibiótico. En algunas realizaciones, el antibiótico puede ser un antibiótico de amplio espectro, como gentamicina, clindamicina y eritromicina, o un antibiótico de la familia gram positiva y gram negativa, tal como, una ampicilina y una cefalosporina. Los ejemplos no limitantes de antibióticos adecuados para los usos aquí descritos incluyen penicilina V potásica, cloxacilina sódica, dicloxacilina sódica, oxacilina sódica, carbenicilina indanil sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de tetraciclina, fosfato de clindamicina, clorhidrato de clindamicina, palmitato de clindamicina HCL, lincomicina HCL, novobiocina sódica, nitrofurantoína sódica y clorhidrato de metronidazol.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico es un anestésico o analgésico local. Los ejemplos no limitantes de anestésicos o analgésicos locales incluyen lidocaína, bupivacaína, tetracaína, ropivacaína, benzocaína y fentanilo, clorhidrato de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, tartrato de dextromoramida, bitartrato de hidrocodona, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de petidina, clorhidrato de metadona, sulfato de morfina, acetato de morfina, lactato de morfina, meconato de morfina, nitrato de morfina, fosfato monobásico de morfina, tartrato de morfina, valerato de morfina, bromhidrato de morfina, clorhidrato de morfina y clorhidrato de propoxifeno.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico es un agente antiinflamatorio. Se puede seleccionar un agente antiinflamatorio entre un agente antiinflamatorio no esteroideo. Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen salicilato de colina, ibuprofeno, ketoprofeno, salicilato de magnesio, meclofenamato de sodio, naproxeno de sodio y tolmetina de sodio. En algunas implementaciones, la una o más sustancias antiinflamatorias se seleccionan entre un antiinflamatorio no específico, tal como, ibuprofeno y aspirina, o un inhibidor específico de COX-2, tal como, rofecoxib y celecoxib.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico es un agente anticanceroso. En algunas realizaciones, un agente anticanceroso se selecciona entre un agente usado en el tratamiento del cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el agente anticanceroso se selecciona entre gemcitabina (Gemzar™), raltitrexed (Tomudex™), oxaliplatino (Eloxatin™), regorafenib, irinotecán (Camptostar™) y 5-fluorouracilo (Acrucil™), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente anticanceroso se selecciona entre capecitabina, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente anticanceroso se selecciona entre un agente usado en el tratamiento del cáncer de páncreas. En algunas realizaciones, el agente anticanceroso se selecciona entre gemcitabina (Gemzar™), fluorouracilo (5-FU), irinotecán (Camptosar™), oxaliplatino (Eloxatin™), paclitaxel (Taxol™ o Abraxane™), capecitabina (Xeloda™), cisplatino, docetaxel (Taxotere™) e irinotecán (Onivyde™), y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente anticanceroso se selecciona entre un agente usado en el tratamiento del cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el agente anticanceroso se selecciona entre cisplatino (Platinol™), carboplatino (Paraplatin™), docetaxel (Taxotere™), gemcitabina (Gemzar™), paclitaxel (Taxol™ y otros), vinorelbina (Navelbine™ y otros), pemetrexed (Alimta™) y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente anticanceroso se selecciona entre un agente usado en el tratamiento del cáncer óseo. En algunas realizaciones, el agente anticancerígeno se selecciona entre doxorubicina (Adriamycin®), cisplatino, etopósido (VP-16), ifosfamida (Ifex®), ciclofosfamida (Cytoxan®), metotrexato y vincristina (Oncovin®), y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico es una célula (por ejemplo, una célula humana). Por ejemplo, los uno o más agentes terapéuticos de un biomaterial se pueden seleccionar entre células madre pluripotentes, células madre multipotentes y células madre pluripotentes inducidas (iPSC).

## Métodos de impresión de biomateriales.

También se divulgan en este documento métodos para imprimir biomateriales de la divulgación. En algunas realizaciones, los biomateriales se imprimen usando un proceso basado en extrusión. La impresión 3D basada en extrusión puede incluir cualquiera de: fabricación de filamentos fundidos (FFF), modelado por deposición fundida (FDM), estereolitografía y medios de gel (con o sin gránulos).

La impresión de un biomaterial puede comprender calentar un material polimérico hasta el punto de fusión del polímero y combinar el polímero con un agente terapéutico, con o sin ingredientes adicionales, tal como, un porógeno, para crear una suspensión del agente terapéutico en el material polimérico. La combinación resultante, a la que aquí se hace referencia como una "suspensión", puede cargarse después en un cabezal de impresión de una impresora 3D basada en extrusión. El cabezal de impresión puede ser, por ejemplo, una jeringa. Las variaciones de este proceso incluyen, pero no se limitan a ellas, combinar el material polimérico con el agente terapéutico y después calentar la combinación hasta el punto de fusión del material polimérico para formar la suspensión. Se pueden añadir ingredientes adicionales, tales como, un porógeno, en cualquier momento durante el proceso. La suspensión se extruye sobre un sustrato a lo largo de la ruta prediseñada para formar un biomaterial como se describe en este documento usando un proceso de capa por capa. En algunas realizaciones, el modelo del biomaterial se obtiene mediante diseño asistido por ordenador (CAD).

En algunas realizaciones, los biomateriales de la divulgación comprenden múltiples capas. Cada capa puede tener una geometría diferente (por ejemplo, escalonada, inclinada). Los biomateriales en capas se pueden construir usando un proceso capa por capa para lograr un tamaño de malla total de, por ejemplo, aproximadamente 4 x aproximadamente 6 cm x aproximadamente 0,5 cm (alto x ancho x profundidad).

En algunas realizaciones, un artículo de biomaterial como se describe en este documento se imprime en capas usando capas alternas de material polimérico con y sin uno o más agentes terapéuticos dispersados en el polímero. Por ejemplo, (i) una primera capa de material polimérico que contiene un agente terapéutico dispersado en el polímero, (ii) una segunda capa de material polimérico sin el agente terapéutico, la segunda capa dispuesta sobre la primera capa, y (iii) una tercera capa de material polimérico que contiene el agente terapéutico dispersado en el polímero, la tercera capa dispuesta sobre la segunda capa. Las capas se imprimen en esta secuencia, repitiéndose hasta que el artículo haya alcanzado el grosor deseado. En algunas implementaciones, el artículo puede tener un espesor en el intervalo de 0,5 a 3,0 cm o de 0,5 a 2,0 cm, o de 0,5 a 1,0 cm.

## Parámetros de bioimpresión

Un método divulgado en este documento puede usar una aguja en un proceso de bioimpresión. En algunas realizaciones, uno o más materiales poliméricos, tintas fugitivas, materiales ECM, suspensiones celulares o una combinación de los mismos se depositan a través de una aguja sobre un sustrato. Un método de la divulgación puede imprimir desde más de una aguja, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más agujas. En algunas realizaciones, una aguja usada en un método divulgado en este documento tiene un diámetro que se expresa usando el sistema de calibre Birmingham. En algunas realizaciones, una aguja tiene un diámetro de calibre 7, calibre 8, calibre 9, calibre 10, calibre 11, calibre 12, calibre 13, calibre 14, calibre 15, calibre 16, calibre 17, calibre 18, calibre 19, calibre 20, calibre 21, calibre 22, calibre 22s, calibre 23, calibre 24, calibre 25, calibre 26, calibre 26s, calibre 27, calibre 28, calibre 29, calibre 30, calibre 31, calibre 32, calibre 33 o calibre 34.

En algunas realizaciones, una aguja de la divulgación tiene un diámetro de entre 0,1 mm y 400 mm. En algunas realizaciones, una aguja de la divulgación tiene un diámetro de entre 0,1 mm y 0,5 mm, entre 0,1 mm y 1 mm, entre 0,1 mm y 10 mm, entre 0,1 mm y 20 mm, entre 0,1 mm y 30 mm, entre 0,1 mm y 40 mm, entre 0,1 mm y 50 mm, entre 0,1 mm y 100 mm, entre 0,1 mm y 200 mm, entre 0,1 mm y 300 mm, entre 0,1 mm y 400 mm, entre 0,5 mm y 1 mm, entre 0,5 mm y 10 mm, entre 0,5 mm y 20 mm, entre 0,5 mm y 30 mm, entre 0,5 mm y 40 mm, entre 0,5 mm y 50 mm, entre 0,5 mm y 100 mm, entre 0,5 mm y 200 mm, entre 0,5 mm y 300 mm, entre 0,5 mm y 400 mm, entre 1 mm y 10 mm, entre 1 mm y 20 mm, entre 1 mm y 30 mm, entre 1 mm y 40 mm, entre 1 mm y 50 mm, entre 1 mm y 100 mm, entre 1 mm y 200 mm, entre 1 mm y 300 mm, entre 1 mm y 400 mm, entre 10 mm y 20 mm, entre 10 mm y 30 mm, entre 10 mm y 40 mm, entre 10 mm y 50 mm, entre 10 mm y 100 mm, entre 10 mm y 200 mm, entre 10 mm y 300 mm, entre 10 mm y 400 mm, entre 20 mm y 30 mm, entre 20 mm y 40 mm, entre 20 mm y 50 mm, entre 20 mm y 100 mm, entre 20 mm y 200 mm, entre 20 mm y 300 mm, entre 20 mm y 400 mm, entre 30 mm y 40 mm, entre 30 mm y 50 mm, entre 30 mm y 100 mm, entre 30 mm y 200 mm, entre 30 mm y 300 mm, entre 30 mm y 400 mm, entre 40 mm y 50 mm, entre 40 mm y 100 mm, entre 40 mm y 200 mm, entre 40 mm y 300 mm, entre 40 mm y 400 mm, entre 50 mm y 100 mm, entre 50 mm y 200 mm, entre 50 mm y 300 mm, entre 50 mm y 400 mm, entre 100 mm y 200 mm, entre 100 mm a 300 mm, entre 100 mm a 400 mm, entre 200 mm a 300 mm, entre 200 mm a 400 mm, o entre 300 mm a 400 mm. En algunas realizaciones, una aguja de la divulgación tiene un diámetro de 0,1 mm, 0,2 mm, 0,5 mm, 1 mm, 10 mm, 20 mm, 30 mm, 40 mm, 50 mm, 100 mm, 200 mm, 300 mm o 400 mm. En algunas realizaciones, una aguja de la divulgación tiene un diámetro de al menos 0,1 mm, al menos 0,5 mm, al menos 1 mm, al menos 10 mm, al menos 20 mm, al menos 30 mm, al menos 40 mm, al menos 50 mm, al menos 100 mm, al menos 200 mm o al menos 300 mm. En algunas realizaciones, una aguja de la divulgación tiene un diámetro de como máximo 0,5 mm, como máximo 1 mm, como máximo 10 mm, como

máximo 20 mm, como máximo 30 mm, como máximo 40 mm, como máximo 50 mm, como máximo 100 mm, como máximo 200 mm, como máximo 300 mm o como máximo 400 mm.

Un método divulgado en este documento puede comprender el uso de una extrusora para pasar un material a través de una aguja y sobre un sustrato. En algunas realizaciones, múltiples extrusoras depositan uno o más materiales sobre un sustrato. Por ejemplo, múltiples extrusoras pueden depositar material simultáneamente, secuencialmente o mediante una secuencia predefinida. En algunas realizaciones, la deposición de uno o más extrusoras se controla en tiempo real. En algunas realizaciones, la impresión se realiza con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más extrusoras.

Se puede controlar la temperatura a la que opera una extrusora. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 37 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 75 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 27 °C a aproximadamente 37 °C, de aproximadamente 27 °C a aproximadamente 50 °C, de aproximadamente 27 °C a aproximadamente 75 °C, de aproximadamente 27 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 27 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 27 °C a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 37 °C a aproximadamente 50 °C, de aproximadamente 37 °C a aproximadamente 75 °C, de aproximadamente 37 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 37 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 37 °C a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 75 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 200 °C. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una temperatura de aproximadamente 25 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 37 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 65 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 150 °C o aproximadamente 200 °C. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una temperatura de al menos aproximadamente 25 °C, al menos aproximadamente 27 °C, al menos aproximadamente 37 °C, al menos aproximadamente 50 °C, al menos aproximadamente 75 °C, al menos aproximadamente 100 °C o al menos aproximadamente 150 °C. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una temperatura de como máximo aproximadamente 25 °C, como máximo aproximadamente 37 °C, como máximo aproximadamente 50 °C, como máximo aproximadamente 75 °C, como máximo aproximadamente 100 °C, como máximo aproximadamente 150 °C o como máximo aproximadamente 200 °C.

En algunas realizaciones, se usa aire presurizado para mover un material a través de una extrusora. Se puede controlar la presión del aire de una extrusora. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 800 kPa. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 625 kPa, de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 650 kPa, de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 675 kPa, de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 700 kPa, de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 725 kPa, de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 750 kPa, de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 775 kPa, de aproximadamente 600 kPa a aproximadamente 800 kPa, de aproximadamente 625 kPa a aproximadamente 650 kPa, de aproximadamente 625 kPa a aproximadamente 675 kPa, de aproximadamente 625 kPa a aproximadamente 700 kPa, de aproximadamente 625 kPa a aproximadamente 725 kPa, de aproximadamente 625 kPa a aproximadamente 750 kPa, de aproximadamente 625 kPa a aproximadamente 775 kPa, de aproximadamente 625 kPa a aproximadamente 800 kPa, de aproximadamente 650 kPa a aproximadamente 675 kPa, de aproximadamente 650 kPa a aproximadamente 700 kPa, de aproximadamente 650 kPa a aproximadamente 725 kPa, de aproximadamente 650 kPa a aproximadamente 750 kPa, de aproximadamente 650 kPa a aproximadamente 775 kPa, de aproximadamente 650 kPa a aproximadamente 800 kPa, de aproximadamente 675 kPa a aproximadamente 700 kPa, de aproximadamente 675 kPa a aproximadamente 725 kPa, de aproximadamente 675 kPa a aproximadamente 750 kPa, de aproximadamente 675 kPa a aproximadamente 775 kPa, de aproximadamente 675 kPa a aproximadamente 800 kPa, de aproximadamente 700 kPa a aproximadamente 725 kPa, de aproximadamente 700 kPa a aproximadamente 750 kPa, de aproximadamente 700 kPa a aproximadamente 775 kPa, de aproximadamente 700 kPa a aproximadamente 800 kPa, de aproximadamente 725 kPa a aproximadamente 750 kPa, de aproximadamente 725 kPa a aproximadamente 775 kPa, de aproximadamente 725 kPa a aproximadamente 800 kPa, de aproximadamente 750 kPa a aproximadamente 775 kPa, de aproximadamente 750 kPa a aproximadamente 800 kPa, de aproximadamente 750 kPa a aproximadamente 800 kPa, o aproximadamente 775 kPa a aproximadamente 800 kPa. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de aproximadamente 600 kPa, aproximadamente 625 kPa, aproximadamente 650 kPa, aproximadamente 675 kPa, aproximadamente 689,5 kPa, aproximadamente 700 kPa, aproximadamente 717,1 kPa, aproximadamente 725 kPa, aproximadamente 750 kPa, aproximadamente 775 kPa o aproximadamente 800 kPa. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de al menos aproximadamente 600 kPa, al menos aproximadamente 625 kPa, al menos aproximadamente 650 kPa, al menos aproximadamente 675 kPa, al menos aproximadamente 700 kPa, al menos aproximadamente 725 kPa, al menos aproximadamente 750 kPa o al menos aproximadamente 775 kPa. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de como

máximo aproximadamente 625 kPa, como máximo aproximadamente 650 kPa, como máximo aproximadamente 675 kPa, como máximo aproximadamente 700 kPa, como máximo aproximadamente 725 kPa, como máximo aproximadamente 750 kPa, como máximo aproximadamente 775 kPa o como máximo aproximadamente 800 kPa.

- 5 En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de aproximadamente 60 libras por pulgada cuadrada (psi) a aproximadamente 120 psi. 1 psi = 6894,76 Pa.

10 En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de aproximadamente 87 psi a aproximadamente 90,6 psi, de aproximadamente 87 psi a aproximadamente 94,3 psi, de aproximadamente 87 psi a aproximadamente 97,9 psi, de aproximadamente 87 psi a aproximadamente 101,5 psi, de aproximadamente 87 psi a aproximadamente 105,2 psi, de aproximadamente 87 psi a aproximadamente 108,8 psi, de aproximadamente 87 psi a aproximadamente 112,4 psi, de aproximadamente 87 psi a aproximadamente 116 psi, de aproximadamente 90,6 psi a aproximadamente 94,3 psi, de aproximadamente 90,6 psi a aproximadamente 97,9 psi, de aproximadamente 90,6 psi a aproximadamente 101,5 psi, de aproximadamente 90,6 psi a aproximadamente 105,2 psi, de aproximadamente 90,6 psi a aproximadamente 108,8 psi, de aproximadamente 90,6 psi a aproximadamente 112,4 psi, de aproximadamente 90,6 psi a aproximadamente 116 psi, aproximadamente 94,3 psi a aproximadamente 97,9 psi, aproximadamente 94,3 psi a aproximadamente 101,5 psi, aproximadamente 94,3 psi a aproximadamente 105,2 psi, aproximadamente 94,3 psi a aproximadamente 108,8 psi, aproximadamente 94,3 psi a aproximadamente 112,4 psi, aproximadamente 94,3 psi a aproximadamente 116 psi, aproximadamente 97,9 psi a aproximadamente 101,5 psi, aproximadamente 97,9 psi a aproximadamente 105,2 psi, aproximadamente 97,9 psi a aproximadamente 108,8 psi, aproximadamente 97,9 psi a aproximadamente 112,4 psi, aproximadamente 97,9 psi a aproximadamente 116 psi, aproximadamente 101,5 psi a aproximadamente 105,2 psi, aproximadamente 101,5 psi a aproximadamente 108,8 psi, aproximadamente 101,5 psi a aproximadamente 112,4 psi, aproximadamente 101,5 psi a aproximadamente 116 psi, aproximadamente 105,2 psi a aproximadamente 108,8 psi, aproximadamente 105,2 psi a aproximadamente 112,4 psi, aproximadamente 105,2 psi a aproximadamente 116 psi, aproximadamente 108,8 psi a aproximadamente 112,4 psi, aproximadamente 108,8 psi a aproximadamente 116 psi, o aproximadamente 112,4 psi a aproximadamente 116 psi. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de aproximadamente 60 psi, aproximadamente 87 psi, aproximadamente 90,6 psi, aproximadamente 94,3 psi, aproximadamente 97,9 psi, aproximadamente 100 psi, aproximadamente 101,5 psi, aproximadamente 104 psi, aproximadamente 105,2 psi, aproximadamente 108,8 psi, aproximadamente 112,4 psi, aproximadamente 116 psi o aproximadamente 120 psi. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de al menos aproximadamente 60 psi, al menos aproximadamente 87 psi, al menos aproximadamente 90,6 psi, al menos aproximadamente 94,3 psi, al menos aproximadamente 97,9 psi, al menos aproximadamente 101,5 psi, al menos aproximadamente 105,2 psi, al menos aproximadamente 108,8 psi o al menos aproximadamente 112,4 psi. En algunas realizaciones, una extrusora funciona a una presión de aire de como máximo aproximadamente 90,6 psi, como máximo aproximadamente 94,3 psi, como máximo aproximadamente 97,9 psi, como máximo aproximadamente 101,5 psi, como máximo aproximadamente 105,2 psi, como máximo aproximadamente 108,8 psi, como máximo aproximadamente 112,4 psi, como máximo aproximadamente 116 psi o como máximo aproximadamente 120 psi.

40 Un método de la divulgación puede comprender imprimir un material a varias velocidades de extrusión lineal. En algunas realizaciones, el material se deposita a una velocidad de extrusión lineal de aproximadamente 8 mm/s a aproximadamente 800 mm/s. En algunas realizaciones, el material se deposita a una velocidad de extrusión lineal de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 150 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 200 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 250 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 300 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 350 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 400 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 450 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 500 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, de aproximadamente 100 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, de aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 200 mm/s, de aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 250 mm/s, aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 300 mm/s, aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 350 mm/s, aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 400 mm/s, aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 450 mm/s, aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 500 mm/s, aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 150 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 250 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 300 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 350 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 400 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 450 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 500 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 200 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, aproximadamente 250 mm/s a aproximadamente 300 mm/s, aproximadamente 250 mm/s a aproximadamente 350 mm/s, aproximadamente 250 mm/s a aproximadamente 400 mm/s, aproximadamente 250 mm/s a aproximadamente 450 mm/s, aproximadamente 250 mm/s a aproximadamente 500 mm/s, aproximadamente 250 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 250 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 250 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, aproximadamente 300 mm/s a aproximadamente 350 mm/s, aproximadamente 300 mm/s a aproximadamente 400 mm/s,

aproximadamente 300 mm/s a aproximadamente 450 mm/s, aproximadamente 300 mm/s a aproximadamente 500 mm/s, aproximadamente 300 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 300 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 300 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, aproximadamente 350 mm/s a aproximadamente 400 mm/s, aproximadamente 350 mm/s a aproximadamente 450 mm/s, aproximadamente 350 mm/s a aproximadamente 500 mm/s, aproximadamente 350 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 350 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 350 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, aproximadamente 400 mm/s a aproximadamente 450 mm/s, aproximadamente 400 mm/s a aproximadamente 500 mm/s, aproximadamente 400 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 400 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 400 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, aproximadamente 450 mm/s a aproximadamente 500 mm/s, aproximadamente 450 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 450 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 450 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, aproximadamente 500 mm/s a aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 500 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 500 mm/s a aproximadamente 800 mm/s, aproximadamente 600 mm/s a aproximadamente 700 mm/s, aproximadamente 600 mm/s a aproximadamente 800 mm/s. En algunas realizaciones, el material se deposita a una velocidad de extrusión lineal de aproximadamente 8 mm/s, aproximadamente 10 mm/s, aproximadamente 100 mm/s, aproximadamente 150 mm/s, aproximadamente 200 mm/s, aproximadamente 250 mm/s, aproximadamente 300 mm/s, aproximadamente 350 mm/s, aproximadamente 400 mm/s, aproximadamente 450 mm/s, aproximadamente 500 mm/s, aproximadamente 600 mm/s, aproximadamente 700 mm/s o aproximadamente 800 mm/s. En algunas realizaciones, el material se deposita a una velocidad de extrusión lineal de al menos aproximadamente 8 mm/s, al menos aproximadamente 100 mm/s, al menos aproximadamente 150 mm/s, al menos aproximadamente 200 mm/s, al menos aproximadamente 250 mm/s, al menos aproximadamente 300 mm/s, al menos aproximadamente 350 mm/s, al menos aproximadamente 400 mm/s, al menos aproximadamente 450 mm/s, al menos aproximadamente 500 mm/s, al menos aproximadamente 600 mm/s o al menos aproximadamente 700 mm/s. En algunas realizaciones, el material se deposita a una velocidad de extrusión lineal de como máximo aproximadamente 150 mm/s, como máximo aproximadamente 200 mm/s, como máximo aproximadamente 250 mm/s, como máximo aproximadamente 300 mm/s, como máximo aproximadamente 350 mm/s, como máximo aproximadamente 400 mm/s, como máximo aproximadamente 450 mm/s, como máximo aproximadamente 500 mm/s, como máximo aproximadamente 600 mm/s, como máximo aproximadamente 700 mm/s o como máximo aproximadamente 800 mm/s.

Un método de la divulgación puede comprender imprimir un material a varias velocidades volumétricas. En algunas realizaciones, la impresión se produce con una velocidad volumétrica de aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ . En algunas realizaciones, la impresión se produce con una velocidad volumétrica de aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ , o aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ . En algunas realizaciones, la impresión se produce con una velocidad volumétrica de aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$ , aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$  o aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ . En algunas realizaciones, la impresión se produce con una velocidad volumétrica de al menos aproximadamente 1  $\mu\text{l/s}$ , al menos aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$ , al menos aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$ , al menos aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$ , al menos aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$ , al menos aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$  o al menos aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$ . En algunas realizaciones, la impresión se produce con una velocidad volumétrica de como máximo aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$ , como máximo aproximadamente 10  $\mu\text{l/s}$ , como máximo aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$ , como máximo aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$ , como máximo aproximadamente 25  $\mu\text{l/s}$ , como máximo aproximadamente 50  $\mu\text{l/s}$ , o como máximo aproximadamente 100  $\mu\text{l/s}$ .

Un método de la divulgación puede comprender controlar la deposición de materiales (por ejemplo, polímeros) con un grado de resolución. En algunas realizaciones, un método divulgado en este documento puede controlar la deposición de material con una resolución de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 1 mm. En algunas realizaciones, un método divulgado en este documento puede controlar la deposición de material con una resolución de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 0,05 mm, de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 0,1 mm, de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 0,2 mm, de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 0,3 mm, de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 0,4 mm, de aproximadamente

0,01 mm a aproximadamente 0,5 mm, de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 1 mm, de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,1 mm, de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,2 mm, de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,3 mm, de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,4 mm, de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,5 mm, de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 1 mm, de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,2 mm, de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,3 mm, de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,4 mm, aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1 mm, aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,3 mm, aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,4 mm, aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 1 mm, aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,4 mm, aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 1 mm, aproximadamente 0,4 mm a aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,4 mm a aproximadamente 1 mm, o aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1 mm. En algunas realizaciones, un método divulgado en este documento puede controlar la deposición de material con una resolución de aproximadamente 0,01 mm, aproximadamente 0,05 mm, aproximadamente 0,1 mm, aproximadamente 0,2 mm, aproximadamente 0,3 mm, aproximadamente 0,4 mm, aproximadamente 0,5 mm o aproximadamente 1 mm. En algunas realizaciones, un método divulgado en este documento puede controlar la deposición de material con una resolución de al menos aproximadamente 0,01 mm, al menos aproximadamente 0,05 mm, al menos aproximadamente 0,1 mm, al menos aproximadamente 0,2 mm, al menos aproximadamente 0,3 mm, al menos aproximadamente 0,4 mm o al menos aproximadamente 0,5 mm. En algunas realizaciones, un método descrito en este documento puede controlar la deposición de material con una resolución de como máximo aproximadamente 0,05 mm, como máximo aproximadamente 0,1 mm, como máximo aproximadamente 0,2 mm, como máximo aproximadamente 0,3 mm, como máximo aproximadamente 0,4 mm, como máximo aproximadamente 0,5 mm, o como máximo aproximadamente 1 mm.

## 25 Sistema informático

Los parámetros de bioimpresión, tales como, por ejemplo, la velocidad de deposición, la presión de la extrusora, la temperatura de la extrusora, los patrones de deposición de la extrusora, la ubicación de la deposición, el espesor de la capa y el material depositado pueden controlarse mediante un sistema informático. En algunas realizaciones, el sistema informático comprende un procesador, un dispositivo de memoria, un sistema operativo y un módulo de software para monitorizar o hacer funcionar la extrusora. En algunas realizaciones, el sistema informático comprende un dispositivo de procesamiento digital e incluye una o más unidades centrales de procesamiento (CPU) de hardware. En otras realizaciones, el sistema informático incluye un sistema operativo configurado para ejecutar instrucciones ejecutables. En algunas realizaciones, el sistema operativo es un software, que incluye programas y datos, que administra el hardware del dispositivo y proporciona servicios para la ejecución de aplicaciones. Los sistemas operativos de servidor adecuados incluyen, a modo de ejemplos no limitantes, FreeBSD, OpenBSD, NetBSD®, Linux, Apple® Mac OS X Server®, Oracle® Solaris®, Windows Server® y Novell® NetWare®. Los sistemas operativos de ordenadores personal adecuados incluyen, a modo de ejemplos no limitantes, Microsoft® Windows®, Apple® Mac OS X®, UNIX® y sistemas operativos similares a UNIX, tales como, GNU/Linux®. En algunas realizaciones, el sistema operativo lo proporciona la computación en la nube. En algunas realizaciones se usa un sistema operativo de teléfono inteligente móvil. Los ejemplos no limitantes de sistemas operativos de teléfono inteligente móvil incluyen Nokia® Symbian® OS, Apple® iOS®, Research In Motion® BlackBerry OS®, Google® Android®, Microsoft® Windows Phone® OS, Microsoft® Windows Mobile® OS, Linux y Palm® WebOS. En algunas realizaciones, el sistema informático incluye un dispositivo de almacenamiento y/o memoria. En algunas realizaciones, el dispositivo de almacenamiento y/o memoria es uno o más aparatos físicos usados para almacenar datos o programas de forma temporal o permanente. En algunas realizaciones, el dispositivo es una memoria volátil y requiere energía para mantener la información almacenada. En algunas realizaciones, el dispositivo es una memoria no volátil y retiene la información almacenada cuando el dispositivo de procesamiento digital no está encendido. En otras realizaciones, la memoria no volátil comprende memoria flash. En algunas realizaciones, la memoria no volátil comprende una memoria dinámica de acceso aleatorio (DRAM). En algunas realizaciones, la memoria no volátil comprende una memoria de acceso aleatorio ferroeléctrica (FRAM). En algunas realizaciones, la memoria no volátil comprende una memoria de acceso aleatorio de cambio de fase (PRAM). En algunas realizaciones, el dispositivo es un dispositivo de almacenamiento que incluye, a modo de ejemplos no limitantes, CD-ROM, DVD, dispositivos de memoria flash, unidades de disco magnético, unidades de cintas magnéticas, unidades de disco óptico y almacenamiento basado en computación en la nube. En algunas realizaciones, el dispositivo de almacenamiento y/o memoria es una combinación de dispositivos, tales como, los que se describen en este documento.

En algunas realizaciones, los sistemas informáticos descritos en este documento incluyen interfaces de usuario. En otras realizaciones, las interfaces de usuario incluyen interfaces gráficas de usuario (GUI), tales como, una interfaz gráfica de usuario Repetier-Host. En algunas realizaciones, las interfaces de usuario son interactivas y presentan al usuario menús y opciones para interactuar con los sistemas informáticos y los sistemas de administración descritos en este documento. En algunas realizaciones, el sistema informático incluye una pantalla de visualización para enviar información visual a un usuario. En algunas realizaciones, el sistema de visualización es un tubo de rayos catódicos (CRT). En algunas realizaciones, el sistema de visualización es una pantalla de cristal líquido (LCD). En otras realizaciones, el sistema de visualización es un dispositivo de visualización de cristal

Líquido con transistor de película fina (TFT-LCD). En algunas realizaciones, el sistema de visualización es un el sistema de visualización de diodo orgánico emisor de luz (OLED). En algunas realizaciones, un el sistema de visualización OLED es un el sistema de visualización OLED de matriz pasiva (PMOLED) o un el sistema de visualización OLED de matriz activa (AMOLED). En algunas realizaciones, el sistema de visualización es un el sistema de visualización de plasma. En algunas realizaciones, el sistema de visualización es un proyector de vídeo. En algunas realizaciones, el sistema de visualización es una combinación de sistemas de visualización, tales como, los que se describen en este documento. En algunas realizaciones, el dispositivo incluye un dispositivo de entrada para recibir información de un usuario. En algunas realizaciones, el dispositivo de entrada es un teclado. En algunas realizaciones, el dispositivo de entrada es un teclado numérico. En algunas realizaciones, el dispositivo de entrada es la pantalla de visualización, que es una pantalla táctil o una pantalla multitáctil. En algunas realizaciones, el dispositivo de entrada es un micrófono para capturar voz u otra entrada de sonido. En algunas realizaciones, los sistemas y módulos de software descritos en este documento están basados en intranet. En algunas realizaciones, los sistemas y módulos de software están basados en Internet. En algunas realizaciones, los sistemas informáticos y los módulos de software están basados en la World Wide Web. En algunas realizaciones, los sistemas informáticos y los módulos de software están basados en computación en la nube. En algunas realizaciones, los sistemas informáticos y los módulos de software se basan en dispositivos de almacenamiento de datos que incluyen, a modo de ejemplos no limitantes, CD-ROM, DVD, dispositivos de memoria flash, RAM (por ejemplo, DRAM, SRAM, etc.), ROM (por ejemplo, PROM, EPROM, EEPROM, etc.), unidades de cinta magnética, unidades de disco magnético, unidades de disco óptico, unidades magneto-ópticas, unidades de estado sólido y combinaciones de las mismas.

Métodos de uso (no reivindicados).

Los biomateriales descritos en este documento pueden proporcionar la liberación controlada y prolongada de uno o más agentes terapéuticos *in situ* en un sitio objetivo en el cuerpo de un sujeto que necesita tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección tratable por uno o más agentes terapéuticos. La liberación de uno o más agentes terapéuticos del artículo implantado puede ocurrir a través de varios mecanismos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, la difusión a través del material polimérico, mediante el transporte a través de poros o canales llenos de fluido en el material polimérico y mediante la degradación del material polimérico.

Varias características estructurales de un biomaterial divulgado en este documento se pueden adaptar para modificar la liberación del(los) agente(s) terapéutico(s) a partir del biomaterial. Estas características estructurales incluyen, pero no se limitan a ellas, la composición del material polimérico, la densidad y/o porosidad del material polimérico, la subestructura de los biomateriales unitarios (por ejemplo, en un biomaterial en capas) formados por el patrón definido de elementos geométricos, incluyendo el tamaño, la forma y el número y la disposición de los elementos geométricos rellenos y abiertos.

La configuración tridimensional macro de un biomaterial de la divulgación también se puede adaptar para modificar la liberación de agente(s) terapéutico(s) y/o para enfocar la liberación a una porción o región particular del artículo. Por ejemplo, un biomaterial se puede plegar o enrollar para insertarlo en un sitio objetivo. También se pueden formar o imprimir varios biomateriales unitarios en capas apiladas que tengan una orientación deseada, incluyendo una configuración escalonada. En algunas realizaciones, el artículo se puede recubrir con un revestimiento. En algunas realizaciones, el recubrimiento evita una liberación repentina al colocar el biomaterial *in situ*. Por ejemplo, el biomaterial se puede recubrir con el mismo fármaco usando un método de inmersión, que es un método estándar usado en la investigación médica y el desarrollo de fármacos. El recubrimiento por inmersión de un artículo se puede lograr sumergiendo el biomaterial en una solución de polímero y fármaco y secando después el biomaterial para crear un recubrimiento delgado y uniforme. Alternativamente, se puede usar un aerosol para recubrir el biomaterial, lo que puede permitir la pulverización directa de microgotas de un agente terapéutico sobre el propio biomaterial. En algunas realizaciones, se puede usar una combinación de los anteriores para recubrir el biomaterial usando un método híbrido.

En algunas realizaciones, un biomaterial libera uno o más agentes terapéuticos durante un período de tiempo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana, aproximadamente 1 semana a aproximadamente 1 mes, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, aproximadamente 2 meses a aproximadamente 6 meses, aproximadamente 6 meses a aproximadamente 12 meses, aproximadamente 12 meses a aproximadamente 24 meses, aproximadamente 24 meses a aproximadamente 42 meses, aproximadamente 24 meses a aproximadamente 54 meses, o de aproximadamente 24 meses a aproximadamente 60 meses. En algunas realizaciones, un biomaterial libera un agente o agentes terapéuticos durante un período de tiempo de aproximadamente 24 meses, aproximadamente 30 meses, aproximadamente 36 meses, aproximadamente 42 meses, aproximadamente 54 meses o aproximadamente 60 meses. En algunas realizaciones, un biomaterial libera un agente o agentes terapéuticos durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 24 meses, al menos aproximadamente 30 meses, al menos aproximadamente 36 meses, al menos aproximadamente 42 meses, al menos aproximadamente 54 meses o al menos aproximadamente 60 meses. En algunas realizaciones, un biomaterial libera un agente o agentes terapéuticos durante un período de tiempo de como máximo aproximadamente 24 meses, como máximo aproximadamente 30 meses, como máximo aproximadamente 36

meses, como máximo aproximadamente 42 meses, como máximo aproximadamente 54 meses o como máximo aproximadamente 60 meses

5 Los ejemplos no limitantes de un sujeto incluyen un ser humano, un primate, un ratón, una rata, un perro, un gato, una vaca, un caballo, una cabra, un camello, una oveja o un cerdo. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en este documento son métodos para tratar a un sujeto que los necesita.

10 En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más agentes terapéuticos se puede administrar al sitio objetivo *in situ* durante un período de tiempo, a través de la implantación de un biomaterial de la divulgación.

15 Los métodos divulgados en este documento pueden tratar afecciones, por ejemplo, aliviando, reduciendo o disminuyendo la probabilidad de uno o más síntomas o complicaciones de una enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, un método divulgado en este documento reduce la probabilidad de que ocurra una enfermedad o trastorno en un sujeto. Por ejemplo, en el contexto del cáncer, el tratamiento del cáncer puede incluir retardar el crecimiento del cáncer, retardar o prevenir la aparición de metástasis o de más metástasis y promover la regresión de uno o más tumores en el sujeto que se está tratando.

20 Procedimientos para tratar el cáncer

25 La presente divulgación proporciona métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo los métodos implantar un biomaterial de la divulgación en un sitio objetivo del sujeto. En algunas realizaciones, el sitio objetivo es una porción de un órgano, tejido duro, tejido blando o ganglio linfático. En algunas realizaciones, el sitio objetivo es un tumor sólido o una porción del mismo. El artículo quirúrgico puede cargarse con una cantidad de uno o más agentes terapéuticos eficaces para proporcionar una dosis terapéutica de los uno o más agentes al sitio objetivo *in situ* durante un período de tiempo que varía desde semanas hasta meses o años, como se describe *más arriba*.

30 En algunas realizaciones, el sujeto que necesita tratamiento es un paciente humano diagnosticado con un cáncer, por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer óseo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de la laringe, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de recto, cáncer de paratiroides, cáncer de tiroides, cáncer suprarrenal, cáncer de tejido neuronal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de bronquios, cáncer de riñón, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tipo ulceroso y papilar, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de pulmón de células pequeñas, tumor de células de los islotes, tumor cerebral primario, tumores granulocíticos y linfocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucoso, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor del hábito marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovarios, displasia cervical y carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejidos blandos, carcinoide maligno, micosis fungoide, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros, tumor de células renales, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, leucemias, linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides, carcinomas, sarcomas, hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasi nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma del tracto biliar, cistoma del tracto biliar, fibroma, lupomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas e hiperplasia regenerativa nodular.

50 En realizaciones, un biomaterial divulgado en este documento se puede usar para tratar al sujeto que tiene un cáncer maligno o un cáncer en etapa avanzada. En algunas realizaciones, el sujeto que necesita tratamiento también puede ser uno que no responde o es refractario a una terapia actualmente disponible, o a la terapia estándar de atención para la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, como el cáncer.

55 En algunas realizaciones, un biomaterial divulgado en este documento se puede usar para tratar un cáncer colorrectal, por ejemplo, un cáncer de colon, un cáncer rectal o un cáncer de intestino, o cualquier cáncer que se haya desarrollado en el colon o el recto. En algunas realizaciones, un biomaterial para tratar el cáncer de colon comprende un agente terapéutico indicado para el tratamiento del cáncer de colon. En algunas realizaciones, el biomaterial comprende un agente terapéutico seleccionado entre uno o más de gemcitabina (Gemzar), raltitrexed (Tomudex™), oxaliplatino (Eloxatin™), regorafenib, irinotecán (Campostar™) y 5-fluorouracilo (Adrucil™). En algunas realizaciones, el agente terapéutico se selecciona entre capecitabina, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino, y combinaciones de los mismos.

60 En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento conduce a la eliminación de un síntoma o complicación del cáncer que se está tratando. No es necesaria la eliminación del síntoma. En algunas realizaciones, se reduce la gravedad del síntoma. En el contexto del cáncer, los ejemplos no limitantes de dichos síntomas incluyen marcadores clínicos de gravedad o progresión, incluido el grado en el que un tumor secreta factores de crecimiento, degrada la matriz extracelular, se vasculariza, pierde adhesión a los tejidos yuxtapuestos o hace metástasis, así como el número de metástasis.

- 5 El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una reducción del tamaño de un tumor. La reducción del tamaño de un tumor también puede denominarse regresión tumoral. En algunas realizaciones, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce al menos aproximadamente un 5 % en relación con el tamaño del tumor antes del tratamiento. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce al menos aproximadamente un 10 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce al menos aproximadamente un 20 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce al menos aproximadamente un 30 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce al menos aproximadamente un 40 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce al menos aproximadamente un 50 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce al menos aproximadamente un 75 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el tamaño de un tumor se puede medir como el diámetro del tumor.
- 10
- 15 El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una reducción del tamaño de un tumor. En algunas realizaciones, después el tratamiento, el volumen del tumor se reduce al menos aproximadamente un 5 % en relación al tamaño del tumor. En algunas realizaciones, el volumen del tumor se reduce al menos aproximadamente un 10 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el volumen del tumor se reduce al menos aproximadamente un 20 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el volumen del tumor se reduce al menos aproximadamente un 30 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el volumen del tumor se reduce al menos aproximadamente un 40 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el volumen del tumor se reduce al menos aproximadamente un 50 % después del tratamiento. En algunas realizaciones, el volumen del tumor se reduce al menos aproximadamente un 75 % después del tratamiento.
- 20
- 25 El tratamiento del cáncer según los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una disminución en el número de tumores. El número de tumores se puede reducir, por ejemplo, en al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 % o al menos aproximadamente un 75 % con respecto al número de tumores antes del tratamiento. El número de tumores se puede medir mediante cualquier medición reproducible. El número de tumores se puede medir contando los tumores visibles a simple vista o con un aumento específico (por ejemplo, aumento de 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x).
- 30
- 35 El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una disminución en el número de lesiones metastásicas en tejidos u órganos distintos del sitio del tumor primario. Las lesiones metastásicas se pueden reducir en, por ejemplo, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 % o al menos aproximadamente un 75 % con respecto al número de lesiones metastásicas antes del tratamiento. El número de lesiones metastásicas se puede medir mediante cualquier medición reproducible. El número de tumores se puede medir contando los tumores visibles a simple vista o con un aumento específico (por ejemplo, aumento de 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x).
- 40
- 45 El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe solo el vehículo. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir mediante cualquier método reproducible. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo (por ejemplo, la implantación de un biomaterial cargado con un agente terapéutico). Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo. En algunas realizaciones, el tiempo de supervivencia promedio de una población aumenta en al menos 30 días, al menos 60 días, al menos 90 días o al menos 120 días.
- 50
- 55 El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe el estándar de la terapia de cuidados. En algunas realizaciones, el tiempo de supervivencia promedio de una población aumenta en al menos 30 días, al menos 60 días, al menos 90 días o al menos 120 días. Un aumento del tiempo promedio de supervivencia de una población se puede medir mediante cualquier método reproducible. Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de iniciarse el tratamiento con un compuesto activo (por ejemplo, implantación de un biomaterial cargado con un agente terapéutico). Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- 60
- 65

El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe solo el vehículo. El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe el estándar de terapia de cuidados. Por ejemplo, la tasa de mortalidad se puede reducir en al menos aproximadamente un 2 % aproximadamente, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 % o al menos aproximadamente un 25 %. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados se puede medir mediante cualquier método reproducible. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población se puede medir también, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo tras completarse una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una disminución en la tasa de crecimiento del tumor. En algunas realizaciones, un método divulgado en este documento reduce la tasa de crecimiento del tumor en al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 % o al menos aproximadamente un 75 % en relación con el número antes del tratamiento. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir mediante cualquier medición reproducible. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir según el cambio en el diámetro del tumor por unidad de tiempo. En algunas realizaciones, después del tratamiento la tasa de crecimiento del tumor puede ser aproximadamente cero y se determina que mantiene el mismo tamaño, es decir, ha dejado de crecer.

El tratamiento del cáncer de acuerdo con los métodos descritos en este documento puede dar como resultado una disminución en la continuación de crecimiento del tumor. En algunas realizaciones, el tratamiento con un método divulgado en este documento da como resultado una continuación del crecimiento del tumor que es como máximo aproximadamente 5 %, como máximo aproximadamente 10 %, como máximo aproximadamente 20 %, como máximo aproximadamente 30 %, como máximo aproximadamente 40 %, como máximo aproximadamente 50 % o como máximo aproximadamente 75 %. La continuación del crecimiento del tumor se mide, por ejemplo, midiendo un aumento del diámetro de un tumor después de una reducción tumoral previa que siguió al tratamiento. Una disminución en la continuación del crecimiento del tumor se indica cuando los tumores no vuelven a aparecer después de interrumpir el tratamiento.

#### Métodos de tratamiento del dolor (no reivindicados).

La divulgación también proporciona métodos para tratar o controlar el dolor en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método implantar un biomaterial descrito en este documento en un sitio objetivo del sujeto. En algunas realizaciones, los sitios objetivo son nervios, tejido conectivo y tejido y músculo esquelético. El artículo quirúrgico se puede cargar con una cantidad de los uno o más agentes terapéuticos eficaces para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de los uno o más agentes al sitio objetivo *in situ* durante un período de tiempo que varía desde semanas hasta meses o años, como se describe más arriba. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un paciente humano que necesita tratamiento para dolor posquirúrgico, lesión de nervios periféricos o dolor lumbar crónico. En algunas realizaciones, el sujeto necesita tratamiento o control del dolor asociado con osteoartritis, neuropatía periférica diabética o lesión o traumatismo musculoesquelético.

En algunas realizaciones, para tratar el dolor descrito en este documento, uno o más agentes terapéuticos de un biomaterial es un opiode. Los ejemplos no limitantes de opiodes incluyen morfina, fentanilo, hidromorfona, codeína, oxicodona, hidrocodona, tramadol, metadona, alfentanilo, remifentanilo y derivados de los mismos.

En algunas realizaciones de los métodos para tratar el dolor descritos en este documento, el uno o más agentes terapéuticos son dexametasona, ondansetrón, acetaminofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), gabapentina, pregabalina, capsaicina, ketamina, memantina, clonidina, dexmedetomidina, tapentadol, fentanilo transdérmico, un anestésico local de acción prolongada, un cannabinoide o una combinación de cualquiera de los anteriores.

#### Ejemplos

Ejemplo 1. Proceso de impresión.

Un material polimérico, *por ejemplo*, PCL o PCL/PLGA mezclado, y un agente terapéutico se mezclan juntos y se calientan hasta la temperatura de fusión del material polimérico para formar una suspensión. Se mezcla un porógeno, *por ejemplo* un vidrio bioactivo, con la suspensión y se introduce en una jeringa equipada con una aguja de calibre 20-30. Se usan parámetros del proceso, tales como, temperatura, la presión y velocidad de movimiento

para crear mallas con un ancho y una altura de línea deseados para producir un espesor de 1,0 cm. Cada extrusora se controla por separado a través del software, y características como la velocidad, el tamaño y la temperatura se controlan individualmente. Una extrusora imprime a 100 °C a una velocidad de 0,1 m/s en una aguja de calibre 27, mientras que otra imprime a 27 grados a una velocidad de 0,2 m/s en una aguja de calibre 30. Otros factores, tales como, la presión, se controlan para cada extrusora individual y están entre 60 psi y 120 psi.

Se coloca una placa de Petri y se coloca el calibre y el tipo de jeringa adecuados en cada extrusora. Se seleccionan el PSI, la temperatura, el tamaño, la velocidad y el posicionamiento deseados para cada extrusora. Una malla como la descrita en este documento (por ejemplo, PCL) se fabrica a 60 °C o 100 °C y se moldea en su forma a temperatura ambiente (25 °C) bajo agua tibia. La temperatura máxima que soporta la PCL para imprimir sin alterar su composición es de 160°C.

Ejemplo 2: Artículo de malla de una sola capa basado en PCL.

Se imprimió en 3D un biomaterial de malla de una sola capa basado en PCL con dimensiones de aproximadamente 1 cm × 1 cm a una temperatura de 100,4 °C y una presión en el cabezal del cartucho de 100,6 KPa. La FIG. 4A muestra una vista frontal del biomaterial y la FIG. 4B muestra el espesor relativo del biomaterial.

Ejemplo 3: Eficiencia de encapsulación y liberación del fármaco.

Los biomateriales de 5-fluorouracilo y de control se imprimieron a partir de PCL de peso molecular 6.000, a través de un cabezal de impresión termoplástico y una boquilla de acero de 0,3 mm. La temperatura de la boquilla fue de 65 °C, la temperatura del lecho fue de 22 °C, la velocidad de impresión fue de 8 mm/s y el diámetro de la boquilla fue de 0,2 mm. Para los biomateriales cargados con 5-fluorouracilo, el 5-fluorouracilo se convirtió en polvo usando un mortero y se mezcló con PCL. El 5-fluorouracilo se añadió al 30 % del peso en comparación con el PCL.

Los biomateriales cargados con 5-fluorouracilo se pesaron y después se disolvieron en cloroformo. Se añadió 1 ml de agua milliQ y se agitó en vórtex durante 1 minuto, después se incubó a temperatura ambiente durante la noche. Después de generar una curva estándar, se tomó el componente acuoso y se leyó a 260 nm usando un espectrofotómetro UV-Vis para evaluar el contenido de 5-fluorouracilo (5-FU) de los biomateriales.

Se usó la siguiente fórmula para determinar la eficiencia de encapsulación (EE) del biomaterial, que resultó ser ~ 4 %:

Para evaluar la liberación de 5-FU de los biomateriales impresos, los biomateriales cargados con aproximadamente 0,4 mg de 5-FU se incubaron en solución salina tamponada con fosfato a 37 °C y se agitaron con un agitador electrónico. La cantidad de 5-FU liberada en la solución se evaluó mediante absorbancia a 260 nm. La cantidad de 5-FU liberada a partir de tres biomateriales impresos con parámetros idénticos se muestra a continuación en la TABLA 1, así como en la FIG. 5.

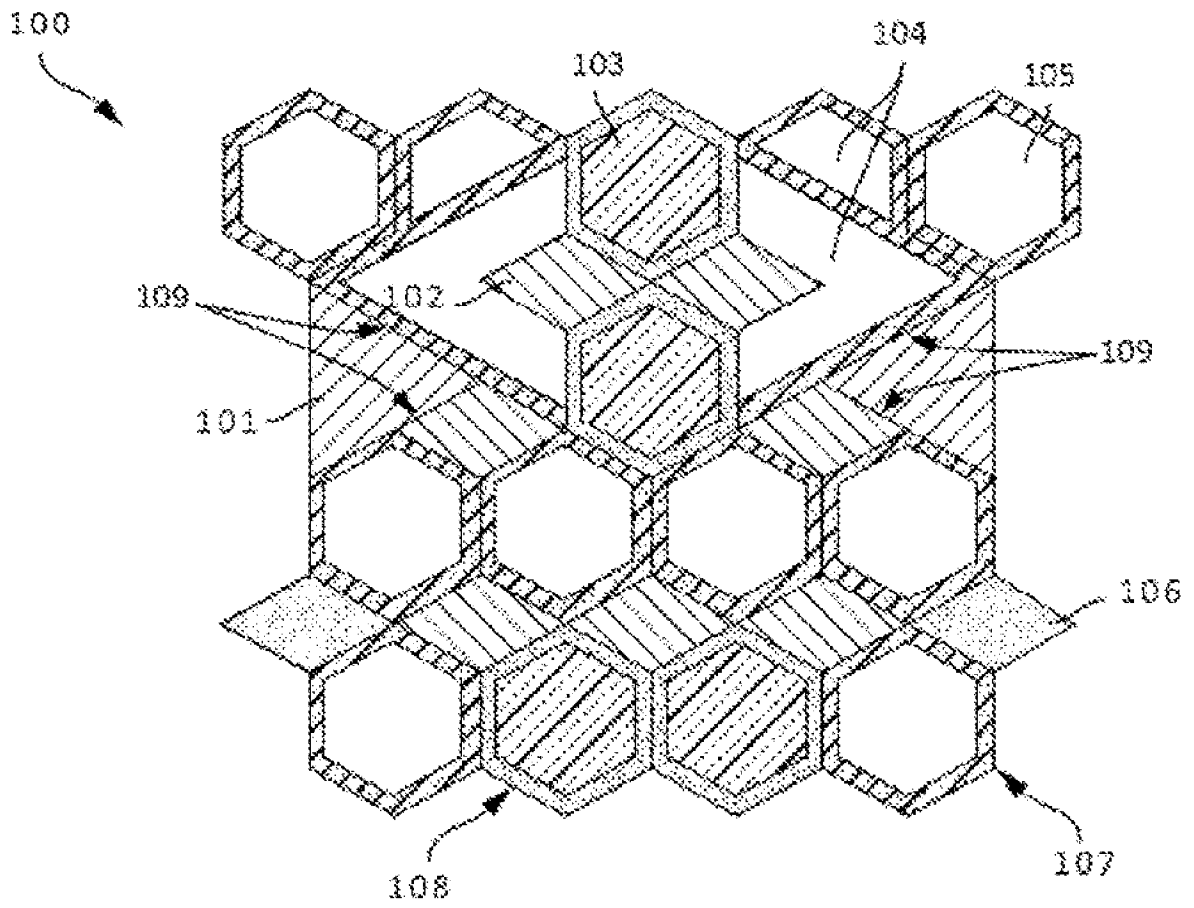
| TABLA 1        |   |   |   |  |              |
|----------------|---|---|---|--|--------------|
| Tiempo (horas) | Muestra 1 liberación acumulada de 5-FU (mg) | Muestra 2 liberación acumulada de 5-FU (mg) | Muestra 3 liberación acumulada de 5-FU (mg) | Liberación acumulada promedio de 5-FU (mg) | Desv. Est.   |
| 0              | 0   | 0,001129667                                 | 0   | 0,000376556                                | 0,00140906 8 |
| 1              | 0,025492817                                 | 0,038973509                                 | 0,024833845                                 | 0,029766724                                | 0,00732850 7 |
| 5              | 0,101782991                                 | 0,089450794                                 | 0,062206993                                 | 0,084480259                                | 0,01980134 1 |
| 10             | 0,142997006                                 | 0,146329524                                 | 0,083275281                                 | 0,124200604                                | 0,01795188 6 |
| 15             | 0,173648636                                 | 0,18660215                                  | 0,100295596                                 | 0,153515461                                | 0,01168365 2 |
| 44             | 0,375143562                                 | 0,338259936                                 | 0,202812871                                 | 0,305405456                                | 0,04948923 4 |
| 72             | 0,44469339                                  | 0,400448101                                 | 0,241240374                                 | 0,362127288                                | 0,01626531 2 |

REIVINDICACIONES

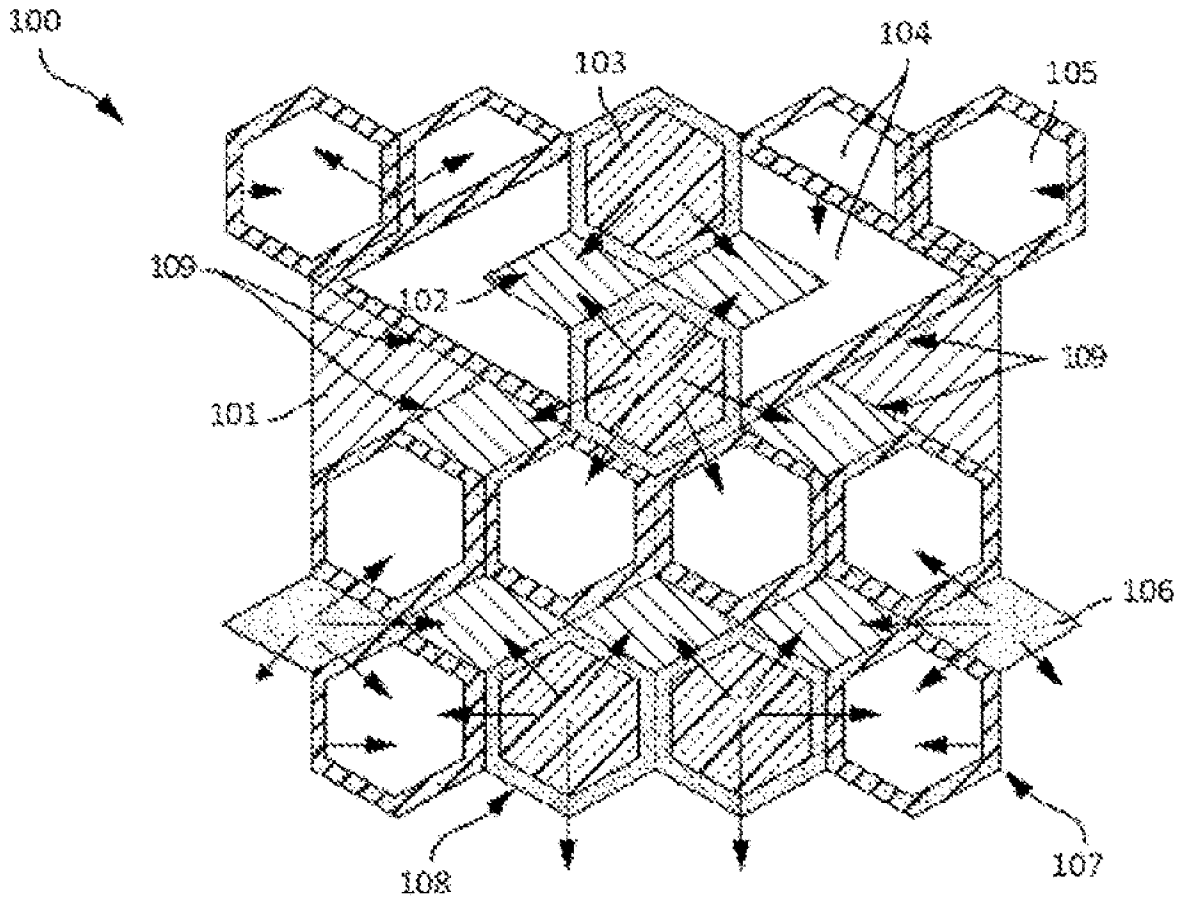
1. Un biomaterial que comprende una primera pluralidad de elementos geométricos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico, en donde:
- 5
- un primer elemento geométrico de la primera pluralidad de elementos geométricos está formado por un primer límite poroso, en donde el primer límite poroso comprende un polímero y el agente terapéutico;
- 10
- un segundo elemento geométrico de la primera pluralidad de elementos geométricos está formado por un límite no poroso y una primera región sólida que comprende el polímero, en donde el agente terapéutico no se puede difundir en el segundo elemento geométrico;
  - la primera región sólida está adyacente y dentro del límite no poroso, y;
- 15
- una porción del primer límite poroso es adyacente a una porción del límite no poroso.
2. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el primer elemento geométrico comprende un espacio vacío dentro del primer límite poroso.
- 20
3. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el primer elemento geométrico está formado por el primer límite poroso y una segunda región sólida que comprende el polímero, en donde la segunda región sólida está adyacente a y dentro del primer límite poroso.
- 25
4. El biomaterial de la reivindicación 3, en donde la segunda región sólida tiene un grado de porosidad que permite que el agente terapéutico se difunda en la segunda región sólida desde el primer límite poroso.
- 30
5. El biomaterial de la reivindicación 3, que comprende además un tercer elemento geométrico de la primera pluralidad de elementos geométricos, en donde el tercer elemento geométrico está formado por un segundo límite poroso que comprende el polímero y el agente terapéutico, en donde una porción del segundo límite poroso es adyacente a al menos uno de:
- una porción del primer límite poroso, y;
  - una porción del límite no poroso.
- 35
6. El biomaterial de la reivindicación 5, en el que el tercer elemento geométrico comprende un espacio vacío dentro del segundo límite poroso.
- 40
7. El biomaterial de la reivindicación 5, en donde el tercer elemento geométrico está formado por el segundo límite poroso y una tercera región sólida que comprende el polímero y el agente terapéutico, en donde la tercera región sólida está adyacente a y dentro del segundo límite poroso.
- 45
8. El biomaterial de la reivindicación 5, que comprende además un cuarto elemento geométrico de la primera pluralidad de elementos geométricos, en donde el cuarto elemento geométrico está formado por:
- (i) un tercer límite poroso que comprende el polímero y el agente terapéutico, y;
  - (ii) una tercera región sólida que comprende el polímero;
- 50
- en donde una porción del tercer límite poroso es adyacente a al menos uno de:
- una porción del primer límite poroso;
  - una porción del segundo límite poroso, y;
- 55
- una porción del límite no poroso,
- en donde la tercera región sólida es adyacente y dentro del tercer límite poroso.
- 60
9. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde la primera pluralidad de elementos geométricos forma una primera capa, y en donde el biomaterial comprende además una segunda capa, en donde la segunda capa comprende una segunda pluralidad de elementos geométricos, en donde la segunda capa está en contacto con la primera capa y está dispuesta en capas sobre la primera capa.
- 65
10. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es un agente anticanceroso.

## ES 2 998 444 T3

11. El biomaterial se la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es un agente antiinflamatorio.
12. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es un antibiótico.
- 5 13. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es un analgésico.
14. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es 5-fluorouracilo.
15. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el biomaterial es biodegradable.



**FIG. 1A**



**FIG. 1B**

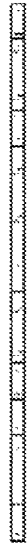


FIG. 2A

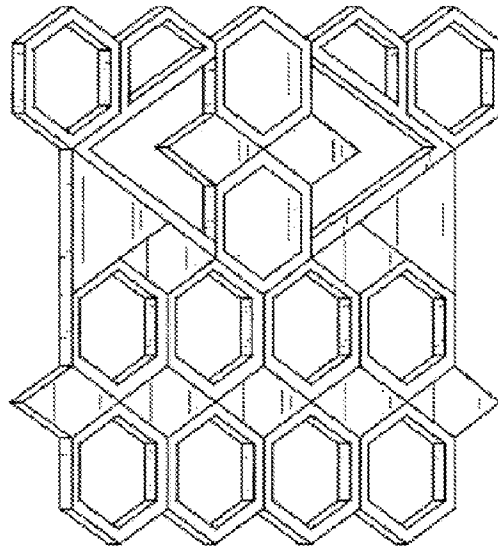
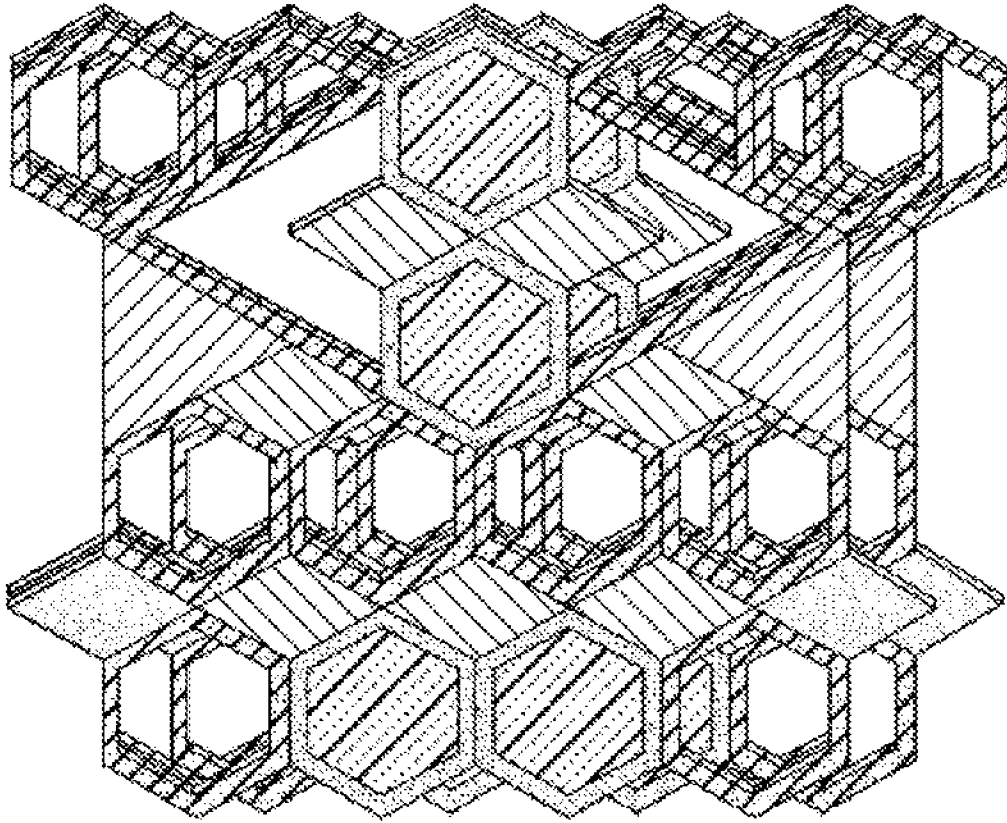
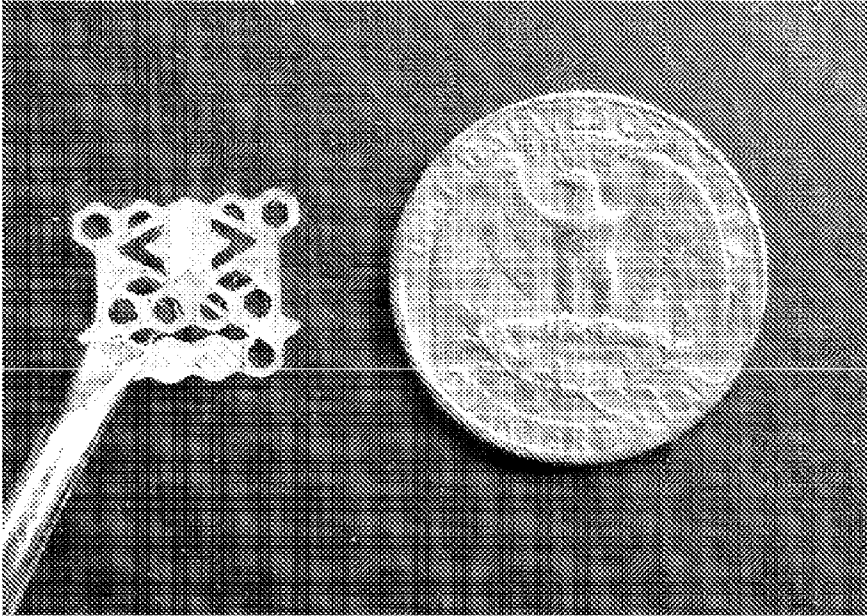


FIG. 2B

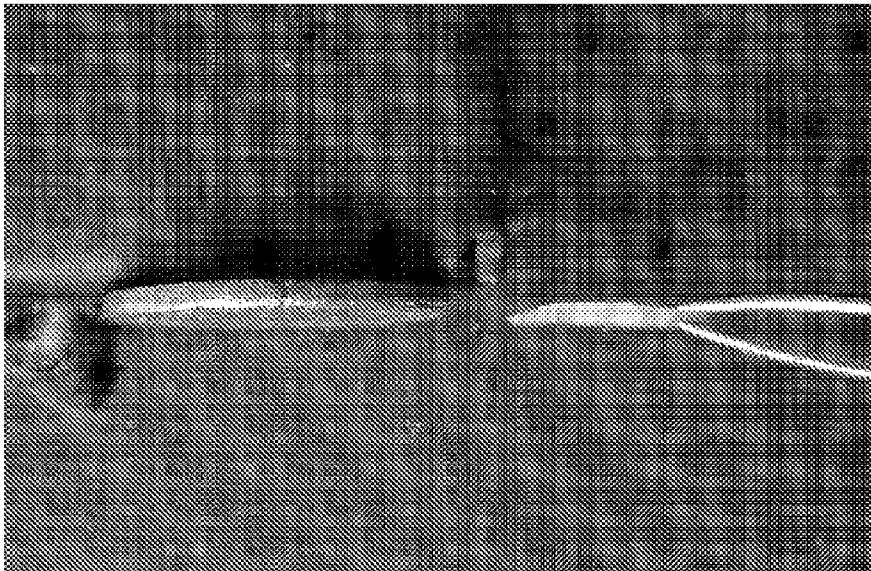


TRIPLE CAPA

**FIG. 3**



**FIG. 4A**



**FIG. 4B**

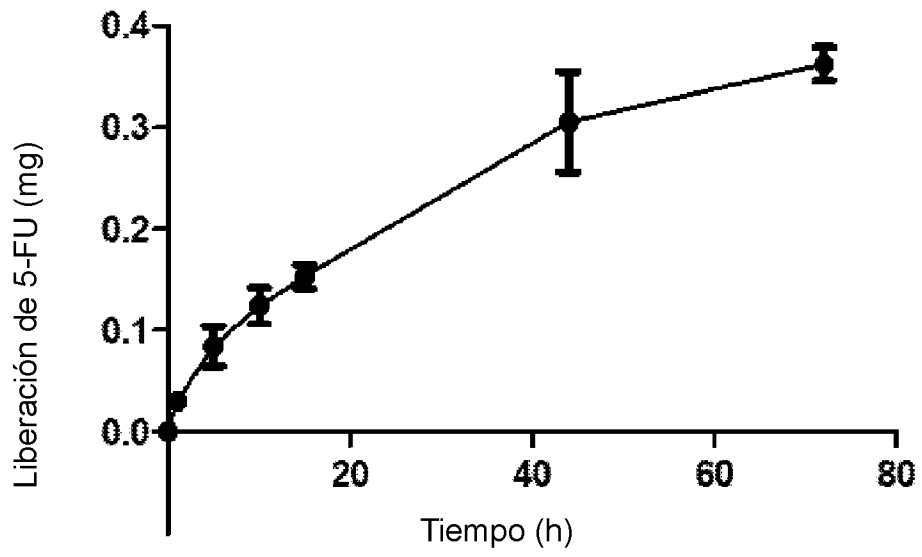


FIG. 5