



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111787886 A

(43) 申请公布日 2020.10.16

(21) 申请号 201880090585.7

(22) 申请日 2018.12.30

(30) 优先权数据

62/612,735 2018.01.02 US

62/783,221 2018.12.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.08.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2018/051413 2018.12.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/135216 EN 2019.07.11

(71) 申请人 卡尔蒂希尔 (2009) 公司

地址 以色列卡法萨巴

(72) 发明人 N·阿尔特舒勒

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 徐志明

(51) Int.Cl.

A61F 2/30 (2006.01)

A61B 17/16 (2006.01)

A61B 17/17 (2006.01)

A61F 2/46 (2006.01)

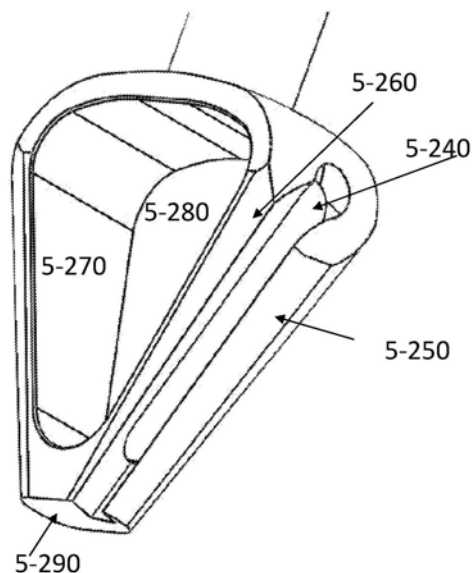
权利要求书6页 说明书42页 附图22页

(54) 发明名称

用于促进细胞和组织生长的优化固体基质的植入工具和方案

(57) 摘要

本发明提供了用于在需要的受试者的骨软骨、骨或软骨组织中最佳植入促进细胞或组织生长或者恢复功能的固体基质的方法。该方法包括选择和制备用于植入的促进细胞或组织生长或者恢复功能的固体基质，该固体基质具有一定的长度和宽度或促进在植入部位边界内的紧密配合，并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端植入在植入部位中的骨内时，所述固体基质的第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处，或处于所述植入部位中的潮标区域近端，并任选地对所述植入物的顶端表面应用生物相容性聚合物层，该层的高度不超过关节软骨层表面。描述了用于实施最佳定位的工具，其包括用于在植入部位处修剪软骨的独特工具 (5-120)。



1. 一种用于最佳植入用于促进细胞或组织生长或者恢复功能的固体基质以治疗需要的受试者的骨关节炎、骨障碍、骨软骨缺陷或软骨损伤的方法,所述方法包括:

- 选择和制备用于稳定植入穿越受试者的骨和软骨的区域中的用于治疗或者促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质,该固体基质具有一定长度和宽度或者促进在植入部位边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端植入植入部位中的骨内时,所述固体基质的第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端;

- 将所述选择和制备的固体基质植入植入部位内以跨越所述植入部位的基端至顶端长轴,其中所述植入物的第一末端在基端表面处植入骨内,和第二末端顶端定位以使得所述第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端,从而在所述基质的顶表面和关节软骨层之间形成空隙;其中所述植入部位通过产生在深度、长度和宽度方面具有所需尺寸的空隙准备用于插入所述固体基质,且所述植入部位的侧壁形成为包含锥度,并且所述植入部位内的软骨组织借助于软骨切割器去除,该软骨切割器包括:

- 细长把手;
- 连接到所述细长把手的头部区域,所述头部区域进一步包括
  - o与所述细长把手连接的顶端部分;
  - o插入植入部位内的基端部分;
  - o第一和第二倾斜侧部区域,其从所述顶端部分向所述基端部分渐细;其中所述第一倾斜侧部区域进一步包括:

- 锥形刀片表面,
- 与所述锥形刀片表面相对定位的支撑锥形倾斜表面;和
- 位于两者之间的中空区域,

由此,如此切割的与所述锥形刀片表面接触的组织具有适合插入所述中空区域内的厚度,并且任选地

- 将生物相容性聚合物层或水凝胶或治疗化合物或细胞群体或其组合应用于所述植入物的顶端表面以填充在所述第二末端和所述关节软骨层表面之间形成的所述空隙。

2. 一种软骨切割器,包括:

- 细长把手;
- 连接到所述细长把手的头部区域,所述头部区域进一步包括
  - o与所述细长把手连接的顶端部分;
  - o插入植入部位内的基端部分;
  - o第一和第二倾斜侧部区域,其从所述顶端部分向所述基端部分渐细;其中所述第一倾斜侧部区域进一步包括:

- 锥形刀片表面,
- 与所述锥形刀片表面相对定位的支撑锥形倾斜表面;和
- 位于两者之间的中空区域,

由此,如此切割的与所述锥形刀片表面接触的组织具有适合插入所述中空区域内的厚度。

3. 根据权利要求2所述的软骨切割器,其中所述基端表面基本上是平的。
4. 根据权利要求2所述的软骨切割器,其中所述第一和第二倾斜侧部区域之间的内部区域基本上是中空的。
5. 根据权利要求2所述的软骨切割器,其中所述第一和第二倾斜侧部区域之间的内部区域基本上是实心的,但是包含切割的组织可插入其中的中空区域。
6. 根据权利要求2所述的软骨切割器,其中所述细长把手具有握持表面。
7. 根据权利要求2所述的软骨切割器,其中,所述细长把手构造成符合人体工程学。
8. 根据权利要求2所述的软骨切割器,其中所述细长把手可移除地附接到所述头部区域。
9. 根据权利要求2所述的软骨切割器,其中所述头部区域是可扩展的以适应需要软骨切割的组织部位的尺寸范围。
10. 一种包含权利要求2的软骨切割器的部件套装。
11. 一种最佳植入用于促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质以用于治疗需要的受试者的骨关节炎、骨障碍、骨软骨缺陷或软骨损伤的方法,所述方法包括:
  - 选择和制备用于稳定植入受试者的穿越骨和软骨的区域中的用于治疗或者促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质,该固体基质具有一定长度和宽度或促进在植入部位边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端植入植入部位中的骨内时,所述固体基质的第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端;
  - 将所述选择和制备的固体基质植入植入部位内以跨越所述植入部位的基端至顶端长轴,其中所述植入物的第一末端在所述基端表面处植入骨内,和第二末端顶端定位以使得所述第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处,或处于所述植入部位中的潮标区域近端,从而在所述基质的顶端表面和关节软骨层之间形成空隙;并且任选地
  - 将生物相容性聚合物层或水凝胶或治疗化合物或细胞群体或其组合应用于所述植入物的顶端表面以填充在所述第二末端和所述关节软骨层表面之间形成的所述空隙。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质具有1-20毫米的高度。
13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质具有约1-50毫米的直径。
14. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质进一步特征在于倾斜侧面。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述固体基质进一步特征在于包括与沿所述固体基质的纵轴成0.75至约4度的角度的倾斜侧面。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述倾斜侧面与沿所述固体基质的纵轴成约2度的角度。
17. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质特征在于圆锥形或金字塔形平截头体形状,并且任选地呈现棒、平板、立方体、圆柱体、圆锥体或螺杆的一般形状。
18. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质包含珊瑚或珊瑚衍生物,主要包括霏石、方解石、羟基磷灰石或其组合。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述固体基质特征在于至少75%的比流体吸收能力值,或者其特征在于,当与流体接触时,小于60度的接触角值。
20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述确定所述固体基质的比流体吸收能力值包

括使所述固体基质与流体接触0.1-15分钟的步骤,从而允许所述固体基质内所述流体的自发流体吸收以达到所述自发流体吸收值。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中所述确定所述固体基质的比流体吸收能力值还包括使所述固体基质与流体接触和向所述固体基质施加负压以促进所述固体基质内所述流体的最大吸收而达到总流体吸收值的步骤。

22. 根据权利要求19所述的方法,其中所述流体是含蛋白质、含盐或含碳水化合物的溶液。

23. 根据权利要求19所述的方法,其中所述流体是生物液体或血液类似物或合成血液类似物。

24. 根据权利要求19所述的方法,其中所述比流体吸收能力值是所述海洋生物骨骼衍生物基固体材料的重量变化的函数。

25. 根据权利要求19所述的方法,其中所述比流体吸收能力值是应用到所述海洋生物骨骼衍生物基固体材料的流体的流体体积变化的函数。

26. 根据权利要求19所述的方法,其中当所述固体基质与受试者的细胞或组织接触时,所述生物液体相对于所述受试者的细胞或组织是自体的。

27. 根据权利要求19所述的方法,其中所述流体是水。

28. 根据权利要求18所述的方法,其中所述固体基质从滨珊瑚属(Porites)物种、角孔珊瑚属(Goniopora)物种、千孔珊瑚属(Millepora)物种或鹿角珊瑚属(Acropora)物种分离。

29. 根据权利要求18所述的方法,其中所述固体基质从富集的珊瑚分离。

30. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质包括沿着所述固体基质的笛卡尔坐标轴的一个或多个空洞。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述一个或多个空洞沿着基本上从所述第二终端向所述第一终端跨越的轴。

32. 根据权利要求30所述的方法,其中所述一个或多个空洞沿着从所述第二末端向所述第一末端延伸直至所述固体基质高度的一半的轴。

33. 根据权利要求30所述的方法,其中所述一个或多个空洞沿着从所述第二末端向所述第一末端延伸直至所述固体基质高度的30%的轴。

34. 根据权利要求30所述的方法,其中所述生物相容性聚合物被吸收在所述一个或多个空洞近端的区域内或所述一个或多个空洞内。

35. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质是同种异体移植物或自体移植物或异种移植物或同种异体移植物衍生物或自体移植物衍生物或异种移植物衍生物。

36. 根据权利要求11所述的方法,其中所述生物相容性聚合物包括天然聚合物,所述天然聚合物包含糖胺聚糖、胶原蛋白、纤维蛋白、弹性蛋白、丝、壳聚糖、藻酸盐、藻酸钙、交联的藻酸钙、交联的壳聚糖、透明质酸、透明质酸钠、交联的透明质酸及其任何组合。

37. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质进一步包含细胞因子、生长因子、治疗化合物、药物、细胞群体或其任何组合。

38. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质具有卵形体或椭圆体的总体形状。

39. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质包括椭圆形轮廓。

40. 根据权利要求11所述的方法,其中所述植入以与被如此治疗的组织部位的表面垂直的轴成约0.75度至约4度的植入物角度进行。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述植入以与如此治疗的组织部位的表面垂直的轴成约2度的植入物角度进行。

42. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质进一步包括骨填充剂或骨替代材料或骨传导材料。

43. 根据权利要求11所述的方法,其中所述方法进一步包括在手术前、手术中或手术后使所述固体基质与细胞或组织或组织衍生物或血液或血液衍生物接触的步骤。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中所述细胞由干细胞、软骨细胞、成骨细胞、骨髓细胞、骨髓衍生物、基质细胞、胚胎细胞、前体细胞、祖细胞或其组合组成。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述接触促进所述细胞或所述组织内的细胞的粘附、增殖或分化,或其组合。

46. 根据权利要求11所述的方法,其中所述固体基质促进患有软骨或骨或其组合的缺陷或障碍或疾病的受试者的组织中的细胞或组织生长或恢复功能。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述软骨缺陷或障碍或疾病包括完全或部分厚度关节软骨缺陷;骨软骨缺陷;骨关节炎、无血管性坏死;剥脱性骨软骨炎;骨囊肿、不愈合性骨折、骨折、骨缺陷、骨水肿、骨质疏松、关节缺陷或由创伤、运动或重复性压力引起的缺陷。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述方法用于延迟或消除受影响受试者中对完全或部分关节置换的需要。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述方法用于对受试者中受影响的关节进行表面重建。

50. 根据权利要求11所述的方法,其中所述方法可以通过用于所述固体基质的制备和植入的自动化系统来完成。

51. 根据权利要求50所述的方法,其中所述自动化系统可以利用机器人系统。

52. 根据权利要求11所述的方法,其中所述方法可基于手术前成像和手术中发现提供最佳定制植入物和植入。

53. 用于促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质在制备用于治疗需要的受试者的骨关节炎、骨障碍、骨软骨缺陷或软骨损伤的产品中的用途:

其中用于所述治疗或者促进细胞或组织生长或恢复功能的所述固体基质用于稳定植入受试者的穿越骨和软骨的区域中,该固体基质具有一定的长度和宽度或促进在植入部位边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端在基端表面处植入骨内时,所述固体基质的第二末端顶端定位且处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端,从而在所述基质的顶端表面和关节软骨层之间形成空隙。

54. 根据权利要求53所述的用途,其中生物相容性聚合物层或水凝胶或治疗化合物或细胞群体或其组合应用于所述固体基质的顶端表面以填充在所述第二末端和所述关节软骨层表面之间形成的所述空隙。

55. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质进一步特征在于包括与沿所述固

体基质的纵轴成0.75至约4度的角度的倾斜侧面。

56. 根据权利要求55所述的用途,其中所述倾斜侧面与沿所述固体基质的纵轴成约2度的角度。

57. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质特征在于圆锥形或金字塔形平截头体形状,并且任选地呈现棒、平板、立方体、圆柱、圆锥或螺杆的一般形状。

58. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质包含珊瑚或珊瑚衍生物,主要包括霏石、方解石、羟基磷灰石或其组合。

59. 根据权利要求58所述的用途,其中所述固体基质特征在于至少75%的比流体吸收能力值,或者其特征在于,当与流体接触时,小于60度的接触角值。

60. 根据权利要求59所述的用途,其中所述确定所述固体基质的比流体吸收能力值包括使所述固体基质与流体接触0.1-15分钟的步骤,从而允许所述固体基质内所述流体的自发流体吸收以达到所述自发流体吸收值。

61. 根据权利要求59所述的用途,其中所述确定所述固体基质的比流体吸收能力值进一步包括使所述固体基质与流体接触并向所述固体基质施加负压力以促进所述固体基质内所述流体的最大吸收而达到总流体吸收值的步骤。

62. 根据权利要求59所述的用途,其中所述流体是含蛋白质、含盐或含碳水化合物的溶液。

63. 根据权利要求59所述的用途,其中所述流体是生物液体或血液类似物或合成血液类似物。

64. 根据权利要求59所述的用途,其中所述比流体吸收能力值是所述海洋生物骨骼衍生物基固体材料的重量变化的函数。

65. 根据权利要求59所述的用途,其中所述比流体吸收能力值是向所述海洋生物骨骼衍生物基固体材料应用的流体的流体体积变化的函数。

66. 根据权利要求59所述的用途,其中当所述固体基质与受试者的细胞或组织接触时,所述生物液体相对于所述受试者的细胞或组织是自体的。

67. 根据权利要求59所述的用途,其中所述流体是水。

68. 根据权利要求58所述的用途,其中所述固体基质从滨珊瑚属(Porites)物种、角孔珊瑚属(Goniopora)物种、千孔珊瑚属(Millepora)物种或鹿角珊瑚属(Acropora)物种分离。

69. 根据权利要求58所述的用途,其中所述固体基质从富集的珊瑚分离。

70. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质包括沿着所述固体基质的笛卡尔坐标轴的一个或多个空洞。

71. 根据权利要求70所述的用途,其中所述一个或多个空洞沿着基本上从所述第二终端向所述第一终端跨越的轴。

72. 根据权利要求70所述的用途,其中所述一个或多个空洞沿着从所述第二末端向所述第一末端延伸直至所述固体基质高度的一半的轴。

73. 根据权利要求70所述的用途,其中所述一个或多个空洞沿着从所述第二末端向所述第一末端延伸直至所述固体基质高度的30%的轴。

74. 根据权利要求70所述的用途,其中所述生物相容性聚合物吸收在所述一个或多个

空洞近端的区域内或所述一个或多个空洞内。

75. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质是同种异体移植物或自体移植物或异种移植物或同种异体移植物衍生物或自体移植物衍生物或异种移植物衍生物。

76. 根据权利要求53所述的用途,其中所述生物相容性聚合物包括天然聚合物,其包含糖胺聚糖、胶原蛋白、纤维蛋白、弹性蛋白、丝、壳聚糖、藻酸钙、交联的藻酸钙、交联的壳聚糖、透明质酸、透明质酸钠、交联的透明质酸及其任何组合。

77. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质进一步包含细胞因子、生长因子、治疗化合物、药物、细胞群体或其任何组合。

78. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质具有卵形体或椭圆体的总体形状。

79. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质包括椭圆形轮廓。

80. 根据权利要求53所述的用途,其中所述植入以与如此治疗的组织部位的表面垂直的轴成约0.75度至约4度的植入物角度进行。

81. 根据权利要求80所述的用途,其中所述植入以与如此治疗的组织部位的表面垂直的轴成约2度的植入物角度进行。

82. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质进一步包含骨填充剂或骨替代材料或骨传导材料。

83. 根据权利要求53所述的用途,其中所述方法进一步包括在手术前、手术中或手术后使所述固体基质与细胞或组织或组织衍生物或血液或血液衍生物接触的步骤。

84. 根据权利要求53所述的用途,其中所述细胞由干细胞、软骨细胞、成骨细胞、骨髓细胞、骨髓衍生物、基质细胞、胚胎细胞、前体细胞、祖细胞或其组合组成。

85. 根据权利要求84所述的用途,其中所述接触促进所述细胞或所述组织内的细胞的粘附、增殖或分化,或其组合。

86. 根据权利要求53所述的用途,其中所述固体基质促进患有软骨或骨或其组合的缺陷或障碍或疾病的受试者的组织中的细胞或组织生长或者恢复功能。

87. 根据权利要求86所述的用途,其中所述软骨缺陷或障碍或疾病包括完全或部分厚度关节软骨缺陷;骨软骨缺陷;骨关节炎、无血管性坏死;剥脱性骨软骨炎;骨囊肿、不愈合性骨折、骨折、骨缺陷、骨水肿、骨质疏松、关节缺陷或由创伤、运动或重复性压力引起的缺陷。

88. 根据权利要求86所述的用途,其中所述方法用于延迟或消除受影响受试者中对完全或部分关节置换的需要。

89. 根据权利要求86所述的用途,其中所述用途用于对受试者中受影响的关节进行表面重建。

90. 根据权利要求53所述的用途,其中所述方法可通过用于所述固体基质的制备和植入的自动化系统来完成。

91. 根据权利要求53所述的用途,其中所述自动化系统可以利用机器人系统。

92. 根据权利要求53所述的用途,其中所述用途可基于手术前成像和手术中发现提供最佳定制植入物和植入。

## 用于促进细胞和组织生长的优化固体基质的植入工具和方案

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年1月2日提交的美国临时专利申请号62/612,735和2018年12月21日提交的美国临时专利申请号62/783,221的权益,这两项申请均通过引用整体并入本文。

### 背景技术

[0003] 组织生长、再生和修复对于恢复组织的功能和重构组织的形态经常是必要的,例如,由于创伤暴露、瘤形成、异常组织生长、老化以及其它的结果。

[0004] 关节软骨是一种高度特化的组织,其覆盖长骨的表面以允许在大负荷下几乎无摩擦的运动。在健康的骨骼中,这种关节功能允许骨骼改变其相对于关节的相对角度关系,如在髋和膝关节中。由于关节内滑液的特性和软骨表面的平滑形貌导致配合关节表面的低摩擦,关节的这种功能无痛地且几乎无需额外的努力来发生。

[0005] 许多疾病/病症由于软骨损伤引起,其范围可以从局部撕裂到下方骨覆盖的病灶区域丧失,到退化性病症,例如骨关节炎和类风湿性关节炎,其中整个软骨层和下方(软骨下)骨均可受到影响。泛发性或退化性疾病,最常见的骨关节炎,通常用全关节置换进行治疗,其中软骨表面和下方骨用以最小摩擦进行关节活动的人工材料完全置换。

[0006] 合成材料多年来也已经用作用于促进离体组织组装和修复和类似地用于恢复和重构这类组织(例如用于骨)的基质,成败参半。

[0007] 另一种可能性是自体组织移植,尽管自体组织的供应受到限制且组织的采集可能导致疼痛,具有感染、出血、外表残损(cosmetic disability)、神经损伤和功能丧失的风险。此外,显著的发病率与自体移植采集位点有关。这些问题可通过使用促进干细胞(例如间充质干细胞(MSC))的粘附、迁移、增殖和分化的由合成的或天然的生物材料制成的固体基质对组织工程改造来克服。

[0008] 寻求治疗的许多疾病和病症将受益于以位点特异性的方式促进细胞和组织生长的能力,从而促进受损或患病部位内新组织的生长和并入。

[0009] 在骨和软骨应用中,直接的微环境和三维(3D)组织化是一般的分化中和特别的软骨形成和成骨性分化中的重要因素。

[0010] 一些骨组织工程支架由天然聚合物(例如胶原蛋白、藻酸盐、透明质酸和壳聚糖)组成。由于其亲水性相互作用、低毒性和低的慢性炎性反应,天然材料提供特异性细胞相互作用、细胞接种方便性的优点。然而,这些支架通常是机械不稳定的且不易促使形成具有用于移植的特定的预定形状的组织结构。为获得机械强度,需要化学改性,这可能导致毒性。

[0011] 关节的关节软骨表面的缺损和退化引起疼痛和僵硬。保护关节的软骨的损伤可能由作为创伤、运动或重复应力的结果的物理损伤(例如,骨软骨骨折、由于十字韧带损伤引起的继发损伤)或由疾病(例如骨关节炎、类风湿性关节炎、无菌性坏死、剥脱性骨软骨炎)引起。

[0012] 骨关节炎(OA)由关节(最特别是髋和膝关节)的总体磨损和撕裂引起。骨关节炎在



老年人中常见,但事实上到40岁时,大多数个体在其荷重关节中都有一些骨关节炎性变化。骨关节炎发病率增加的另一种新出现的趋势是肥胖症的增加。CDC估计30%的美国成人(或六千万人)是肥胖的。肥胖成人比正常体重的成人发生膝OA的可能性大4倍。类风湿性关节炎是导致软骨破坏的炎症病症。其被认为至少部分地是其中患者对该疾病具有遗传倾向性的一种自身免疫性疾病。

[0013] 损伤关节的整形外科预防和修复在治疗患者的费用和时间花费方面对医疗职业来说都是沉重的负担。这部分地是因为软骨不具有自我修复的能力。再生长透明软骨从而修复软骨缺损的尝试仍然未取得成功。在致力于预防关节的严重退行性变化的尝试中,为了修复缺损并预防关节损伤的整形外科手术是可行的。外科技术的使用通常要求健康组织的移除和捐赠以替换受损的或患病的组织。采用来自自体移植物、同种异体移植物或异种移植物的贡献组织的技术完全不能令人满意,因为自体移植物对受试者添加了额外的创伤,而同种异体移植物和异种移植物受限于对宿主受试者的免疫反应性及可能的感染因子的转移。利用除了人或动物组织以外的材料用于软骨再生的外科尝试也未获得成功。

[0014] 由于每个关节在其关节表面的几何形状方面是独特的,成功移植/植入的另一个挑战被认为是需要可能达到的最完美的形貌匹配。

[0015] 至今仍然缺乏恢复此类组织的组织功能和促进重构其形态的理想手段和材料。

## 发明内容

[0016] 在一些实施方案中,本发明提供了用于植入固体基质以治疗骨、软骨、骨软骨或骨关节炎性障碍的优化过程/方法和工具/套装/手段。

[0017] 在一些实施方案中,本发明提供了用于植入固体基质以促进骨软骨组织的细胞或组织生长或者恢复功能的优化过程/方法和工具/套装/手段。

[0018] 在一些实施方案中,本发明提供了用于确保患有骨软骨、骨或软骨疾病或障碍的受试者中的最佳软骨再生的过程/方法和工具/套装/手段,该受试者尤其通过在受影响的组织部位中提供移植物进行治疗。

[0019] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于在需要的受试者中最佳植入用于促进骨软骨、骨或软骨组织的细胞或组织生长或者恢复功能的固体基质的过程/方法。

[0020] 在一些实施方案中,用于在需要的受试者的骨软骨、骨关节炎性关节、骨或软骨组织中最佳植入固体基质的这种过程/方法包括选择和/或制备用于植入的固体基质的步骤,该固体基质具有一定的长度和宽度或促进在植入部位边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端植入植入部位的骨内时,所述固体基质的第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端。

[0021] 在一些实施方案中,该过程/方法包括在植入部位内植入固体基质以跨越所述植入部位的长轴的步骤,其中所述植入物的第一末端在植入部位的基端表面处植入骨内,且第二末端顶端定位以使得所述第二末端处于比其中植入这种基质的关节软骨的外表面层低至少2mm的高度处,或者位于或基本上处于所述植入部位中的潮标区域近端,该潮标区域将软骨层与骨层分开。

[0022] 根据该方面,并且在一些实施方案中,在比其中植入这种基质的关节软骨的外表

面层低至少2mm的高度处植入第二末端之上的这种区域导致该末端的边界和关节软骨表面层之间的空隙。在一些实施方案中,该方法进一步包括将生物相容性聚合物层应用到所述植入物的顶端表面,该层填充空隙区域直至关节表面的水平。

[0023] 当可用于细胞和组织生长和/或恢复功能的最佳选择的固体基质的应用特别植入组织修复部位内时,本发明提供了意想不到的优异愈合,由此固体基质基本上相对于植入部位的长度和宽度成压配合/密配合(fight fit),但固体基质的高度仍然低于处于植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层约2mm。图3具体显示了由于本文所述和举例说明的植入方法的结果,植入部位上方顶端区域处改善的愈合和关节软骨再生。

[0024] 特别地,本发明提供了一种当固体基质特征在于被植入组织修复部位内,由此固体基质相对于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/密配合,但固体基质的高度仍然低于处于植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层约2mm时骨再生、修复和形成增强最佳的出人意料的应用。

[0025] 在其他实施方案中,本发明提供了当固体基质特征在于被植入组织修复部位内,由此固体基质相对于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/密配合,但固体基质的高度仍然低于处于植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层约2mm时,在更大的软骨形成方面意想不到的优势。

[0026] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于最佳植入固体基质以促进细胞或组织生长或者恢复功能,从而治疗需要的受试者中的骨关节炎、骨障碍、骨软骨缺陷或软骨损伤的方法,所述方法包括:

[0027] • 选择和制备用于治疗或者促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质以稳定植入受试者的穿越骨和软骨的区域中,该固体基质具有一定长度和宽度或促进在植入部位边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端植入植入部位的骨内时,所述固体基质的第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端;

[0028] • 将所述选择和制备的固体基质植入植入部位内以跨越所述植入部位的基端至顶端长轴,其中所述植入物的第一末端在基端表面处植入骨内,和第二末端顶端定位以使得所述第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处,或处于所述植入部位中的潮标区域近端,从而在所述基质的顶端表面和关节软骨层之间形成空隙;并且任选地

[0029] • 将生物相容性聚合物层或水凝胶或治疗化合物或细胞群体或其组合应用于所述植入物的顶端表面,以填充在所述第二末端和所述关节软骨层之间形成的所述空隙。

[0030] 在一些实施方案中,本发明提供了用于促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质在制备用于治疗需要的受试者中的骨关节炎、骨障碍、骨软骨缺陷或软骨损伤的产品中的用途,其中用于治疗或者促进细胞或组织生长或恢复功能的所述固体基质用于稳定植入受试者的穿越骨和软骨的区域中,该固体基质具有一定的长度和宽度或促进在植入部位的边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端在基端表面处植入骨内时,所述固体基质的第二末端顶端定位且处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端,从而在所述基质的顶端表面和关节软骨层之间形成空隙。

[0031] 在一些实施方案中,基质具有1-18毫米的高度,并且在一些实施方案中,固体基质

具有5-10毫米的高度。在一些实施方案中,固体基质具有约1-35毫米的直径。

[0032] 在一些实施方案中,本发明的方法/用途包括如上所述在组织部位中植入超过一个固体基质,并且在一些方面,小心以植入两个植入的基质,使得第一末端被植入骨内并且每个基质的第二末端定位为处于比这种基质植入其中的关节软骨的外表面层低至少2mm的高度处,或者基本上处于所述植入部位中的潮标区域近端,如所描述的,其中两个或更多个被植入组织部位中的基质之间的距离为约3-10mm,因此每个基质被骨完全限制。

[0033] 在一些实施方案中,固体基质包含珊瑚或珊瑚衍生物。在一些实施方案中,珊瑚或珊瑚衍生固体基质特征在于至少75%的比流体吸收能力值,或其特征在于,当与流体接触时,小于60度的接触角值,或该固体基质为同种异体移植物、自体移植物或异种移植物,且该固体基质进一步特征在于倾斜侧面(tapered side)。

[0034] 在一些实施方案中,确定所述固体基质的比流体吸收能力值包括使所述固体基质与流体接触0.1-15分钟的步骤,从而允许所述固体基质内所述流体的自发流体吸收以达到所述自发流体吸收值。在一些实施方案中,确定所述固体基质的比流体吸收能力值还包括使所述固体基质与流体接触并向所述固体基质施加负压以促进所述固体基质内所述流体的最大吸收而达到总流体吸收值的步骤。在一些实施方案中,所述流体是含蛋白质、含盐或含碳水化合物的溶液。在一些实施方案中,所述流体是生物液体或血液类似物或合成血液类似物。在一些实施方案中,所述比流体吸收能力值是所述海洋生物骨骼衍生物基固体的重量变化的函数。

[0035] 在一些实施方案中,所述比流体吸收能力值是应用到所述海洋生物骨骼衍生物基固体的流体的流体体积变化的函数。在一些实施方案中,当所述固体基质与受试者的细胞或组织接触时,所述生物液体相对于所述受试者的细胞或组织是自体的。在一些实施方案中,所述流体是水。

[0036] 在一些实施方案中,固体基质具有1-20毫米之间的高度,并且在一些实施方案中,所述固体基质具有约1-50毫米的直径。在一些实施方案中,固体基质进一步特征在于倾斜侧面,并且在一些实施方案中,固体基质进一步特征在于包括与沿着所述固体基质的纵轴成0.75至约4度的角度的倾斜侧面。在一些实施方案中,倾斜侧面与沿所述固体基质的纵轴成约2度的角度。

[0037] 在一些实施方案中,固体基质特征在于圆锥形或金字塔形平截头体形状,并且任选地呈现棒、板、立方体、圆柱体、圆锥体或螺杆的一般形状。在一些实施方案中,固体基质包含珊瑚或珊瑚衍生物,主要包括霏石、方解石、羟基磷灰石或其组合。

[0038] 在一些实施方案中,根据本文所述方法使用的固体基质进一步特征在于至少一个在所述固体基质的末端处的基本上平坦的横截面和倾斜侧面。在一些实施方案中,根据本文所述方法使用的固体基质进一步特征在于具有与沿所述固体基质的纵轴成0.75至约4度角的侧面,并且在一些实施方案中,与沿所述固体基质的纵轴成约2度的角。在一些实施方案中,根据本文所述方法使用的固体基质进一步特征在于圆锥形或金字塔形平截头体形状。

[0039] 在一些实施方案中,根据本文所述方法使用的固体基质为同种异体移植物、自体移植物或异种移植物。

[0040] 在一些实施方案中,根据本文所述方法使用的固体基质进一步特征在于包含弯曲

表面,该弯曲表面的曲率半径接近于固体基质被应用或植入其内的组织的曲率半径。

[0041] 在一些实施方案中,根据本文所述方法使用的固体基质为珊瑚或珊瑚衍生物,其在一些实施方案中为霰石、方解石、其混合物或它们的其他多形体。在一些实施方案中,固体基质从滨珊瑚属(Porites)物种、角孔珊瑚属(Goniopora)物种、千孔珊瑚属(Millepora)物种或鹿角珊瑚属(Acropora)物种分离。

[0042] 在一些实施方案中,固体基质从富集的珊瑚分离。

[0043] 在一些实施方案中,关于本文所述固体植入物,特别是关于珊瑚,的术语“富集的”可以指用骨和软骨生长促进剂或材料涂覆或浸渍的材料。这种富集可以通过将材料直接应用于植入物来引入,例如珊瑚植入物的表面处理,或者在一些实施方案中,这种富集可以通过在天然或人工生境中富集珊瑚在其中生长的生长介质来引入。

[0044] 例如,美国专利7,008,450公开了一种通过水热程序用硅、镁和磷酸盐涂覆珊瑚以获得具有0.6重量%硅的羟基磷灰石表面而影响珊瑚表面的方法,其被认为是本文所述的具体的“富集的珊瑚”。在一些方面,“富集的珊瑚”包括在其生长和矿化过程中对其生境(例如自然生境、人工生境)中的珊瑚(例如养殖的、人工繁殖的珊瑚)的矿物结构和/或化学的改性,例如,如美国专利7,704,561号或Y.Uema等,“Silicon-rich Coral Sand Improves Bone Metabolism and Bone Mechanical Properties in Mice,”59 J. Japanese Soc’y of Nutritional Food Science 265-70 1138-49 (2006)中所述的,其通过引用全文明确并入。在一些方面,如PCT国际申请公开号W0/2012/038962中所述的珊瑚处理被设想根据本发明的方法和材料使用,并且包含在被本文中使用的术语“富集的珊瑚”中。

[0045] 应当理解,进一步对于某些期望的性质/成分富集的任何珊瑚(无论是在自然生境还是人工生境中)的使用在本文中被考虑,并且包含在术语“富集的珊瑚”中。

[0046] 在一些实施方案中,固体基质包括沿着所述固体基质的笛卡尔坐标轴的一个或多个空洞(hollow)。在一些实施方案中,一个或多个空洞沿着基本上从所述第二终端向所述第一终端跨越的轴。在一些实施方案中,一个或多个空洞沿着从所述第二末端向所述第一末端延伸至所述固体基质高度的一半的轴。在一些实施方案中,一个或多个空洞沿着从所述第二末端向所述第一末端延伸至所述固体基质高度的30%的轴。在一些实施方案中,生物相容性聚合物被吸收在所述一个或多个空洞近端的区域内或所述一个或多个空洞内。在一些实施方案中,固体基质是同种异体移植物或自体移植物或异种移植物或同种异体移植物衍生物或自体移植物衍生物或异种移植物衍生物。在一些实施方案中,生物相容性聚合物包括天然聚合物,其包含糖胺聚糖、胶原蛋白、纤维蛋白、弹性蛋白、丝(silk)、壳聚糖、藻酸钙、交联的藻酸钙、交联的壳聚糖、透明质酸、透明质酸钠、交联的透明质酸及其任何组合。

[0047] 在一些实施方案中,固体基质进一步包含细胞因子、生长因子、治疗化合物、药物、细胞群体或其任何组合。

[0048] 在一些实施方案中,固体基质具有卵形体或椭圆体的总体形状。在一些实施方案中,固体基质包括椭圆形轮廓。

[0049] 在一些实施方案中,植入以与垂直于如此治疗的组织部位表面的轴成约0.75度至约4度的植入物角度进行。在一些实施方案中,植入以与垂直于如此治疗的组织部位表面的轴成约2度的植入物角度进行。在一些实施方案中,固体基质进一步包含骨填充剂或骨替代

材料或骨传导材料。在一些实施方案中,该方法进一步包括在手术前、手术中或手术后使所述固体基质与细胞或组织接触的步骤。在一些实施方案中,该细胞由干细胞、软骨细胞、成骨细胞、骨髓细胞、基质细胞、胚胎细胞、前体细胞、祖细胞或其组合组成。在一些实施方案中,接触促进所述细胞或所述组织内的细胞的粘附、增殖或分化,或其组合。

[0050] 在一些实施方案中,固体基质促进患有软骨或骨或其组合的缺陷或障碍或疾病的受试者的组织中的细胞或组织生长或恢复功能。在一些实施方案中,软骨缺陷或障碍或疾病包括完全或部分厚度关节软骨缺陷;骨软骨缺陷;骨关节炎、无血管性坏死;剥脱性骨关节炎;骨囊肿、不愈合性骨折(non-union fracture)、骨折、骨缺陷、骨水肿、骨质疏松、关节缺陷或由创伤、运动或重复性压力引起的缺陷。在一些实施方案中,该方法用于延迟或消除受影响受试者中完全或部分关节置换的需要。在一些实施方案中,该方法用于对受试者受影响的关节进行表面重建(resurface)。在一些实施方案中,该方法可以通过用于所述固体基质的制备和植入的自动化系统来完成。在一些实施方案中,自动化系统可以利用机器人系统。在一些实施方案中,该方法可以提供最佳的定制植入物和植入。

[0051] 在一些实施方案中,本发明提供了用于促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质在治疗需要的受试者的骨关节炎、骨障碍、骨软骨缺陷或软骨损伤中的用途,其中用于治疗或促进细胞或组织生长或恢复功能的所述固体基质用于稳定植入受试者的穿越骨和软骨的区域中,该固体基质具有一定的长度和宽度或促进在植入部位的边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端在基端表面处植入骨内时,所述固体基质的第二末端顶端定位且处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端,从而在所述基质的顶端表面和关节软骨层之间形成空隙。

[0052] 应当理解,上文所述方法的各个具体方面同样适用于本文所述用途。

[0053] 在一些实施方案中,本发明提供了一种软骨切割器,其包括:

[0054] • 细长的把手;

[0055] • 连接到所述细长把手的头部区域,所述头部区域进一步包括

[0056] ○与所述细长把手连接的顶端部分;

[0057] ○插入植入部位内的基端部分;

[0058] ○第一和第二倾斜侧部区域,其从所述顶端部分向所述基端部分渐细;

[0059] 其中所述第一倾斜侧部区域进一步包括:

[0060] • 锥形刀片表面(tapered blade surface),

[0061] • 与所述锥形刀片表面相对定位的支撑锥形倾斜表面(supporting tapered angled surface);和

[0062] • 位于两者之间的中空区域,

[0063] 由此,如此切割的与所述锥形刀片表面接触的组织具有适合插入所述中空区域内的厚度。

[0064] 如本文中所述的,例如,相对于图1A-1S,通过相对于植入部位的长度和宽度以压配合/密配合特别地植入组织修复部位内,但固体基质的高度仍然低于植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层约2毫米应用最佳选择的固体基质发现了意想不到的优异愈合和/或骨再生和/或更大的软骨形成。图3具体显示了由于本文所描述和举例说明的植入方

法的结果,植入部位上方顶端区域处的愈合和关节软骨再生改善。在一些方面,完成该过程的工具和方案相对于图1A-1S的描述举例说明,并且在一些方面,本文所述的软骨切割器特别地适应于完善本发明的方法/用途,从而促进理想的软骨修整以实现以压配合/紧密配合的方式定位固体基质,并且将固体基质定位在植入部位近端的软骨组织中关节软骨层之下2mm的能力。

[0065] 在一些方面,并且代表本发明的实施方案,软骨切割器头部区域连接到细长把手部分以便于抓握,其在一些方面符合人体工程学。在一些方面,软骨切割器头部区域基端部分插入植入部位内;并且通过头部区域的第一和第二倾斜侧部区域成角度,该倾斜侧部区域从顶端部分向所述基端部分渐细;并且这种渐细促进了在产生用于将渐细的固体基质插入其内的植入部位内的适当配合。

[0066] 应当理解,关于软骨切割器的元件的术语“渐细的”指的是相对于通过这种植入部位的纵轴逐渐倾斜或渐细。

[0067] 软骨切割器头部区域的第一倾斜侧部区域进一步包括锥形刀片表面和与锥形刀片表面相对定位的支撑锥形倾斜表面;和位于其间的中空区域。如本领域技术人员理解的,锥形刀片表面、与锥形刀片表面相对定位的支撑锥形倾斜表面和位于两者之间的中空区域的这种布置有助于与锥形刀片表面接触并由此在其中进行切割的组织的插入且进一步调节被如此切割的组织的厚度用于插入所述中空区域内。

[0068] 在一些实施方案中,所述第一和第二倾斜侧部区域之间的内部区域基本上是中空的,或者在一些实施方案中,所述第一和第二倾斜侧部区域之间的内部区域基本上是实心的,但是包含切割的组织可插入其中的中空区域。

[0069] 在一些实施方案中,软骨切割器头部区域的基端表面基本上是平的,或者在一些实施方案中,确保平滑地插入植入部位内,以使得软骨切割器在植入部位内的插入不会以任何方式负面地影响固体基质插入植入部位内。

[0070] 在一些实施方案中,软骨切割器把手包含被使用者舒适握持的细长部分,并且在一些实施方案中,把手具有握持表面,并且在一些实施方案中,细长把手构造成符合人体工程学。在一些实施方案中,细长把手可以可移除地附接到所述头部区域。例如且参照图5F,把手可通过把手和头部区域的连接区域的衔接而可被移除。

[0071] 本领域技术人员将理解,可以设计各种排列/方案以可移除地连接头部区域和把手,并且连接点可以在任何适当的位置处,例如,紧邻头部区域,或者与头部区域的基底的合理距离处等。

[0072] 在一些实施方案中,头部区域是可扩展的以适应需要进行软骨切割的组织部位的尺寸范围。

[0073] 在一些实施方案中,本发明提供了包括如本文所述的软骨切割器的部件套装。例如,且在一些实施方案中,图1A-1S中描述的工具可以全部以单一套装提供,或者从图1A-1S中描述的工具的部件(complement)中选择的工具可以作为套装的部分提供,并且其被视为本申请的具体方面。

[0074] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于最佳植入用于促进细胞或组织生长或恢复功能固体基质,从而治疗需要的受试者的骨关节炎、骨障碍、骨软骨缺陷或软骨损伤的方法,所述方法包括:

[0075] • 选择和制备用于治疗或者促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质以稳定植入受试者的穿越骨和软骨的区域中,该固体基质具有一定长度和宽度或促进在植入部位边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端植入植入部位的骨内时,所述固体基质的第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位中的潮标区域近端;

[0076] • 将所述选择和制备的固体基质植入植入部位内以跨越所述植入部位的基端至顶端长轴,其中所述植入物的第一末端在基端表面处植入骨内,和第二末端顶端定位以使得所述第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处,或处于所述植入部位中的潮标区域近端,从而在所述基质的顶端表面和关节软骨层之间形成空隙;其中所述植入部位通过产生在深度、长度和宽度方面具有所需尺寸的空隙准备用于所述固体基质的插入,且植入部位的侧壁形成为包含锥度,且所述植入部位内的软骨组织借助于如本文所述的软骨切割器被移除,并且任选地

[0077] • 将生物相容性聚合物层或水凝胶或治疗化合物或细胞群体或其组合应用于所述植入物的顶端表面以填充在所述第二末端和所述关节软骨层表面之间形成的所述空隙。

[0078] 本发明提及的所有出版物、专利和专利申请以其整体通过引用并入本文,如同具体和单独地指出各单个出版物或专利通过引用并入一样。在本说明书和并入的参考文献冲突的情况下,将以本说明书为准。当本文中给出数值范围时,该范围包括端点。而且,应理解,除非另有说明或由上下文和本领域技术人员知识证明,表示为范围的值可以假定为该指定范围内的任何具体的值或亚范围,任选地在本发明的不同实施方案中包括或不包括其中任一个或两个端点,到所述范围下限单位的十分之一,除非上下文明确指示为其它情况。当提到本身具有为整数的单位的值用到百分比时,任何所得分数可以取整到最接近的整数。

## 附图说明

[0079] 图1A-1S示意性地描绘了准备用于植入的缺陷部位的一般程序。图1A-1E描绘了以与组织表面基本成90度的角度/垂直于组织表面应用植入对准工具1-10并将杆状结构1-20插入穿过其中,由此杆状结构钻入下方的软骨下骨1-30中(图1D),并且对准工具可包含用作杆状结构可在其中钻孔/推进的深度的指标的标记1-50(图1D),以及随后移除对准工具。图1F-1H描绘了钻孔/扩张用于植入物插入的部位。钻头套筒(drill sleeve)1-60置于杆状结构1-20上,该套筒潜在/任选地包含适应于稳定插入下层组织中的末端,并且专用钻头可适应于在置于杆状结构上,但在钻头套筒1-60内时促进/有助于钻头1-70的旋转(图1E)。然后移除钻头和钻头套筒(图1H),同时杆状结构保持在原位,嵌入软骨下骨中。

[0080] 图1I至1L描绘了组织扩孔器(tissue reamer)1-80的使用,其可如图1J所示旋转,扩孔器的终端修改扩张/扩大软骨和软骨下骨内植入部位的壁,并随后移除扩孔器(图1L),之后清洗组织部位,如图1M所示。图1N-1Q描绘了组织成形器(tissue shaper)的使用。可使用组织成形器1-110进一步加工植入物的组织壁,并且在组织成形完成后,也可从该部位移除成形器,如图1Q所示,随后清洗该组织部位,如图1R所示,并且组织部位可借助于本文进一步描述的软骨切割器(如图1S所示)或手术刀或其他合适的工具1-120成形/平滑化/扩张或进一步成形/平滑化/扩张。

[0081] 图2A-2D示意性地描绘了在需要骨软骨修复或骨修复或软骨修复的部位中首次引入植入物。植入物2-130手动插入准备的组织部位中,如图2B所示,并如图2C所示压入以配合在其中,使得植入物初始引入/置于修复部位内,如图2D所示。然后,如图2E和图2F所示的夯锤(tamper)2-140用于进一步将植入物推进到所需修复部位中,以进一步将植入物推进形成压配合方式,例如图2H描绘的,有助于将植入物插入达到缺陷部位中的骨,其中植入物的上边界不再与关节软骨层平齐,而是低于关节软骨表面约2mm。图2J-2K描绘了用注射器2-170将生物相容性/治疗性聚合物组合物应用到植入物2-160的顶端。图2I描绘了超过一个如所述的固体基质2-130的插入。图2L示出了穿过图2G中骨内基质的植入的区域的横切面,并且植入物顶端延伸至比关节软骨表层低约2mm的区域。

[0082] 图3A-3C描述了参与临床试验的人类患者的MRI结果,其显示了受试者中通过本发明的具体方法治疗后关节软骨表面的全厚度再生。

[0083] 图4A-4H描述了植入固体基质的两名患者的比较结果,并展示了根据本发明的具体方法治疗的患者中的出人意料的优异结果。与图4E-4H相比,图4A-4D显示了缺损部位的愈合,但在植入部位最近端的区域中没有潮标和完全软骨厚度的重新形成。

[0084] 图5A-5I描述了软骨切割器,并突出显示了其某些关键特征。

### 具体实施方式

[0085] 本发明尤其提供了用于植入固体基质以促进细胞或组织生长或恢复功能的优化方法。

[0086] 在一些实施方案中,本发明提供了用于植入固体基质以促进骨软骨组织的细胞或组织生长或恢复功能的优化方法和手段。

[0087] 在一些实施方案中,本发明提供了用于确保患有骨关节炎或者骨软骨、骨或软骨疾病或障碍的受试者中的最佳软骨再生的手段和方法,该受试者特别地通过在受影响的组织部位中提供植入物进行治疗。

[0088] 在一些实施方案中,本发明提供了一种最佳植入固体基质用于促进需要的受试者的骨关节炎、骨软骨、骨或软骨组织中的细胞或组织生长或恢复功能的方法。

[0089] 在一些方面,本发明的方法促进骨关节炎或者骨、软骨或骨软骨疾病或障碍的治疗。

[0090] 当与疾病或病症结合使用时,术语“治疗”和“处理”指执行可能包括软骨、骨和/或骨软骨修复程序的方案,以试图减轻疾病或病症或免疫反应的征兆或症状。缓解可在疾病或病症的征兆或症状出现之前以及在其出现之后发生。因此,治疗或处理包括预防或防止疾病或不希望的病症。另外,治疗、处理、预防或防止不需要完全缓解征兆或症状,不需要治愈,且特别地包括对患者仅有边界效应的方案。在一些实施方案中,骨、软骨和/或骨软骨修复植入物可用于治疗软骨下、骨软骨或软骨缺陷。

[0091] 术语“软骨下”包括关节软骨下方的区域。术语“软骨下骨”包括恰位于软骨区下方的骨层。“骨软骨”包括其中可能存在一个或多个损伤的软骨和骨的综合区域。“骨软骨缺陷”包括作为软骨和软骨下骨的复合损伤的损伤。“软骨”包括含有位于骨穴腔(lacunae cavities)内的同源软骨细胞的组的软骨,该骨穴腔散布在整个细胞外胶原基质中。

[0092] 提供了改善骨、软骨和/或骨软骨修复的方法/用途/工具/套装。通过本文所述的



用于植入所述基质的方法,可以促进骨、软骨和/或相关组织的生长,尤其是在修复骨、软骨和/或骨软骨缺陷时。

[0093] 在一些实施方案中,提供了用于治疗骨、软骨和/或骨软骨修复的固体基质植入方法,包括配置为允许至少骨和/或软骨的生长的组织支架。

[0094] 组织支架为细胞提供了基质以指导体内的三维组织形成的过程。支架的形态指导细胞迁移且细胞能够分别迁移到支架中或支架上,而且在固体基质上的软骨层中离散的空隙的产生,例如用于应用水凝胶或加入治疗溶液,减少了植入部位的炎症/刺激和/或以其他方式促进植入物的并入、软骨和/或骨组织的再生和/或该部位的愈合。

[0095] 在一些实施方案中,用于在需要的受试者的骨软骨、骨或软骨组织中最佳植入用于促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质的这种方法包括选择和/或制备用于植入的促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质的步骤,该固体基质具有一定的长度和宽度或促进在植入部位的长度和宽度的边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端植入植入部位的骨内时,所述固体基质的第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处,或者处于所述植入部位的潮标区域近端。

[0096] 在一些实施方案中,该方法包括在植入部位内植入固体基质以跨越所述植入部位的长轴的步骤,其中所述植入物的第一末端植入骨内,且第二末端顶端定位以使得所述第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或处于所述植入部位的潮标区域近端。

[0097] 应当理解,提及术语“潮标”意思是为了表达其普通和传统的含义。例如,且在一些实施方案中,术语“潮标”包括将关节中分隔透明软骨与骨的钙化软骨层。在一些方面,术语“潮标”指将透明软骨附着于骨的钙化软骨层。在一些方面,提及术语“潮标”是涉及钙化软骨和透明软骨之间的边界线。在一些方面,术语“潮标”广义地指桥接关节中的软骨和骨组织的整个组织区域。

[0098] 应进一步理解,本发明的方法/用途和手段考虑如上所述的固体基质的植入,其中基质的顶端表面达到基质被植入其中的软骨层的下1/3。

[0099] 例如,且在一些实施方案中,如果软骨层较厚,则植入可以使得基质的顶端区域距离关节软骨表面超过2mm。在一些实施方案中,植入发生在潮标处或其附近,并且在一些实施方案中,植入物位于软骨层的下三分之一内,并且软骨层的上三分之二对环境开放,并且其高度可超过2mm。例如,且在一些实施方案中,如果软骨层较薄,则植入可以使得基质的顶端区域距离关节软骨表面小于2mm。在一些实施方案中,植入发生在潮标处或其附近,并且在一些实施方案中,植入物位于软骨层的下三分之一内,并且软骨层的上三分之二对环境开放,并且其高度可以小于2mm。

[0100] 应当理解,本发明考虑其中将固体基质植入骨内而向上跨越至软骨层的方法/用途和手段,其中植入物的顶点:1) 在关节软骨层之下至少2mm;或2) 在潮标处或处于潮标近端;或3) 在植入部位近端的全软骨组织的下1/3内,且所有上述均被视为本发明的预期实施方案。

[0101] 在一些实施方案中,如所述的,所述方法/用途和手段包括在植入部位中固体基质的第一末端植入骨组织内。

[0102] 根据该方面,且在一些实施方案中,骨中的植入促进对参与骨和/或软骨愈合和/或再生的基础细胞的接近。在其他实施方案中,骨中的植入提供了支架,由此参与骨和/或

软骨愈合和/或再生的细胞和/或因子进入植入部位和/或固体基质,并促进软骨和/或骨愈合和/或再生。

[0103] 在一些实施方案中,骨内的植入使得小心避免植入受试者的骨生长板中。

[0104] 在一些实施方案中,骨内的植入使得固体基质穿透到下层骨组织中一定深度和/或水平,从而促进稳定的支架结合,且如本领域技术人员将理解的,涉及固体基质的性质及其机械稳定性需求和/或固体基质植入其中的骨的性质和/或骨组织的年龄和脆性的考虑因素均被考虑和顾及。

[0105] 任何促进软骨、骨或骨软骨修复或再生的合适基质均设想用于根据本发明的方法。

[0106] 在一些方面,所述植入物是如在例如美国专利申请公开号2007029951、20040192605、20100049322、20070276506及美国专利号8518433、9168140和7931687以及其他中所描述的植入物,上述每一项均通过引用完全结合于此。

[0107] 在一些方面,所述植入物是如在例如欧洲专利号EP1447104B1、PCT国际申请公开号W02012063201A1、W02011064724A1和美国专利申请公开号US20140134258A1、US20130129634A1、W0/2012/038962等中所描述的植入物。

[0108] 在一些实施方案中,所述植入物是现有技术中认可的任何植入物。例如,且代表本发明的预想实施方案,根据本发明且代表本发明的实施方案可以使用多种商业上可获得的植入物和充分描述的植入物,尤其包括US 9211126、US 20100191245、US 20100268239、US 7029479、US 8864827、US 20170311983、US 20120271417、US 20120191187、US 20150250602、US 20170360566、US 20160022280、US 20160022279、US 20160106444、US 7896885、US 20170303934、US 8540717、US 20150250475、US 20110152870、US 20170119528、US 20100312342、US 9204873、US 20140012267、US 20150250594、US 9510840、US 20140309689、US 9572587、US 8177841、US 20140012389、US 20080033443、US 7713305、US 9358029、US 7896883、US 20080172125、US 9055955、US 20080183174、US 9668757、US 20110152869、US 20140288561、US 8556902、US 7914545、US 20170100251、US 20170128085、US 20090192516、US 20090216285、US 9283076、US 6610067、US 7901408、US 20080195113、US 20120253365、US 9468448,其各自均通过引用全部并入本文和其他。

[0109] 在一些实施方案中,可根据本发明使用并代表本发明实施方案的植入物尤其包括US 8012206、US 8162947、US 5895425、US 20140350688、US 9603712、W0/2013/153435A1、US 9510951、US 20140379089、US 20150134066、US 20160166301、US 7264634、US 20170367827、W0/2004/014303A2、US 8211112、W0/2016/099620A1、US 20150142052、US 8961538、US 20130150885、US 9216090、US 8430909、US 20130245775、US 7820638、W0/2014/202494A1、W0/2004/014303、US 7959636、US 8591592、US 7160305、US 20010053934、US 20130338792、US 20170304076、US 20150010606、US 7862567、US 6623524、US 20170367741、US 9610167、US 9216091、US 8512410、US20130238099、US 8663279、US 20170360569、US 8512411、US 8876900、US 8409209、US 8888785、US 7967823、US 7993369、US 20090187216、US 8540777、US 8167951和US 20160095709,其各自均通过引用全部并入本文和其他。

[0110] 在一些实施方案中,可根据本发明使用并代表本发明的实施方案的植入物尤其包

括US 20070202084、US 20020071855、WO/2002/009792、US 5443473、US 6548081、US 20020128512、US 20170326271、US 20170312385、US 8865964、US 20110312912、US 20160082038、US 20110196328、US 20050222083、US 20040038934、WO/2002/068383、US 20130045945、US 6620927、WO/2013/156547、US 8124120、US 20070203095、US 5621093、US 20050136122、US 8323617、US 6884788、US 8901202、WO/2007/070546、WO/2007/070546、WO/2007/070617、US 5356883、US 6096727、US 5502081、US 6537979、US 6013679、WO/2005/067994、WO/2017/189723、WO/2017/189733、WO/2007/070547、WO/2007/070547、US 7722616、US 20040044416、US 20070196342、US 7842487、US 6482231、US 20080317808、US 20110104284、WO/1994/002517、US 20100136081、US 7968111、US 20080097605和US 20070110819,其各自均通过引用全部并入本文或其他。

[0111] 在一些实施方案中,可根据本发明使用并代表本发明的实施方案的植入物尤其包括US 20160287407、US 9155543、WO/2016/161026、US 20130006368、US 20160287392、US 9526632、WO/2016/161025、US 20160038308、US 9737294、US 20150351815、US 20140214080、WO/2014/117107、US 20170165074、US 20160302930、WO/2016/168363、WO/2012/162552、US 20130211451和US20050278025,其各自均通过引用全部并入本文或其他。

[0112] 在一些实施方案中,可根据本发明使用并代表本发明的实施方案的植入物尤其包括US 8071083、WO/2003/020117、US 7942934、US 7132110、US 8460685、US 7205337、US 6309659、US 7241813、US 6623748、7811608、US 4772284、US 6180606、US 6180605、US20060251729、US20020034531、US20040022858、US 6311690、WO/2004/060430、WO/2003/055933、US 8497236、US20060136068、US 8945535、US20110307010、WO/2011/009635、US20080306610、US20100003304、US 4472840、US20090054906、US20110293584、US20050037978、US 4394370、US 7147846、US20020082697、US20040081704、US20120263683、US20080269895、US 8173162、US 6679918、US 4772284、US RE43714、WO/2007/094672、WO/2006/115398、US 20010014667、WO/2008/154149、WO/2008/154149、US 20080294270、US 20120021008、US 6511510、US 20030044445、US20100034865和US20110020419,其各自均通过引用全部并入本文或其他。

[0113] 在一些实施方案中,任何商业上可获得的植入物产品设想根据本发明使用。

[0114] 在某些方面,该植入物是诸如在例如美国专利号8932581、8,808,725;8,802,115;8,790,681或9,770,531;或美国专利申请公开号2015-0134065、2015-0147397、2015-0289889、2016-0000969;或在PCT申请公开号WO/2016/178226中所描述的那种的植入物,其各自通过引用完全并入本文。

[0115] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于促进细胞或组织生长或恢复功能的优化固体基质,该固体基质包含珊瑚或珊瑚衍生物,其特征在于至少75%的比流体吸收能力值,或其特征在于当与流体接触时,小于60度的接触角值,并且其任选地进一步特征在于倾斜侧面。

[0116] 在一些实施方案中,本发明更一般地提供了用于促进细胞或组织生长或恢复功能的优化固体基质,该固体基质包含多孔天然基质,例如同种异体移植物或自体移植物,或其他合适的海洋、植物或动物来源的材料,该多孔固体基质特征在于当原位植入时对于生物液体是吸收性的,具有足够的强度和硬度,并可用于刺激骨和/或软骨修复,并且该基质任

选地进一步特征在于倾斜侧面。

[0117] 在一些实施方案中,本发明更一般地提供了用于促进细胞或组织生长或恢复功能的优化的固体基质,该固体基质包括任何适合植入的基质,例如金属、任何合适的合金、生物活性玻璃等、PLGA、PGA、任何合适的碳复合植入材料、陶瓷材料、基于藻酸盐的植入物、基于珊瑚的植入物,包括养殖的或以其他方式富集的基于珊瑚的植入物、醇类(alcohols)等,如本领域技术人员理解的,其在原位植入时,具有足够的强度和硬度,且可用于刺激骨和/或软骨修复,或者骨和/或软骨治疗,并且该基质任选地进一步特征在于倾斜侧面。

[0118] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于促进细胞或组织生长或恢复功能的优化固体基质,该固体基质特征在于至少75%的比流体吸收能力值,或特征在于当与流体接触时,小于60度的接触角值,并且其任选地进一步特征在于所述基质的至少一个表面具有与该固体基质应用/植入其内的组织表面的曲率半径基本相似的曲率半径。

[0119] 在一些实施方案中,本发明提供了用于骨和/或软骨治疗或恢复功能的优化固体基质,该固体基质特征在于所述基质的至少一个表面具有与组织表面的曲率半径基本相似的曲率半径。

[0120] 根据这些方面且在一些实施方案中,本文所述的任何固体基质可包含珊瑚或来源于植物或动物的任何其他类似的天然多孔材料。在一些方面,这种基质可包括同种异体移植植物或自体移植植物或异种移植植物。在一些方面,这种基质可以包括植物材料,例如竹子。

[0121] 在一些方面,多孔天然基质可以是无细胞的或经过进一步加工以适合植入人类宿主主体内。

[0122] 在一些方面,如本文所述的固体基质可能特征在于包括倾斜侧面。在一些实施方案中,术语“倾斜侧面”指固体植入物的侧面与沿所述固体基质的纵轴成0.75至约4度的角度。

[0123] 在一些方面,固体基质特征在于在所述固体基质的末端具有至少一个基本上平坦的横截面,并且在一些实施方案中,固体基质在接近于通过本发明方法治疗的软骨组织的基质的区域中包括一系列孔、通道或空隙。在一些方面,这种固体基质特征还在于是固体的并且任选地包括孔隙的相,但是在根据本发明的方法植入时接近于骨的基质的区域中没有通道。

[0124] 在一些方面,提及特征在于所述固体基质的基本平坦的横截面并不排除固体基质的圆形边缘,或在一些实施方案中,略微圆形的顶部或底部表面的可能性。在一些实施方案中,根据该方面,固体基质在任一末端可能具有轻微的隆起或其他缺口。在一些实施方案中,根据该方面,固体基质稍微呈圆形,而没有末端点或一个或多个尖端。在一些实施方案中,一个末端外观上可能比另一个更圆。在一些实施方案中,末端可能特征还在于存在在其内形成的一系列纵向通道或空隙,然而,顶表面仍可被认为是基本上平坦的,因为表面在总体外观上基本上是平坦的。

[0125] 在一些方面,固体基质具有基本上圆锥形的形状。

[0126] 在一些方面,就形状而言,术语“基本上圆锥形”是指如上表征的固体基质,其形状接近于圆锥,因为其具有在基质的各末端的圆形横截面及倾斜侧面。在一些方面,术语“基本上圆锥形”排除了基质中末端尖头的存在,但确实包括接近于圆锥形的形状,由此尖端被刮平或去除,从而留下圆形横截面,取代其锥形末端。

[0127] 根据该方面,且在一些实施方案中,固体基质特征在于圆锥形平截头体形状。

[0128] 根据该方面,且在一些实施方案中,固体基质特征在于圆锥形平截头体形状,即位于切割该固体基质的两个平行平面之间的实心圆锥的一部分。在一些方面,切割实心圆锥的两个平行平面的直径不同,使得其一个较大和一个较小。在一些实施方案中,以圆锥形平截头体形状为特征的固体基质进一步特征在于固体基质插入骨软骨缺陷中以使得以较小直径为特征的平面首先插入,从而以较大直径为特征的平面最顶端地定位于植入部位内。

[0129] 在一些方面,固体基质具有基本上金字塔形形状。

[0130] 在一些方面,就形状而言,术语“基本上金字塔形”指如上表征的固体基质,其形状接近于金字塔形,因为其具有在基质的各末端处的平坦的横截面及倾斜侧面。在一些方面,术语“基本上金字塔形”排除了基质中末端尖头的存在,但确实包括近似于金字塔形的形状,由此尖端被刮平或去除,从而留下平坦的横截面,取代锥形末端。

[0131] 根据该方面,且在一些实施方案中,固体基质特征在于金字塔形平截头体形状。

[0132] 根据该方面,且在一些实施方案中,固体基质特征在于金字塔形平截头体形状,即位于切割该固体基质的两个平行平面之间的实心金字塔的一部分。在一些方面,切割实心金字塔的两个平行平面的长度/宽度不同,使得其一个较大和一个较小。在一些实施方案中,以金字塔形平截头体形状为特征的固体基质进一步特征在于固体基质插入骨软骨缺陷内以使得以较小长度/宽度为特征的平面首先插入,从而以较大长度/宽度为特征的平面最顶端定位于植入部位内。

[0133] 在一些实施方案中,当提及关于基质的边界或外部轮廓的形状时,固体基质特征在于基本上卵圆形的形状。

[0134] 在一些方面,固体基质特征在于允许倾斜的侧面和在一些实施方案中,基本上平坦的末端的任何形状,其可以适应于理想、优化在压配合在缺陷部位内。在一些方面,固体基质呈现具有倾斜侧面的任何合适的几何形状,近似于棒、立方体、椭圆形,即基本类似于例如棒、平板、立方体或椭圆形的实心形状,两个平行的平面对其切割。

[0135] 在一些方面,固体基质特征在于如所述的具有倾斜侧面的形状,其如本领域技术人员理解的,可以接近于距骨、大趾、肩、髌突、踝、髌骨、滑车、骨盆、椎骨、髌骨和其他的总体形状,或者近似于可以以优化的压配合方式容易地插入这类结构中的其较小的块。

[0136] 在一些方面,固体基质可能特征在于第一端的直径大于在基质第二端的第二直径大小的约50-97%之间变化,或者在一些实施方案中,固体基质可能特征在于第一端的直径大小在基质的第二端的第二直径大小的约50-65%之间变化,或者第一端的直径大小在基质的第二端的第二直径大小的约55-75%之间变化,第一端的直径大小在基质的第二端的第二直径大小的约70-85%之间变化,第一端的直径大小在基质的第二端的第二直径大小的约60-95%之间变化,第一端的直径大小在基质的第二端的第二直径大小的约65-97%之间变化,第一端的直径大小在基质的第二端的第二直径大小的约70-85%之间变化。

[0137] 在一些方面,倾斜侧面与沿固体基质的纵轴成两度的角度。

[0138] 在一些方面,倾斜侧面与沿固体基质的纵轴成0.5至6.5度的角度。在一些方面,倾斜侧面与沿固体基质的纵轴成0.5至4度的角度。在一些方面,倾斜侧面与沿固体基质的纵

轴成0.75至3.5度的角度,或者在一些实施方案中,倾斜侧面与沿固体基质的纵轴成1至3.25度的角度,或者在一些实施方案中,倾斜侧面与沿固体基质的纵轴成1.5至2.75度的角度,或者在一些实施方案中,倾斜侧面与沿固体基质的纵轴成1.75至4度的角度。参见图1B,示出了本发明的具体固体基质,由此当沿跨越植入物的黑色棒所示描绘的纵轴观察时,横向侧面的渐窄是明显的。

[0139] 本发明的固体基质可能特征在于至少75%的比流体吸收能力值,该比流体吸收能力值通过建立除以总流体吸收值的自发流体吸收值来确定,或者其特征在于当与流体接触时,小于60度的接触角值。例如,PCT国际申请公开号W02014125478中描述了用于确定比流体吸收和接触角值的方法,其在此全文引入作为参考。

[0140] 在一些方面,固体基质特征在于在固体基质末端的弯曲横截面。根据该方面,并且在一些实施方案中,这种弯曲在如本文所述的固体基质的顶端表面处更典型,以适应植入物的适当配合,从而容易实现对包含弯曲表面的缺陷的纠正。在一些方面,缺陷部位的弯曲表面基本上是对称的,且因此植入物的顶端表面包含基本上对称弯曲的表面。在一些方面,缺陷部位的弯曲表面基本上不对称,且因此植入物的顶端表面包含基本不对称地弯曲的表面。

[0141] 在一些实施方案中,提及本发明固体基质的末端处的弯曲表面或弯曲横截面包括该基质的曲率半径,其中该半径可沿该基质表面的平面的X轴变化,或者在一些实施方案中,该半径可沿该基质表面的平面的Z轴变化,或者在一些实施方案中,该半径可沿该基质表面的平面的X轴和Z轴变化。

[0142] 类似地,如本文所述,提及本发明固体基质的末端处的弯曲表面或弯曲横截面包括该基质的曲率半径,其中该半径可沿该基质表面的冠面或矢状面变化,或者在一些实施方案中,该半径可沿该基质表面的横向或前/后平面变化,或者在一些实施方案中,该半径可沿本文所述的基质表面、沿本文所定义的任何轴变化。

[0143] 在一些实施方案中,本发明的固体基质包含基于珊瑚的材料。由霰石或方解石晶体形式的CaCO<sub>3</sub>组成的珊瑚已经显示具有支持快速细胞侵入 (cellular invasion)、粘附和增殖的优点。珊瑚已经显示是用于促进间质干细胞的粘附、增殖和分化和最终引入软骨和/或骨组织中的有效基质。珊瑚也已经显示充当用于促进许多其它细胞类型的粘附和增殖的优异基质,从而用作细胞和组织生长的优异支持物。

[0144] 术语“珊瑚”和“霰石”和“方解石”在本文中可互换使用。

[0145] 在一些实施方案中,如本文所使用提及“植入物”或“塞”或“固体基质”是指如本文关于固体基质描述且被认为包括在本发明的所述方面中的任何实施方案或组合实施方案。例如,如本文所使用提及“固体基质”应当理解为指如本文所述适用于所示目的或含有所示属性等的固体基质的任何实施方案。

[0146] 在一个实施方案中,“固体基质”是指用于细胞和/或组织修复和/或恢复功能的成形平台,其中所述成形平台提供用于这种修复和/或恢复功能的位点。在一个实施方案中,所述固体基质是临时平台。在一个实施方案中,“临时平台”是指在这种修复过程中随着时间发生的本发明的珊瑚的自然降解,其中所述珊瑚的自然完全或部分降解可以导致固体基质形状随着时间的变化和/或固体基质尺寸随着时间的变化。

[0147] 在一些实施方案中,固体植入物被插管,而在一些实施方案中,固体植入物不被插

管。

[0148] 应当理解的是,不同种的珊瑚在其平均孔径和孔隙体积方面有变化,并且本发明考虑使用任何这种珊瑚作为用于制备如本文所述的固体基质的起始材料,其中所述固体基质特征在于其以至少75%的比流体吸收能力值为特征。如本文所使用,术语“孔隙体积”是指本发明的多孔支架内的容积或开放空间。孔隙体积通过本领域已知的任何方式测定。孔隙率可通过标准方法来计算,其中一个实例在下文进一步提供,参见例如Karageorgiou V, Kaplan D. (2005) “Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis” *Biomaterials.*;26 (27) :5474-91,其以其整体通过引用并入本文。

[0149] 应当理解的是,术语“珊瑚”是指从其可以分离霰石、碳酸钙、方解石或羟基磷灰石等的起始材料。

[0150] 还应进一步理解,本文中提及的任何基质,特别是任何珊瑚基质,设想为包含已知的现有形式的基质、基质的修饰等。例如,且代表具体设想的实施方案,如果固体基质是珊瑚来源的,则在一些方面,这种珊瑚可在富集的介质或水生环境中生长,并且在一些实施方案中,这种珊瑚可被进一步加工,包括表面改性,例如通过冷等离子体加工,如本领域已知的和在本文所引用的各种专利和专利申请中所述的,其全部通过引用完全并入本文。

[0151] 在一些实施方案中,申请人特别考虑PCT国际申请公开号W02014125478中所描述的制备方法及其对基于珊瑚的植入物的冷等离子体加工的描述,以将其包括在本发明的方法中。

[0152] 应当理解,适合根据本发明的方法使用的任何已知的植入物的冷等离子体处理方法或表面改性方法均在本文中被考虑并被视为本发明的部分。

[0153] 在一个实施方案中,本发明的固体基质的用途、方法和/或套装利用珊瑚的使用。在一个实施方案中,所述珊瑚包括任何种,尤其包括滨珊瑚属、鹿角珊瑚属、角孔珊瑚属、千孔珊瑚属或其组合。在另一个实施方案中,本发明的固体基质、方法和/或套装利用珍珠质、软体动物壳或骨块的使用。

[0154] 在一个实施方案中,所述珊瑚来自滨珊瑚属。在一个实施方案中,所述珊瑚是滨珊瑚(*Porites lutea*)。在一个实施方案中,所述珊瑚来自鹿角珊瑚属。在一个实施方案中,所述珊瑚是巨枝鹿角珊瑚(*Acropora grandis*),在一个实施方案中,其是非常常见的、生长迅速的且易于在培养中生长。因此,在一个实施方案中,鹿角珊瑚样品可以在珊瑚礁的掩蔽区域中容易地收集,且通过使用培养的珊瑚材料可以避免从珊瑚礁收集。

[0155] 在另一个实施方案中,所述珊瑚来自千孔珊瑚属。在一个实施方案中,所述珊瑚是两叉千孔珊瑚(*Millepora dichotoma*)。在一个实施方案中,所述珊瑚的孔径为150 $\mu$ m,且可以克隆和培养,使得千孔珊瑚属可用作本发明的固体基质、方法和/或套装的框架。

[0156] 在一个实施方案中,所述珊瑚来自角孔珊瑚属。在一些实施方案中,所述珊瑚是*Goniopora albiconus*、*Goniopora burgosi*、*Goniopora cellulosa*、锡兰角孔珊瑚(*Goniopora ceylon*)、*Goniopora ciliatus*、圆柱角孔珊瑚(*Goniopora columna*)、*Goniopora djiboutiensis*、*Goniopora eclipsensis*、*Goniopora fruticosa*、细角孔珊瑚(*Goniopora gracilis*)、*Goniopora klunzingeri*、兜水母目角孔珊瑚(*Goniopora lobata*)、*Goniopora mauritiensis*、*Goniopora minor*、*Goniopora norfolkensis*、*Goniopora palmensis*、*Goniopora pandoraensis*、*Goniopora parvistella*、*Goniopora*

pearsoni、Goniopora pendulus、Goniopora planulata、多形角孔珊瑚(Goniopora polyformis)、Goniopora reptans、Goniopora savignyi、Goniopora somaliensis、Goniopora stokes、斯氏角孔珊瑚(Goniopora stutchburyi)、苏丹角孔珊瑚(Goniopora sultani)、柔嫩角孔珊瑚(Goniopora tenella)、Goniopora tenuidens或翠绿色角孔珊瑚(Goniopora viridis)。

[0157] 在另一个实施方案中,所述珊瑚来自以下种中的任何一种或多种:海孔角蜂巢珊瑚(Favites halicora);网状菊花珊瑚(Goniastrea retiformis);棘星珊瑚(Acanthastrea echinata);Acanthastrea hemprichi;Acanthastrea ishigakiensis;粗糙鹿角珊瑚(Acropora aspera);简单轴孔珊瑚(Acropora austera);珊瑚虫属“brown digitate”;荆棘鹿角珊瑚(Acropora carduus);谷鹿角珊瑚(Acropora cerealis);深水鹿角珊瑚(Acropora suharsonoi);鹿角珊瑚(Acropora chesterfieldensis);方格鹿角珊瑚(Acropora clathrata);Acropora cophodactyla;珊瑚虫属“danai-like”;两叉轴孔珊瑚(Acropora divaricata);童氏轴孔珊瑚(Acropora donei);棘鹿角珊瑚(Acropora echinata);蓝花盘珊瑚(Acropora efflorescens);芽枝鹿角珊瑚(Acropora gemmifera);鹿角珊瑚(Acropora globiceps);颗粒鹿角珊瑚(Acropora granulosa);Acropora cf hemprichi;Acropora kosurini;Acropora cf loisettae;Acropora longicyathus;罗立轴孔珊瑚(Acropora loripes);粗短轴孔珊瑚(Acropora cf lutkeni);Acropora paniculata;Acropora proximalis;Acropora rudis;石松鹿角珊瑚(Acropora selago);单独鹿角珊瑚(Acropora solitaryensis);Acropora cf spicifera as per Veron;Acropora cf spicifera as per Wallace;柔枝轴孔珊瑚(Acropora tenuis);华伦轴孔珊瑚(Acropora valenciennesi);巨锥轴孔珊瑚(Acropora vaughani);穗枝轴孔珊瑚(Acropora vermiculata);疣星孔珊瑚(Astreopora gracilis);多星孔珊瑚(Astreopora myriophthalma);蓝德尔星孔珊瑚(Astreopora randalli);Astreopora suggesta;澳纹珊瑚(Australomussa rowleyensis);柱形筛珊瑚(Coscinaraea collumna);壳状筛孔珊瑚(Coscinaraea crassa);刺藪珊瑚(Cynarina lacrymalis);紫侧孔珊瑚(Distichopora violacea);棘刺叶珊瑚(Echinophyllia echinata);梳状珊瑚科(Echinophyllia cf echinoporoides);宝石刺孔珊瑚(Echinopora gemmacea);粗糙棘叶珊瑚(Echinopora hirsutissima);榔头珊瑚(Euphyllia ancora);花瓶珊瑚(Euphyllia divisa);Euphyllia yaeyamensis;圆形角菊珊瑚(Favia rotundata);Favia truncatus;Favites acuticollis;五边角蜂巢珊瑚(Favities pentagona);颗粒石芝珊瑚(Fungia granulosa);Fungia klunzingeri;Fungia mollucensis;Galaxea acrhelia;艾氏菊花珊瑚(Goniastrea edwardsi);Goniastrea minuta;Hydnophora pilosa;环柔纹珊瑚(Leptosera explanata);壳状柔纹珊瑚(Leptosera incrustans);类菌柔纹珊瑚(Leptosera mycetoseroides);凹凸柔纹珊瑚(Leptosera scabra);叶形柔纹珊瑚(Leptosera yabei);波状石叶珊瑚(Lithophyllon undulatum);赫氏叶状珊瑚(Lobophyllia hemprichii);粗裸肋珊瑚(Merulina scabricula);两叉千孔珊瑚(Millepora dichotoma);Millepora exaesa;纠结千孔珊瑚(Millipora intricata);Millepora murrayensis;板叶千孔珊瑚(Millipora platyphylla);简短园菊珊瑚(Monastrea curta);Monastrea colemani;曲纹表孔珊瑚(Montipora caliculata);疣表



孔珊瑚 (*Montipora capitata*); 浅窝蔷薇珊瑚 (*Montipora foveolata*); *Montipora meandrina*; 结节蔷薇珊瑚 (*Montipora tuberculosa*); *Montipora cf vietnamensis*; *Oulophyllia laevis*; *Oxypora crassispinosa*; 撕裂尖孔珊瑚 (*Oxypora lacera*); *Pavona bipartita*; 脉结牡丹珊瑚 (*Pavona venosa*); 莴苣梳状珊瑚 (*Pectinia alcicornis*); 牡丹梳珊瑚 (*Pectinia paeonea*); 尖边扁脑珊瑚 (*Platygyra acuta*); 小脑纹珊瑚 (*Platygyra pini*); 扁脑珊瑚“green”; 维氏脑纹珊瑚 (*Platygyra verweyi*); *Podabacia cf lanakensis*; 疣滨珊瑚 (*Porites annae*); 指表孔珊瑚 (*Porites cylindrica*); *Porites evermanni*; *Porites monticulosa*; 指形表孔珊瑚 (*Psammocora digitata*); *Psammocora explanulata*; 血红沙珊瑚 (*Psammocora haimeana*); 浅薄沙珊瑚 (*Psammocora superficialis*); 锯齿履珊瑚 (*Sandalolitha dentata*); 浅杯排孔珊瑚 (*Seriatopora caliendrum*); 甲冑柱群珊瑚 (*Stylocoeniella armata*); 罩柱群珊瑚 (*Stylocoeniella guentheri*); 柱星珊瑚 (*Stylaster sp.*); 笙珊瑚 (*Tubipora musica*); 小星陀螺珊瑚 (*Turbinaria stellulata*); 或本领域已知的任何珊瑚或其组合。

[0158] 在另一个实施方案中, 海洋动物的衍生物-诸如珊瑚、海绵动物、软体动物壳和其它相关生物可以用于本发明的固体基质、方法和/或套装中, 可以是石珊瑚目、蓝珊瑚目的苍珊瑚科 (*Helioporida*)、匍匐珊瑚目的笙珊瑚属、千孔珊瑚目的千孔珊瑚科或本领域已知的其它种类。在一些实施方案中, 用于本发明的基质、方法和/或套装的珊瑚可以包括造礁石珊瑚, 在一些实施方案中包括角孔珊瑚属和其它。在一些实施方案中, 用于本发明的基质、方法和/或套装的珊瑚可以包括汽孔珊瑚 (*Alveopora*)。在一些实施方案中, 用于本发明的基质、方法和/或套装的珊瑚可以包括竹珊瑚, 在一些实施方案中, 包括来自竹珊瑚科 (*Isididae*)、掌状珊瑚属 (*Keratoisis*)、*Isidella* 和其它的珊瑚。

[0159] 在本发明的一个实施方案中, 术语“珊瑚”是指从单片珊瑚切下来的珊瑚。

[0160] 在一个实施方案中, 珊瑚可以机械加工成规定的构型, 且设想基本上为圆锥形, 但例如进一步修饰以包括或成型为包括螺纹结构的相当复杂的形状, 且其可以由适当的机器或其它加工如化学加工来形成。

[0161] 在一些实施方案中, 固体基质的大小/尺寸缩放以就其宽度和长度而言最接近于适应所需组织生长或修复的部位, 而其高度使得在植入下方骨/软骨界面内时导致植入物比关节软骨层表面低至少2mm, 或处于所述植入部位中的潮标区域近端。

[0162] 在一些实施方案中, 固体基质包含沿着所述固体基质的笛卡尔坐标轴的一个或多个空洞, 且固体基质由任何合适的材料构成。

[0163] 在一个实施方案中, 固体基质的长度和/或宽度可以是可用于本发明目的的任何长度和/或宽度, 如本领域技术人员根据目的所知的。例如且在一个实施方案中, 固体基质可以是与意欲替代的结构基本上相同的长度和/或宽度, 而在另一个实施方案中, 固体基质或其部分可以是缺损、裂缝或骨折的长度和/或宽度, 使得其可以被置于其中以增强/替换离散位置中的组织形成/功能。根据这些方面, 可以理解的是, 这种植入物的侧面可以有相对于通过这种植入物的纵轴的锥度, 且这种植入物的高度比所治疗的组织部位近端的关节软骨表面低大约2mm。

[0164] 在一个实施方案中, 本发明的固体基质包含适用于细胞接种和/或脉管系统发展的平均空隙直径、平均孔径或其组合。

[0165] 在一个实施方案中,当使用的基质是珊瑚时,将珊瑚在其使用之前洗涤、漂白、冷冻、干燥、暴露于电力、磁力或超声波或微波或电磁辐射或高压,或其组合。

[0166] 例如,且在一些实施方案中,用于骨软骨治疗或修复的固体基质可使用直径约5-15mm和高度约5-25mm的基质,然而,该基质的植入确保其高度不会到达接近于待治疗组织部位的关节表面层,并且在一些方面,该高度比该关节表面低至少约2mm。在一些实施方案中,固体基质具有约1-35mm的直径和约1-45mm的高度,然而,该固体基质的植入确保其高度不会到达接近于所治疗组织部位的关节表面层,并且在一些方面,该高度比这一关节表面低至少约2mm。在一些实施方案中,固体基质的直径为约5-40mm,例如5、10、15、20、25、30、35或40mm,且高度为约5-60mm,例如5、10、15、20、25、30、35、49、45、50、55或60mm,或者直径为约5-15mm,和高度为约5-45mm,然而,该固体基质的植入确保其高度不会达到接近于所治疗组织部位的关节表面层,并且在一些方面,该高度比这一关节表面低至少约2mm。

[0167] 技术人应当理解,可以选择基质的尺寸以便适合于特定应用,例如,当作用于骨修复的支架材料时,则其大小可以近似于受试者中的长骨的尺寸。因此,本发明不应受到固体基质的尺寸的限制。

[0168] 本领域技术人员将理解,基质的总体形状可被如此选择以使得适合于特定应用,例如,当用作髌突修复的支架材料时,则其形状可在接近于受试者中所修复的髌突区域的尺寸外另外弯曲。因此,本发明不应受到固体基质的形状的限制。

[0169] 在一些实施方案中,根据本发明使用的珊瑚可以如PCT国际申请公开号WO 2009/066283、PCT国际申请公开号WO 2010/058400、PCT国际申请公开号WO 2010/146574和PCT国际申请公开号WO 2010/146574(其各自以其整体通过引用并入本文)所述制备。

[0170] 本发明的固体基质特征在于如对于特定应用所需的例如,至少75%的比流体吸收能力值,所述比流体吸收能力值通过建立除以总流体吸收值的自发流体吸收值而测定。

[0171] 在一些实施方案中,流体是生物液体,其在一些实施方案中是血液,和在一些实施方案中,生物液体是水。在一些实施方案中,生物液体是亲水性的。在一些实施方案中,流体是血浆或含血浆的溶液。在一些实施方案中,流体是含蛋白质或含碳水化合物的溶液。在一些实施方案中,流体是含盐溶液。在一些实施方案中,溶液是含糖蛋白的溶液。

[0172] 在一些实施方案中,当所述固体基质与受试者的这种细胞或组织接触时,所述生物流体相对于所述受试者的细胞或组织是自体的。

[0173] 在一些实施方案中,生物液体是本文定义的血液类似物。

[0174] 在一些实施方案中,令人惊讶地,发现在生理盐水中含有40%甘油和1g/L葡萄糖的溶液是用于评估本文所述固体基质的比流体吸收能力值的有用流体。在一些实施方案中,这种溶液被称为“血液类似物”,因为其生物相容性和用于评估本文所述固体基质的比流体吸收能力值的的目的的其他期望的特性(如粘度)提供了与使用自体或同种异体血液或者水时一致的值,且因此可用作这类筛选方案的类似物。

[0175] 在一些方面,本文中提及血液类似物应理解为具体指在生理盐水中含有约20%至约60%甘油和1g/L葡萄糖的任何溶液。

[0176] 在一些方面,如本领域技术人员理解的,这种血液类似物可进一步包含颜色指示剂或染料,例如FD&C蓝色#2铝色淀染料或FD&C蓝色#2染料,或任何其他合适的颜色指示剂。在一些实施方案中,血液类似物包含1g/L FD&C蓝色#2铝色淀染料,或在一些实施方案中,

血液类似物进一步包含0.075g/L FD&C蓝色#2染料,因为这些是颜色指示剂的适当浓度。本领域技术人员将理解,颜色指示剂可以以提供期望的可检测信号的任何适当的浓度提供。

[0177] 本领域技术人员将理解,用于确定本文所述固体基质的比流体吸收能力值的流体可包括任何合适的所述流体,例如基于盐的溶液,例如生理盐水(0.9%氯化钠),或在一些实施方案中,基于碳水化合物的溶液,例如盐水中的葡萄糖1g/L,或在一些实施方案中,WFI中的葡萄糖1g/L,或在一些实施方案中,WFI中的葡萄糖10g/L,或在一些实施方案中,基于蛋白质的溶液,例如盐水中的BSA 50g/L,或在一些实施方案中,WFI中的BSA 5g/L,或在一些实施方案中,WFI中的BSA 0.5g/L,或在一些实施方案中,基于甘油的溶液,例如盐水中的22%甘油,或在一些实施方案中,WFI中的22%甘油,或在一些实施方案中,WFI中的30%甘油,或在一些实施方案中,WFI中的44%甘油,或在一些实施方案中,黄原酸胶&甘油溶液,例如WFI中的0.025%黄原胶+30%甘油,或在一些实施方案中,上述的组合,例如甘油/葡萄糖/BSA/盐水/脱脂奶,或在一些实施方案中,盐水中的葡萄糖0.1g/dL+BSA 5g/dL,或在一些实施方案中,盐水中的5g/dL脱脂奶,或在一些实施方案中,盐水中的22%甘油+50g/L脱脂奶,或在一些实施方案中,盐水中的22%甘油+10g/L葡萄糖,或在一些实施方案中,盐水中的30%甘油+1g/L葡萄糖,或在一些实施方案中,盐水中的30%甘油+10g/L葡萄糖,或在一些实施方案中,盐水中的32.5%甘油+1g/L葡萄糖,或在一些实施方案中,盐水中的35%甘油+1g/L葡萄糖,或在一些实施方案中,盐水中的35%甘油+1g/L葡萄糖,或在一些实施方案中,盐水中的40%甘油+1g/L葡萄糖,或在一些实施方案中,PEG/Tween 20/明胶,例如,40%甘油+盐水中的1g/L葡萄糖+1%PEG,或在一些实施方案中,盐水中的40%甘油+1g/L葡萄糖+1%PEG,或在一些实施方案中,40%甘油+盐水中的1g/L葡萄糖+0.1%PEG+0.1% Tween 20,或在一些实施方案中,40%甘油+盐水中的1g/L葡萄糖+0.1%PEG+0.1%明胶,及其他,如本领域技术人员理解的。

[0178] 本领域技术人员还将理解,用于确定本文所述固体基质的比流体吸收能力值的任何这种流体也可被视为代表本文所述的预想的“血液类似物”。

[0179] 应理解,上述任何一项被考虑用于确定本文所述固体基质的比流体吸收能力值,并且可部分地用作用于这种测定目的血液类似物的类型。在一些方面,作为本文所指的血液类似物的优选实施方案,这种类似物包含生理盐水中的40%的甘油和1g/L葡萄糖,并且任选地还包含本文所述的颜色指示剂。

[0180] 在一些方面,本文所述的血液类似物进一步特征在于具有以下特征:具有约1.12g/mL的密度;并且在25°C下具有约4.57mPa/sec的粘度。

[0181] 应当理解的是,所述生物流体其对于所需应用在固体基质内引入是适当。

[0182] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括使所述材料与流体接触2-15分钟以促进所述流体在所述基于珊瑚的固体材料内自发流体吸收以达到所述自发流体吸收值的步骤。在一些实施方案中,所述方法可以允许所述材料与流体接触0.5-15分钟、或在一些实施方案中0.5-5分钟、或在一些实施方案中10-60分钟、或在一些实施方案中60至90分钟、或在一些实施方案中其它时间间隔,以促进自发流体吸收。技术人员将了解,可以根据所评价的样品基质的尺寸和几何形状的变化延长或缩短应用流体以测定自发吸收的时间量。在一些实施方案中,当评价较大样品时,所述方法进一步包括使所述材料与流体接触2-24小时以促进所述流体在所述基于珊瑚的固体材料内自发流体吸收以达到所述自发流体吸收值的步

骤。

[0183] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括使所述固体材料与流体接触且将负压应用于所述固体植入物材料以促进所述流体在所述基于珊瑚线的固体材料中的最大吸收从而达到所述总流体吸收值的步骤。在一些实施方案中,正压的应用经由将真空应用于浸渍在流体中的基质,从而促进流体进入其内。

[0184] 在一些实施方案中,所述方法可以进一步包括使所述固体植入物材料与流体接触且将正压应用于所述固体植入物材料以促进所述流体在所述固体植入物材料中的最大吸收从而达到所述总流体吸收值的步骤。根据该方面,且在一些实施方案中,应小心确保压力的应用不以任何方式损害固体基质的结构完整性。

[0185] 在一些实施方案中,正压的应用经由任何手动方式,例如,经由使用任何施涂器(applicator)、注射器等、重力压力和其它,如技术人员所理解。在一些实施方案中,正压的应用经由强制渗透、离心等。在一些实施方案中,预期所述方法和其它的组合。

[0186] 在一些实施方案中,用于促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质包含珊瑚或珊瑚衍生物,或其他合适的固体植入物材料,其特征在于当与流体接触时具有小于60度的接触角值。

[0187] 测定接触角的方法是众所周知的,并且可以使用任何适当的方法。

[0188] 在一些方面,将样品进一步在真空下干燥和/或加热或加压或蒸汽处理。

[0189] 在一些实施方案中,对于涉及比流体吸收吸收值的方面,这种值是所述固体植入物材料的重量变化的函数。

[0190] 根据该方面且在一些实施方案中,记录各样品的干重,且将如本文所述的流体添加至测定容器中。

[0191] 根据该方面且在一些实施方案中,将至少1:1比率的以mm计的样品尺寸与以ml计的添加流体的体积应用于容器。在一些实施方案中,与样品尺寸相比,应用的流体量是过量的。

[0192] 根据该方面且在一些实施方案中,一旦评价初始流体吸收,根据该方面且在一些实施方案中,固体基质样品随后与流体接触,且评价固体基质样品的重量。在其它实施方案中,按照阿基米德原理通过梯度离心评价比重。

[0193] 根据该方面且在一些实施方案中,基于样品的重量变化,评价自发流体吸收且确定自发流体吸收值。

[0194] 根据该方面且在一些实施方案中,比流体吸收能力值是应用于所述基于海洋生物骨骼衍生物的固体材料的流体的流体体积变化的函数。根据该方面,基于应用于样品的体积的完全吸收,评价自发流体吸收且确定自发流体吸收值。

[0195] 根据该方面且在一些实施方案中,所述方法然后进一步包括使显著增加量的流体与样品接触,且向其应用压力以促进最大流体吸收达到样品的总流体吸收能力。

[0196] 根据该方面且在一些实施方案中,如上所示,这种压力可以是正压或负压,且应用时间持续足以确保应用的流体最大吸收到海洋生物骨骼衍生物样品中的时间段。

[0197] 根据该方面且在一些实施方案中,这种时间可以包括0.5-60分钟的时间间隔,或者在一些实施方案中,当评价较大样品时,这种时间可以包括2-24小时的时间间隔以达到所述自发流体吸收值。应当理解,本文所述的时间间隔适用于如本文所述的关于其的任何

实施方案。技术人员将了解,可以根据所评价的样品基质的尺寸和几何形状的变化延长或缩短应用流体以测定完全能力流体吸收的时间量。

[0198] 根据这些方面,因此评价总流体吸收能力,然后测定比流体吸收能力值。

[0199] 在一些实施方案中,本发明具体考虑具有超过75%的截止值的比流体吸收能力值的固体基质,应当注意对于该样品优化为用于促进细胞或组织生长的固体基质。应当理解的是,本发明考虑用于促进减少明显假阳性(即,不作为最适合于所示应用的固体基质)的存在的合理值的所述截止值。

[0200] 在一些实施方案中,本发明具体考虑当与流体接触时具有小于60度的接触角值的固体基质,应当注意对于该样品优化为用于促进细胞或组织生长的固体基质。应当理解的是,本发明考虑用于促进减少明显假阳性(即,不作为最适合于所示应用的固体基质)的存在的合理值的所述截止值。

[0201] 在一些实施方案中,如此加工且发现特征在于至少75%的比流体吸收能力值的样品,或者特征在于当与流体接触时小于60度的接触角值的基于生物体骨骼衍生物的固体基质的具体选择,随后可用于分离由其获取这种样品的区段的近端定位的区域,所述样品然后可以可靠地使用且被认为根据本发明的方法进行优化。在一些实施方案中,关于基于珊瑚的样品,这种区域可以包括样品由其衍生的珊瑚内的整个年生长环(annual growth ring)区域。

[0202] 在一些实施方案中,如此加工且发现特征在于至少75%的比流体吸收能力值的样品,或者特征在于当与流体接触时小于60度的接触角值的基于生物体骨骼衍生物的固体基质的具体选择,随后可以完全干燥且用于植入受试者中或用作随后植入的用于细胞或组织生长的离体基质,且然后机械加工成如本文中表征的所描述的基本上圆锥形。

[0203] 在一些实施方案中,当样品在体内用于后续应用中时,在一些方面,在植入其中之前,样品首先与来自宿主的自体生物液体或材料接触,验证了观察到的如本文所述的增强的流体吸收表型。

[0204] 在本发明的一个实施方案中,固体基质可以进一步包含额外的材料。

[0205] 在一些实施方案中,这种额外的材料可以包括聚合物、胶粘补充剂(visco supplement)、水凝胶等。

[0206] 在一些实施方案中,这种聚合物可以顶端应用到原位固体基质上,并且在一些实施方案中,这种聚合物可以在固体基质上形成顶端层,从而填充由基质高度处于低于植入部位近端的关节软骨层下约2mm产生的空隙。

[0207] 在一些实施方案中,术语“聚合物”是指与至少一部分固体基质材料结合的聚合物材料层的存在。在一些实施方案中,这种聚合物层是用于固体基质材料的涂层。

[0208] 在一些实施方案中,这种涂层可以覆盖在整个固体基质上,和在一些实施方案中,这种涂层可以渗透入固体基质的空隙和/或孔隙和/或空洞内。在一些实施方案中,这种涂层可以选择性地应用至固体基质的特定区域,使得它在固体基质上产生单独的相,和在一些实施方案中,可以应用这种聚合物以使得厚的聚合物层或相与一部分固体基质结合,从而产生与本文描述的固体基质结合的单独的聚合物相。

[0209] 在一个实施方案中,所述聚合物涂层为如本文所述的固体基质提供了增加的特征,例如,对于固体基质增加的拉伸强度、增加的柔性、降低的脆性和其它属性,和在一些实

施方案中,所述聚合物涂层导致更大的细胞吸引和粘附到本文所述的固体基质上,这随之又特别地导致在修复量、质量和时机方面的增强修复。在一些实施方案中,所述聚合物涂层增强细胞增殖和/或分化成所需的成熟组织,这随之又特别地导致在修复量、质量和时机方面的增强修复。

[0210] 在本发明的一个实施方案中,聚合物涂层是渗透性的。在一个实施方案中,所述渗透性聚合物涂层包括特殊的多孔膜。在一个实施方案中,术语“渗透性的”是指具有孔隙和开口。在一个实施方案中,本发明的渗透性聚合物涂层具有允许营养物质、治疗化合物、细胞群体、螯合剂或其组合进入的孔隙和开口。在一个实施方案中,本发明的渗透性聚合物涂层具有允许营养物质、治疗化合物、细胞群体、螯合剂或其组合离开/释放的孔隙和开口。

[0211] 在一个实施方案中,本发明的聚合物涂层是不连续的。在一个实施方案中,本发明的珊瑚的一个区域或多个子区域不存在聚合物涂层,从而允许珊瑚和环境之间的直接接触。

[0212] 在一些实施方案中,所述固体基质在其中结合生物相容性聚合物,其经由任何物理或化学缔合与霏石或方解石组分结合。在一些实施方案中,所述聚合物是水凝胶的部分,其并入本发明的固体基质中。在一些实施方案中,这种含水凝胶的固体基质随后可以冻干或干燥,且随后可以重构。

[0213] 在本发明的固体基质的一些实施方案中,聚合物可应用于固体基质从而形成单独相,或在一些实施方案中,聚合物可以作为层应用于固体基质上,或在一些实施方案中,固体基质可以包含作为内部或外部相关层的聚合物及包含相同或不同的聚合物材料的附着于其上的单独相。

[0214] 这种含聚合物的固体基质可以特别适于软骨修复、再生或其形成的增强。在一些实施方案中,根据该方面,例如,在治疗骨软骨缺陷中,所述固体基质具有适于并入受影响的骨内的尺寸,且进一步包含含聚合物的相,当插入受影响的缺损位点内时,该相在受影响的软骨近端。在另一个方面且代表本发明的实施方案,所述固体基质包含聚合物,其渗入固体基质的空隙和孔隙内,该固体基质插入软骨修复部位内且所述聚合物利于软骨生长、再生或缺损位点的愈合。

[0215] 这种含聚合物的固体基质可以特别适合于骨修复、再生或其形成的增强。在一些实施方案中,根据该方面,例如,在骨水肿、骨破损或破碎、不愈合性骨折、牙科应用和上颌面应用、病症或缺陷的治疗中,所述基于珊瑚的固体基质为适合于并入受影响的骨内的尺寸,且进一步包含聚合物,该聚合物渗透到固体基质的空隙和孔隙内,所述固体基质插入骨内且所述聚合物利于骨生长、再生或缺损位点的愈合。

[0216] 在一个实施方案中,本发明的聚合物涂层包含天然聚合物,其包括胶原蛋白、纤维蛋白、弹性蛋白、丝、透明质酸、透明质酸钠、交联透明质酸、壳聚糖、交联壳聚糖、藻酸盐、藻酸钙、交联藻酸钙及其任何组合。

[0217] 在一个实施方案中,所述聚合物包含合成改性的天然聚合物,且可以包括纤维素衍生物,例如烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯和硝化纤维素。适当的纤维素衍生物的实例包括甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羧甲基纤维素、三乙酸纤维素和硫酸纤维素钠盐。

[0218] 在本发明的一个实施方案中,聚合物包含合成的可生物降解聚合物。在本发明的一个实施方案中,合成的可生物降解聚合物包括 $\alpha$ -羟酸,包括聚乳酸、聚乙醇酸、其对映异构体、其共聚物、聚原酸酯及其组合。

[0219] 在一个实施方案中,本发明的聚合物包括聚(氰基丙烯酸酯)、聚(烷基-氰基丙烯酸酯)、聚(缩酮)、聚(己内酯)、聚(缩醛)、聚( $\alpha$ -羟基-酯)、聚( $\alpha$ -羟基-酯)、聚(羟基-链烷酸酯)、聚(富马酸丙二醇酯)、聚(亚氨基-碳酸酯)、聚(酯)、聚(醚)、聚(碳酸酯)、聚(酰胺)、聚(硅氧烷)、聚(硅烷)、聚(硫醚)、聚(酰亚胺)、聚(脲)、聚(酰胺-烯胺)、聚(有机酸)、聚(电解质)、聚(对-二氧环己酮)、聚(烯烃)、泊洛沙姆、无机或有机金属聚合物、弹性体、或其任何衍生物、或由其组合获得的共聚物。

[0220] 在一个实施方案中,本发明的聚合物包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)。在另一个实施方案中,所述聚合物包括聚(D,L-丙交酯)(PLA)。在另一个实施方案中,所述聚合物包括聚(D,L-乙交酯)(PGA)。在一个实施方案中,所述聚合物包括糖胺聚糖。

[0221] 在一个实施方案中,所述聚合物包括合成的可降解聚合物,其可包括但不限于聚羟酸,例如聚(丙交酯)类、聚(乙交酯)类及其共聚物;聚(对苯二甲酸乙二酯);聚(羟基丁酸);聚(羟戊酸);聚[丙交酯-共-( $\epsilon$ -己内酯)];聚[乙交酯-共-( $\epsilon$ -己内酯)];聚(碳酸酯)、聚(伪氨基酸);聚(氨基酸);聚(羟基链烷酸酯);聚(酞);聚(原酸酯);及其共混物和共聚物。

[0222] 在本发明的一个实施方案中,聚合物包括蛋白质,诸如玉米蛋白、改性玉米蛋白、酪蛋白、明胶、麸质、血清白蛋白、胶原蛋白、肌动蛋白、 $\alpha$ -胎蛋白、球蛋白、巨球蛋白、粘连蛋白(cohesin)、层粘连蛋白、纤连蛋白、纤维蛋白原、骨钙蛋白、骨桥蛋白、骨保护素(osteoprotegerin)或其它蛋白,如本领域技术人员理解的。在另一个实施方案中,聚合物可以包括环状糖(cyclic sugar)、环糊精、环糊精的合成衍生物、糖脂、糖胺聚糖、寡糖、多糖诸如藻酸盐、角叉菜胶( $\chi$ 、 $\lambda$ 、 $\mu$ 、 $\kappa$ )、壳聚糖、纤维素、硫酸软骨素、凝胶多糖(curdlan)、葡聚糖、爱生兰(elsinan)、红藻胶(furcellran)、半乳甘露聚糖、结冷胶(gellan)、糖原、阿拉伯胶、半纤维素、菊粉、刺梧桐树胶、果聚糖、果胶、支链淀粉(pullulan)、茁霉多糖、金属卟啉(prophyran)、硬葡聚糖、淀粉、黄蓍胶、威兰胶(welan)、黄原胶、木聚糖、木葡聚糖、透明质酸、甲壳质或聚(3-羟基链烷酸酯),诸如聚( $\beta$ -羟基丁酸酯)、聚(3-羟基辛酸酯)或聚(3-羟基脂肪酸),或其任何组合。

[0223] 在一个实施方案中,所述聚合物包括可生物蚀解的聚合物,诸如聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(酞)和聚(原酸酯),其随着聚合物的光滑表面的侵蚀而具有暴露于外表面的羧基,其也可使用。在一个实施方案中,所述聚合物包含不稳定键,诸如聚酞和聚酯。

[0224] 在一个实施方案中,聚合物可以包含其化学衍生物(化学基团例如烷基、亚烷基的取代、增加和消除;羟基化;氧化及本领域技术人员常规进行的其它修饰)、例如单独的或者与合成聚合物组合的蛋白质或碳水化合物的共混物。

[0225] 在本发明的一个实施方案中,聚合物是可生物降解的。在一个实施方案中,术语“可生物降解”或其语法形式是指本发明的材料,该材料在其所存在的受试者生物环境中降解。在一个实施方案中,所述可生物降解的材料经历降解,在此期间释放酸性产物,或在另一个实施方案中,释放碱性产物。在一个实施方案中,生物降解包括材料例如经由消化通过生化过程降解成其组成亚单元。在一个实施方案中,生物降解可以包括例如本发明的聚合

物骨架中键的裂解(无论是共价键或其它键)。在另一个实施方案中,生物降解可以包括侧链内部的键或将侧链连接至例如聚合物骨架的键(无论是共价键或其它键)的裂解。

[0226] 在一个实施方案中,本发明的固体基质通过利用交联剂与聚合物涂层共价结合。在一个实施方案中,短语“交联剂”是指促进2个原子之间形成共价键的试剂。在一个实施方案中,所述交联剂是零长度交联剂。

[0227] 在一个实施方案中,所述交联剂是(1-乙基3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDAC)、N-磺基羧基琥珀酰胺(磺基-NHS)、5-碘嘧啶类、N-烷氧羰基二氢喹啉、吡咯并喹啉醌、京尼平(genipin)或其组合。

[0228] 在一个实施方案中,所述交联剂是同型双功能交联剂,诸如例如,N-羧基琥珀酰亚胺酯(例如辛二酸二琥珀酰亚胺酯或二硫代双(琥珀酰亚胺基丙酸酯)、同型双功能亚氨基酯(例如二甲基己二亚氨酸酯或庚二亚氨酸二甲酯)、巯基反应性交联剂(例如1,4-二-[3'-(2'-吡啶二硫代)丙酰氨基]丁烷)、二氟苯衍生物(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)、醛(例如甲醛、戊二醛)、双-环氧化物(例如1,4-丁二醇二缩水甘油醚)、酰肼(例如己二酸二酰肼)、双-重氮衍生物(例如o-联甲苯胺)、双-烷基卤或其组合。

[0229] 在一个实施方案中,所述交联剂是异双功能交联剂,诸如例如,胺反应性和巯基反应性交联剂(例如N-琥珀酰亚胺3-(2-吡啶二硫代)丙酸酯、羰基反应性和巯基反应性交联剂(例如4-(4-N-马来酰亚胺基苯基)丁酸酰肼),或其组合。

[0230] 在一些实施方案中,所述交联剂是三功能交联剂,诸如例如,4-叠氮基-2-硝基苯基生物胞素-4-硝基苯基酯、磺基琥珀酰亚胺基-2-[6-生物素酰胺]-2-(对-叠氮苯甲酰胺基)己烷酰胺基]乙基-1,3'-二硫代丙酸酯(磺基-SBED),或其组合。

[0231] 在另一个实施方案中,所述交联剂是酶。在本发明的一个实施方案中,所述交联剂包括转谷氨酰胺酶、过氧化物酶、黄嘌呤氧化酶、聚合酶或连接酶,或其组合。

[0232] 在给定应用中,为活性而使用的交联剂浓度的选择将随所选择的体积、试剂和聚合物而变化,如本领域技术人员所理解的。

[0233] 在一个实施方案中,本发明的固体基质与本发明的聚合物涂层的结合包括物理和/或机械结合。例如,在一个实施方案中,物理和/或机械结合可包括采用任何手段的吸收(imbibing)、风干、使用交联剂、应用热、应用真空、应用冻干方法、冷冻、应用机械力或其任何组合,来促进本发明描述的珊瑚和聚合物涂层之间的物理结合。

[0234] 在一些实施方案中,聚合物的选择或聚合物应用于如本文所述的固体基质可以如此选择用于增加提高流体吸收的能力。类似地,也可以处理固体基质的表面以增加其内的流体吸收。在一些实施方案中,这种表面处理可以包括将等离子体应用于固体基质。

[0235] 对于本领域技术人员而言是清楚的是:聚合物应用于本发明的固体基质及其组分的物理和/或化学性质可以影响用于诱导或增强软骨和/或骨修复的本发明方法或用途及其套装。

[0236] 在一个实施方案中,如应用于本发明的固体基质的聚合物的厚度为2.0 $\mu\text{m}$ 到0.1 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方案中,聚合物涂层的厚度为约1.0 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方案中,本发明的聚合物涂层的厚度为10 $\mu\text{m}$ 到50 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方案中,如应用于本发明的固体基质的聚合物涂层的厚度为约10-25、或约15-30、或约25-50 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方案中,应用于本发明的固体基质的聚合物涂层的厚度为约0.0001-0.1 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方案中,应用于本发明的固体基质的



聚合物涂层的厚度为约20-200 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方案中,应用于本发明的固体基质的聚合物涂层的厚度为约100-1500 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方案中,应用于本发明的固体基质的聚合物涂层的厚度为约0.1-1.5mm或1-3mm或2-7mm。

[0237] 在一些实施方案中,如应用于本发明的固体基质的聚合物是薄涂层,其与本发明的固体基质结合且具有以上指出的厚度。

[0238] 在一些实施方案中,如应用于本发明的固体基质的聚合物应用于本发明的整个固体基质,以使得在一些实施方案中,本发明的固体基质内的孔隙和空隙填充有本文描述的聚合物,且如应用的这种聚合物层的厚度可以为约60-900 $\mu\text{m}$ 。

[0239] 在一些实施方案中,作为本发明植入程序的部分,聚合物原位应用到植入物的顶端表面。

[0240] 在一些实施方案中,如应用于本发明的固体基质的聚合物应用于本发明的固体基质的末端或涂层的一部分在本发明的固体基质上形成额外的聚合物相。根据该方面且在一些实施方案中,如应用的聚合物层的厚度为约0.1-10mm。

[0241] 在一些实施方案中,包含聚合物添加剂的多个固体基质植入期望的植入部位中,其中应用于植入期望部位中的第一固体基质的聚合物厚度与应用于第二固体基质的聚合物厚度相比可发生变化。这种厚度的变化可反映本发明描述的范围。

[0242] 在一个实施方案中,如应用于本发明的固体基质的聚合物的厚度影响本发明的固体基质的物理特性。例如,聚合物应用的厚度可以影响本发明的固体基质的弹性、拉伸强度、粘附性或保持力,或其任何组合。在一个实施方案中,聚合物应用增加本发明的固体基质的弹性。在一个实施方案中,聚合物应用增加本发明的固体基质的拉伸强度。在一个实施方案中,聚合物应用的粘附性与间充质干细胞、血管、期望的修复部位(包括软骨修复)处的组织、软骨组织或骨组织,或其组合的粘附有关。在一个实施方案中,聚合物应用降低本发明的固体基质的粘附性。在一个实施方案中,聚合物应用增加本发明的固体基质的粘附性。本领域技术人员将理解,聚合物应用可以增加对于一个项的粘附性而降低对于另一个项的粘附性。例如,在一个实施方案中,聚合物应用增加对间充质干细胞的粘附性而降低感染剂的粘附性。在一个实施方案中,聚合物应用的保持力与细胞群体的保持有关。在一个实施方案中,保持在聚合物涂层内的细胞群体是间充质干细胞群体、软骨细胞群体、成骨细胞群体等。在一个实施方案中,聚合物应用的保持力与效应化合物的保持有关。

[0243] 在一个实施方案中,聚合物应用的厚度影响应用于本发明的固体基质的细胞的增殖和/或分化,或影响与本发明的基质的细胞或组织生长/恢复功能相关的细胞的活化或迁移,或其组合。

[0244] 生物相容性聚合物(诸如透明质酸)并入本发明的固体基质内可经由任何方式实现,在一些实施方案中,包括压力驱动的应用,例如,经由真空下应用、离心力或机械压力。在一些实施方案中,重力足以允许透明质酸适当且相对均匀地渗透到植入物的所需深度。根据该方面,在一个实施方案中,例如使用固绿/番红O染色,植入物的目视检查表明透明质酸随应用时间和条件的变化通过基质均匀分布到所需深度。

[0245] 在一个实施方案中,本发明的固体基质可以进一步包含效应化合物,其在一些实施方案中,可以与本发明的固体基质直接结合,或在一些实施方案中,可以与聚合物结合,且与其结合地应用。

[0246] 在一个实施方案中,这种效应化合物可包括银离子、铜离子或其它金属,或其组合。在另一个实施方案中,可通过应用电荷促进该化合物的释放。

[0247] 在另一个实施方案中,第一植入物可以用金属诸如银涂覆,且第二植入物可以用第二金属诸如金涂覆。电场的应用或通过电池驱动可引起电荷在植入材料之间流动,且由于银离子的放电而导致该区域的杀菌。这种实施方式可以,例如,用于治疗骨髓炎。

[0248] 在一些方面,设想具有任何骨传导材料的涂层,例如羟基磷灰石、钛、磷酸钙生物材料或如Goodman S.B.等,Biomaterials.2013 Apr;34(13):3174-3183或Zhang,B.G.X.等Int J Mol Sci.2014Jul;15(7):11878-11921所描述的涂层,两者均通过引用整体结合于此。

[0249] 在一个实施方案中,所述效应化合物包含用于并入如本文所述的本发明的固体基质中的本发明套装的组分。

[0250] 在本发明的一个实施方案中,所述效应物化合物包括细胞因子、骨形态发生蛋白(BMP)、生长因子、螯合剂、细胞群体、胶粘补充剂、富血小板血浆(PRP)、干细胞、治疗化合物或抗生素,或其任何组合。

[0251] 在本发明一个实施方案中,短语“治疗化合物”是指肽、蛋白质或核酸,或其组合。在另一个实施方案中,所述治疗化合物是抗菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂或抗寄生虫化合物。在另一个实施方案中,所述治疗化合物具有细胞毒性或抗癌活性。在另一个实施方案中,所述治疗化合物是酶、受体、通道蛋白、激素、细胞因子或生长因子。在另一个实施方案中,所述治疗化合物是免疫刺激性的。在另一个实施方案中,所述治疗化合物抑制炎症或免疫反应。在一个实施方案中,所述治疗化合物包括促血管生成因子。

[0252] 在一个实施方案中,所述效应物化合物包括抗寄生虫剂、抗组胺剂、免疫调节剂、抗凝血剂、表面活性剂、抗体、 $\beta$ 肾上腺素能受体抑制剂、钙通道阻断剂、ace抑制剂、生长因子、激素、DNA、siRNA或载体,或其任何组合。

[0253] 在一个实施方案中,短语“效应化合物”是指当应用于本发明的固体基质、套装和/或方法时,具有可用于治疗、预防、阻止、抑制、延迟或降低感染、疾病、障碍或病症的发生率的特定目的或应用的任何药剂或化合物。在一个实施方案中,本发明效应化合物将产生仅专门用于使该化合物成像的能力的预期效果。在一些实施方案中,所述效应化合物可用于使该化合物所存在的位点成像,然而,这种能力对于使用该化合物的目的或选择而言是次要的。

[0254] 在本发明的一个实施方案中,当在本文中提及时,术语“效应化合物”应理解为也包括“药物”和“药剂”,且代表希望其并入本发明的固体基质和/或套装内或需要其用途的分子。在一个实施方案中,所述药剂直接并入本发明的固体基质和/或套装中。在另一个实施方案中,所述药剂通过与本发明聚合物涂层、珊瑚或珊瑚颗粒和/或本发明的套装的物理相互作用或与其结合而并入本发明的固体基质和/或套装中。

[0255] 在一个实施方案中,“效应化合物”是治疗化合物。

[0256] 在一个实施方案中,短语“治疗化合物”是指当提供给需要的受试者时,提供有益效果的分子。在一些情况下,所述分子是治疗性的,因为它起到替代受试者中这种分子的缺失或存在减少的作用。在一个实施方案中,所述分子是编码不存在的蛋白质的表达的核酸,诸如在内源无效突变体的情况下被异源蛋白质的表达补偿。在其它实施方案中,内源蛋白

质发生突变并产生非功能性蛋白,这通过异源功能性蛋白的表达补偿。在其它实施方案中,异源蛋白的表达是对低的内源水平的附加,导致给定蛋白质的累积增强表达。在其它实施方案中,所述分子刺激提供用于细胞或宿主功能的关键元素的表达或分泌或其它方面的信号传导级联。

[0257] 在另一个实施方案中,所述治疗化合物可以是天然或非天然的胰岛素、淀粉酶、蛋白酶、脂肪酶、激酶、磷酸酶、糖基转移酶、胰蛋白酶元、胰凝乳蛋白酶原、羧肽酶、激素、核糖核酸酶、脱氧核糖核酸酶、三酰甘油脂肪酶、磷脂酶A2、弹性蛋白酶、淀粉酶、凝血因子、UDP葡萄糖醛酸基转移酶、鸟氨酸氨甲酰基转移酶、细胞色素p450酶、腺苷脱氨酶、血清胸腺因子、胸腺体液因子、促胸腺生成素、生长激素、生长调节素、共刺激因子、抗体、集落刺激因子、促红细胞生成因子、表皮生长因子、肝促红细胞生成因子(肝细胞生成素)、肝细胞生长因子、白介素、干扰素、负性生长因子(negative growth factor)、成纤维细胞生长因子、 $\alpha$ 家族转化生长因子、 $\beta$ 家族转化生长因子、胃泌素、分泌素、缩胆囊肽、生长激素抑制素、血清素、P物质、转录因子或其组合。

[0258] 在本文的任何实施方案中,固体基质及其在本发明的方法中的用途还可以包括其它化合物,或与其它化合物一起植入,所述化合物诸如例如为抗氧化剂、生长因子、细胞因子、抗生素、抗炎剂、免疫抑制剂、防腐剂、止痛药、其它治疗剂和赋形剂。在一个实施方案中,除HMG-CoA还原酶抑制剂之外,可以施用的生长因子的实例包括但不限于,表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、人内皮细胞生长因子(ECGF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、骨形态发生蛋白(BMP)、神经生长因子(NGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、软骨源形态发生蛋白(CDMP)、血小板源性生长因子(PDGF)或其任何组合。抗生素的实例包括抗微生物剂和抗菌剂。

[0259] 在本文的任何实施方案中,固体基质及其在本发明方法中的用途可进一步包括血浆、富血小板血浆、任何生长因子(视情况而定)、任何糖胺聚糖,特别是透明质酸及其任何有用形式,或其任何组合,或者与其一起植入。

[0260] 在一个实施方案中,用于本发明的固体基质和/或套装和/或本发明的方法中的效应化合物可以特别地包括抗体或抗体片段、肽、寡核苷酸、生物靶标的配体、免疫缀合物、化学模拟官能团、糖脂、标记试剂、酶、金属离子螯合剂、酶辅因子、细胞毒性化合物、杀菌化合物、抑菌化合物、杀真菌化合物、抑真菌化合物、化学治疗剂、生长因子、激素、细胞因子、毒素、前药、抗代谢物、微管抑制剂、放射性材料或靶向部分,或其任何组合。

[0261] 在一个实施方案中,本发明的固体基质和/或套装和/或本发明的方法包括或利用寡核苷酸、核酸或载体。在一些实施方案中,术语“寡核苷酸”可与术语“核酸”互换使用,且可以是指可包括但不限于原核序列、真核mRNA、来自真核mRNA的cDNA、来自真核(例如,哺乳动物)DNA的基因组DNA以及甚至合成DNA序列的分子。该术语也指包括DNA和RNA的任何已知碱基类似物的序列。

[0262] 在一个实施方案中,本发明的固体基质和/或套装和/或本发明的使用方法可以包括核酸,或在另一个实施方案中,本发明的固体基质和/或套装和/或本发明的使用方法可以包括递送作为特定载体的一部分的核酸。在一个实施方案中,编码目的序列的多核苷酸片段可以连接到适于转导/转化哺乳动物细胞和适于指导转导细胞内重组产物的表达的可

商购的表达载体系统中。应理解,这种可商购的载体系统可经由常用重组技术容易地修饰,从而替换、复制或突变现有的启动子或增强子序列和/或引入任何另外的多核苷酸序列,诸如例如,编码另外的选择标记的序列或编码报告多肽的序列。

[0263] 在一个实施方案中,用于本发明的固体基质和/或套装和/或本发明的方法中的效应化合物可以特别地包括细胞因子、骨形态发生蛋白(BMP)、生长因子、螯合剂、细胞群体、治疗化合物、抗炎化合物、促血管生成化合物或抗生素,或其任何组合。

[0264] 应当理解,本文所述的且包括其内的任何具体添加/结合的固体基质是指具有本文所述的倾斜侧面的这类基质,或者在一些实施方案中,形状上特别地成形为大致卵圆形,并且任选地进一步包括本文所述的锥度。

[0265] 在一些实施方案中,本发明的固体基质可以用细胞、细胞群体或组织在手术前、手术中或手术后接种。

[0266] 在一些实施方案中,细胞或组织包含干细胞或祖细胞或其组合。

[0267] 应当理解,设想来自任何来源或通过任何方案获得的任何合适的干细胞或祖细胞。

[0268] 在一些实施方案中,脂肪组织来源的干细胞特别设想用于本发明的方法中,和与本发明的固体基质或本发明的套装整合。

[0269] 在本发明的一个实施方案中,根据本发明的基质、使用方法或套装使用的细胞或组织进行工程化从而表达所需产物。

[0270] 在一个实施方案中,短语“细胞群体”是指转染的细胞群体、转导的细胞群体、转化的细胞群体或从受试者分离的细胞群体,或其组合。在一些实施方案中,转染、转导或转化细胞可以接种在固体基质上,或在一些实施方案中,可以并入固体基质的聚合物应用中,或其组合。

[0271] 在一个实施方案中,本发明的细胞群体包括间充质干细胞。在一个实施方案中,所述间充质干细胞是转化的。

[0272] 在一个实施方案中,细胞群体包含有利于期望植入本发明的固体基质的组织的修复的细胞。

[0273] 在一些实施方案中,细胞有利于和/或促进软骨和/或骨形成和/或修复。这类细胞可包括成软骨细胞或软骨细胞;纤维软骨细胞;骨细胞;成骨细胞;破骨细胞;滑膜细胞;骨髓细胞;基质细胞;干细胞;胚胎干细胞;来源于脂肪组织的前体细胞;外周血祖细胞;从成体组织分离的干细胞;遗传转化细胞;或其组合。在另一个实施方案中,前体细胞可以指软骨细胞和其它细胞的组合;骨细胞和其它细胞的组合;滑膜细胞和其它细胞的组合;骨髓细胞和其它细胞的组合;间充质细胞和其它细胞的组合;基质细胞和其它细胞的组合;干细胞和其它细胞的组合;胚胎干细胞和其它细胞的组合;从成体组织分离的前体细胞和其它细胞的组合;外周血祖细胞和其它细胞的组合;从成体组织分离的干细胞和其它细胞的组合;遗传转化细胞和其它细胞的组合。用于本发明方法的前体细胞从受体哺乳动物的器官组织(即自体的)或同源哺乳动物制备。在另一个实施方案中,可以使用同种异体的和异种的前体细胞。

[0274] 在一个实施方案中,本发明的固体基质合并干细胞或祖细胞或前体细胞。这类细胞可从哺乳动物供体(例如,患者自身细胞)、来自供体的细胞培养物或已建立的培养细胞

系中直接获得。在一些实施方案中,所述哺乳动物是小鼠、大鼠、兔、豚鼠、仓鼠、牛、猪、马、山羊、绵羊、狗、猫、猴、猿或人。相同种和/或相同免疫特性的细胞可通过活检从患者或近亲获得。使用标准细胞培养技术和条件,细胞然后在培养基中生长直到汇合并需要在需要时使用。细胞可以培养直到获得用于特定应用的足够数量的细胞。

[0275] 在一个实施方案中,本发明的固体基质合并可以参与组织修复,例如软骨和/或骨形成或修复的任何细胞。在一些实施方案中,这类细胞代表自体移植物,因为细胞离外培养以将该细胞接种在本发明的固体基质上,且这种接种的固体基质植入该受试者体内。

[0276] 在一些实施方案中,这样的细胞可代表同种异体移植物或异种移植物,其可并入本发明的固体基质中并植入修复部位内。

[0277] 在一个实施方案中,本发明的植入物包括来自培养足以在手术前/手术中或手术后将细胞接种植入物的一段时间的培养物的细胞群体。在一个实施方案中,所述细胞群体是间充质干细胞群体;软骨细胞;纤维软骨细胞;骨细胞;成骨细胞;破骨细胞;滑膜细胞;骨髓细胞;基质细胞;干细胞;胚胎干细胞;来源于脂肪组织的前体或干细胞;外周血祖细胞;从成体组织分离的干细胞;遗传转化细胞;或其组合。在一个实施方案中,将体外接种的间充质干细胞;软骨细胞;纤维软骨细胞;骨细胞;成骨细胞;破骨细胞;滑膜细胞;骨髓细胞;基质细胞;干细胞;胚胎干细胞;来源于脂肪组织的前体细胞;外周血祖细胞;从成体组织分离的干细胞;遗传转化细胞;或其组合进行转化。在一个实施方案中,所述细胞群体包括有益于软骨修复的细胞群体。在一个实施方案中,所述培养物包含螯合剂。在本发明的一个实施方案中,培养物中的螯合剂包括钙螯合剂。

[0278] 在一些实施方案中,固体基质可以进一步充当骨替代物或骨空隙填料。在一些实施方案中,固体基质可以进一步合并骨替代物或骨空隙填料。在一些实施方案中,这种含骨材料可以包含自体或同种异体骨。在一些实施方案中,这种含骨材料可以包含动物骨。

[0279] 当将可用于细胞和组织生长和/或恢复功能的最佳选择的固体基质的应用特别地植入组织修复部位中,由此固体基质相对于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/密配合,但固体基质的高度仍低于植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层约2mm时,本发明提供了意想不到的优异愈合。图3A-3C具体地显示了由于本文所述和举例说明的植入方法的结果,植入部位上方顶端区域处改善的愈合和关节软骨再生。

[0280] 特别地,本发明提供了一种当固体基质特征在于被植入组织修复部位内,由此固体基质相对于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/密配合,然而固体基质的高度低于植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层下约2mm时骨再生、修复和形成增强是最佳的出乎意料的应用。

[0281] 在其他实施方案中,当固体基质特征在于被植入组织修复部位内,由此固体基质相对于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/紧密配合,然而固体基质的高度在植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层下约2mm处时,本发明提供了在更大的软骨形成方面的出人意料的优势。

[0282] 在一些实施方案中,本发明的固体基质可应用于具有需要修复的骨缺陷的受试者,其中接近骨缺陷导致在覆盖的软骨中缺陷的产生,并且本发明的固体基质允许在处理受影响的骨或骨和软骨组织的过程特征在于将用于修复受影响的骨或骨和软骨组织的固体基质植入组织修复部位内时受影响的骨或骨和软骨组织理想的愈合,由此固体基质相对

于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/紧密配合,但是固体基质的高度仍低于在软骨组织中的关节软骨层约2mm,或者与植入部位近端的潮标平齐。

[0283] 在其他实施方案中,可将这类固体基质施用于具有需要修复的软骨缺陷的受试者,其中用于刺激软骨修复的固体基质的最佳插入需要将支架锚定在下层骨中,例如通过在下层骨中产生最小的空隙以插入固体基质,并且进一步特征在于组织修复部位内的这种植入,由此固体基质相对于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/紧密配合,然而固体基质的高度低于植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层约2mm。

[0284] 在其它实施方案中,这种固体基质可以施用于患有骨软骨缺陷的受试者,其中骨和软骨组织两者都需要作为疾病发病机理的部分的修复。根据该方面使用的方法/基质在一些实施方案中尤其适合于这种应用。

[0285] 技术人员应当理解,特别地涉及骨治疗的应用可以包括使用合并如本文所述的任何额外元素的固体基质,所述额外元素包括,例如,骨异种移植物、骨自体移植物、骨替代物、已知的骨空隙填料、治疗性化合物等。

[0286] 在一些实施方案中,本发明的固体基质可以与其它已知和/或可用的材料结合使用,用于刺激/增强细胞和/或组织生长和/或恢复功能,例如,通过促进骨和/或软骨修复,且植入方法利用合并其的固体基质。

[0287] 应当理解,当植入方法特征在于涉及相对于植入部位的长度和宽度基本上以压配合/密配合植入的固体基质在组织修复部位内植入,但固体基质的高度仍低于软骨组织中的关节软骨层约2mm,或与植入部位近端的潮标平齐时,本发明的固体基质单独或与其他适当材料结合用于治疗、修复或刺激细胞或组织生长或恢复功能的任何用途被视为本发明的部分。

[0288] 应当理解,本发明的固体基质可以具有任何合适的尺寸以适应其根据本发明方法的应用。例如,且在一些实施方案中,对于本发明的固体基质在受试者长骨内的应用,固体基质的尺寸被缩放为接近支架被植入其中的部位的尺寸,并且可根据需要为从毫米到厘米缩放的量级,其特征在于基质被植入组织修复部位内,由此固体基质相对于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/紧密配合,然而固体基质的高度低于植入部位近端的软骨组织中的关节软骨层约2mm。

[0289] 本发明,在一些实施方案中,提供了用于修复受试者中与身体创伤相关的软骨和/或骨组织缺陷或者与疾病或病症相关的软骨和/或骨组织缺陷的固体基质。

[0290] 在一些方面,特别地考虑,本发明的方法、固体基质、套装及工具和系统适用于髋关节置换、大脚趾融合、关节融合术、踝关节置换或融合、全或部分膝关节置换手术,包括上述任何一种或全部。

[0291] 在一些实施方案中,本文所述的多个固体基质被插入以最大限度地占据缺陷部位,从而在长度和宽度方面适合适当地插入所需植入部位内的所需区域中,并且进一步特征在于插入组织修复部位内,由此固体基质相对于植入部位的长度和宽度基本上成压配合/密配合,然而固体基质的高度低于软骨组织中的关节软骨层约2mm,或与植入部位近端的潮标平齐。

[0292] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于最佳植入固体基质以促进需要的受试者的骨软骨、骨或软骨组织中的细胞或组织生长或恢复功能的方法,所述方法包括:

[0293] • 选择和制备用于植入的用于促进细胞或组织生长或恢复功能的固体基质,该固体基质具有一定长度和宽度或者促进植入部位边界内的紧密配合,并且其特征还在于具有足够的高度以使得当所述固体基质的第一末端被植入植入部位的骨中的潮标处或基本上处于潮标近端时,所述固体基质的第二末端比关节软骨层表面低约2毫米的高度处,或与潮标平齐;

[0294] • 将所述选择和制备的固体基质植入植入部位内以跨越所述植入部位的基端至顶端长轴,其中所述植入物的第一末端在基端表面处植入骨内,和第二末端顶端定位以使得所述第二末端处于比关节软骨层表面低至少2mm的高度处,或处于所述植入部位中的潮标区域近端;并且任选地

[0295] • 应用生物相容性聚合物层至所述植入物的顶端表面,从而填充空的空隙在高度上达到关节软骨表面的水平。

[0296] 在一些实施方案中,基质具有1-18毫米的高度,并且在一些实施方案中,固体基质具有5-10毫米的高度。在一些实施方案中,固体基质具有约1-35毫米的直径。

[0297] 在一些实施方案中,本发明的方法包括如上所述在组织部位中植入超过一个固体基质,并且在一些方面,小心地植入两个植入的基质以使得第一末端植入骨内和每个基质的第二末端被定位在比关节软骨层表面低至少2mm的高度处或者处于所述植入部位中的潮标区域近端,如所述的,其中在组织部位中植入的两个基质之间存在至少2mm的距离,使得每个植入物被骨完全包围。

[0298] 在一些实施方案中,根据本发明使用的方法/固体基质促进患有软骨或骨或其组合的缺陷或障碍或疾病的受试者的组织中的细胞或组织生长或恢复功能。在一些实施方案中,软骨缺陷或障碍或疾病包括全或部分厚度关节软骨缺陷;骨软骨缺陷;骨关节炎;无血管性坏死;剥脱性骨软骨炎;骨囊肿、不愈合性骨折;关节缺陷或因创伤、运动或重复性压力导致的缺陷。在一些实施方案中,骨的缺陷或障碍或疾病包括骨折、骨缺陷、骨水肿、骨质疏松或由创伤、运动或重复性压力引起的缺陷。在一些实施方案中,该方法减少了受影响受试者中的关节置换的发生率或延长其时间或减少其需要。在一些实施方案中,该方法用于对受试者中受影响的关节进行表面重建。

[0299] 在一个实施方案中,短语“软骨修复”是指使软骨缺损恢复为更健康的状态。在一个实施方案中,恢复软骨导致软骨组织的再生。在一个实施方案中,恢复软骨导致完全或部分厚度的关节软骨缺损的再生。在一个实施方案中,恢复软骨导致软骨修复部位处软骨组织的完全或部分再生。在一个实施方案中,软骨修复可导致缺失或缺陷骨组织的恢复/修复,其中软骨缺损的修复需要除去软骨修复部位处的骨组织。在一个实施方案中,恢复软骨导致骨软骨缺损的再生。在一个实施方案中,软骨修复包括恢复关节(例如膝、肘、腕、踝、脚趾、手指、髋、肩关节)、耳、鼻或气管(wind pipe)、腰椎间盘的软骨缺陷。

[0300] 在一个实施方案中,短语“骨修复”是指将骨缺陷恢复到更健康的状态。在一个实施方案中,恢复骨导致骨组织的再生。在一个实施方案中,恢复骨导致骨组织内的任何骨折或空隙的填充。在一个实施方案中,恢复骨导致骨修复部位处骨组织的完全或部分再生。在一个实施方案中,骨修复可导致缺失或缺陷的骨组织的恢复/修复。在一个实施方案中,骨修复包括根据需要恢复任何骨的骨缺陷,治疗骨水肿、无血管性坏死、剥脱性骨软骨炎、骨囊肿、不愈合性骨折和其它骨障碍。

[0301] 在一些实施方案中,短语“骨修复”是指治疗患有骨质疏松症、佩吉特病、纤维性结构不良、骨水肿或骨营养不良的受试者。在另一个实施方案中,所述受试者患有骨和/或软骨虚弱。在另一个实施方案中,所述受试者患有其它骨重塑障碍,包括骨软化症、软骨病、类风湿性关节炎、软骨发育不全、骨软骨炎(osteochondrytis)、甲状旁腺机能亢进、成骨不全(eogenesis imperfec)、先天性低磷酸酯酶症、纤维瘤病变、多发性骨髓瘤、异常骨转换、溶骨性骨疾病、牙周病或其组合。在一个实施方案中,骨重塑障碍包括特征在于有机基质、骨矿化、骨重塑、内分泌、营养性及调节骨骼和无机物体内平衡的其它因子,或其组合的紊乱的代谢性骨疾病。这些障碍可以是遗传性或获得性的,且在一个实施方案中,是全身性的并影响整个骨骼系统。

[0302] 在其他方面,本发明特别考虑使用本文所述的固体基质以及使用该固体基质治疗因肿瘤或无血管性坏死引起的骨和/或软骨缺陷的方法。

[0303] 本发明的固体基质和/或使用套装和方法也可在其中骨和/或软骨缺损由骨重塑障碍以外的因素所引起的病症中用于增强骨和/或软骨形成。这类骨缺损包括骨折、骨创伤、与创伤性骨手术后、关节修复手术后、骨整形手术后、骨化疗、牙科手术后和骨放疗有关的病症。骨折包括所有种类的微观和宏观骨折。在一个实施方案中,骨折的一些实例包括撕脱骨折、粉碎性骨折、横骨折、斜形骨折、扭转骨折、节段性骨折、移位骨折、嵌入骨折、绿枝性骨折、隆起骨折、疲劳骨折、关节内骨折(骨骺骨折)、闭合性骨折(单纯骨折)、开放性骨折(有创骨折)和潜隐骨折。在一个实施方案中,意图使用本发明的方法治疗的骨折是不愈合性骨折。

[0304] 在一个实施方案中,本发明的固体基质和/或使用套装和方法也可以用于软骨和/或骨缺陷或障碍或疾病的诱导或增强修复。在一个实施方案中,所述软骨缺陷由创伤、撕裂、运动损伤、全厚度关节软骨缺陷、关节缺损或重复应力损伤(例如骨软骨骨折、由于十字韧带损伤引起的继发损伤)而引起。在一个实施方案中,所述软骨障碍包括软骨的疾病。在一个实施方案中,本发明的方法诱导或增强骨关节炎、类风湿性关节炎、无菌性坏死、骨软骨炎(包括剥脱性骨软骨炎)、关节软骨损伤、髌骨软化症、软骨肉瘤、头和颈软骨肉瘤、肋软骨炎、内生软骨瘤、拇趾僵硬、髌白孟唇撕裂、剥脱性骨软骨炎、半月板撕裂、复发性多软骨炎、犬关节炎、第四鳃弓缺损或皱缩耳的软骨修复。在一个实施方案中,本发明的方法诱导或增强退行性软骨疾病中的软骨修复,所述疾病包括至少部分地以机体结缔组织的退化或代谢性紊乱为特征的障碍,该结缔组织不仅包括关节或相关结构(包括肌肉、粘液囊(滑膜)、腱和纤维组织),而且包括生长板、半月板系统和椎间盘。

[0305] 在一个实施方案中,本发明的方法、材料和套装用于对关节进行表面重建,并且在一些实施方案中,本发明的方法、材料和套装在如本文所述的用途中防止关节置换、减少其需求、延迟其需求或消除其需求。

[0306] 在一个实施方案中,本发明的固体基质、套装和方法也可用于增强长骨骨折修复;在节段性缺损中生成骨;提供用于骨折的骨移植替代物;促进肿瘤重构或脊柱融合;提供例如在髌、椎骨或腕的骨质疏松症中虚弱骨或疏松骨的局部治疗(通过注射),或其组合。在另一个实施方案中,本发明的固体基质、套装和方法也可用于加快骨折的长骨修复;治疗长骨骨折的延迟愈合或不愈合或者脊柱融合的假关节;诱导髌或膝的无血管性坏死中新骨的形成,或其组合的方法中。



[0307] 在一些实施方案中,本发明的固体基质、套装和方法也可用作本文所述的任何骨(例如髌、膝、肩、肘、踝和本领域技术人员将理解的其他骨)的替代物,或为了延迟完全或部分的关节置换。

[0308] 在一个实施方案中,本发明的方法通过检验软骨和/或骨组织修复部位来评价,其中评估是通过组织学、组织化学、触诊、活检、内诊镜检查、关节镜检查或包括X射线照片、计算机化X射线密度测定法、计算机化荧光密度测定法、CT、MRI或本领域已知的其它方法的成像技术,或其任何组合进行。

[0309] 在一个实施方案中,本发明的方法包括诱导和增强软骨和/或骨修复,其中将所述的本发明的固体基质植入软骨和/或骨修复部位内影响和改善软骨和/或骨修复。

[0310] 在一个实施方案中,本发明的方法诱导或增强软骨和/或骨修复,其中所述固体基质将细胞群体吸引至固体基质,由此影响或改善软骨和/或骨修复。

[0311] 本领域临床医生将认识到,需要将固体基质植入软骨和/或骨修复部位内的本发明方法可能需要准备软骨和/或骨修复部位以使得能够,如本文所述,将其插入骨中,以确保植入的基质的高度小于关节软骨层表面至少2mm,或处于所述植入部位中的潮标区域近端。

[0312] 这些准备可以发生在珊瑚固体基质植入之前或与植入同时发生。例如,软骨和/或骨修复部位近端的软骨和/或骨组织和/或其它组织最初可以钻孔通过来产生尺寸适合于用于本发明的方法中的珊瑚固体基质的通道。然后将珊瑚固体基质植入该部位内,以使得珊瑚固体基质的区域穿透钻孔的软骨和/或骨组织。或者,所述珊瑚固体基质可以附接于能够穿透软骨和/或骨或其它组织或其组合的工具。在这种情况下,当所述工具穿过软骨和/或骨组织时,附接的珊瑚固体基质同时植入。

[0313] 在一些实施方案中,在固体基质植入修复部位或几个固体基质植入修复部位内之后,所述固体基质进行加工以优化并入和最佳的软骨和/或骨修复。在一些实施方案中,这种加工可以包括切割、磨光或另外地使固体基质或珊瑚固体基质的表面光滑,用于优化修复。根据这一方面且在一些实施方案中,加工的部分确保位于软骨相中的基质区域仍然具有低于关节软骨表面层至少2mm的最大高度,或与植入部位近端的潮标平齐。

[0314] 应当理解,本发明的任何方法和/或用途和/或与如本文所述的本发明一起使用的植入基质和/或工具可用于人类或兽医学用途。

[0315] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于植入优化的固体基质以促进需要的受试者的细胞或组织生长或恢复功能的方法,所述方法包括:

[0316] • 分离或制备用于促进细胞或组织生长或恢复功能的优化固体基质,该固体基质包含珊瑚或珊瑚衍生物,其特征在于至少75%的比流体吸收能力值,或其特征在于小于60度的接触角值,并且其进一步特征在于基本上呈圆锥形形状,具有在所述固体基质的每一端的圆形横截面和倾斜侧面;

[0317] • 建立所述固体基质的比流体吸收能力值,该比流体吸收能力值通过建立除以总流体吸收值的自发流体吸收值来确定;

[0318] • 选择特征在于至少75%的比流体吸收能力值或特征在于具有小于60度的接触角值的固体基质;和

[0319] • 在受试者的所需部位内植入特征在于至少75%的比流体吸收能力值或其特征

在于具有小于60度的接触角值的所述固体基质,其中所述植入以与垂直于如此治疗的组织部位的表面的轴成2度的植入物角度进行,并且其中进行所述植入以使得在植入基质的任一侧上的关节软骨层之间产生间隙,从而所述固体基质的顶点低于关节软骨层约2mm。

[0320] 在本文所述方法的实施中,在一些实施方案中,本发明提供了包括一个或多个本文所述的植入物的套装,并且在一些实施方案中,这些套装可包括本文所述的植入物的完全补充物(full complement)以及根据需要/期望用于植入该植入物的工具。

[0321] 在一些实施方案中,这些套装包含本文所述的固体基质的任何补充物,并且任选地,可进一步包含本文所述的任何生物相容性聚合物,并且透明质酸特别在设想在这种情况下。

[0322] 本发明特别考虑了定制的应用,其中以定制的方式专门制备用于植入的固体基质以最佳地配合需要植入该固体基质的受试者的缺陷部位,使得如此构建的植入物的高度低于关节软骨表面约2mm,或与处于植入部位近端的组织的潮标平齐。

[0323] 在一些方面,本发明特别地考虑定制化(特别是相对于受试者的弯曲组织部位内的植入程序)包括理想地制备用于植入的固体基质,例如,通过汇编来自多种来源的信息,例如MRI和/或CT扫描,使得获得具有缺陷区域的骨区域的多个医学图像并将其转换成三维数据。

[0324] 在一些方面,这种三维数据随之通过自动化系统用于特别地机构加工合适的和理想的植入物。

[0325] 在一些实施方案中,这些三维数据随之用于促进从多种不同尺寸和形态的标准植入物选择植入物,以促进从一系列可用植入物中选择最佳植入物选项。

[0326] 在一些实施方案中,在任一情况下,由此真正优化的植入物特别地和以定制的方式机械加工以理想地配合受试者,或者从广泛多样的标准选择反映最佳配合的优化植入物,植入物可进一步包含如本文所述的倾斜侧面和/或如本文所述的圆形表面,同时确保植入高度低于植入部位近端的组织的关节软骨层约2mm。

[0327] 在一些实施方案中,本发明的方法使其适合使用自动化系统。

[0328] 在一些方面,这些自动化系统适合于机器人组件以产生手术部位准备和植入所需的运动。

[0329] 在一些方面,这些自动化系统适合于机器人组件以产生用于准备植入部位,并且在一些实施方案中,用于植入本文所述的固体基质的工具的所需运动。

[0330] 在一些方面,这些自动化系统已被很好地建立,并允许在外科植入手术中更高的精度和控制,并且可以进一步与本文所述的以及本文所引用的和通过引用完全并入本文中的其他专利/申请中所述的定制方法、植入物和工具相结合,以在需要该方法、植入物和工具的受试者中提供理想的植入和最佳结果。

[0331] 在一些实施方案中,本发明提供了固体基质和用于该固体基质的工具,该固体基质又包括/容纳以曲率半径表征的表面,该曲率半径在一些实施方案中可以基本上类似于应用本文所述工具和/或固体基质的组织表面的曲率半径。

[0332] 在一些实施方案中,本文描述的工具或固体基质的这种曲率半径可以沿着所述工具或固体基质的表面平面的X轴变化。

[0333] 应当理解,提及固体基质的曲率半径的对称性或不对称性和/或其包括在本发明

的套装中和/或实现其的用途和/或方法可以反映固体基质和/或包含其的本发明的套装和/或实现其的用途和/或方法旨在显示的近似弯曲组织结构的选择。在一些方面,这种选择特别地从缺陷部位的矢状和/或冠状截面成像中得出,并且从该图像确定的相同尺寸和特征被应用于获得最佳的植入物/基质。

[0334] 在一些方面,本发明的固体基质表面的曲率半径的对称或不对称,或在套装中或用于本发明和/或根据本发明的方法,将反映所确定的相当组织部位的矢状和/或冠状变化。

[0335] 类似地,在此应当理解,本文中提及X轴和/或Z轴指矢状和/或冠状平面,并且包括对其的考虑。

[0336] 在一些实施方案中,本文所述的工具或固体基质的这种曲率半径可以沿着所述工具或固体基质的表面平面的Z轴变化,并且在一些实施方案中,本文所述的工具或固体基质的这种曲率半径可以沿着所述工具或固体基质的表面平面的X轴和Z轴两者变化。

[0337] 在一些方面,包括工具和/或固体基质的本文所述的工具和/或固体基质的曲率半径被特别定制以适合沿着该工具或基质所应用的组织表面的X轴或Z轴或其组合的限定的曲率半径,如从进行的组织表面的拓扑评估得到的。

[0338] 在一些实施方案中,本文所述的工具或固体基质的这种曲率半径可以沿着所述工具或固体基质的表面平面的Z轴变化,并且在一些实施方案中,本文所述的工具或固体基质的这种曲率半径可以沿着所述工具或固体基质的表面平面的X轴和Z轴两者变化。

[0339] 在一些方面,包括工具和/或固体基质的本文所述的工具和/或固体基质的曲率半径被特别定制以适合沿着该工具或基质所应用的组织表面的X轴或Z轴或其组合的限定的曲率半径,如从进行的组织表面的拓扑评估得到的。

[0340] 在一些方面,用于本发明的植入物/固体基质和方法/用途的工具包括PCT国际专利申请公开号2014/072982中所述的那些工具,其通过引用完全并入本文。在一些方面,这类工具可以被修改以从而包括/容纳以曲率半径为特征的表面,在一些实施方案中,该曲率半径可以基本上类似于应用本文所述工具和/或固体基质的组织表面的曲率半径。在一些方面且参照图1,该工具可包括置于所需植入部位上的植入对准工具1-10以促进杆状结构通过其以基本上90度的角度/垂直于组织表面插入到修复组织部位内,其进而可附接于钻头并由此钻入下方软骨下骨中。专用钻头,例如WO 2014/072982中所描述的,可适应于在置于杆状结构上但在钻头套筒内时促进/利于钻头的旋转。组织扩孔器可进一步应用和施加于K线上,并旋转以扩张/扩大软骨和软骨下骨内植入部位的壁。植入物的组织壁可进一步处理,例如使用组织锥形成形器进一步平滑,其随之也可插入杆状结构上,并旋转以使植入部位的组织壁平滑。

[0341] 借助于软骨切割器1-120或手术刀或其他合适的工具,组织部位可被成形/平滑/扩张或进一步成形/平滑/扩张。本发明的软骨切割器包括头部区域和与之连接的细长主体,由此该细长主体利于对软骨切割器工具的正确抓握。

[0342] 在一些实施方案中,软骨切割器包括:

[0343] • 细长把手;

[0344] • 连接到所述细长把手的头部区域,所述头部区域进一步包括

[0345] ○与所述细长把手连接的顶端部分;

[0346] o插入植入部位内的基端部分；

[0347] o第一和第二倾斜侧部区域，其从所述顶端部分向所述基端部分渐细；

[0348] 其中所述第一倾斜侧部区域进一步包括：

[0349] • 锥形刀片表面，

[0350] • 与所述锥形刀片表面相对定位的支撑锥形倾斜表面；和

[0351] • 位于其间的中空区域，

[0352] 由此，如此切割的与所述锥形刀片表面接触的组织具有适合插入所述中空区域内的厚度。

[0353] 根据该方面且在一些实施方案中，基端表面基本上是平的。在一些实施方案中，所述第一和第二倾斜侧部区域之间的内部区域基本上是中空的，或者在一些实施方案中，所述第一和第二倾斜侧部区域之间的内部区域基本上是实心的，但是包含切割的组织可插入其中的中空区域。

[0354] 在一些实施方案中，细长把手具有握持表面，并且在一些实施方案中，细长把手被构造成符合人体工程学。在一些实施方案中，细长把手可以可移除地附接到所述头部区域。

[0355] 在一些实施方案中，头部区域是可扩展的以适应其中需要进行软骨切割的组织部位的尺寸范围。

[0356] 因此，图1A-1S描述了准备用于植入需要骨软骨修复的部位中的组织部位的特定具体方法和工具。重要的是，如本文所述方法中所述的，组织部位准备包括形成促进治疗性植入物插入的平滑插入部位，该治疗性植入物穿透至下层骨。

[0357] 在一些实施方案中，术语“包含”或其语法形式指包含本发明的指定成分，以及包含其他活性剂和药学上可接受的载体、赋形剂、润肤剂、稳定剂等，如制药业中已知的。

[0358] 在一个实施方案中，术语“约”指与所指示的值相比1-10%的变化，或在另一实施方案中，5-15%的变化，或在另一个实施方案中，最多10%的变化，或在另一实施方案中，最多25%的变化，除非其中上下文指示该变化不应导致超过100%的值的的情况。

[0359] 在一个实施方案中，本发明提供组合制剂。在一个实施方案中，术语“组合制剂”特别定义为“部件套装”，是指上述定义的组合伴体可单独使用或以不同组合使用，即，同时、共同、单独或相继。

[0360] 虽然本发明结合所示实施方案进行描述，但是应当理解，它们并非旨在将本发明限制于这些实施方案。相反，本发明旨在涵盖由所附权利要求定义的本发明中可能包括的所有替代、修改和等同物。

[0361] 实施例

[0362] 实施例1

[0363] 固体基质植入的优化方法

[0364] 多种工具和植入物设想用于植入骨软骨缺陷中，并且被认为是用于本发明的方法/过程中的等同物。

[0365] 图1A-1S描述了用于准备缺陷部位1-05的通用程序。在该具体过程中，治疗髌突中的骨软骨缺陷。作为第一步骤，通过常规方式暴露需要骨软骨修复的区域。在植入骨软骨诱导植入物之前，准备植入部位。首先，且如通过引用完全并入本文中的WO 2014/072982中所述的，植入对准工具1-10被置于所需植入部位上，该工具促进杆状结构(例如k线1-20)通过

其插入,用于以基本上90度的角度/垂直于组织表面插入组织修复部位内。图1B描绘了将杆状结构附接在钻头内的能力,用于插入植入校准工具的内腔1-40中(图1C)。杆状结构钻入下方的软骨下骨1-30中(图1D),并且对准工具可包含标记1-50(图1D),其用作杆状结构可在其中钻孔/推进的深度的指示。

[0366] 一旦杆状结构1-20被固定,植入对准工具1-10可被移除,从而使杆状结构嵌入通过软骨并嵌入所需修复部位的软骨下骨内。为了正确插入治疗性植入物,需要将植入物插入其中的组织区域清空,并为在其中插入植入物做好适当准备。为此,可通过钻孔/扩张植入物插入部位以适当暴露植入部位。

[0367] 图1F描绘了将钻头套筒1-60置于杆状结构1-20上,该钻头套筒潜在/任选地包含适于稳定插入下方组织中的末端。专用钻头,例如W0 2014/072982中所描述的,可适用于促进/利于钻头1-70在置于杆状结构上(图1E)但在钻头套筒1-60内时旋转。然后移除钻头和钻头套筒(图1H),同时将杆状结构保持在原位,嵌入软骨下骨中。

[0368] 因此,扩张的插入部位在下方的缺陷部位中通过软骨和在骨内形成/钻孔,从而在骨内通过其形成插入区域。尽管仅钻孔可能是足够的,但是有可能需要/希望对植入部位周围的组织周边进行额外的处理/平滑化。为此,且也如W0 2014/072982中所述的,可能希望应用如图1I-1L中所描绘的组织扩孔器1-80。

[0369] 扩孔器1-80应用于K-线上,如图1I所描绘的,并且在容纳在钻孔的暴露修复部位内时,扩孔器可如图1J中所描绘的旋转,具有扩孔器的末端修改,从而扩张/扩大软骨和软骨下骨内植入部位的壁。扩孔器还可包含指示线1-85,其为组织的插入和准备提供深度测量。例如,且如图1K所描绘的,当植入中央滑车损伤内时,指示线到达沟(sulcus)的关节表面水平,以便最佳地插入其中。在组织修饰完成后,移除扩孔器(图1L),并可通过使用注射器1-100,例如用盐水清洗组织部位,如图1M所示的。

[0370] 可进一步加工植入物的组织壁,例如,使用组织锥形成形器1-110进一步平滑化,其也可随之插入杆状结构上(图1N)。与使用组织扩孔器实现的类似,组织成形器的旋转(图1O)可以使植入部位的组织壁平滑,并且成形器也可以具有指示线1-115,以告知用户插入的适当深度(图1P)。组织成型完成后,也可将成形器从该部位移除,如图1Q所示。

[0371] 组织部位可再次通过使用注射器1-100,例如用盐水洗涤,如图1R所示,并且组织部位可借助于软骨切割器1-120,或在一些实施方案中,借助于手术刀或其他合适的工具进行成形/平滑/扩张或进一步成形/平滑/扩张。

[0372] 因此,图1A-1S描述了用于准备组织部位以植入需要骨软骨修复的部位中的特定具体方法和工具。重要的是,如本文所述方法中所述的,组织部位准备包括形成促进治疗性植入物插入的平滑插入部位,其穿透至下方骨。

[0373] 应当理解,任何工具都可以如此构造以允许共同把手附接到该工具,例如,适合于拧入或卡扣连接。在一些方面,这种把手可以是符合人体工程学设计以促进工具的理想操作。

[0374] 图5A-5E示出了图1S中所描绘的软骨切割器1-120的放大视图并突出了其附加特征。软骨切割器5-120包含细长主体,其包括把手部分5-230和头部部分5-220。在一些方面,切割器把手可包括粗糙表面(knurling)以防止手指在抓握工具时滑动。技术人员将理解,任何合适的材料可用于构造装置的细长主体和/或手部分。

[0375] 软骨切割器5-120头部分5-220如此构造以提供有角度的插入区域,以便于将头部插入植入部位内(图5A-5I)。头部分5-220还适应于包含刀刃5-250,其在刀具在该部位内旋转时提高了在所形成的孔/植入部位周围修剪软骨的能力。这确保了在植入部位中突出的任何软骨残余物可以用安全和精密的工具切掉。包含刀刃5-250的头部区域如此构造以包含其中在切割过程中切割的软骨可以通过其插入的区域5-240。基本上,支撑部分5-260和刀刃5-250之间的宽度提供中空的槽,切割的软骨可以通过该槽插入5-240,并随着修剪的完成(在一些实施方案中周向地)推进。支撑部件5-260与所述刀片边缘5-250相对地定位,如图5B、5E等中明确的。

[0376] 示出了第二倾斜表面5-270,其在一些实施方案中可以是平滑的以确保当工具在植入部位中旋转时平滑修剪,并且与包含刀片的部件角度相当地倾斜。

[0377] 在一些方面,第二倾斜表面5-270是平的,但这是任选的。第二倾斜表面及软骨切割器的总体尺寸和几何形状如此选择/构建以确保切割器的理想定位,从而使刀片表面最佳定位以修剪植入部位的周边而用于植入物的理想插入。

[0378] 在一些方面,软骨切割器的内部5-280是中空的,并且在一些方面,内部5-280被填充。在一些实施方案中,中空内部5-280有助于更容易和更清洁地修剪软骨,其可以在使用过程中可旋转地插入其中。在一些实施方案中,中空内部5-280有助于在修剪过程中方便地在所述侧面观察植入部位(参见图5B及图5E中呈现的图5B的旋转视图)。

[0379] 切割器头部5-220可如此适应以容纳包含可更换的刀片的部件,或者在一些实施方案中,切割器头部本身5-220可以是可更换的(图5F)。参考图5C和图5D,切割器头部5-220可适应以使得包含刀片的边缘5-250部件组装到切割器头部5-220上,以增加刀片表面5-250,而连接到把手部分5-230的头部分包含相对的支撑表面5-260和修剪的软骨插入其中的凹槽5-240,并且第二倾斜边缘5-270可扣合到切割器头部5-220上的类似倾斜边缘上,从而仅包含刀片的部件被更换、交换。对于本领域技术人员明显的是,考虑刀刃特异性更换的其他方式,例如类似于手术刀把手上的刀片更换,以及其他配置。

[0380] 在一些方面,切割器头部5-220可附接于切割器把手5-230,例如,如图5F所示,并且设想任何连接系统,例如卡扣连接器、螺钉式配置等。

[0381] 图5G-5I描绘了各种植入部位,其大小可以变化,例如,在其深度和宽度方面,并且软骨切割器5-120,且特别是软骨切割器头部5-220的尺寸可以在整体尺寸方面变化/调整以适合应用到给定植入部位,用于对软骨的最佳修剪。

[0382] 图2A-2D描绘了在需要骨软骨修复或骨修复或软骨修复的部位中首次引入植入物。

[0383] 植入物2-130可手动插入准备的组织部位中,如图2B所示,并压迫以配合于其中,如图2C所示,从而将植入物初始引入/放置于修复部位内,如图2D所示,其中植入物的上边界基本与关节软骨表面平齐或略高于关节软骨表面。

[0384] 尽管设想使用任何合适的植入物,但在该具体的方面中,特别地考虑使用WO 2016/178226中所述的植入物。WO 2016/178226中所述的用于准备植入部位的工具也可用于准备该植入部位,但是根据本发明的方法,注意确保该部位准备包括在修复部位内植入治疗性固体基质的能力,由此植入物顶部邻接或达到潮标,如本文所述的。

[0385] 类似地,设想使用任何治疗性植入物,例如,如U.S. 8,932,581或U.S. 8,808,725或

U.S.8,790,681或WO 2014/125478中所述的,其全部均通过引用整体并入本文。

[0386] 可以进一步使用如图2E和2F中所示的夯锤2-140,该夯锤包含经修改的末端2-150,其在用于在所需修复部位中进一步推进植入物时减轻对植入物的任何损害。例如,末端可由耐用的硅构成,从而当应用于植入物时,其提供非粘的保护性表面,由此向夯锤施加力2-170以进一步以压配合的方式推进植入物,例如图2H中所示的方式,促进植入物插入到缺陷部位中的骨,其中植入物的上边界不再与关节软骨层平齐,而是低于关节软骨表面约2mm。

[0387] 此外,该方法包括当引入超过一个治疗性植入物时,每个植入物类似地植入从而达到每个修复部位中的骨并被推进,使得每个植入物的上边界在各相应缺陷部位处低于关节软骨层表面约2mm。在这种情况下,两个植入物不应相互毗邻,而是应保持植入物边界部位之间约5mm的组织距离,如图2I所示。

[0388] 图2J描绘了优化方法的另一具体方面,其中治疗性植入物的上边界低于缺陷部位中的关节软骨表面约2mm,并且生物相容性/治疗性聚合物组合物可应用到植入物的顶端,如图2J所示。例如,透明质酸溶液或透明质酸水凝胶可以用注射器2-170应用到部位2-160,从而如图2K所示,软骨层具有狭窄的、约2mm的区域2-180,其未被植入物填充。图2L示出了穿过图2J中的区域的基质植入下方骨2-210中的横剖面,并且植入物顶端跨越至比关节软骨表面层2-220低约2mm的区域2-230。

[0389] 实施例2

[0390] 按照根据本发明的方法随基于珊瑚的固体基质定位变化的改进的固体基质并入

[0391] 如PCT国际专利申请公开号W02010058400中所述制备珊瑚塞,并将植入物引入其中所述制备的缺陷部位中。

[0392] 在植入后6个月、12个月、18个月和24个月对患者进行评估,并使用验证的量表 Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) 和 International Knee Documentation Committee (IKDC) (0=最差,100=最佳) 对患者的疼痛水平、功能、日常活动(ADL)、生活质量(QOL)、参与运动的程度/容易程度进行评估。此外,还获取了MRI和X射线图像以评估修复组织的质量和总体外观。

[0393] 植入后3个月获取的图3A显示,植入物3-10被特别定位为低于关节软骨表面3-200。植入物的凹陷表现为植入物上缺乏关节软骨的区域,如图中3-210点所示的。随着时间,发生软骨再生,且植入物也被再吸收/分解。图3B显示,早在植入后6个月,植入区域上的软骨生长3-200容易地发生。到植入后12个月,全厚度关节软骨3-200在植入物3-10上再生,其随之与下方软骨下骨完全整合。

[0394] 图3中的图像是代表性的,且其中通过所述的方法提供了基于珊瑚的植入物的200多名患者中,在所有情况下明显地观察到全厚度的关节软骨再生和植入物在下方软骨下骨中的再吸收/并入。

[0395] 为了进一步强调因实施本文所述植入程序而意外改善的结果,我们对大约同时在同一家医院接受手术的患者进行了成对比较。

[0396] 图4A-4H提供了代表性的比较。两名年龄相似、表现出类似软骨缺陷、曾进行过韧带修复(ACL)的男性患者用相同尺寸的植入物(第一名患者中左膝、外侧髌突,第二名患者内髌中10毫米)治疗。两名患者的临床结果优异,因为两名患者在2年时完全没有疼痛,且能

够进行所有活动,包括剧烈运动活动。

[0397] 在两种情况下均观察到优良的软骨修复。尽管如此,其中植入物被特别插入以跨越骨并进入软骨层中但低于关节软骨表面的患者当修复并在再生软骨和再生骨之间形成精确的潮标时表现出较优的软骨厚度。图4A-4D描绘了在植入本文所述的植入物后患者进展的图像。图4A是植入部位的照片,其中植入物(4-10)跨越骨和软骨,从而填充组织植入部位并与关节软骨表面(4-200)平齐放置。图4B是植入后植入部位的X射线,其中植入物4-10最顶端跨越潮标,达到关节表面4-200的水平。植入后2年以较低放大倍数(图4C)和较高放大倍数(图4D)获取的MRI图像显示关节表面4-195的重建,且修复的软骨在信号上类似于天然软骨,但是,植入部位近端的修复软骨比天然软骨更薄,且没有明显的潮标重建。

[0398] 下表提供了从基线到植入后2年的患者进展评估。[见 [www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Mesaures/IKDCEnglishUS.pdf](http://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Mesaures/IKDCEnglishUS.pdf); [www.koos.nu/](http://www.koos.nu/)]

| 患者 1      |       |       |       |     |      |
|-----------|-------|-------|-------|-----|------|
|           | □DC   | 疼痛    | ADL   | 运动  | QOL  |
| 基线        | 57.45 | 61.1  | 86.76 | 60  | 50   |
| [0399] 6M | 60.92 | 91.67 | 92.65 | 0   | 50   |
| 12M       | 79.31 | 91.7  | 98.5  | 75  | 68.8 |
| 18M       | 94.25 | 100   | 100   | 100 | 87.5 |
| 24M       | 96.55 | 100   | 100   | 100 | 87.5 |

[0400] 从表中明显的,患者通过治疗表现出完全治愈和生活质量的功能恢复。

[0401] 图4E-4H描绘了根据本发明的具体方法在植入如本文所述的植入物后,患者进展的图像。图4E是植入部位的照片,其中植入物(4-10)跨越骨和软骨,从而填充组织植入部位并置于关节软骨表面下2毫米潮标(4-200)的水平处。图4F是植入后植入部位的X射线,其中植入物4-10现在最顶端与潮标4-200平齐。植入后2年以较低放大倍数(图4G)和较高放大倍数(图4H)获取的MRI图像显示,关节表面4-195的重建和修复的软骨在信号和厚度上与天然软骨相似,且潮标的完全重建是明显的4-200。

[0402] 下表提供了该患者从基线到植入后2年的进展的评估。

| 患者 2       |       |      |      |     |      |
|------------|-------|------|------|-----|------|
|            | □DC   | 疼痛   | ADL  | 运动  | QOL  |
| 基线         | 37.93 | 69.4 | 75   | 50  | 31.3 |
| 6M         | 79.31 | 100  | 100  | 75  | 81.3 |
| [0404] 12M | 75.86 | 97.2 | 97.1 | 85  | 87.5 |
| 18M        | 85.06 | 100  | 100  | 90  | 87.5 |
| 24M        | 90.8  | 100  | 100  | 100 | 100  |

[0405] 因此,在类似植入的方法中,其中植入物植入基本上与关节软骨表面平齐,这为如此治疗的患者提供了骨软骨缺陷的愈合。然而,令人惊讶的是,当采用本文具体实施的方法

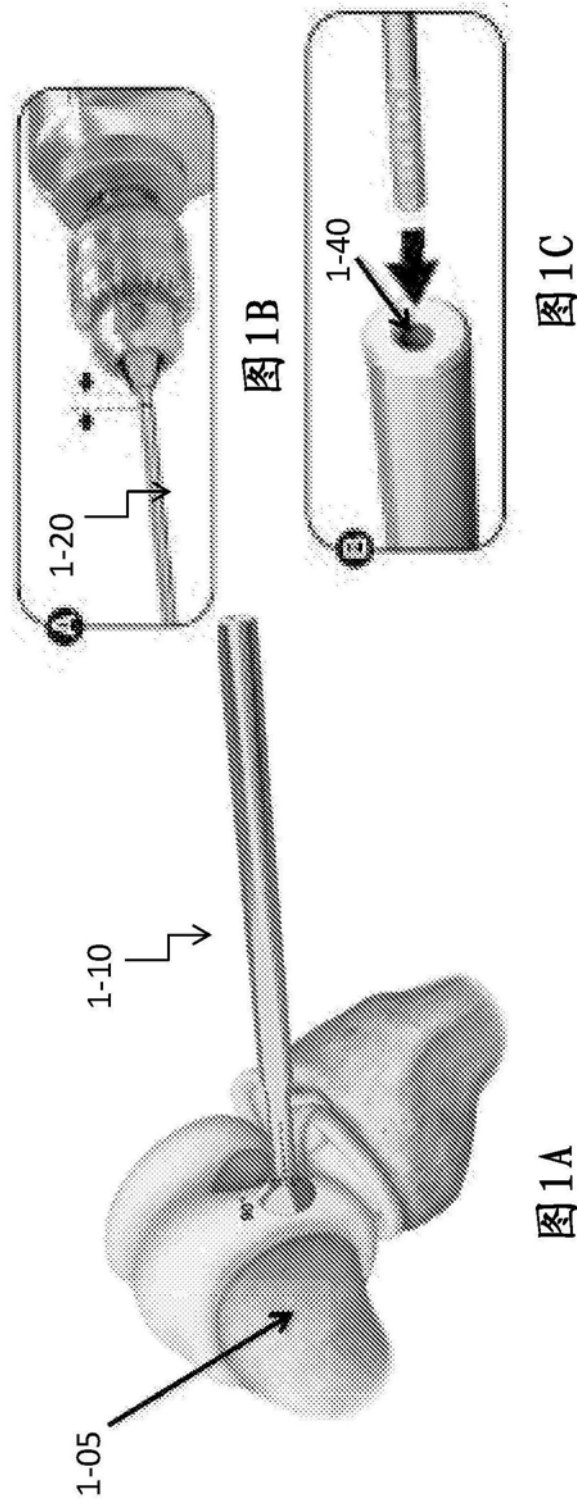


时,关节软骨再生的时机、量和质量与相同方法相比显著改善,尤其是在评估再生软骨的厚度和潮标形成时。

[0406] 本领域技术人员应理解在不离开所附权利要求所给出的本发明精神和范围的情况下,可进行形式和细节上的各种改变。本领域技术人员将认识到或能够仅采用常规实验确定本文描述的发明的具体实施方案的许多等同物。这种等同物旨在包括在权利要求的范围内。

[0407] 在本发明的一个实施方案中,“约”是指满足具体需要的手段的量,例如,所述尺寸可主要是但不完全是指定的尺寸,但它满足软骨修复部位处软骨修复的具体需要。在一个实施方案中,“约”是指邻近或接近,但并非正好。存在小的误差幅度。该误差幅度不会超过正或负相同整数倍。例如,约0.1微米将表示不低于0但不高于0.2。在一些实施方案中,就基准值而言的术语“约”包括高于或低于指定值的不超过5%、不超过10%或不超过20%的偏离。

[0408] 权利要求项中,例如“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”的冠词是指一个或多个,除非有相反说明或从上下文来看显然相反。组内成员之间包括“或”或者“和/或”的权利要求和说明被认为满足一个、超过一个或所有组成员存在于、用于或与另外与给定产品或方法相关,除非有相反说明或从上下文来看显然相反。本发明包括其中恰好一个组成员存在于、用于或另外与给定产品或方法相关的实施方案。本发明也包括其中超过一个或所有组成员存在于、用于或另外与给定产品或方法相关的实施方案。而且,应理解,在各种实施方案中,本发明提供所有的变化、组合和排列,其中来自一个或多个所列的权利要求中的一个或多个限制、要素、条款、描述性术语等被引入从属于相同基础权利要求的另一个权利要求中,除非另有陈述或除非这对本领域技术人员而言将出现矛盾或不一致。当要素以列表形式给出时,例如,马库什组合形式等,应理解也公开了所述要素的各亚组,且任何要素可从该组中去除。应理解,通常,当本发明或本发明的方面被指包含特定要素、特征等时,本发明或本发明的方面的某些实施方案由或基本上由这些要素、特征组成。为简化的目的,这些实施方案在本文中没有在每种情况下具体列出这些术语。为方便起见,某些权利要求以从属的形式存在,但申请人保留将任何从属权利要求重新撰写成独立形式来包括该权利要求引用的独立权利要求或任何其它权利要求的要素或限定的权利,且这种重新撰写的权利要求被认为在所有方面与该从属权利要求等同,无论在重新撰写成独立形式之前该权利要求为什么形式(修改或未修改)。



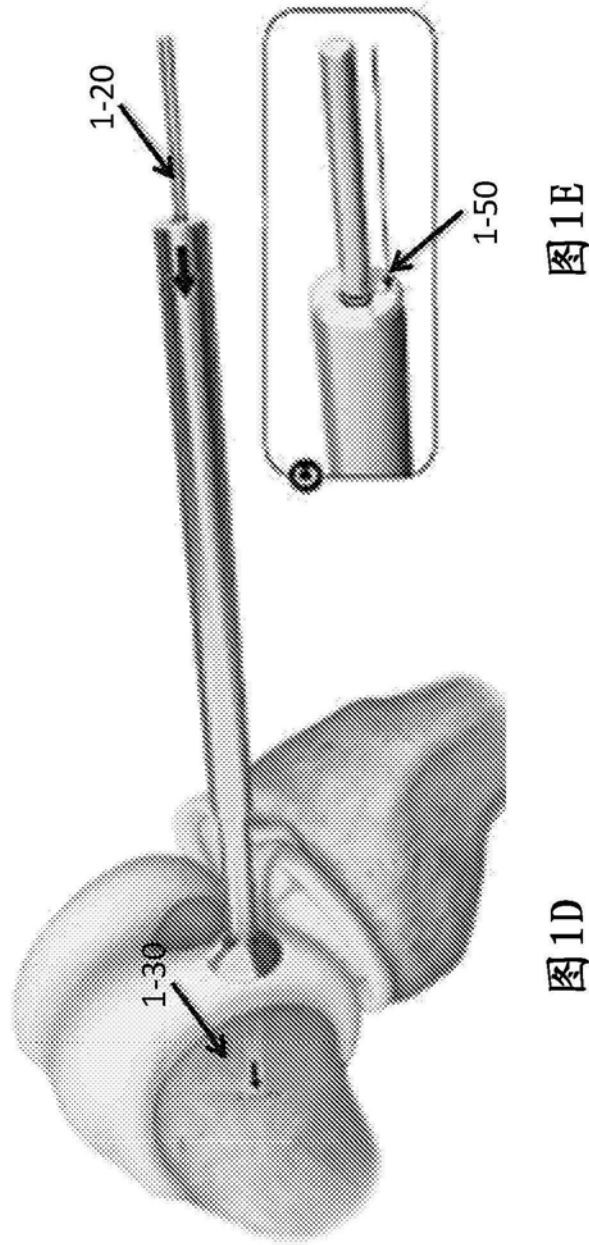


图1E

图1D

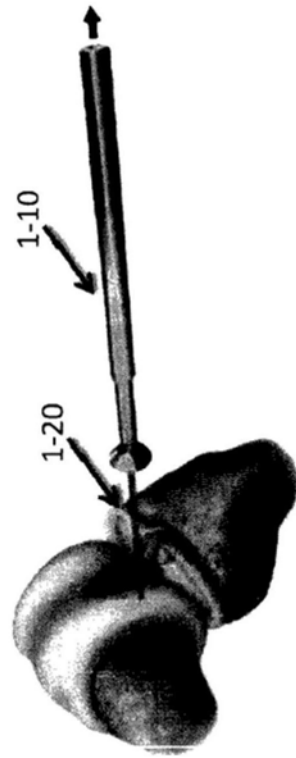


图1F

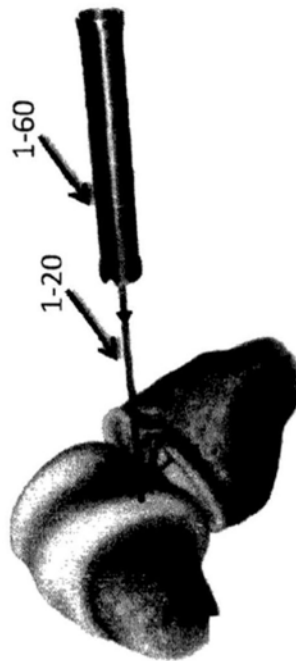


图1G

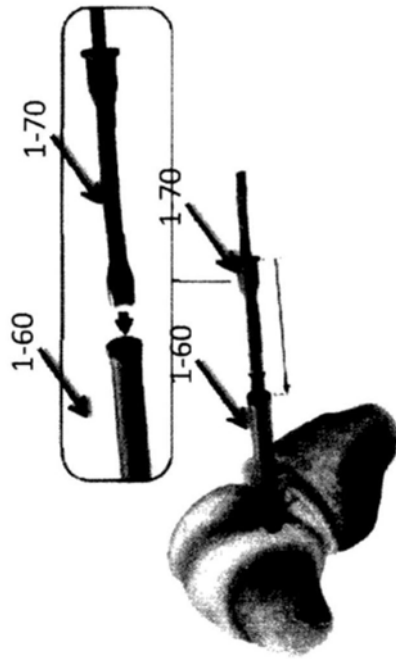


图1H

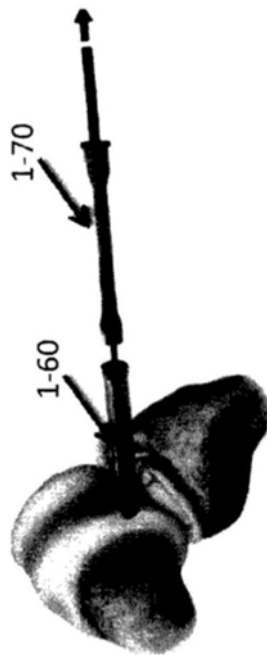


图1I

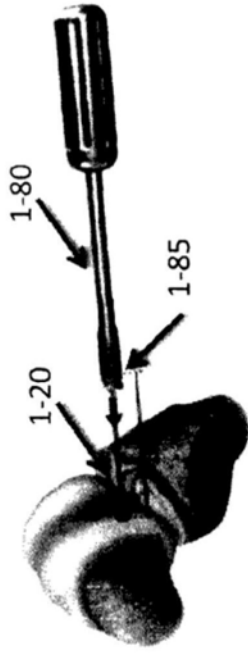


图1J



图1K

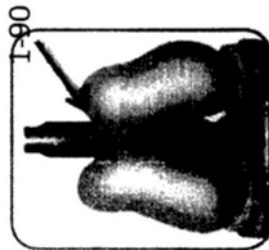


图1L

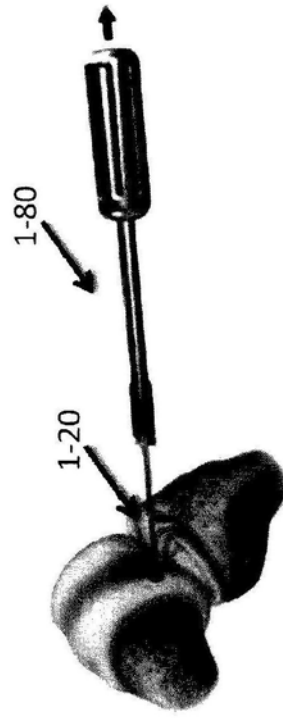


图1M

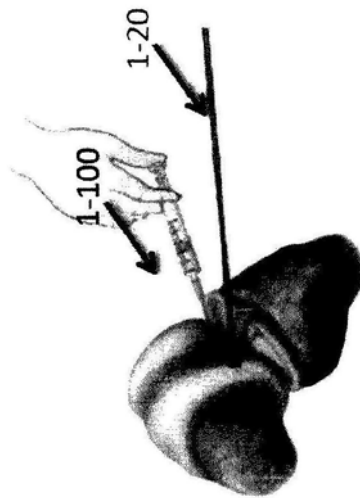


图1N

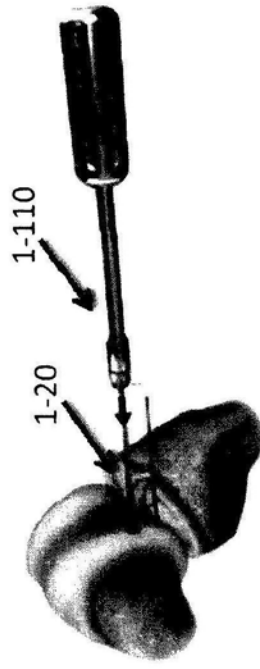


图10

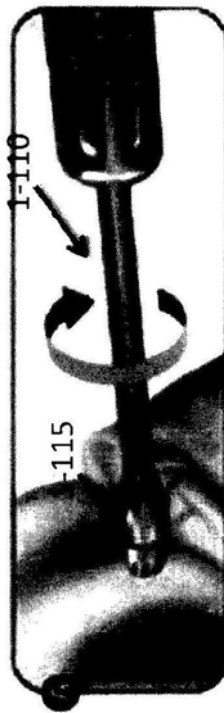


图1P





图1Q

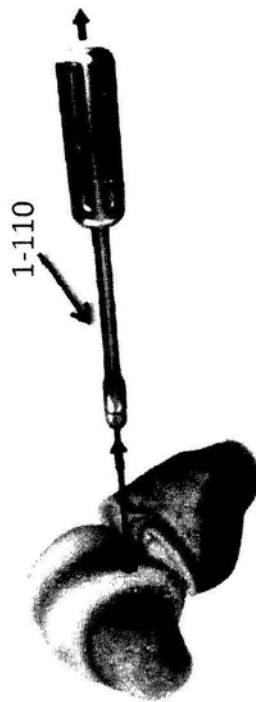


图1R



图1S

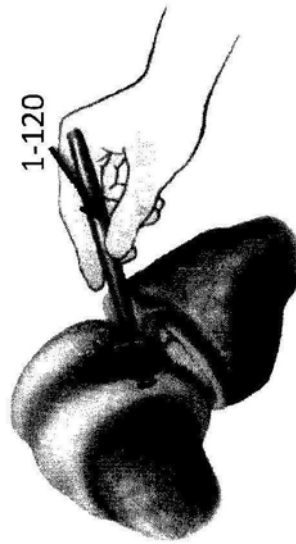


图1T

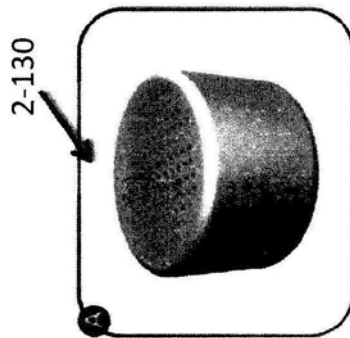


图2A



图2B



图2C



图2D

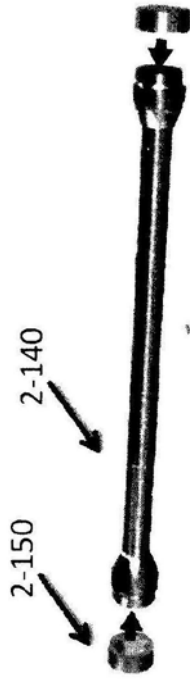


图2E

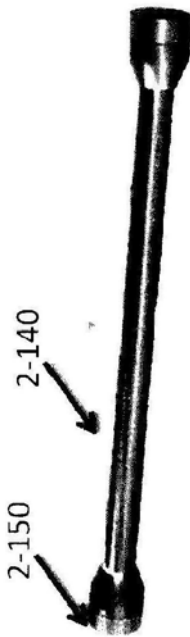


图2F

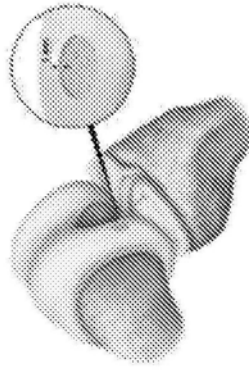


图2G

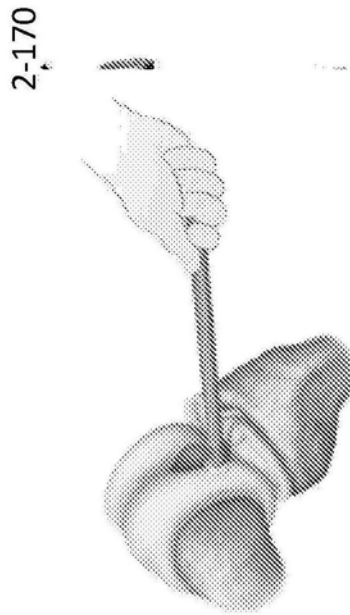


图2H

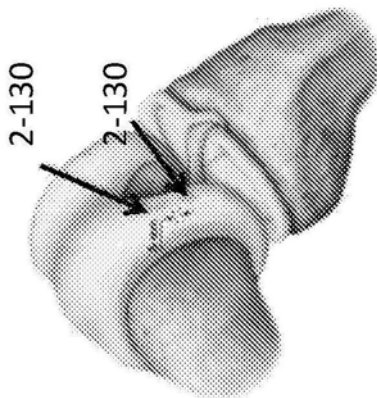


图2I

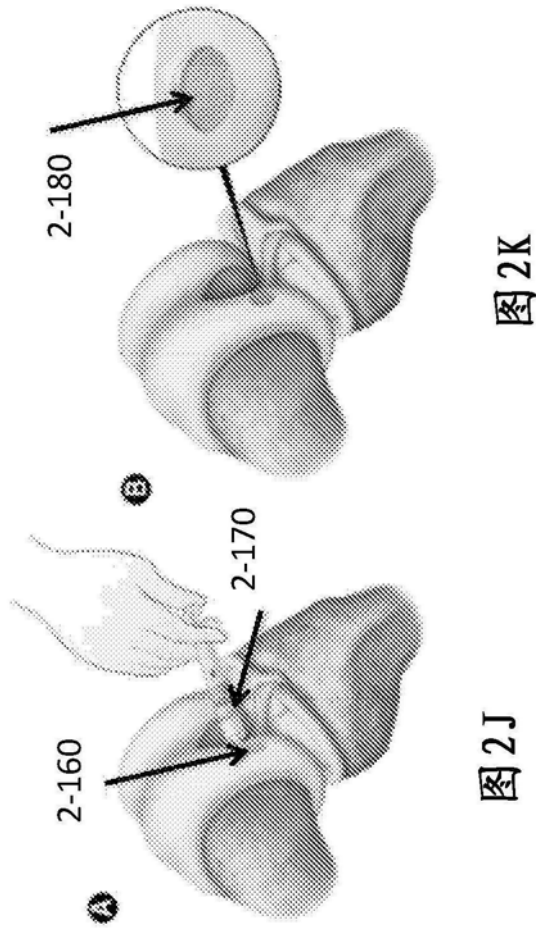


图2K

图2J

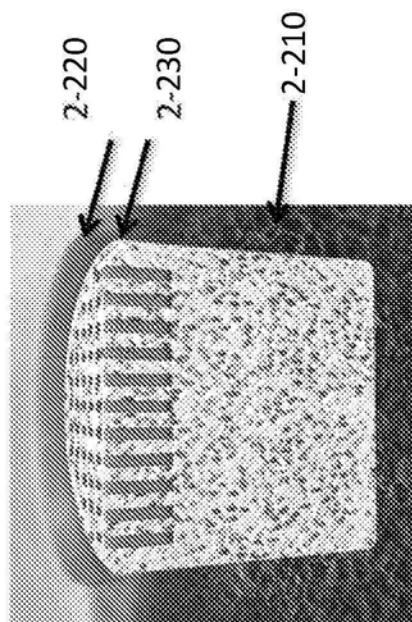


图2L

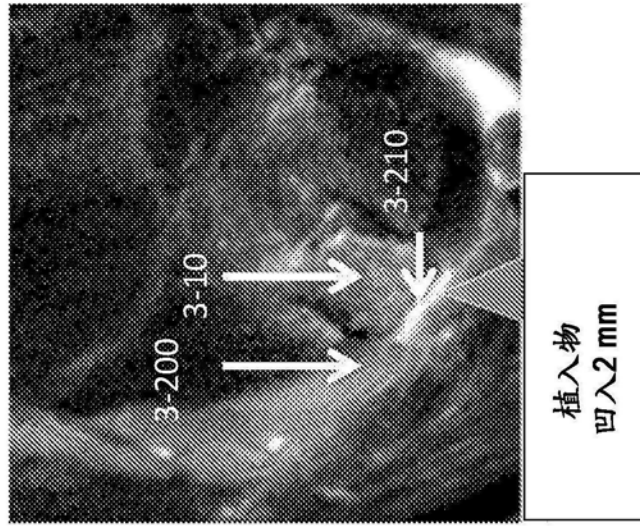


图3A

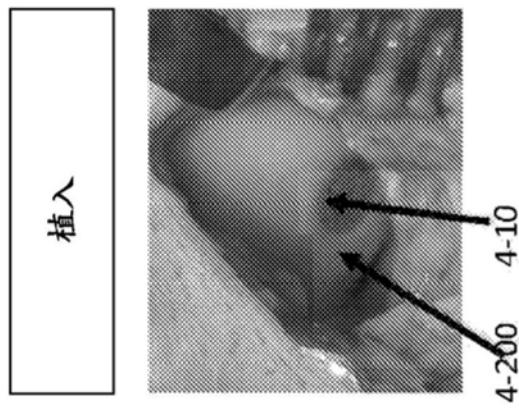
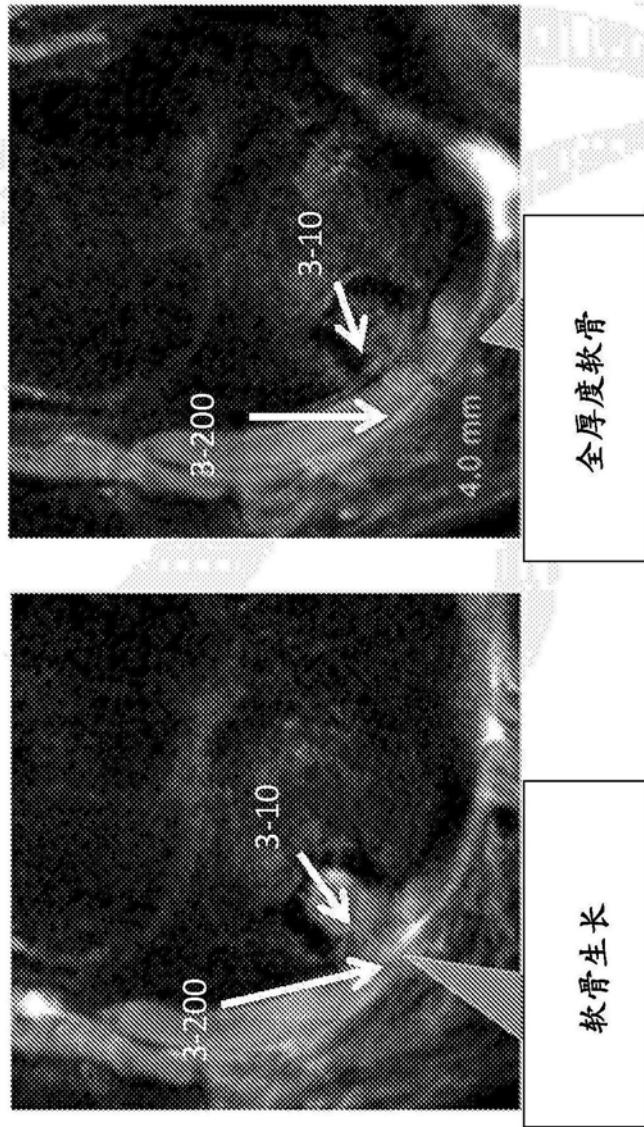


图4A



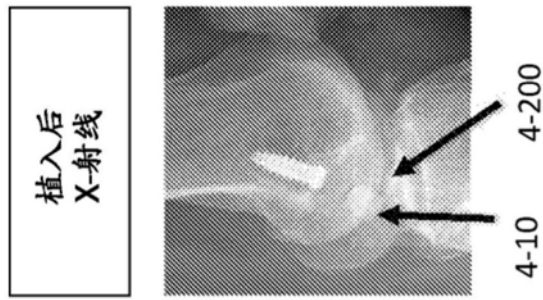


图4B

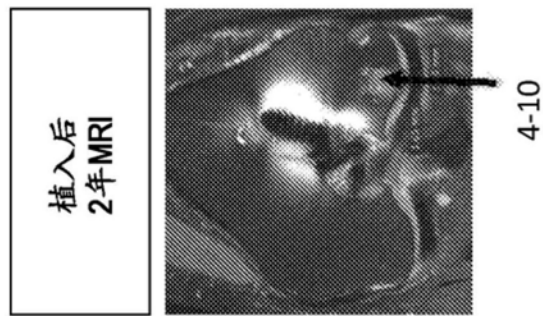


图4C

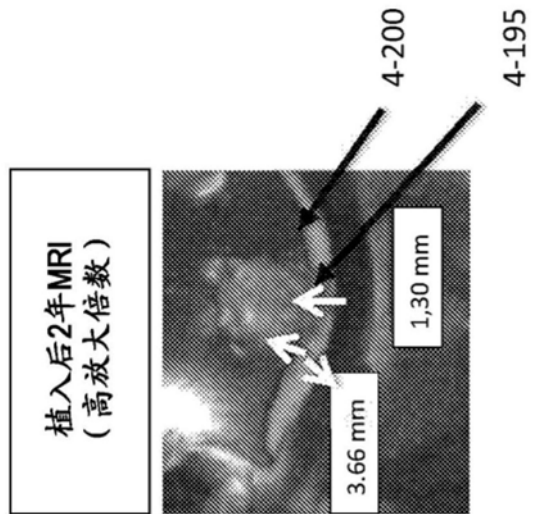


图4D

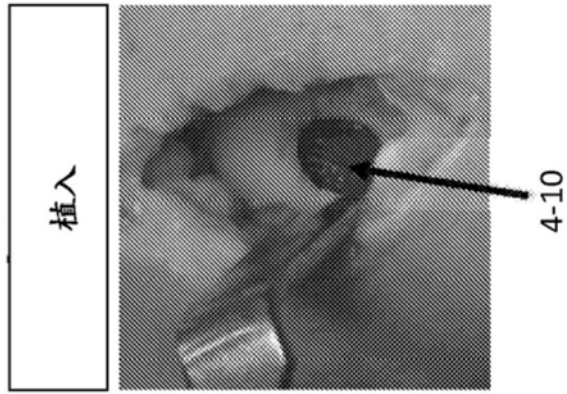


图4E

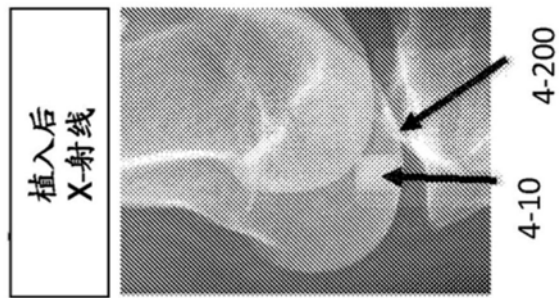


图4F

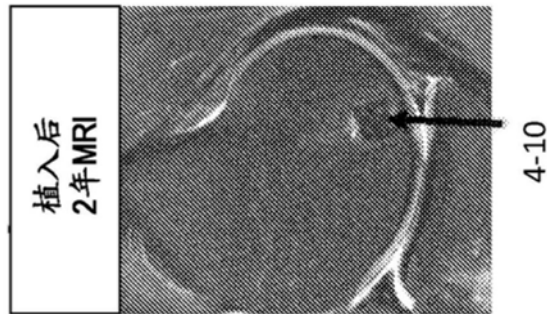


图4G

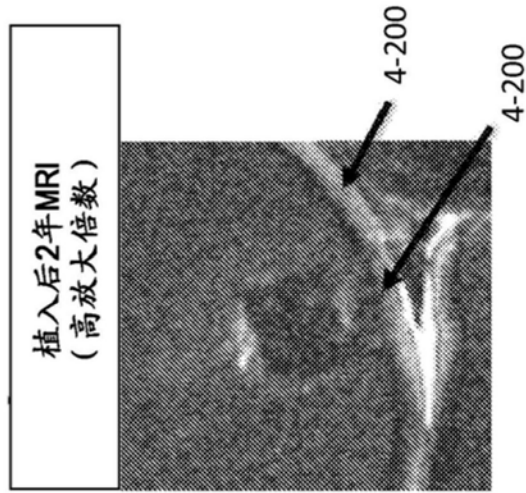


图4H

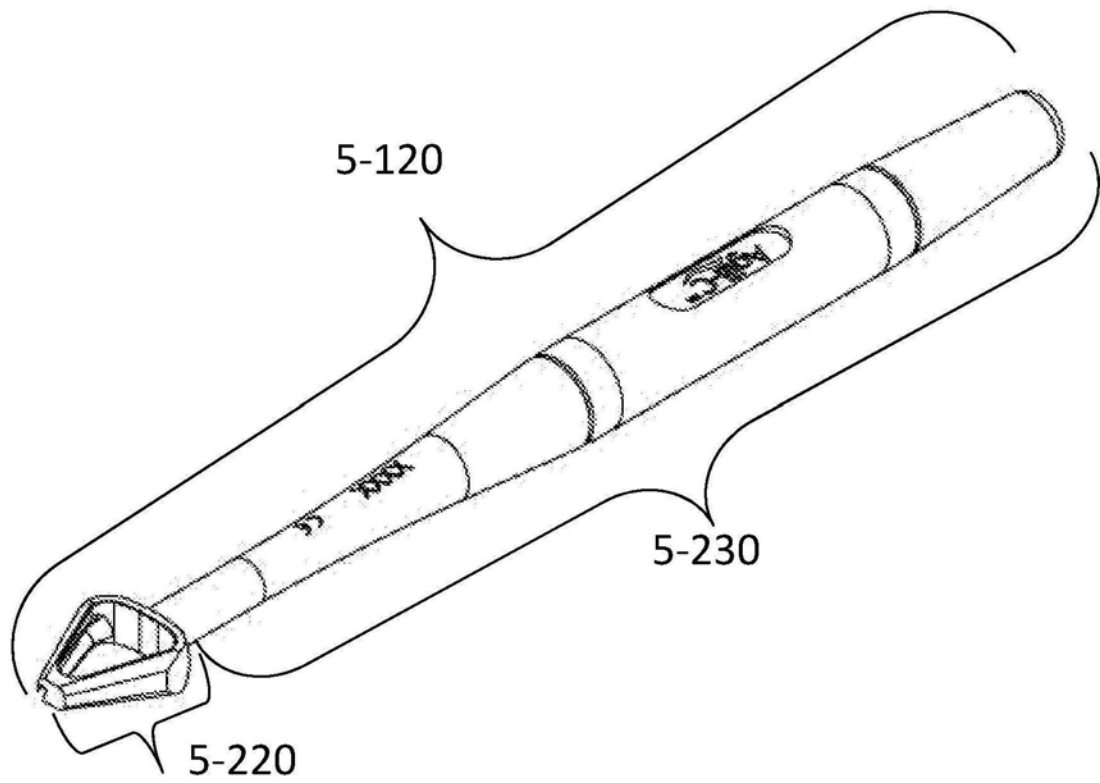


图5A

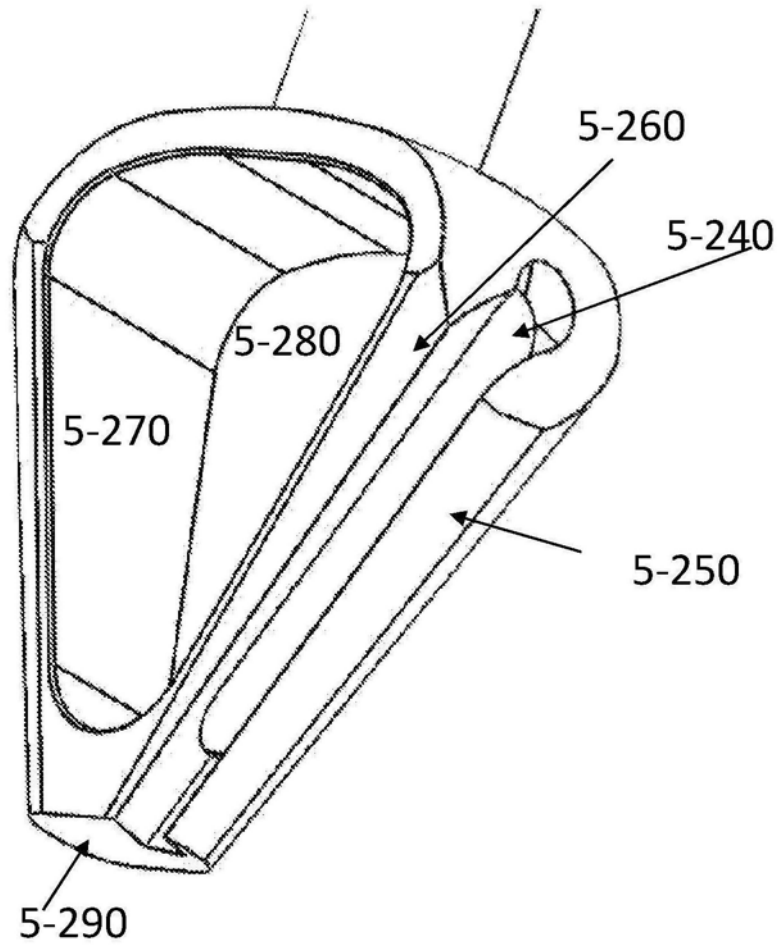


图5B

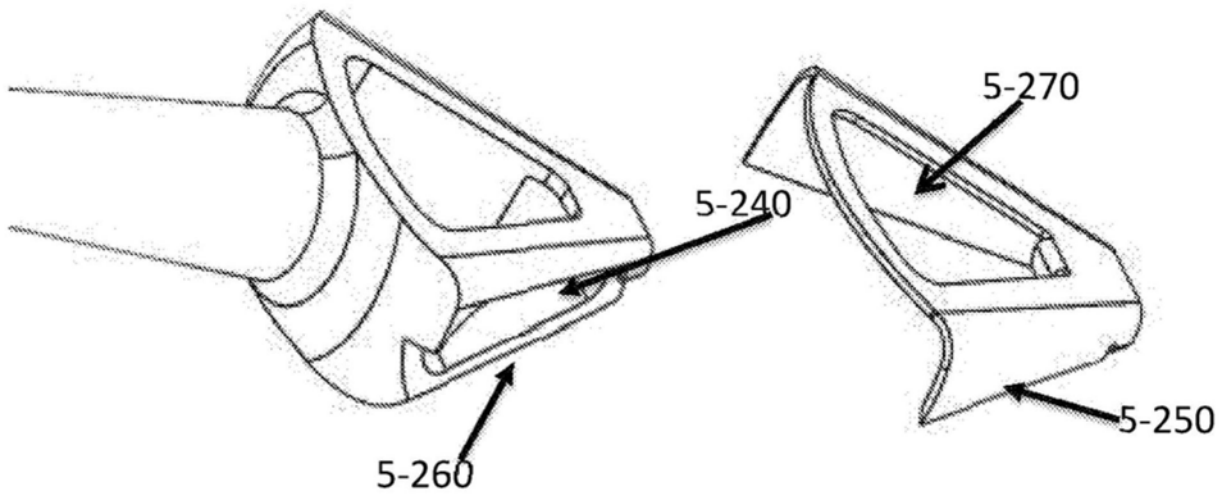


图5C

图5D

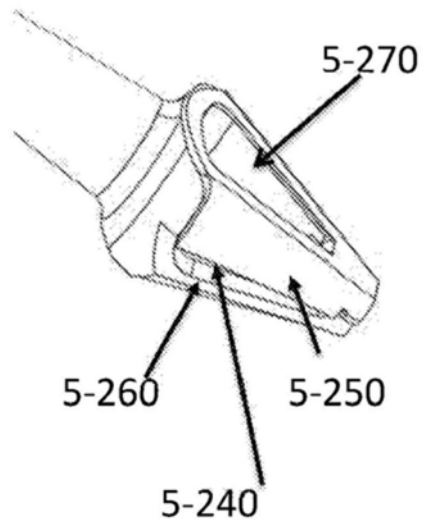


图5E

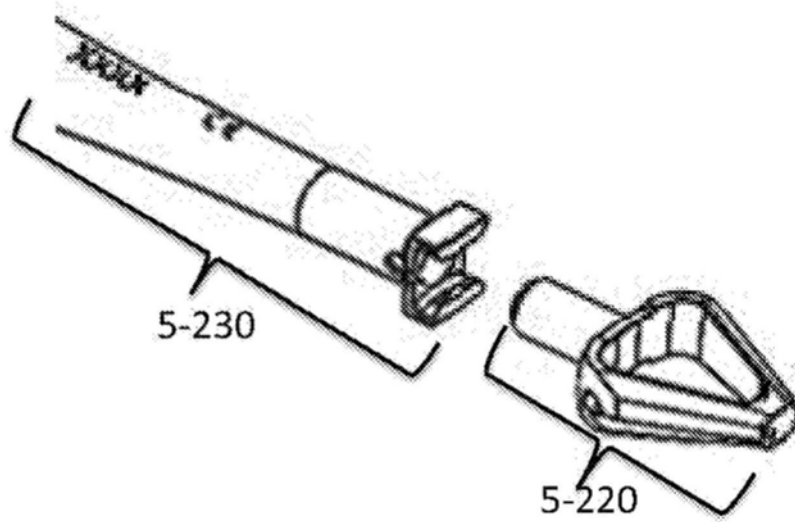


图5F

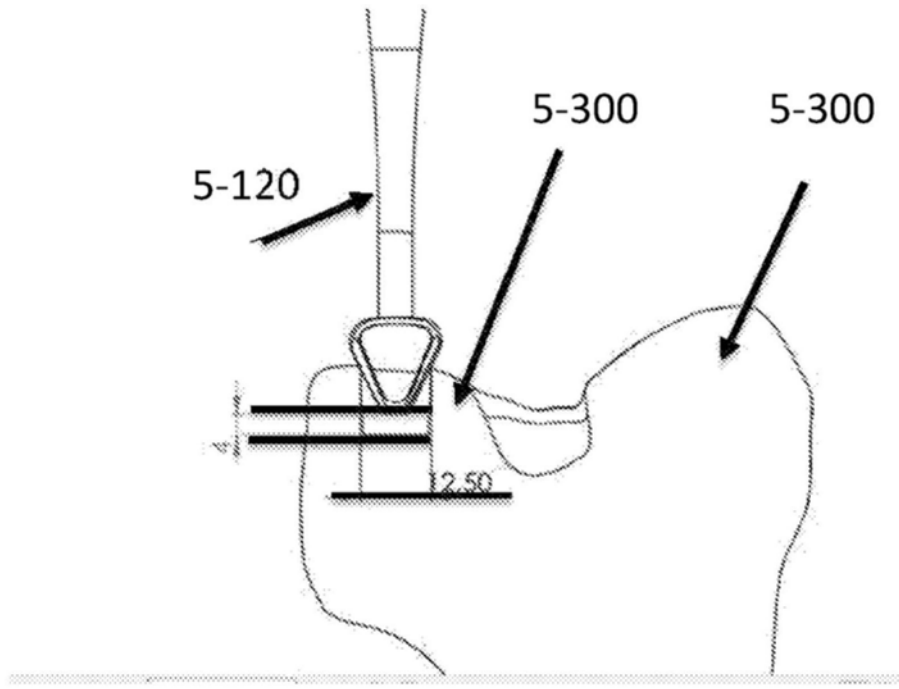


图5G

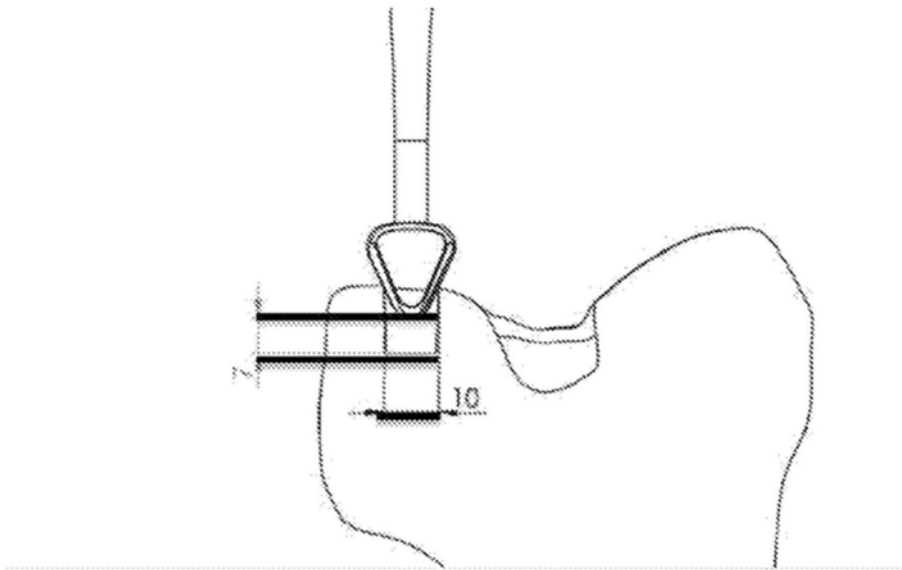


图5H

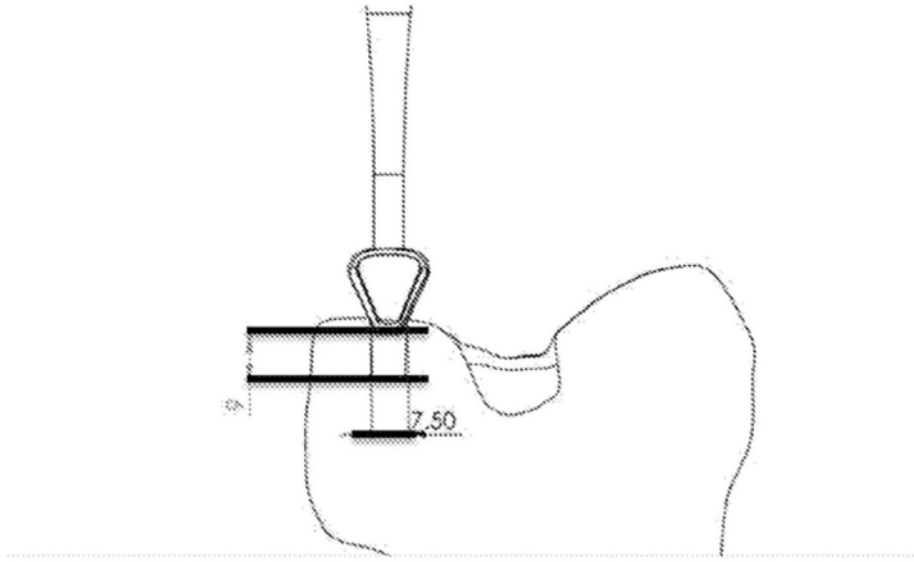


图5I