



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 21 774 T2 2004.12.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 005 379 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 21 774.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/02399**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 938 777.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/11297**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.08.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **11.03.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **18.02.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.12.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61L 27/58**
A61K 31/135

(30) Unionspriorität:

9717433 19.08.1997 GB

(73) Patentinhaber:

The University of Nottingham, Nottingham, GB

(74) Vertreter:

**Mitscherlich & Partner, Patent- und
Rechtsanwälte, 80331 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IT, LI, NL, PT,
SE**

(72) Erfinder:

**CORDEN, Thomas Joseph, University Park,
Nottingham NG7 2RD, GB; DOWNES, Sandra,
Nottingham NG7 2RD, GB; FISHER, Eunice,
Sheila, Nottingham NG1 5DW, GB; JONES, Arthur,
Ivor, University Park, Nottingham NG7 2RD, GB;
RUDD, Douglas, Christopher, University Park,
Nottingham NG7 2RD, GB**

(54) Bezeichnung: **Biologisch abbaubare Verbundwerkstoffe**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein biokompatibles, biodegradierbares Komposit, die Herstellung und/oder Präparation desselben, zur Verwendung in chirurgischen Verfahren, wie chirurgischer Implantation und Knochenfixierung, Oberflächenwiederherstellung und Vergrößerungs-Verfahren.

[0002] Trotz zahlreicher Beispiele der Verwendung synthetischer, permanenter Implantatmaterialien wie etwa Acrylpolymer, Silikonelastomeren, keramischen Polymerkompositen, Polymethylmethacrylat, Polyethylen und porösem PTFE-Kohlefaserkomposit, hängt die Rekonstruktion von taumischen, Entwicklungs- und chirurgischen Knochendefekten weitgehend von einem adäquaten Nachschub an autogenen (Wirts-) oder alogenen (Spender-) Knochen ab. Ein Knochenselbsttransplantat wird weitgehend als bestes Implantatmaterial zum Reparieren von Knochendefekten angesehen, einfach aufgrund der verminderten Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung und damit zusammenhängenden immunologischen Problemen. Jedoch ist die Menge an zur Transplantation verfügbarem autogenen Knochen begrenzt, da es von einem Teil des eigenen Wirtskörpers entnommen werden muss. Weiterhin trägt der Erntevorgang selbst das Risiko post-operativer Komplikationen, in einigen Fällen ist dieses Risiko von einer größeren Größenordnung als das primäre Verfahren selbst, insbesondere falls das Individuum jüngst schwere Traumata erlitten hat.

[0003] Übliche Spenderorte beinhalten Knochenmaterial des Darmbeinkamms, der Tibia, der Fibula und des Trochanter major. Knochen selbst weisen zumindest zwei unterschiedliche Typen auf und die Auswahl des Knochentyps hängt von dem beabsichtigten Implantatort und der Funktion ab. Kortikaler Knochen (das sind die äußeren Schichten) wird aufgrund seiner Stärke und mechanischen Tragfähigkeit ausgewählt, während Cancellenknochen (das ist die schwammartigere Form) Autotransplantate verwendet werden, um Gerüstbildung und schnelle Knochenregenerierung zu fördern. Autotransplantate jeglicher der beiden Arten sind ausgiebig und erfolgreich bei oraler und maxillofacialer Chirurgie zur Wiederherstellung des Periodontium und Korrektur mandibularer und maxillarer Defekte verwendet worden.

[0004] Rasche und extensive Vaskularisierung des Transplantats ist für das Überleben des Knochenimplantats und die Versorgung geeigneter Nährstoffe und dgl. an die Zellen wichtig. Jedoch sind Probleme bei Verwendung von Autotransplantatknochen aufgrund des Schrumpfens des Transplantatmaterials selbst und partieller und variabler Resorption der Osteone und damit der beschränkten regenerativen Kapazität neuen Knochens aufgetreten. Man beachte,

dass, während allotransplantiert (wo Knochen zwischen zwei Individuen transplantiert wird, oft von Leichenspendern, wobei Proben in Knochenbanken gehalten werden) Knochen die potentiellen Risiken der Ernteoperation vermeiden, es eher ein potentiell unbegrenztes Material in gelagerter Form anbietet. Nichtsdestoweniger ist das Lagern von Knochen eine komplexe Prozedur, die extensive zeitaufwendige und teure Verfahren beinhaltet: Spenderauswahl, Durchsicht, Beschaffung und Lagerung. Darüber hinaus bringt die mögliche Übertragung von Krankheiten, wie etwa Creutzfeldt-Jacob oder AIDS signifikante und potentiell letale Probleme bei ihrer Verwendung mit sich. Mehrere Jahre können erforderlich sein, um Allotransplantate zu reabsorbieren und durch neuen Knochen zu ersetzen, und die antigene Aktivität des Nicht-Wirtsknochens ist ein schwerer Nachteil im Vergleich mit Autotransplantaten. Als Folge ist die Suche nach geeigneten Alternativen für Wirts- und Spenderknochen intensiviert worden.

[0005] Es ist vorbekannt, Biokeramiken von Calciumphosphat bereitzustellen, typischerweise liegen diese in Form von biodegradierbarem Tricalciumphosphat- und Hydroxyapatit-Produkten vor.

[0006] Weiterhin zeigen solche Biokeramiken Vorteile bei Biokompatibilität, osteokonduktiver Fähigkeit und chemischer Ähnlichkeit mit der mineralisierten Knochenmatrix, was zu direkter Bindung am Knochen führt. Dementsprechend befriedigen sie die meisten essentiellen Kriterien für erfolgreiches Knochenimplantieren. Jedoch scheinen signifikanterweise Biokeramiken keine ausgeprägte Osteogenese zu induzieren. Weiterhin macht die inhärente Härte von Biokeramiken es schwierig, sie auszuformen, somit haben Biokeramiken eine beschränkte Anwendung innerhalb eines Tierskeletts, da das Material nicht leicht an die Form des Defekts angepasst werden kann. Desweiteren ist die Starrheit auch ein Nachteil, wenn die Heilung fortschreitet, weil die starre Platte eine Spannungsabschirmung um den Bruchort verursacht und als Folge der Knochen nicht dem normalen kraftinduzierten Remodellieren am Ort des Frakturverschlusses unterworfen ist. Dies kann ein ernsthaftes Problem sein, falls die Bruchplatte entfernt wird, wobei der unterliegende Knochen unfähig ist, die auf ihn einwirkenden Kräfte zu handhaben und dies zu einem Wiederbrechen führen kann. Zusätzlich und nachteilhafterweise bleiben auch Biokeramiken für ausgedehnte Zeiträume am Reparaturort, typischerweise mehr als ein Jahr.

[0007] Außerdem ist es bekannt, Mischungen von Kollagen/Keramik/Mark zu verwenden, mit dem Ziel des Replizierens der organischen Matrix/Mineralphase/osteogenetischen Zellstruktur von Knochen. Jedoch haben solche Mischungen beschränkte Fähigkeiten dahingehend, dass sie nur bei einer Bruchreparatur nützlich sind, teilweise aufgrund der pasten-

artigen Qualität der Mischung und damit der Schwierigkeit hinsichtlich genauer und permanenter Platzierung und Rückhaltung des Materials an der die Reparatur erfordernden Stelle.

[0008] Es ist erkannt worden, dass ein synthetisches reabsorbierbares Polymerimplantat viele der mit dem Stand der Technik assoziierten Probleme überwinden könnte, nicht zuletzt die Nachschub-schwierigkeiten, die lange Resorptionszeit des Implantats und die Knochenvereinigungszeiten im Vergleich zum Implantat; darüber hinaus würde das neuartige Implantat unmittelbar einen Vorteil bei derzeitigen Praktiken bereitstellen.

[0009] Bemerkenswerterweise gibt es derzeit kein erfolgreiches biokompatibles und/oder biodegradierbares Material für rekonstruktive Chirurgie von Knochen im Gesicht und Schädel und zugehörigen Gebieten von Entstellungen. Eine Chirurgie an Gesicht und Schädel nach Traumen, Verletzungen, Korrektur kongenitaler oder erworbener Deformationen und Ablation von Tumoren kann Bereiche von Knochen-diskontinuität und/oder Störung zurücklassen. Unbehandelte Knochendefekte können bemerkenswerte funktionale Beeinträchtigung und Entstellung verursachen, darüber hinaus kann eine Entstellung psychologisch schädigend sein und große persönliche oder familiäre Ängste verursachen. Die rekonstruktive Chirurgie ist ein extrem wichtiger Bereich moderner Chirurgie und fortschrittliche Techniken können zu bemerkenswerten Ergebnissen führen.

[0010] Die derzeitigen chirurgischen Verfahren beinhalten das Ersetzen von Knochenstrukturen mit hier zuvor beschriebenen Mitteln zusätzlich zu Metallplatten, wie etwa Titanlegierungen, Kobaltchromlegierungen und skulpturiertem Polyethylen zum Ersetzen von Gewebeabschnitten und/oder Knochen-defekten. Die Verwendung von Metallplatten ist jedoch zunehmend weniger populär geworden, aufgrund der Interferenz mit medizinischer Bildgebung, wobei in der Folge ein Untersucher nicht in der Lage ist, den Zustand von Gewebe (z. B. Gehirn) oder dgl., das von der Platte abgedeckt ist, zu analysieren. Effektiv verhindert die Platte die Bildgebung von Gewebe hinter der Platte. Darüber hinaus sind metallische Bruchplatten nicht ideal für die maxillofaciale Schädel- oder Röhrenknochenrekonstruktion. Die delikate Natur von Gesichtsknochen erfordert miniaturisierte Fixierungsschrauben, was assoziierte Probleme bezüglich des Herstellens einer zuverlässigen Verbindung verursacht. Die komplexe Gesichtsgeometrie macht spezielle Platten und Techniken notwendig, insbesondere in Bereichen wie dem Orbitalboden. Darüber hinaus können Metallplatten in einigen Fällen unter der Haut sichtbar oder tastbar sein und in vielen Fällen müssen diese Platten entfernt werden, was eine zweite Operation mit allen zugehörigen Risiken und Kosten erfordert. Der zum Entfernen von

Platten notwendige chirurgische Ansatz kann ein komplexes und zeitraubendes Verfahren sein. Bei anderen Knochen werden Platten routinemäßig entfernt, eine unvermeidbare Ursache für Morbidität.

[0011] Alle derzeit kommerziell für cranio-faciale und maxillofaciale rekonstruktive Chirurgie erhältlichen Biomaterialien weisen signifikante Probleme auf, einschließlich Proplast (Polyethylen), Silastic (Silicon), Hydroxyapatit und bioaktiven Glaskörnern. Probleme mit diesen und anderen Materialien schließen die Wanderung des Implantats, die Ausbildung von kalten Abszessen, den Mangel an Farbkompatibilität, Mangel an Abmessungsstabilität und Schwierigkeiten beim Formen des Materials, um dem Defekt zu "passen", ein. Knochen aus Allotransplantat- und Autotransplantatquellen sind ebenfalls schwierig für einen spezifischen Implantatort zu modellieren und weiterhin kann das Modellieren von Knochen die lebenden Zellen zerstören/schädigen.

[0012] Das ideale Biomaterial für maxillofaciale und andere Arten von Knochen/Korpelrekonstruktion wird zahlreiche Eigenschaften aufweisen. Das Material muss steril, verformbar, lagerbar und bezahlbar sein. Es könnte auch als Trägermechanismus für osteogene Proteine dienen. Eine hohe anfängliche Steifheit wird eine primäre Verbindung gestatten, gefolgt von gradueller Resorption und Verminderung der Steifheit entsprechend der Fähigkeit des heilenden Knochens, in einer lastaufnehmenden Kapazität zu dienen. Idealerweise sollte das Material einfach in komplex geformte Komponenten verarbeitet werden können. Mit der Verwendung von CT-Patienten-Scandaten schafft dies die Möglichkeit, genau maßgeschneiderte Implantate für elaborierte rekonstruktive Chirurgie zu erzeugen.

[0013] Die Fähigkeit, die Degradierungsrate von biokompatiblen, relativ kurzläufigen Polyestern, wie etwa Polylactid und Polyglykolid, durch Copolymerisation zu variieren, und das Molekulargewicht, die Kristallinität und Morphologie zu steuern, haben diese zwei Materialien zu natürlichen Kandidaten für Knochenreparatur gemacht und sind die vielversprechendsten Materialien in der Entwicklungsphase. Jedoch bleiben sie weit vom Ideal entfernt.

[0014] Poly- ϵ -Caprolacton (PCL) ist ein relativ langkettiger Polyester-Kohlenwasserstoffthermoplast ($T_m = 60^\circ\text{C}$) mit einem niedrigen elastischen Modus, was gegen seine Verwendung bei Knochenimplantaten oder gewisse strukturelle Verstärkung spricht. Die Charakteristik von PCL steigert seine relative Durchlässigkeit in Bezug auf andere Polyester und daher ist PCL als ein Vehikel für diffusionsgesteuerte Zufuhr von niedermolekularem (MG 400) Medikamenten untersucht worden und ist im Bereich kontrazeptiver Therapeutika verwendet worden.

[0015] US 4,655,777 und US 5,108,755 offenbaren Komposite, die eine mit gewissen biodegradierbaren Fasern verstärkte PCL-Matrix umfassen, für eine verbesserte Bewahrung der Streckgrenze und des Modus über die Zeit bei abbauenden Bedingungen. In US 5,108,755 wird eine Notwendigkeit für Komposite offenbart, die eine sofortige Entfernung aus dem System ohne vorzeitigen kompromittierenden Abbau bereitstellen. In US 4,655,777 ist eine mit biodegradierbaren langen kontinuierlichen Fasern für eine verbesserte Festigkeit verstärkte Matrix bekannt. Die Komposite werden unter Verwendung konventioneller Verfahrenswege hergestellt.

[0016] Nichtsdestoweniger gibt es einen Bedarf an einem Verfahren, um für die oben erwähnten Anwendungen in Form von Stiften, Platten oder speziell geformten Implantaten geeignetegeformte Komposite bereitzustellen, bei denen es den existierenden Verfahren an Bequemlichkeit und Vielseitigkeit fehlt. Es besteht darüber hinaus ein Bedarf an geformten Kompositen, die eine verbesserte Leistungsfähigkeit als Knochenreparaturmaterialien aufweisen.

[0017] Es ist daher eine erste Aufgabe der Erfindung, ein biokompatibles Komposit zur Verwendung bei der Transplantationschirurgie, Knochenoberflächenwiederherstellung oder der Fixierung von Brüchen und/oder dem Gewebegerüstaufbau bereitzustellen.

[0018] Es ist noch eine weitere Aufgabe der Erfindung, ein biokompatibles Komposit zur Verwendung bei cranio-facialer oder maxillo-facialer Chirurgie, einigen Anwendungen orthopädischer Chirurgie, wie etwa Austausch von Knochen/Knorpel/Meniskus, bereitzustellen.

[0019] Es ist noch eine weitere Aufgabe der Erfindung, ein biokompatibles Komposit bereitzustellen, das in jede Größe oder Form geformt werden kann, die zum Implantieren/Rekonstruieren gewünscht ist.

[0020] Es ist noch eine weitere Aufgabe der Erfindung, ein biokompatibles Komposit bereitzustellen, das voll biodegradierbar ist.

[0021] Wir haben nun unerwarteterweise herausgefunden, dass durch Verwendung eines spezifischen Verfahrens zum Bearbeiten von Kompositen für die derzeit vorgestellten Anwendungen in einer ausgeformten Form exzellente Ergebnisse hinsichtlich der Bearbeitungsbequemlichkeit und der Produktqualität erhalten werden. Wir haben weiterhin herausgefunden, dass die Degradierung in ihrer Weise vorbestimmt werden kann, um kundenspezifische Komposite bereitzustellen, die für die Implantat-/Rekonstruktions-Chirurgie bei exzellenter Erholungszeit adaptiert sind.

[0022] Wir haben auch gefunden, dass das Verfahren und die Produkte für neue Anwendungen geeignet sind, was die Vielseitigkeit der Technologie weiter verbessert.

[0023] Gemäß der Erfindung umfasst ein biodegradierbares faserverstärktes geformtes Komposit, das zur Verwendung als medizinisches Implantat geeignet ist, eine Matrix und Fasern, wobei die Matrix und Fasern unterschiedliche Biodegradierungsraten als eine Funktion der Natur des Materials oder molekularen Gewichts desselben zeigen, dadurch gekennzeichnet, dass das geformte Komposit eine geformte Faservorform vorgegebener Faserverteilung, -orientierung und/oder -teilung umfasst und die Matrix ausgewählt ist aus Polymeren und Copolymeren aliphatischer Polyester, vorzugsweise Poly- ϵ -Caprolactonen, so dass bei Verwendung die Matrix und/oder die Fasern über ein Zwischenprodukt biodegradieren, das Reste poröser Matrix bzw. Restfaserform umfasst, die zum primären Wachstum von Zellen geeignete Lücken bereitstellen oder ein Restgerüst zum Anlagern oder Wachsen von Zellen bereitstellen.

[0024] Die Verwendung als medizinisches Implantat kann jegliche bekannte Verwendung umfassen, beispielsweise ausgewählt aus cranialer, maxillofacialer und orthopädischer Chirurgie für den Zweck der Fixierung, Augmentation und Auffüllen von Defekten.

[0025] Die neuartigen Komposite sind von jeglicher gewünschter dreidimensionaler Geometrie, die komplex sein kann, und chemische und mechanische Eigenschaften aufweisen, die vergleichbar sind mit jenen von Kompositen, die unter Verwendung konventioneller Massenpolymerisationsverfahren erhalten werden. Vorzugsweise sind die Komposite in Form von Stiften, Platten, Sieben, Schrauben, Nieten und/oder kundenspezifisch geformten Implantaten ausgeformt, um zur Kontur des zu konstruierenden Bereichs zu passen und die Vorrichtung zu sichern, optional in einer Palette von Größen zur allgemeineren Verwendung oder der Herstellung von Platten und Fixationsvorrichtungen gemacht, um Knochen während der Heilung zu stützen.

[0026] Beispielsweise kann ein kundenspezifisches Implantat zur Augmentierung des Verfüllens von Defekten zugehörige Vorrichtungen für die Fixation umfassen. Die Restaurierung von Knochen oder anderen biologischen Geweben, wie etwa Knorpel, ist vorstellbar.

[0027] Ein Verfahren zum Herstellen solch eines Komposits kann umfassen Bereitstellen der geformten Faservorform, die eine Darbietung verstärkender Fasern in einer gleichmäßigen, ungleichmäßigen oder fassonierten Faserverteilung in einem Werkzeug oder in einer Form umfasst; Einspritzen einer Zusammensetzung, die Monomere

oder Comonomere und/oder Oligomere und/oder Polymere der Polymermatrix in die Vorform im Werkzeug oder in der Form in einer solchen Weise umfasst, dass die Verteilung, Orientierung und/oder Teilung von Fasern und die Kompositform erhalten bleiben; und

Polymerisieren oder teilweise Polymerisieren der Zusammensetzung in der Form oder dem Werkzeug.

[0028] Eine oben stehend definierte geformte Faservorform kann jegliche Darstellung von Fasern in einem geeigneten Werkzeug, einer Form oder dgl. sein, die für eine Imprägnierung mit Polymer oder Polymervorläufern eingerichtet ist, um ein Komposit mit irregulärer Form bereitzustellen. Die geformte Faservorform ermöglicht vorzugsweise eine vorgegebene reguläre, irreguläre und/oder anders profilierte Faser-Verteilung.

[0029] Fasern können jedes natürliche oder synthetische lose, ausgerichtete, gestrickte oder gewebte Material oder Gewebe sein, dessen Länge und Richtung für gewünschte mechanische Eigenschaften ausgewählt sind. Kurze Fasern, die bis zu 10^2 mal größer in ihrer Länge als im Durchmesser sind, können eingesetzt werden, wenn nur moderate Lastaufnahmefestigkeit notwendig ist, oder lange kontinuierliche Fasern, die 10^2 bis 10^4 mal größer in Länge als Durchmesser sind, können eingesetzt werden, wo eine hohe Lastaufnahmefestigkeit notwendig ist.

[0030] Es ist gefunden worden, dass die in situ verarbeitete Zusammensetzung Akkuratheit, Leichtigkeit und Bequemlichkeit der Handhabung und Ausformung bereitstellt, um ein ausgeformtes Komposit bereitzustellen, ohne die exzellenten Eigenschaften hinsichtlich Modulus und Festigkeit, die durch die Faserverstärkung und Matrix bereitgestellt werden, zu verschlechtern. Die Zusammensetzung kann darüber hinaus ausgewählt sein, um eine Polymermatrix gewünschten Molekulargewichts bereitzustellen, die für das erforderliche Degradierungsprofil angepasst ist, unbeachtlich von Sorgen bezüglich der Leichtigkeit der Imprägnierung der Fasern, z. B. mit Verwendung von hochmolekulargewichtigen Hochviskositätspolymeren.

[0031] Es ist gefunden worden, dass die Zusammensetzung der Erfindung aufgrund ihrer Vielseitigkeit ideal für die beabsichtigten Verwendungen geeignet ist, um qualitativ hochwertige hochfeste Implantate bereitzustellen, die in neuartiger Weise für Biokompatibilität und Zellwachstum durch gesteuerte oder differenziellen Abbau eingerichtet sind.

[0032] Eine Faserverstärkung wird ausgewählt aus einer Mehrzahl von geeigneten synthetischen und/oder natürlichen Fasern, die ausgewählt sind aus Keramik, wie etwa beta-Tricalciumphosphat und phosphatfreien Calciumaluminium(Ca-Al)-Bioglä-

sern, wie etwa der Glasform von Calciumphosphat, Calciummetaphosphat (CMP) und Calciumnatriummetaphosphat (CSM), Mischungen von Siliciumdioxid, Natriumoxid, Calciumoxid und Phosphorpentoxid.

[0033] Das Komposit der Erfindung wird vorzugsweise durch Polymerisation unter Verwendung einer modifizierten Polymertransferformtechnik erhalten. Die Polymertransferformung (RTM = resin transfer moulding) ist eine normalerweise bei thermisch aushärtenden Polymeren⁽¹⁾ verwendete Kompositfertigungstechnik. Ein reaktives Flüssigpolymer wird in einen, eine trockene Faservorform enthaltende Werkzeughohlraum eingespritzt. Das Polymer tränkt die Faserbündel und infiltriert sie und erzeugt beim Aushärten ein komposites wärmeausgehärtetes Material.

[0034] RTM ist vorzugsweise als eine Herstelltechnik für biokompatible biodegradierbare Polymermatrizen, wie etwa das zuvor definierte PCL, eingerichtet. Das neuartige Verfahren gestattet die Herstellung komplexer geformter bioabsorbierbarer Kompositmaterialien. Vorzugsweise werden die Faserteile und Richtungen gesteuert. Das Niederdruckverfahren fordert nur ökonomisches Leichtgewicht-Werkzeugherstellen und Einspritzausrüstung, was es uns gestattet, thermoplastische Komponenten ohne die normalen Ausgaben für konventionelle Einspritzformwerkzeuge und Maschinerie herzustellen.

[0035] Eine Form zum Herstellen einer Vorform, wie oben stehend definiert, kann aus jedem gewünschten natürlichen oder synthetischen Material konstruiert sein, welches eine Temperaturreisistenz aufweist, die über die beim Verarbeiten des Kompositen eingesetzte Verarbeitungstemperatur hinausgeht. Geeignete Materialien zum Konstruieren der Form beinhalten Stahl, Aluminium und dgl., die mit Ablösemitteln beschichtet werden können, wie im Stand der Technik bekannt, beispielsweise Wachs, Polyvinylalkohol, Silikonbasierte Mittel und dgl., oder sie besteht vollständig aus Materialien mit Ablöseeigenschaften und wird beispielsweise aus PTFE gearbeitet.

[0036] Die Form kann von jeder gewünschten Konstruktion sein, die zum Einspritzen von Polymer in ein vorgeformtes Faserbündel oder dgl. geeignet ist. Zum Beispiel kann die Form einen Bereich umfassen, der einen ausgearbeiteten Hohlraum aufweist, und einen weiteren Bereich, der Einlass- und Auslassdurchgänge zum Einführen von Polymeren und Freisetzen von flüchtigen oder austretenden überschüssigen Polymeren aufweist.

[0037] Das Komposit kann durch Polymerisation mittels geeigneter Mittel erhalten werden, vorzugsweise durch Erhitzen und/oder durch Hinzufügen eines Starters oder Katalysators, der in der Zusam-

mensetzung in situ vorhanden sein kann oder hinzugefügt werden kann.

[0038] Ein beispielsweise PCL umfassendes Komposit wird geeigneterweise durch kationische Polymerisation erhalten, beispielsweise unter Verwendung eines organometallischen Katalysators, wie etwa Organozink, vorzugsweise Diethylzink. Der Katalysator kann dafür ausgelegt sein, mit einer reaktiven Gruppe, wie etwa Carbonyl, auf Caprolacton zu koordinieren, was zum Spalten einer Bindung und Bildung eines Kations führt, das dann zu einem weiteren Caprolacton hinzugefügt werden kann, was zum Wachstum der Polymerkette führt. Das Verfahren führt zu wohldefinierten Polymeren mit hohem Molekulargewicht und engen Polydispersitäten (< 2). Das Fehlen von Verzweigungen in diesem Verfahren gibt auch eine höhere Kristallinität und einen höheren T_m , und daher überlegene Materialeigenschaften, von denen angenommen wird, dass sie für Biodegradierungsprozesse geeigneter sind.

[0039] Es ist ein besonderer Vorteil, dass das Verfahren, das bei niedrigem Druck und unter Verwendung von Leichtwerkzeugen ausgeführt werden kann, wie oben beschrieben, dafür eingerichtet werden kann, geformte Komposite nicht-industriell unter Verwendung einer kleinen oder tragbaren Formeinheit zur unmittelbaren Verwendung herzustellen, was die Notwendigkeit erübrigt, vorab bei einer industriellen Herstellquelle einen Auftrag zu erteilen. Dies hat klare Vorteile hinsichtlich dem Kundenanpassen geformter Komposite, die als ein einmaliges Produkt hergestellt werden sollen.

[0040] Überraschenderweise haben wir gefunden, dass PCL hochgradig biokompatibel mit Osteoblasten ist. Anders als die meisten biodegradierbaren Polymere, die dazu tendieren, über Massenhydrolyse in Monomerbestandteile unter plötzlichem Zerfall des Materials zu degradieren, was zu großen Mengen von Abbauprodukten führt, welche den umgebenden pH erniedrigen und entzündliche/Fremdkörper-Antworten erzeugen, bioerodiert PCL darüber hinaus an der Oberfläche, ein Phänomen, das vorteilhafterweise rasche Replikation von Knochenzellen und Remodellieren von Knochen während des Bioabbaus gestattet. Typischerweise infiltrieren Osteoblasten in die Matrix und gestatten es, Knochen um die Fasern zu bilden, wodurch gute Implantatbindung bereitgestellt und logische und mechanische Integrität bewahrt wird. Weiterhin sollte die Verwendung von PCL als Matrix in einem Langfaserkompositmaterial signifikanten Spielraum für das Maßschneiden von mechanischen und Abbaueigenschaften durch Variieren des Matrixmolekulargewichts und der Faserorientierung und des Anteils geben.

[0041] Die Erfindung der Anmeldung betrifft auch die glückliche Entdeckung, dass eine mit langen Fa-

sern verstärkte PCL-Matrix bei einer niedrigeren Rate und differenziell biodegradiert, so dass während des Knochenwiederaufbaus Osteoblasten in die PCL-Matrix migrieren und es gestatten, dass sich die Knochenmatrix um die Fasern herum bildet, wodurch mechanische und biologische Integrität bewahrt bleibt. Dementsprechend gestattet die beobachtete bevorzugte Biodegradierung des Matrixmaterials den Osteoblasten, zu infiltrieren und zu Osteozyten zu differenzieren und längs der langen Fasern zu wachsen, wobei die Fasern selbst erst biodegradieren, nachdem sich der Knochen im wesentlichen ausgebildet hat und wiedergewachsen ist. Daher gestattet die Entwicklung eines komplett bioabsorbierbaren langfaserigen Kompositmaterials das Auftreten einer zweistufigen Degradierung mit einer unterschiedlichen Degradierungsrate zwischen den Komponenten, so dass eine zuerst degradiert, was einen Hohlraum oder eine Gerüststruktur der anderen zurücklässt, die zu einer späteren Phase absorbiert wird.

[0042] Das Komposit kann zum primären Wachstum von Zellen, die aus Knochen, Knorpel oder einer lebenden Vaskulärstruktur innerhalb des partiell degradierten Komposits geeignet sind, ausgewählt sein, das zum weiteren Wachstum der verbleibenden Zelltypen für totale Integration als ein funktionierendes Lebend-System eingerichtet ist.

[0043] Die Differenzialabbaukomposite der Erfindung stellen die Kontinuität der mechanischen Integrität und den beabsichtigten bevorzugten Degradierungsmechanismus bereit, bei dem die Matrix oder die Fasern erst nach Knochen- bzw. vaskulärer Bildung innerhalb der Kompositmatrix degradieren.

[0044] Die Degradierungsrate eines Materials kann durch im Stand der Technik bekannte Mittel bestimmt werden und es kann die Auswahl entsprechender Materialien mit einem gewünschten Differenzial getroffen werden. Es ist bequem, Materialien gemäß niedriger, mittlerer und schneller Degradierungsrate zu klassifizieren, wodurch die Auswahl von Material mit der geeigneten Rate gemeinsam mit irgendwelchen anderen gewünschten physikalischen, mechanischen und chemischen Eigenschaften für den zweckten Einsatz gemacht werden kann.

[0045] Sowohl Matrix als auch Faser können für eine primäre Degradierung adaptiert sein, wobei die andere für die sekundäre Degradierung adaptiert ist. Vorzugsweise wird die Matrix für die primäre Degradierung ausgewählt, wenn gewünscht wird, sie zur Rekonstruktion von Knochen oder Knorpel od. dgl. zu implantieren. Faser wird vorzugsweise zur primären Degradierung ausgewählt, wenn gewünscht wird, sie zur Rekonstruktion von Weichgewebe, Muskel oder dgl. zu implantieren.

[0046] Die Natur der Fasern kann auch gewählt

werden, um einen gewünschten Hohlraum oder eine Reststruktur bereitzustellen, die spezifisch dafür eingerichtet ist, eine gewünschte vaskuläre/Muskel- oder Knochen-Knorpelstruktur zu fördern. Beispielsweise erzeugt eine parallel ausgerichtete Faservorform durchgehender langer Fasern eine andere Höhlung oder Reststruktur als die eines Filzes oder einer gestrickten oder gewebten Matte kurzer nicht ausgerichteter Fasern, die spezifisch ausgewählt werden kann, um eine Lebend-Struktur nachzuahmen, oder ein Gerüst bereitzustellen, auf dem eine Lebend-Struktur sich am effizientesten begründen kann.

[0047] Ein geformtes Komposit, wie hier vorstehend definiert, kann mit einem geeigneten therapeutischen Mittel beschichtet oder assoziiert sein oder es eingebettet aufweisen oder damit imprägniert sein. Vorzugsweise ist das therapeutische Mittel ein Antibiotikum und/oder ein Wachstumsförderer und/oder eine Vitaminergänzung, welche der Implantation, dem Wachstum und der Aufnahme der heilenden Zusammensetzung hilft.

[0048] Ein geformtes Komposit, wie hier vorstehend definiert, kann mit einer ausgewählten Population von Wirts- und/oder kompatiblen Spenderzellen beschichtet oder assoziiert sein oder diese eingebettet haben oder mit ihnen imprägniert sein. Vorzugsweise sind die Zellen Knochen-abgeleitete und/oder Knorpel-abgeleitete und/oder Kollagen-abgeleitete Zellen. Die Auswahl der Zellen hängt von dem beabsichtigten Implantationsort ab, und der Einschluss der Zellen bezweckt, bei Implantation, Wachstum und Aufnahme der heilenden Komposition am Ort der Implantation zu helfen.

[0049] Weiterhin haben wir erfindungsgemäß ein Mittel zum Anpassen der Implantatgeometrie exakt an den Patienten entdeckt, durch Verwendung medizinischer Bildgebung und Flüssigformung des Komposits in ein dimensional exaktes chirurgisches Merkmalskonstrukt.

[0050] Es wird von Fachleuten auf dem Gebiet chirurgischer Rekonstruktion erkannt werden, dass nicht beabsichtigt ist, die Verwendung des Komposits der Erfindung auf die Verwendung in knöchernen Bereichen des Gesichts und Schädels zu beschränken, sondern dass beabsichtigt ist, sie für jeden Teil des Körpers eines Tiers oder Menschen zu verwenden, der Ossifikation und/oder Knorpel und/oder Meniskus aufweist, der chirurgische Rekonstruktion erfordert und somit ist es nicht beabsichtigt, dass die Beispiele, auf die hier Bezug genommen wird, den Schutzzumfang der Anwendung beschränken. Zusätzlich wird erkannt werden, dass rekonstruktive Chirurgie die kosmetische Chirurgie und Chirurgie aus ästhetischen Zwecken einschließen soll.

[0051] Das Komposit kann darüber hinaus mit Zellen imprägniert sein, wie vorstehend definiert.

[0052] Eine weitere Ausführungsform, in der das Komposit verwendet werden kann, ist als Schablone für in vivo-Gewebeerzeugung unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Bioingenieurstechniken. Bei dieser Ausführungsform kann die Imprägnierung mit Zellen erfolgen, wie vorstehend definiert, induktiven Proteinen, therapeutischen Substanzen und dgl., und das Komposit wird dann zum Einführen in einen lebenden Wirt, wie etwa einen Menschen oder einen Tierkörper oder einen Teil davon, eingerichtet, und nachfolgend wird das Komposit im teilweise oder im wesentlichen imprägnierten und/oder degradierten Zustand geerntet und in einen Ort für rekonstruktive Chirurgie reimplantiert.

[0053] Implantiert werden kann in den Muskel zum Anhaften und Wachsen von Lebend-Zellen, mit nachfolgenden Ernten zum Zeitpunkt der definitiven Chirurgie, beispielsweise bei cranialer, maxillofacialer, orthopädischer und dgl. Chirurgie, wie vorstehend definiert, um Knochen, Knorpel und dgl. bereitzustellen.

[0054] Bei einem oben beschriebenen Herstellungsverfahren kann die Form oder das Werkzeug eine dreidimensionale Vorlage oder ein dreidimensionales Bild eines gewählten Merkmals oder eines Bereichs eines Patienten als Implantat umfassen. In diesem Fall kann die Form oder das Werkzeug bereitgestellt werden durch:

- (i) medizinische Bildgebung eines ausgewählten Merkmals oder Bereichs eines Patienten, komplementär oder symmetrisch zu einem zu ersetzenden und/oder zu rekonstruierenden Merkmal oder Bereich, um Daten zu erhalten, die eine Mehrzahl von ein dreidimensionales Bild definierenden Koordinaten umfassen;
- (ii) Weitergeben von aus medizinischer Bildgebung gewonnenen Daten an ein Übersetzungssystem, das die Daten interpretiert und Informationen zum Übertragen der Daten zu einem Schnellprototypsystem erzeugt, das zum Erzeugen einer Form oder eines Werkzeugs geeignet ist;

und wobei die Fasern lange kontinuierliche Fasern umfassen, die in der Länge 10^2 bis 10^4 mal größer sind als im Durchmesser und eine gerichtete Verstärkung bereitstellen.

[0055] Vorzugsweise beinhaltet das Verfahren Flüssigformen eines Produktes zu einer spezifizierten Größe und Form durch Einführen einer geeigneten Menge von Matrixpolymer, wie vorstehend definiert, beispielsweise Caprolacton und/oder biokompatible Derivate und Analoge desselben, und Fasern, wie vorstehend definiert, beispielsweise lange oder gerichtete kontinuierliche Faserverstärkung; und Kata-

lysator und/oder Initiator, in eine Form, unter Bedingungen, welche in situ Polymerisation der Matrix begünstigen; Aushärten des Komposits durch geeignete Mittel; Entfernung der Form von einem ausgehärteten, geformten Produkt und optional Vorbereiten des geformten Produkts zum Einführen in einen Empfänger durch geeignete Mittel.

[0056] In dieser Arbeit wird katalysiertes Caprolacton-Monomer in einen Werkzeughohlraum eingespritzt, um Testplaques von PCL herzustellen. Proben unterschiedlichen Molekulargewichts sind hergestellt worden, und die physikalischen und Biokompatibilitätseigenschaften dieses in situ polymerisierten Materials wurden mit kommerziell erhältlichem PCL verglichen. Der Effekt der gamma-Sterilisierung ist ebenfalls untersucht worden, da dies die wahrscheinlichste Sterilisierungsprozedur ist, die für solche Implantate verwendet werden wird. Ein Zellkultursystem mit aus craniofacialen Knochenzellen (CFC) erhaltenen Knochenzellen ist verwendet worden, um die Biokompatibilität des PCL-Materials abzuschätzen. Schließlich sind vollständig bioabsorbierbare langfaserverstärkte Kompositmaterialien unter Verwendung dieser in situ-Polymerisationstechnik unter Verwendung von sowohl gestrickten als auch gewebten Vicrylgittern, die aus Polymilchsäure/Polyglykolsäure (PLA/PGA)-Copolymer erzeugt waren, hergestellt worden.

[0057] Die Erfindung wird nunmehr nur beispielhaft unter Bezugnahme auf die folgenden Figuren beschrieben, in denen:

[0058] Fig. 1 eine Blockschema-Repräsentation des Verfahrens der Erfindung repräsentiert.

[0059] Fig. 2 eine Querschnittsvorderansicht des bei der in situ-Polymerisierung von Polycaprolacton verwendeten Geräts repräsentiert.

[0060] Fig. 3 eine perspektivische, Teil-Querschnittsansicht einer rechteckigen herausgearbeiteten PTFE-Hohlraumform repräsentiert.

[0061] Fig. 4 – GPC-Kurven, welche die Molekulargewichtsverteilung zeigen; unsterilisiertes PCL 75; b) gamma-sterilisiertes PCL 75.

[0062] Fig. 5 – E-Modul-Zug Molekulargewicht Vs für unsterilisiertes und gamma-sterilisiertes PCL □: unsterilisiertes, in-situ polymerisiertes PCL, O: gamma-sterilisiertes, in-situ polymerisiertes PCL, X unsterilisiertes CAPA 650 (gemessener Wert), •: gamma-sterilisiertes CAPA 650 (gemessener Wert), ■: unsterilisiertes CAP 650 (Solvay Wert).

[0063] Fig. 6 – H^1 -NMR-Spektren für PCL 50.

[0064] Fig. 7 – H^1 -NMR-Spektren für CAPA 650.

[0065] Fig. 8 – Reflexions-IR-Spektren; a) CAPA 650, b) PCL 50

[0066] Fig. 9 eine Querschnittsansicht gestrickten Vicrylgitters/PCL-Komposits zeigt, welches zeigt, dass das gestrickte Gitter voll mit dem PCL-Matrixmaterial integriert ist. Man beachte auch die verdrehte, gestrickte Struktur des Vicrylgitters.

[0067] Fig. 10 ein gewebtes Vicrylgitter/PCL-Komposit im Querschnitt zeigt, das die gewebte Struktur des Vicrylgitters zeigt.

[0068] Fig. 11 individuelle Vicrylfasern zeigt, die voll mit PCL-Matrixmaterial getränkt und eingekapselt sind.

[0069] Fig. 12 ein Alamar Blau-Assay von CFC auf PCL unterschiedlicher Molekulargewichte nach 48 Stunden zeigt.

Materialien und Methoden

Modellieren aushärtbarer Zusammensetzung

[0070] Unter Bezugnahme auf Fig. 1 wird das Gesicht (1) eines Individuums gezeigt, wobei Bereich 2A ein Merkmal oder einen Bereich repräsentiert, der chirurgisch behandelt werden soll. Bereich 2B repräsentiert ein komplementäres Merkmal oder Bereich, das typischerweise zum Merkmal oder Bereich, der behandelt werden soll, symmetrisch ist. Um die Implantatgeometrie eng an den Patienten anzupassen, wird medizinische Bildgebung (3), wie etwa CT und/oder MRI und/oder NMR (oder MRI)-Scanner verwendet, um dreidimensionale Daten eines komplementären Merkmals oder Bereichs bereitzustellen. Für den Fall, dass ein komplementäres Merkmal oder Bereich nicht existiert oder nicht geeignet ist, können aus einem kompatiblen oder Durchschnittsbild erhaltene Daten beim Ausführen der Erfindung verwendet werden. Optional können die medizinischen Bilddaten spiegelbildlich dargestellt werden, um ein Abbild geeigneter Hand bereitzustellen.

[0071] Medizinische Bilddaten werden dann längs des Pfeil B in konventioneller Weise bearbeitet, um Daten in der korrekten Form für Schnell-Prototypisierung (4) bereitzustellen. Schnelles Prototypisieren ist ein Mittel, durch welches Formen für Flüssigausformen direkt oder indirekt gemacht werden können, und es wird von Fachleuten auf dem Gebiet des Bereitstellens eines Implantats erkannt werden, dass dieses besondere Vorgehen nicht als den Schutzzumfang der Anwendung beschränkend beabsichtigt ist, sondern lediglich zum Bereitstellen eines Mittels, durch welche eine vorgeformte Form (5) erzeugt werden kann. Wenn man dem Prozess D folgt, wird die

geschlossene Form (5), in der eine Vorform aus synthetischen und/oder natürlichen Fasern gemeinsam mit einer geeigneten Menge von Caprolacton plaziert wird, dann einer in-situ Polymerisation unterworfen (6). (Dieses Verfahren wird detaillierter im folgenden Text beschrieben.) Nach Polymerisierung und Aushärten des Caprolactonmaterials wird die Form beim Prozess E entfernt, um so ein geformtes Produkt (7) bereitzustellen, das bei geeignetem Entgraten und vorbereitet gemäß Verfahren F in die angemessene Position des Gesichts eines Individuums implantiert wird (1).

[0072] Auf diese Weise ist es ersichtlich, dass das Verfahren der Erfindung mehrere integrierte Schritte erfordert, deren exakte Natur nicht den Schutzzumfang der Anmeldung beschränken soll, sondern die lediglich Beispiele der Wege und Mittel des Bereitstellens eines geformten Produkts zur Transplantation vom Komposit der Erfindung bereitstellen soll.

[0073] Für allgemeinere Verwendung kann eine Serie von bemaßten Formen verwendet werden, um einen Reihe vorgeformter Implantate, Platten, Fixationsvorrichtungen und dgl. bereitzustellen, wie vorstehend definiert.

In-situ Polymerisation von Polycaprolacton

Monomer-Herstellung

[0074] ϵ -Caprolacton-Monomer (Solvay Interlox, Widnes, UK) wurde durch Destillation unter vermindertem Druck über frisch pulverisiertem Calciumhydrid gereinigt. Die Reaktionsapparatur ist in **Fig. 2** dargestellt. Über Molekularsieben getrocknetes destilliertes Caprolactonmonomer wurde in einen 500 ml-Rundbodenkolben mit fünf Ansätzen gegeben, der mit einem Teflon-Paddelrührer, einem Einlass für Trockenstickstoffgas, einer Thermokopplungs-sonde, einem Gummiseptumeinlass und einer Auslassröhre versehen war. In der Auslassröhre war eine bearbeitete PTFE Rechteck-Hohlraumform mit einer peripheren Nitril-O-Ringdichtung angebracht, wobei der Formauslass an einer Vakuumpumpe angebracht war. Ein Starter in Form von 1,4-Butandiol, das in niedermolekulargewichtigem (MG 4000), pulverisiertem PCL (Capa 240, Solvay Interlox) enthalten war, wurde in der notwendigen Menge zugefügt, um das gewünschte Molekulargewicht zu ergeben, wie in Tabelle 1 detailliert gezeigt.

Polymer- und Komposit-Herstellung

[0075] Die Mischung wurde mit einem Ölbad auf 80°C erhitzt und unter Stickstoff für 2 h gerührt. 500 ppm Diethylzink ((C₂H₅)₂Zn)-Katalysator wurde als 15 Gew.-%-Lösung in Toluol mit einer Spritze über den Septumeinlass zugegeben, woraufhin unmittelbar kräftiges Rühren für 30 s folgte, währenddem der

Formhohlraum und das Reaktionsgefäß auf 0,2 bar absolut evakuiert wurden, um das Monomer zu entgasen. Das Rühren wurde beendet und nach weiteren 30 bis 60 s Entgasen wurde der Druck im Gefäß auf Umgebungsdruck erhöht, die Formeinlassröhre in das Monomer hinuntergedrückt und der Stickstoffdruck verwendet, um das katalysierte Monomer in den Formhohlraum einzuspritzen. Nach Füllen des Hohlraums wurden die Einlass- und Auslassleitungen zugeklammert und die Form in einem Ofen für 18 h auf 120°C erhitzt. Schließlich wurde der Form gestattet, auf Raumtemperatur abzukühlen und der polymerisierte PCL-Formling wurde aus der Form entfernt. Zwei Formen wurden verwendet, eine mit Hohlraumabmessungen 240 × 130 × 3 mm, die zum Herstellen von Material für Spannungs- und Biokompatibilitätstestproben verwendet wurden, und eine kleinere von 80 × 30 × 3 mm, die zum Herstellen der Kompositproben verwendet wurde. Die Faservorformen bestanden aus 12 Lagen entweder gewebten oder gestrickten Vicrylgitters (Polyglactin 910 von Ethicon, Edinburgh), das geschnitten war, um in den Formhohlraum zu passen, und über Molekularsieben für 12 h für 120°C vakuumgetrocknet war. Das gestrickte Material tendiert dazu, sich bei Temperatur zu deformieren, so dass es während des Trocknens zwischen Aluminiumplatten geklammert war.

Vergleichsbeispielherstellung

[0076] PCL (CAPA 650, Solvay Interlox) wurde in 3 mm dicken kompressionsgeformten Blättern beschafft. Dies ist ein kommerziell erhältliches PCL mit einem nominalen Mn von 50.000 und wurde als Benchmark-Material verwendet, um es mit den unter Verwendung unserer in-situ Herstelltechnik erzeugten Proben zu vergleichen.

[0077] Zugtestproben wurden durch Bearbeiten der PCL-Blätter in rechteckige Streifenmuster von 40 × 10 × 3 mm unter Verwendung eines Hochgeschwindigkeits-Einschneiden-Bohrmessers hergestellt. Scheibenmuster zum Biokompatibilitätstesten wurden unter Verwendung eines kreisförmigen Stanzers von 10 mm Durchmesser hergestellt. Sowohl Zug- als auch Biokompatibilitätstestmuster wurden mit gamma-Strahlung unter Verwendung einer Bestrahlungsdosis von 27,8 kGy sterilisiert.

[0078] Unter Bezugnahme auf das Obige ist das folgende Verfahren eine Zusammenfassung des Verfahrens, das verwendet wird, um Caprolacton in-situ zu polymerisieren:

- (i) Konstruiere die Vorform trockener synthetischer und/oder natürlicher Fasern auf die notwendige Länge und/oder Geometrie und platziere sie in der Form.
- (ii) Erhitze die Form auf eine geeignete Temperatur unter dem Schmelz/Degradierungspunkt der Fasern und spüle mit trockenem Stickstoff oder

dgl.

(iii) Destilliere das Caprolacton-Monomer oder Oligomer bei vermindertem Druck über einem geeigneten wasserfreien Salz, wie etwa Calciumhydrid, um Unreinheiten zu entfernen.

(iv) Erhitze das Caprolacton-Monomer auf eine ausgewählte Temperatur unter vermindertem Druck, um so mitgerissene Luft zu entfernen.

(v) In einem mit Stickstoff gespülten Gefäß, füge eine stöchiometrische Menge eines geeigneten Starters, wie etwa (1,4-Bitandiol) und 50 bis 250 ppm eines geeigneten Katalysators, wie etwa (Diethylzink in Toluol) unter Verwendung von Spritzen zu, die getrocknet worden und mit Stickstoff gespült worden sind. Mische gründlich.

(vi) Pumpe unter Verwendung einer peristaltischen Pumpe und von gründlich getrockneten Siliconschläuchen die Reaktionsmischung in eine evakuierte Form, welche die Vorform biodegradierbarer Fasern enthält. Wenn gefüllt, dichte Eintritts- und Austrittspunkt ab und erhitze auf 100° bis 140° für einen geeigneten Zeitraum, bis die Polymerisation stattgefunden hat (typische Zeiten scheinen 5 h zu sein).

[0079] Entgrate und reinige den Formling vor der Behandlung und/oder Verwendung zur Implantierung.

Messungen

[0080] Gelpermeationschromatographie (GPC Polymer Laboratories) wurde durchgeführt, um die Molekulargewichtsverteilung zu bestimmen. Gemischte D-Säulen, die mit engen Polystyrolstandards (Polymer Laboratories PS-1) kalibriert waren, wurden mit 100 mg Polymer, aufgelöst in 5 ml Chlorform als mobiler Phase verwendet.

[0081] Der E-Modul Zug wurde mit einer Instron 1195-Zugtestmaschine unter Verwendung eines elektrischen Aufclip-Extensometers mit einer 10 mm Messlänge, einer 5 kN Lastzelle und einer Querkopfgeschwindigkeit von 1 mm/min gemessen.

[0082] Eine Reflexions-Infrarotspektroskopie wurde unter Verwendung eines Perkin-Elmer-Systems 2000 FT-IR-Spektrometers vorgenommen.

[0083] ^1H -NMR der Probe und in CDCl_3 aufgezeichneter Vergleich auf einem Bruker 300 MHz FT-NMR unter Verwendung von Tetramethylsilan als internem Standard, um die Ähnlichkeit der Materialien über ihre elektronische Struktur abzuschätzen.

[0084] Es wurde eine differenzielle Abtastkalorimetrie (DSC = differential scanning calorimetry) verwendet, um die Schmelztemperatur (T_m) und Kristallinität der PCL-Muster zu bestimmen. Ein mit Indium kalibriertes Dupont-Instruments 910 DSC wurde bei einer

Anfangstemperatur von -80°C und einer Heizrate von $10^\circ\text{C}/\text{min}$ verwendet.

Biokompatibilitätstestung

Zellkultur

[0085] Es wurden cranio-faciale Osteoblast-artige Zellen (CFC) aus Knochenfragmenten des Schädels von einem 14 Monate alten Weibchen erhalten. Dieses Verfahren basierte auf dem von Robey und Termaine⁽²⁾ beschriebenen. Knochenfragmente wurden in kleine Stücke von nicht mehr als 5 mm Durchmesser geschnitten, in steriler Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS) gespült, um Blut und Debris zu entfernen, dann in 35 mm Durchmesser Gewebekulturstoffschalen (Falcon, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) ausplattiert. Knochensplitter wurden in komplettem Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), das mit 10% fötalem Rinderserum (FBS), 1% L-Glutamin, 1% nicht-essentiellen Aminosäuren (NEAA), 2% Hepes-Puffer, 2% Penicillin/Streptomycin (alle von Gibco, Paisley, UK), 150 $\mu\text{g}/\text{l}$ L-Ascorbinsäure (Sigma, Poole, UK) und 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Fungizone (Gibco) supplementiert war, bei 37°C in einer befeuchteten 5% CO_2 -Atmosphäre inkubiert. Knochensplitterkulturen wurden täglich beobachtet und das Kulturmedium wurde alle 2 Tage gewechselt.

[0086] Nach mehreren Tagen bildeten sich Säume von Knochenzellen um die Kanten der Knochensplitter und dann begannen Zellen, sich am Gewebekulturstoff anzuhäften und auszubreiten. Innerhalb von 2 bis 3 Wochen waren hinreichend Knochenzellen aus den Knochensplittern ausgewachsen, um alleine kultiviert zu werden. Die Knochensplitter wurden aus der Kultur entfernt und in 0,02% Trypsin/0,03% Collagenase in PBS bei 37°C für 20 min inkubiert, kontinuierlich rotiert, verdaut. Die Knochensplitter wurden verworfen und der Überstand wurde bei 1200 U/min für 5 min zentrifugiert, um ein Zellpellet zu erzeugen, das dann in DMEM resuspendiert und wiederum zentrifugiert wurde, um die Trypsin/Collagenase-Lösung abzuspülen. Das sich ergebende Zellpellet wurde resuspendiert und in 25 cm^2 Gewebekulturstoffgefäßen (Falcon) wieder ausplattiert. Die Zellen wurden bis zur Konfluenz gezogen und dann mit 0,02% Trypsin/0,1 M Herpes in PBS passagiert. Die Zellen wurden morphologisch, ultrastrukturell und mit biochemischen Techniken als osteoblastenartig charakterisiert, primär durch die Expression von alkalischer Phosphatase, einem Marker für osteoblastischen Phenotyp.

Biokompatibilität

[0087] Zellen wurden auf gamma-bestrahlte und nicht-bestrahlte Polymerscheiben mit verschiedenen Molekulargewichten ausgesät. Zwei Sätze von Poly-

merscheiben wurden verwendet: Scheiben mit 10 mm Durchmesser wurden für Zellaktivität und Morphologie verwendet; Scheiben mit 8 mm Durchmesser nur für morphologische Abschätzungen. Gewebeskulturstoff- oder Thermanox®-Scheiben wurden als ein Beispiel für ein optimales Material verwendet und Kupferscheiben als ein Beispiel für ein Material schlechter Biokompatibilität. Die nicht-bestrahlten Polymere und die Kupferscheiben wurden durch Spülen in Ethanol sterilisiert. Aus Gründen der statistischen Signifikanz wurden drei Replikatproben für jede Art von Material ausgesät, zusammen mit drei unbesäten (blanken) Materialien. Die Zellen wurden bei einer Konzentration von 40.000 Zellen pro Napf in einer 48-Napfplatte ausgesät und für 48 h kultiviert.

Alamar Blau Assay

[0088] Der Alamar Blau Assay (Serotec, UK) demonstriert die metabolische Aktivität von Zellen durch Detektieren von mitochondrialer Aktivität. Zellen nehmen den Indikatorfarbstoff auf, der reduziert und als fluoreszentes Produkt ausgeschieden wird. Das Medium wurde aus den Näpfen entfernt, die Zellen mit Earle's Ausgeglichenen Salzlösung (EBSS) gespült, dann 500 µl einer 1 : 20 Alamar Blau : Hank's Ausgeglichenen Salzlösung (HBSS) zu jedem Napf gegeben. Die Platten wurden bei 37°C für 1 h inkubiert, die Lösung auf eine frische Platte umgesetzt und 100 µl jeder Lösung wurden auf einem Cytofluor (PerSeptive Biosystems) bei 535 nm Emission, 590 nm Absorption gelesen. Blindwerte wurden aus experimentellen Werten extrahiert, um Hintergrundablesungen zu eliminieren.

Statistik

[0089] Die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) wurden für drei Wiederholungen pro Probe berechnet. Die Varianzanalyse (ANOVA) wurde zusammen mit dem Tukey-Kramer Mehrfachvergleichstest berechnet, um die gamma-bestrahlten und nicht-bestrahlten Proben mit unterschiedlichen Molekulargewichten zu vergleichen. Der Student t-Test wurde verwendet, um die gamma-bestrahlten und nicht-bestrahlten Proben derselben Molekulargewichte zu vergleichen.

Toluidin-Blaufärbung

[0090] Die Zellen wurden für mehrere Male mit PBS gespült, in 1,5% Glutaraldehyd in 0,1 M Phosphatpuffer für 30 min fixiert, mit PBS gespült und mit 1% Toluidin-Blau in 0,05 M Phosphatpuffer für 5 min gefärbt. Diese Lösung wurde entfernt, die Zellen wurden gespült und mit PBS abgedeckt und konnten dann unter dem Präpariermikroskop fotografiert werden.

Scanning Elektronenmikroskopie (SEM)

[0091] Nach Toluidin-Blaufärbung wurden die Zellen in Osmiumtetroxid für 30 min fixiert. Danach wurden die Muster durch eine Serie von ansteigenden Alkoholen (50% bis 100%), die in Hexamethyldisilazan (HMDS) getrocknet waren, dehydriert und an der Luft getrocknet, bevor sie mit Gold zerstäubungsbeschichtet wurden. Die Proben wurden dann in einem Philips 501B SEM betrachtet.

Ergebnisse

Molekulargewichtsverteilung

[0092] Tabelle 2 gibt die gemessenen Molekulargewichte und Polydispersitäten sowohl der unsterilisierten als auch der gamma-sterilisierten Proben. Signifikante Unterschiede gibt es zwischen dem theoretischen Mn und dem gemessenen Wert, jedoch zeigt das PCL einen Bereich von Molekulargewichten, die in der korrekten Abfolge steigen. Das Messen von definitiven Molekulargewichten von PCL ist aufgrund eines Mangels eines PCL-Standards zur Kalibrierung schwierig. Um akkuratere Messungen zu erhalten, würde die Verwendung von Lösungviskositätstechniken erfordern. Jedoch zeigen die Ergebnisse einige interessante Trends, insbesondere die Reduktion bei Mn und das Anwachsen beim Mw, was einen größeren Pd für die gamma-sterilisierten Proben gibt. **Fig. 4** zeigt einen Vergleich der GPC-Kurven für das unsterilisierte und gamma-sterilisierte PCL 75, was das Verbreitern der Spitzen aufgrund des Anwachsens eines Niedermolekulargewichtsmaterials betont. Daher ist es wahrscheinlich, dass die gamma-Strahlung einige der längeren Polymerketten ausbricht.

E-Modul Zug

[0093] **Fig. 5** zeigt im Detail die Variation des E-Modul Zugs von PCL mit dem Molekulargewicht und die Effekte der gamma-Sterilisierung auf den E-Modul Zug. Der E-Modul Zug sinkt mit steigendem Molekulargewicht und gibt keinen merklichen Abfall im E-Modul Zug nach gamma-Sterilisierung. Dies ist auch beim CAPA 650-Referenzmaterial der Fall, welches interessanterweise einen niedrigeren E-Modul Zug als das unter Verwendung der in-situ Polymerisationstechnik hergestellte Material aufweist. Der gemessene Wert an E-Modul Zug für das unsterilisierte CAPA 650 Material liegt innerhalb von 2% des in der Solvay Interox Literatur²² angegebenen Werts.

NMR- und IR-Spektren

[0094] **Fig. 6, 7 und 8** zeigen die ¹H-NMR-Spektren für sowohl das PCL 50- als auch das CAPA 650-Material. Die Spektren zeigen OCH₂ bei 4,1; CH₂-C=O bei 2,3 und den Kohlenwasserstoffabschnitt bei 1,3

bis 1,8 ppm. Die Infrarotspektren zeigen ein Carbonyl bei ungefähr 1750, assoziiert mit dem Carbonyl in der Hauptkette des Polymers. Sowohl NMR- als auch IR-Daten stimmen mit den Proben von Standardpolymer überein, was anzeigt, dass das Material vom selben Typ ist.

DSC-Ergebnisse

[0095] Ergebnisse der DSC-Testung sind in Tabelle 3 gegeben. Die T_m- und Kristallinitätswerte sind innerhalb des für PCL erwarteten Bereichs und stimmen mit den von Solway angegebenen Daten überein, jedoch ergab das Wiederholen der Tests sowohl für unsterilisiertes als auch gamma-sterilisiertes CAPA 650-Material keine sehr wiederholbaren Ergebnisse.

PCL/Vicryl-Komposite

[0096] Fig. 9, 10 und 11 sind SEM-Mikrografien der Kompositmaterialien. Es sind die gestrickten und gewebten Strukturen des Vicrylgitters klar sichtbar. Fig. 11 zeigt einen Querschnitt eines der Garne von dem gestrickten Kompositmaterial, bei dem die einzelnen Fasern vollständig durch PCL eingekapselt sind, was den Erfolg dieser Technik zum Tränken und Infiltrieren des Faserwerks demonstriert.

Biokompatibilität

[0097] Die Biokompatibilität von CFC auf PCL verschiedener Molekulargewichte, sowohl gamma-bestrahlt als auch nicht bestrahlt, wurde durch Messen von Zellaktivität und Begutachten der Zellmorphologie auf der Polymeroberfläche nach 48 h Inkubation abgeschätzt. Auf TCP hafteten die Zellen an und verbreiteten sich und bildeten eine Konfluenzschicht nach 48 h. Die Zellen waren in einem Wirbelmuster angeordnet, einzelne Zellen hatten eine lange, dünne spindelförmige Morphologie. Zellen hefteten sich an PCL verschiedener Molekulargewichte mit guter Morphologie an. Auf PCL 25-100 hatten Zellen eine gute Morphologie ähnlich zu der, die auf TCP beobachtet wird. Es gab eine komplette Zellabdeckung auf Scheiben mit 8 mm Durchmesser, aber es gab nicht immer eine komplette Abdeckung von Zellen auf der Oberfläche von Scheiben mit 10 mm Durchmesser. Die Topographie der Oberfläche war nicht immer konsistent, und damit kann man einige Rückschlüsse auf die Zellanhftung und Ausbreitung und damit die Aktivität ziehen. Falls auf der Oberfläche Rillen vorhanden waren, richteten sich die Zellen zu ihnen aus. Falls es eine raue Oberfläche gab, lagerten sich die Zellen nicht an. Auf der Oberfläche einiger der Polymerscheiben waren Löcher vorhanden, die Zellen wirken so, als wenn sie um so herumwachsen oder sie überspannen, aber sie wuchsen nicht in sie hinein. Auf CAPA 650, wo die Oberfläche sehr glatt, mit einigen Löchern in ihr war, wuchsen die Zellen in

sternförmigen Gruppen mit einer extrem flachen Morphologie, viel mehr als auf TCP oder PCL 25-100. Es gab keine Zellanhftung auf den Kupferscheiben.

[0098] Die Zellaktivität wurde durch den Alamar Blau Assay abgeschätzt, wie in Fig. 12 gezeigt. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Zellaktivität auf nicht-bestrahltem PCL unterschiedlicher Molekulargewichte und CAPA 650. Alle Proben hatten signifikant niedrigere Aktivität als TCP und signifikant höhere als Kupfer und blanke Polymere, mit der Ausnahme von PCL 50. Die Zellaktivität war nicht signifikant anders für gamma-bestrahltes PCL 75, und CAPA 650, die alle niedriger als TCP und höher als Kupfer oder blankes Polymer waren. Auf gamma-bestrahlten PCL 25 und 50 hatten sich sehr wenige Zellen auf der Oberfläche angeheftet und dementsprechend war die Zellaktivität signifikant niedriger als auf PCL 75, 100 und CAPA 650 und nicht signifikant anders als bei Kupfer und blanken Polymeren. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Zellaktivität und gamma-bestrahlten und nicht-bestrahlten PCL 75, 100 und CAPA 650. Die Aktivität auf gamma-bestrahlten PCL 25 und 50 war signifikant niedriger als auf nicht-bestrahltem PCL 25 und 50.

Diskussion

[0099] Anfängliche Untersuchungen der Entwicklung dieser neuen in-situ Polymerisationstechnik für PCL haben exzellente Ergebnisse ergeben. Die GPC-, NMR- und IR-Analysen haben bewiesen, dass das Material ähnliche Eigenschaften wie kommerziell erhältliches PCL-Material, das als Maßstab verwendet wurde, aufwies.

[0100] Ergebnisse der Zugtestung zeigen, dass das in-situ polymerisierte Material einen E-Modul Zug hat, der vom Molekulargewicht abhängt. Der E-Modul Zug sinkt mit dem Molekulargewicht. In allen Fällen außer beim gamma-sterilisierten PCL 100-Material wies das in-situ polymerisierte PCL einen höheren E-Modul Zug auf als das gamma-sterilisierte CAPA 650, was anzeigt, dass wir bei unserer neuartigen Herstelltechnik einen E-Modul Zug erhalten können, der größer als oder vergleichbar mit unserem Maßstabsmaterial ist.

[0101] Die Ergebnisse der IR- und NMR-Analyse zeigen an, dass das in-situ polymerisierte Material von ähnlicher chemischer Zusammensetzung wie das CAPA 650-Material ist. Die GPC-Analyse hat gezeigt, dass wir ähnliche oder größere Molekulargewichte als unser Maßstabsmaterial bei besonders engen Molekulargewichtsverteilungen erhalten können.

[0102] Die Biokompatibilitätsergebnisse zeigen, dass die CFC-Zellen auf PCL verschiedener Molekulargewichte anhaften und sich ausbreiten, obwohl

dies etwas von der Oberflächentopografie der Scheiben abhängt. Unterschiedliche Oberflächentopografien gab es aufgrund des unterschiedlich bearbeiteten Finishes auf den oberen und unteren PTFE-Formoberflächen und dem geschliffenen Oberflächen-Finish, das auf den Kompressionsformplatten für das CAPA 650-Material verwendet wurde. Es gab keinen Unterschied in der Zellaktivität auf gamma-bestrahlten oder nicht-bestrahlten Polymeren, mit der Ausnahme von PCL 25 und 50.

[0103] Die Verwendung dieser in-situ Polymerisationstechnik als eine Variante von RTM, um total absorbierbare Langfaserkompositmaterialien zu erzeugen, hat ermutigende Ergebnisse gezeigt. Die Vicrylfasern scheinen wohlgetränkt und innerhalb der PCL-Matrix eingekapselt zu sein, was zu einem Zweiphasenmaterial führt. Aufgrund ihres niedrigen Modulus haben die Vicrylfasern wenig Verstärkungseffekt, jedoch wird die Verwendung von bioabsorbierbarer Glasfaser mit höherem Modulus es uns gestatten, die mechanischen Materialeigenschaften zu steuern. Die Verwendung solch einer Niederdruck-Flüssigformtechnik sollte die Herstellung von Patienten-spezifischen Implantaten gestatten, die mit billigen Werkzeugen gemacht werden, die direkt aus CT-Scandaten unter Verwendung von Schnellprototypentechniken erzeugt werden können.

Schlussfolgerungen

[0104] Ein neuartiges Herstellungsverfahren für PCL ist basierend auf RTM entwickelt worden, einer etablierten Technik zum Herstellen von Kompositmaterialien, welche thermisch aushärtbare Matrizen verwendet. Ein vorläufiger Vergleich der physikalischen und Biokompatibilitätseigenschaften des unter Verwendung dieses in-situ Polymerisationsansatzes hergestellten PCL-Materials im Vergleich zu einem kommerziell erhältlichen PCL-Material (CAPA 650) haben ermutigende Ergebnisse ergeben. NMR- und IR-Analyse zeigen, dass die chemische Zusammensetzung des in-situ polymerisierten Materials die von PCL ist. Die GPC-Analyse hat demonstriert, dass das Material mit einem variablen Molekulargewicht und einer engen Molekulargewichtsverteilung hergestellt werden kann. Zugtestungsergebnisse zeigen einen etwas höheren E-Modul Zug für das in-situ polymerisierte Material im Vergleich zu CAPA 650. Der Effekt der Sterilisierung durch gamma-Bestrahlung ist untersucht worden, wobei er eine breite Molekulargewichtsverteilung und eine gewisse Verminderung im E-Modul Zug erzeugt.

[0105] Die in-vitro Biokompatibilität sowohl des in-situ polymerisierten PCL als auch des CAPA 650-Materials sind unter Verwendung von aus humanen craniofacialen Knochenzellen erhaltenen Osteoblasten abgeschätzt worden. Das Material ist sehr biokompatibel zu diesen Zellen, die sowohl auf dem

bestrahlten als auch dem nicht-bestrahlten PCL und CAPA 650 anhaften und sich verbreiten. Der Hauptfaktor, der das Zellverhalten beeinflusst, scheint die Oberflächentopografie der Polymerproben zu sein.

[0106] Langfaserkompositmaterialien sind unter Verwendung sowohl von sowohl gewebten als auch von gestrickten Vicrylgittern hergestellt worden. Die SEM-Mikrografien zeigen, dass die Faser vollgetränkt und durch das PCL-Matrixmaterial eingekapselt ist.

Literatur

- Rudd, C. D., Kendall, K. N., Long, A. C., Mangin, C. E., Flüssigformtechnologien. Woodhead Publishing 1997.
2. Biodegradierbare CAPA-Thermoplasten. CAPA 650-Datenblatt. Solway Interlox.

Patentansprüche

1. Biodegradierbares, faserverstärktes geformtes Komposit, das zur Verwendung als medizinisches Implantat geeignet ist, umfassend eine Matrix und Fasern, wobei die Matrix und die Fasern abweichende Biodegradierungsraten als Funktion der Natur des Materials oder seiner Molekularmasse zeigen, **dadurch gekennzeichnet**, dass das geformte Komposit eine geformte Faservorform vorgegebener Faserverteilung, -Orientierung und/oder -teilung umfasst und die Matrix ausgewählt ist aus Polymeren und Kopolymeren aliphatischer Polyester, vorzugsweise Poly-ε-Caprolactonen, so dass bei Verwendung die Matrix und/oder Fasern über ein Zwischenprodukt biodegradieren, dass Reste poröser Matrix bzw. Restfaservorform umfasst, die zum primären Wachstum von Zellen geeignete Lücken bereitstellen oder ein Restgerüst zum Anlagern oder Wachsen von Zellen bereitstellen.

2. Biodegradierbares, faserverstärktes geformtes Komposit gemäß Anspruch 1, wobei die Matrix und die Fasern eine Kombination von Materialien umfassen, wobei sich eine abweichende Abbaurate sowohl in als auch zwischen der Matrix und/oder der Faser zeigt.

3. Biodegradierbares, faserverstärktes geformtes Komposit gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Faserverstärkung ausgewählt ist aus Keramik wie etwa Beta-Tricalciumphosphat und Phosphat-freiem Calcium-Aluminium (Ca-Al), Biogläsern wie etwa der Glasform von Calciumphosphat, Calciummetaphosphat (CMP) und Calciumnatriummetaphosphat (CSM), Mischungen von Kieselerde, Natriumoxid, Calciumoxid und Phosphorpentoxid, und polymeren Materialien wie in Anspruch 1 definiert.

4. Biodegradierbares, faserverstärktes geformtes

Komposit gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, das mit einer ausgewählten Population von Wirts- und/oder kompatiblen Spenderzellen, vorzugsweise aus Knochen erhalten und/oder aus Knorpel erhalten und/oder aus Kollagen erhalten, beschichtet oder assoziiert ist oder diese einbettet oder mit ihnen imprägniert ist.

5. Biodegradierbares Komposit gemäß Anspruch 4, umfassend primäre Wachstumszellen, die ausgewählt sind aus Knochen, Knorpel und Gewebezellen, die zum Bereitstellen einer Trägerstruktur lebenden Knochens oder Knorpels oder einer lebenden vaskulären Struktur innerhalb des teilweise biodegradierbaren Komposits geeignet sind, ausgelegt für das weitere Wachstum der verbleibenden Zellarten für eine vollständige Integration als ein funktionierendes lebendes System.

6. Biodegradierbares Komposit gemäß einem der Ansprüche 4 und 5, geeignet als ein chirurgisches Implantat zur Rekonstruktion von Knochen oder Knorpel oder von weichem Gewebe, Muskel, gekennzeichnet durch eine primäre Degradierungsrate der Matrix bzw. der Faser.

7. Verfahren zum Herstellen eines biodegradierbaren faserverstärkten geformten Komposits, wie vorstehend in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, umfassend Bereitstellen der geformten Faservorform, die eine Darbietung verstärkender Fasern in einer gleichmäßigen, ungleichmäßigen oder fassonierten Faserverteilung in einem Werkzeug oder einer Form umfasst;
Einspritzen einer Zusammensetzung, die Monomere oder Comonomere und/oder Oligomere und/oder Polymer der Polymermatrix in die Vorform im Werkzeug oder in der Form in einer solchen Weise umfasst, dass die Verteilung, Orientierung und/oder Teilung von Fasern und die Kompositform erhalten bleiben; und
Polymerisieren oder teilweise Polymerisieren der Zusammensetzung in der Form oder dem Werkzeug.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines geformten Produkts, wobei die Form oder das Werkzeug eine dreidimensionale Schablone eines dreidimensionalen Bilds eines ausgewählten Merkmals oder Bereichs eines Patienten für ein Implantat umfasst.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, wobei die Form oder das Werkzeug durch

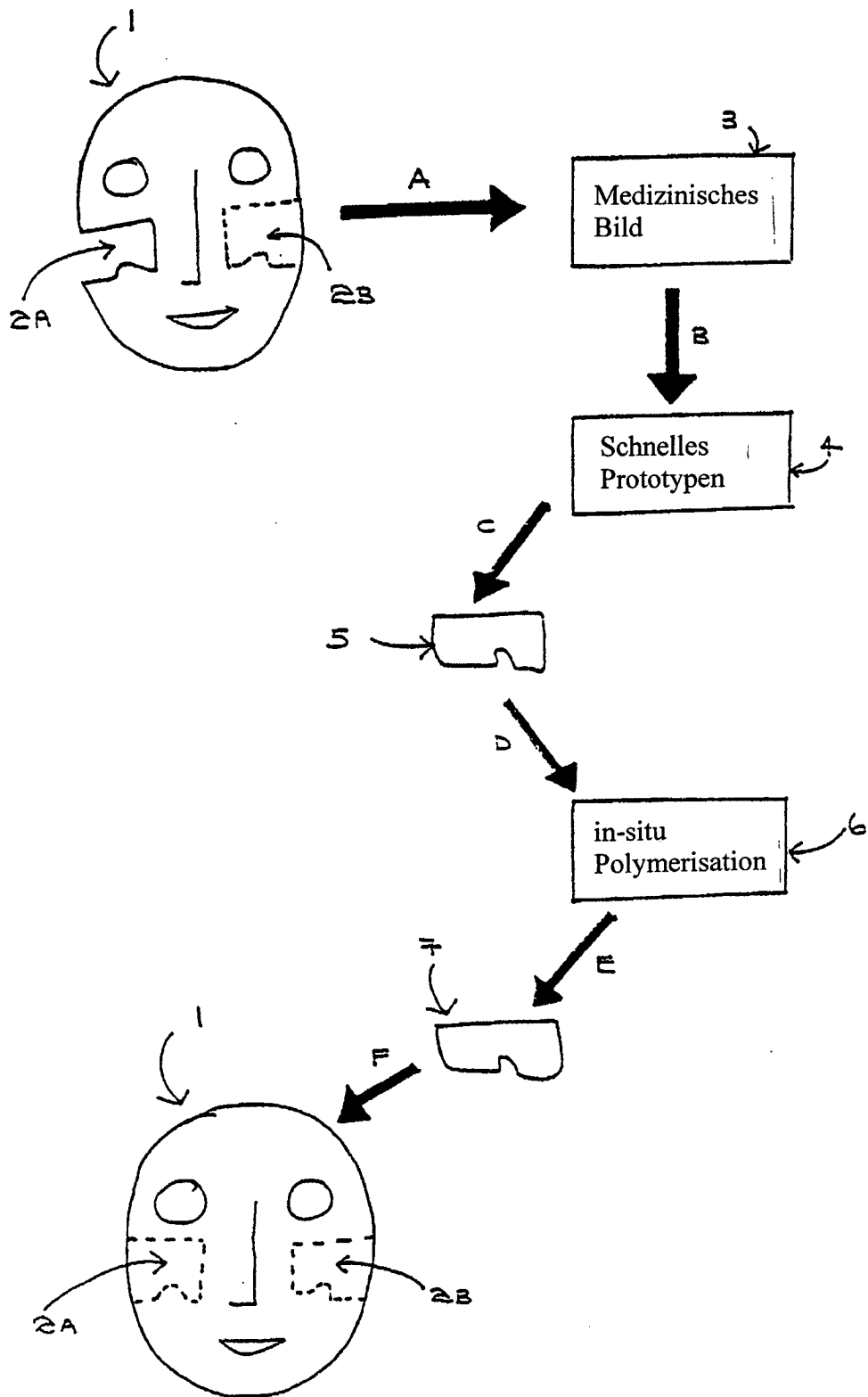
(i) Medizinische Bildgebung eines ausgewählten Merkmals oder Bereichs eines Patienten komplementär oder symmetrisch zu einem zu ersetzenden und/oder zu restrukturierenden Merkmal oder Bereich, um Daten zu erhalten, die eine Mehrzahl von ein dreidimensionales Bild definierenden Koordinaten umfassen;

(ii) Weitergeben von aus medizinischer Bildgebung gewonnenen Daten an ein Übersetzungssystem, das die Daten interpretiert und Informationen zum Übertragen der Daten zu einem Schnellprototyp-System erzeugt, das zum Erzeugen einer Form oder eines Werkzeugs geeignet ist; bereitgestellt wird und wobei die Fasern lange, kontinuierliche Fasern umfassen, die in der Länge 10^2 – 10^4 fach größer sind als im Durchmesser und gerichtete Verstärkung bereitstellen.

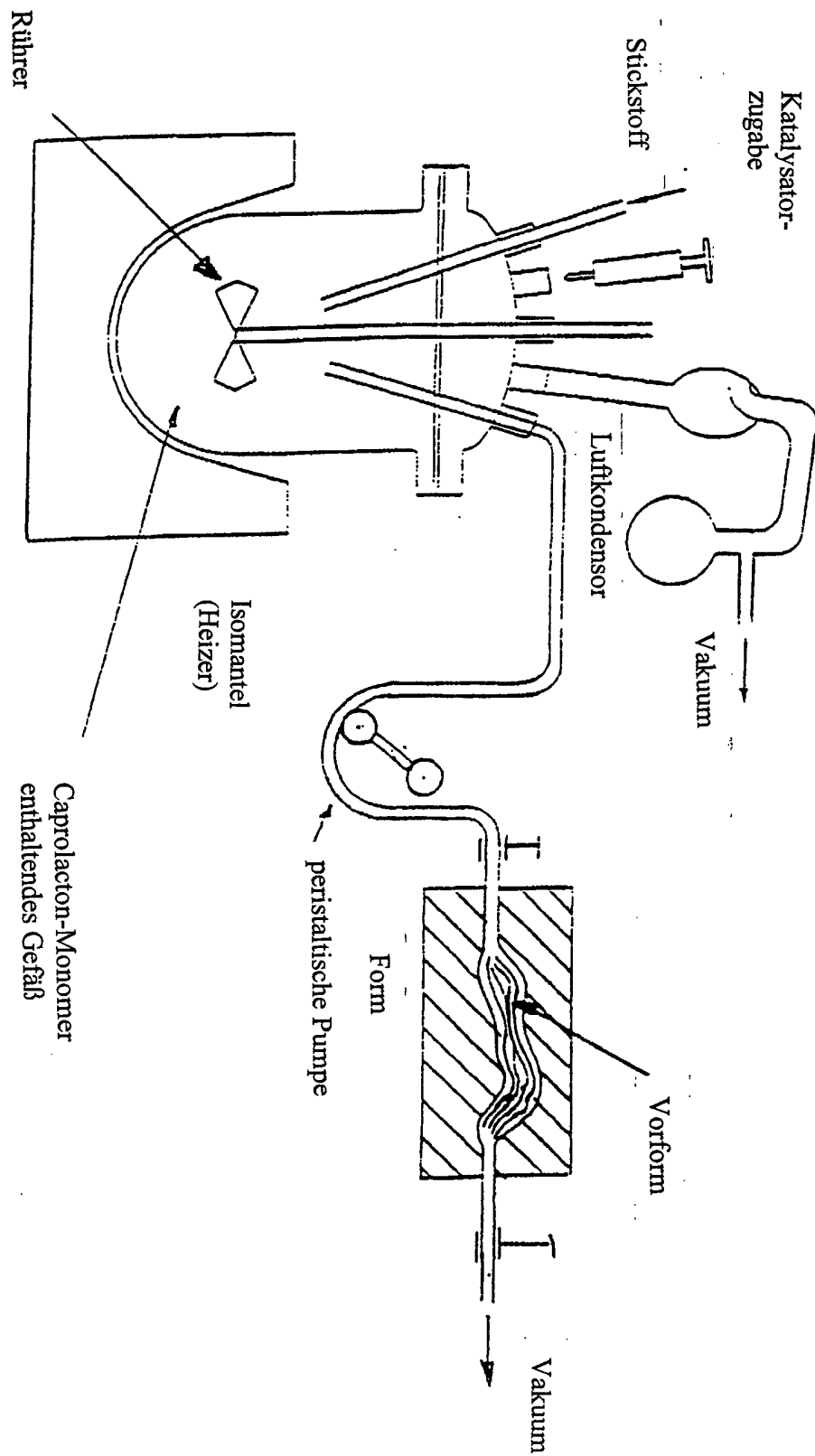
Es folgen 10 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

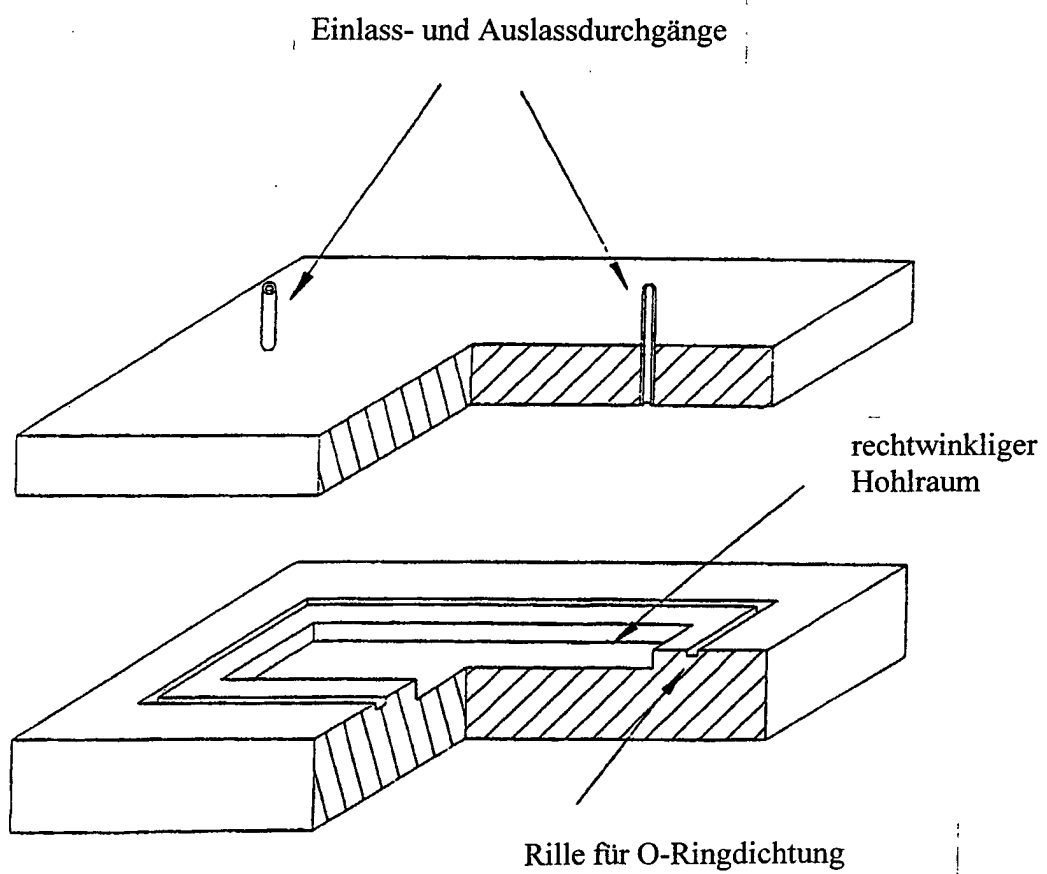
Figure 1

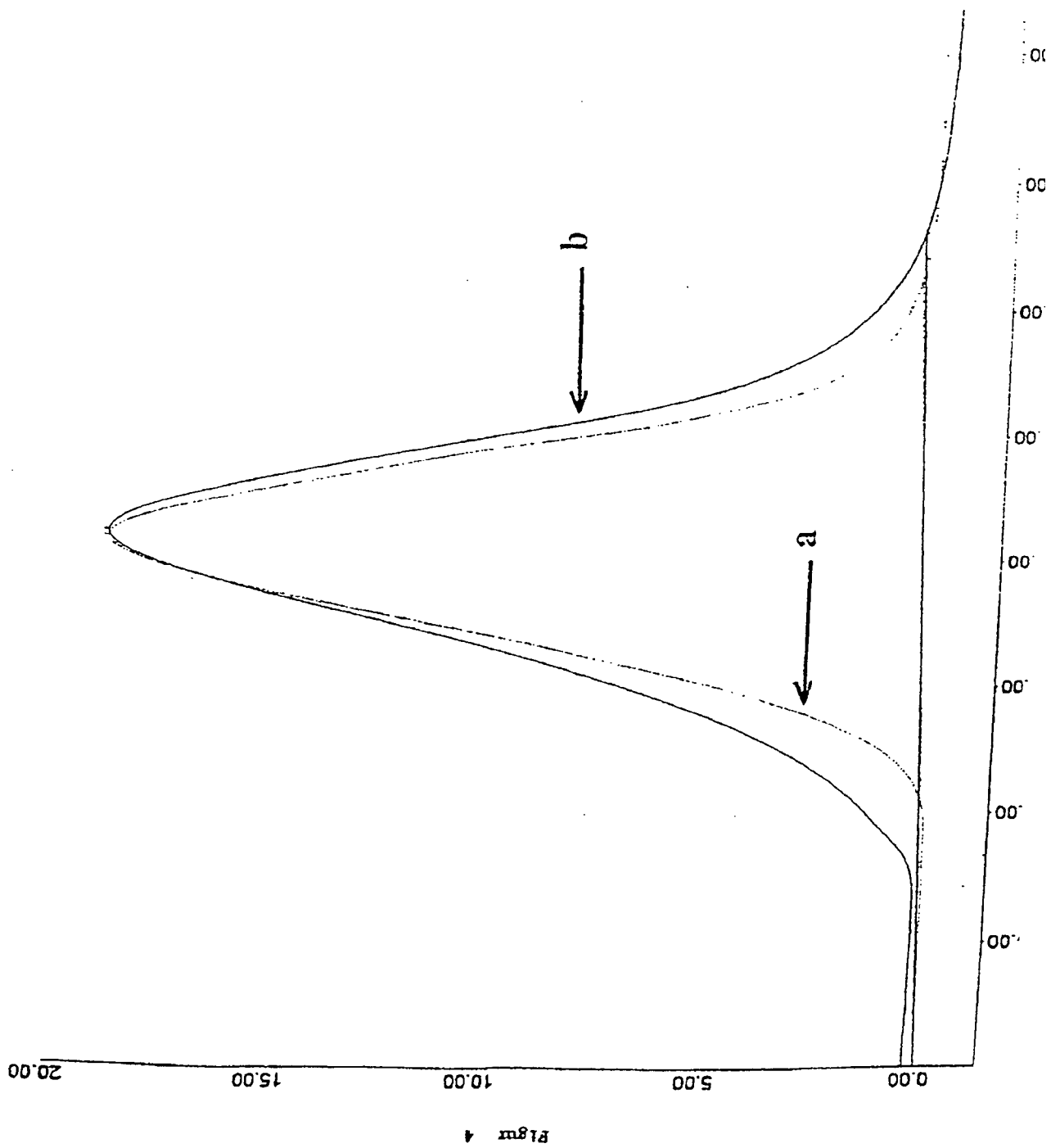


FIGUR. 2



Figur 3





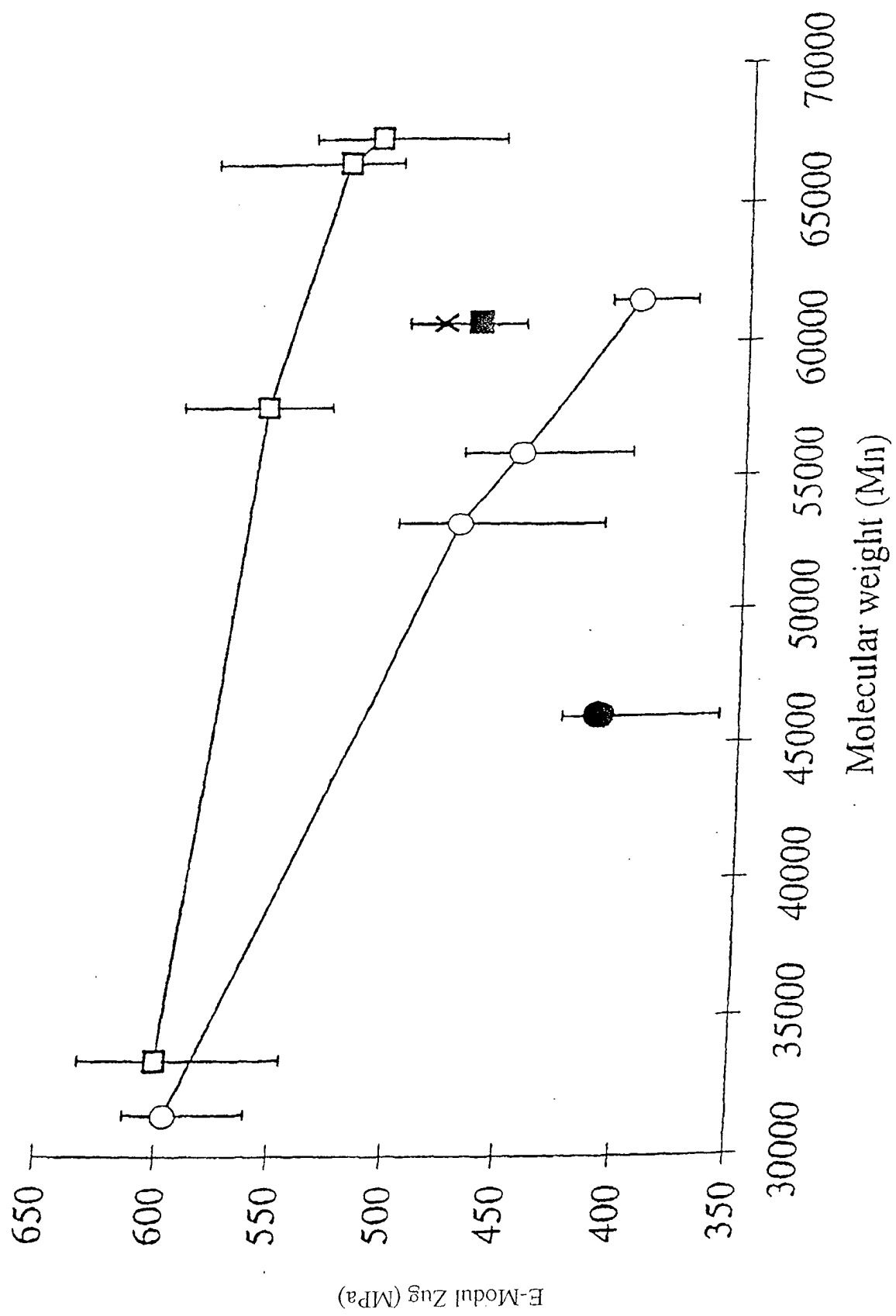
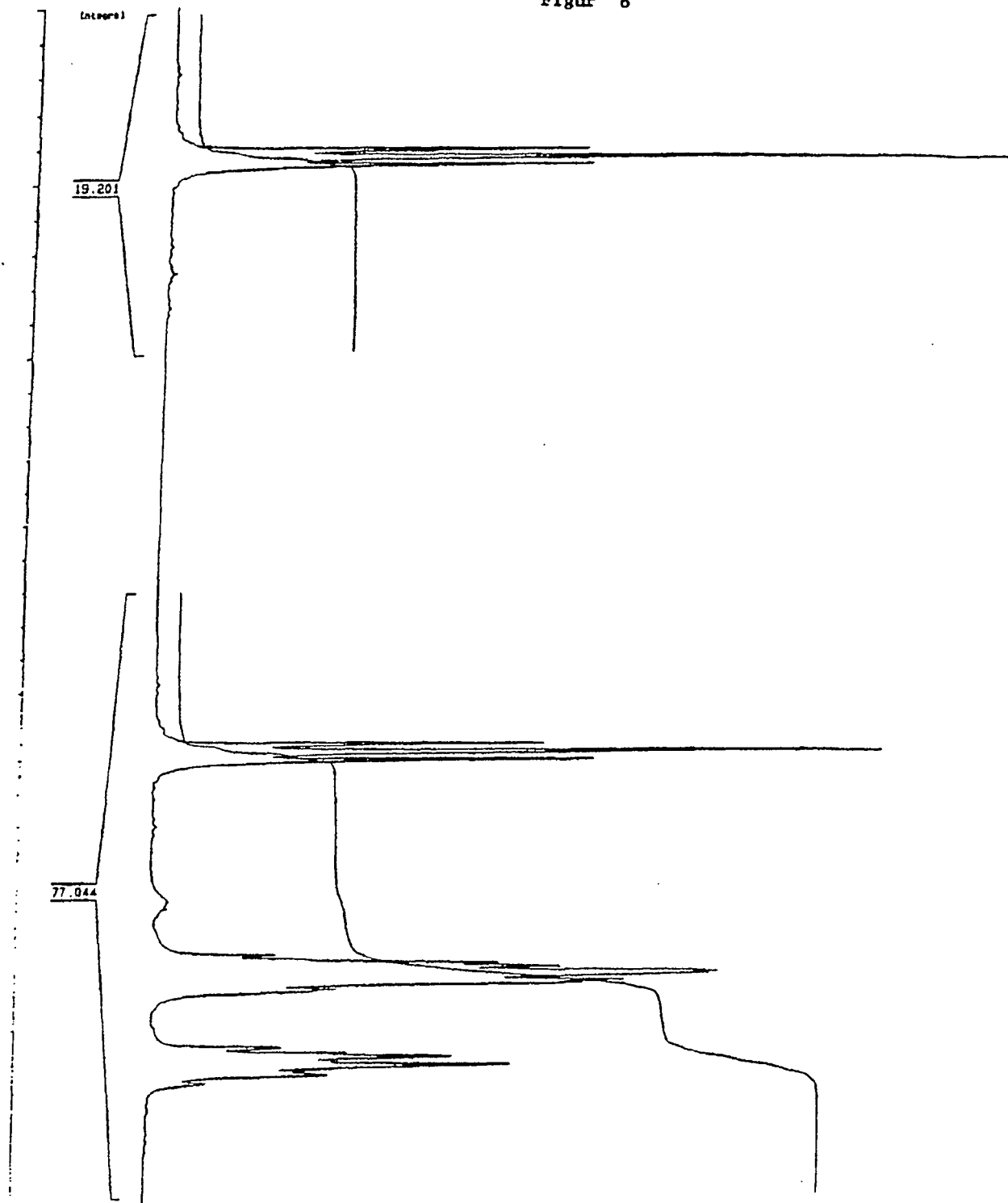


Fig. 5

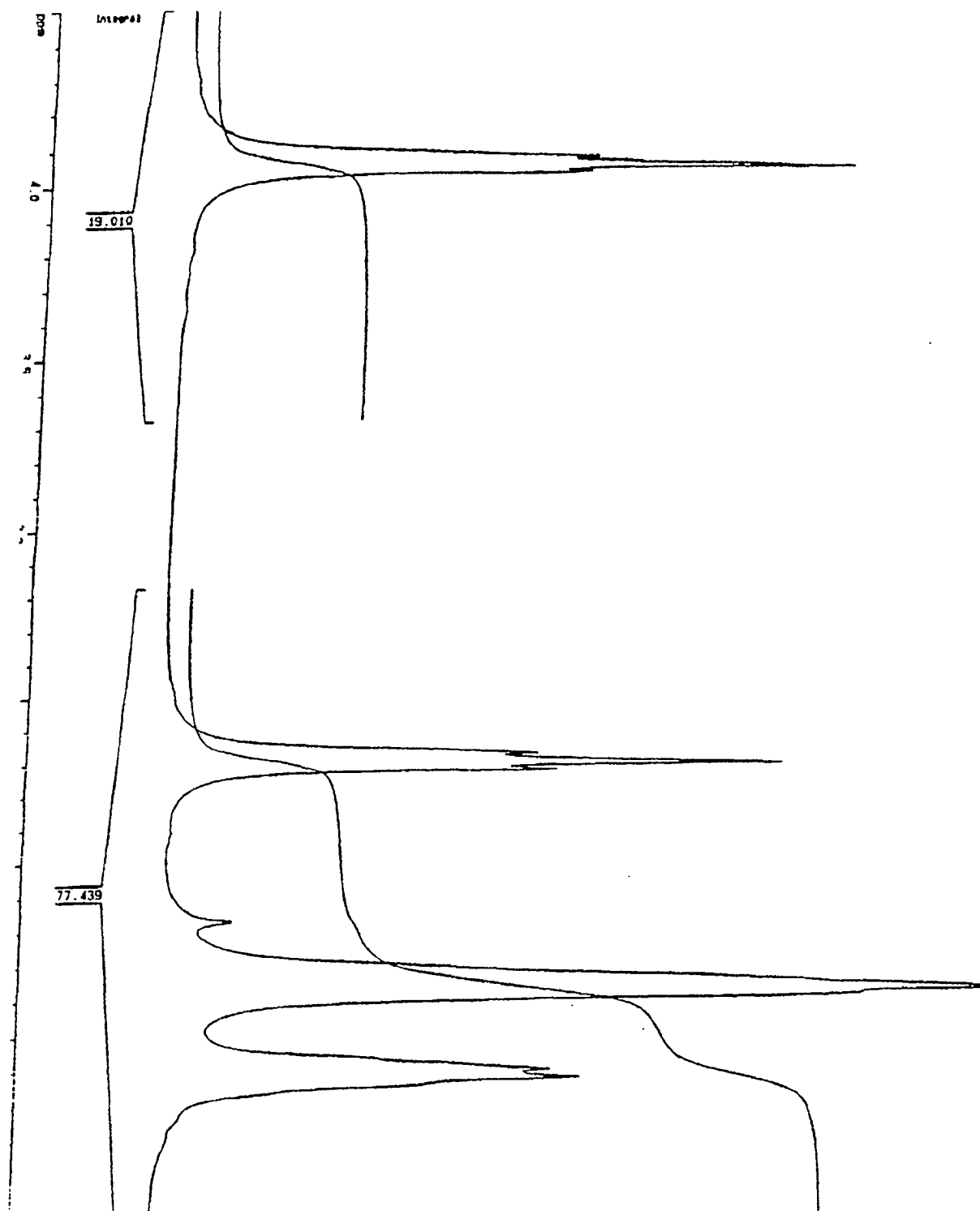
E-Modul Zug (MPa)

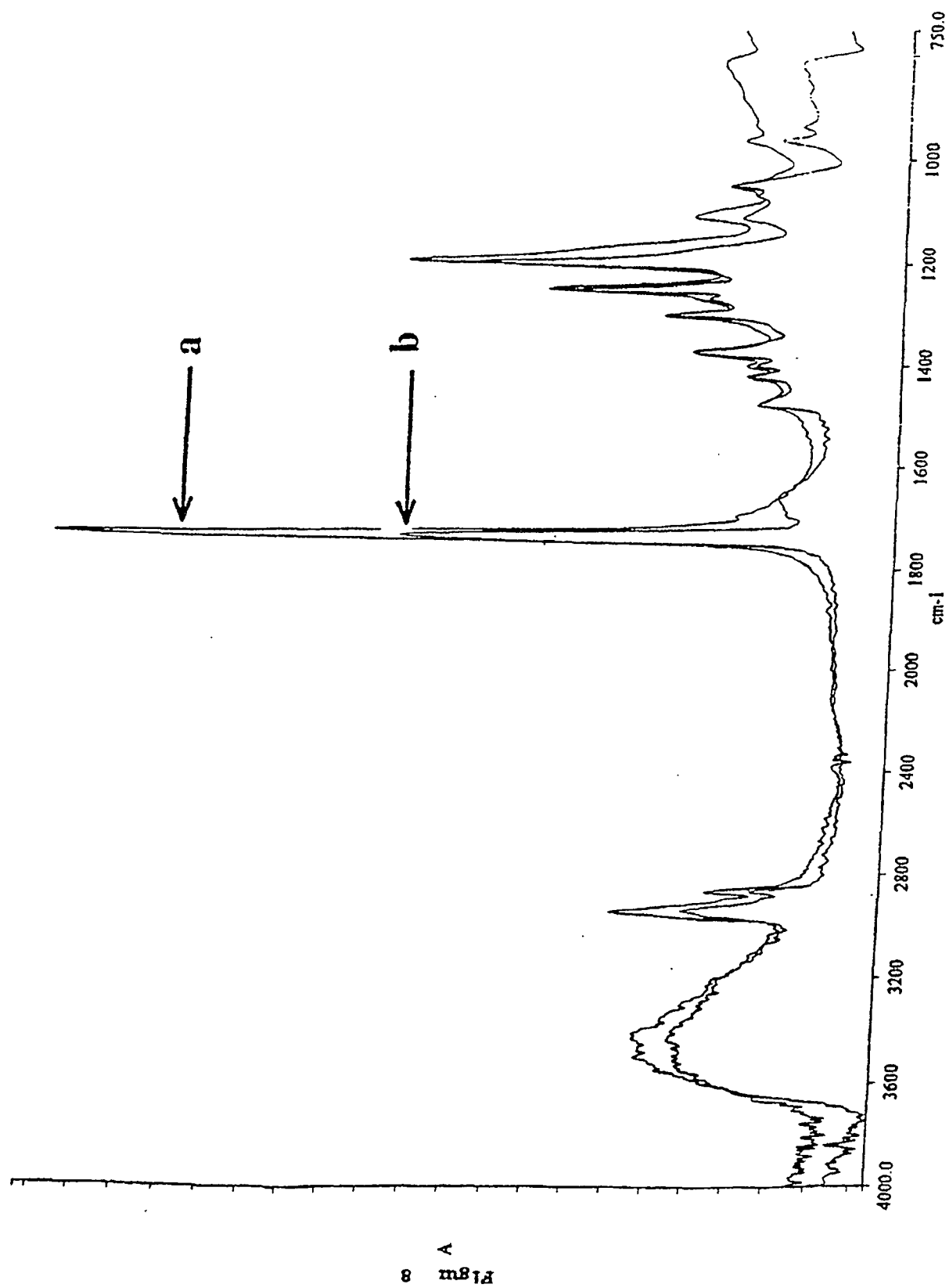
Molecular weight (Mn)

Figur 6



Figur 7





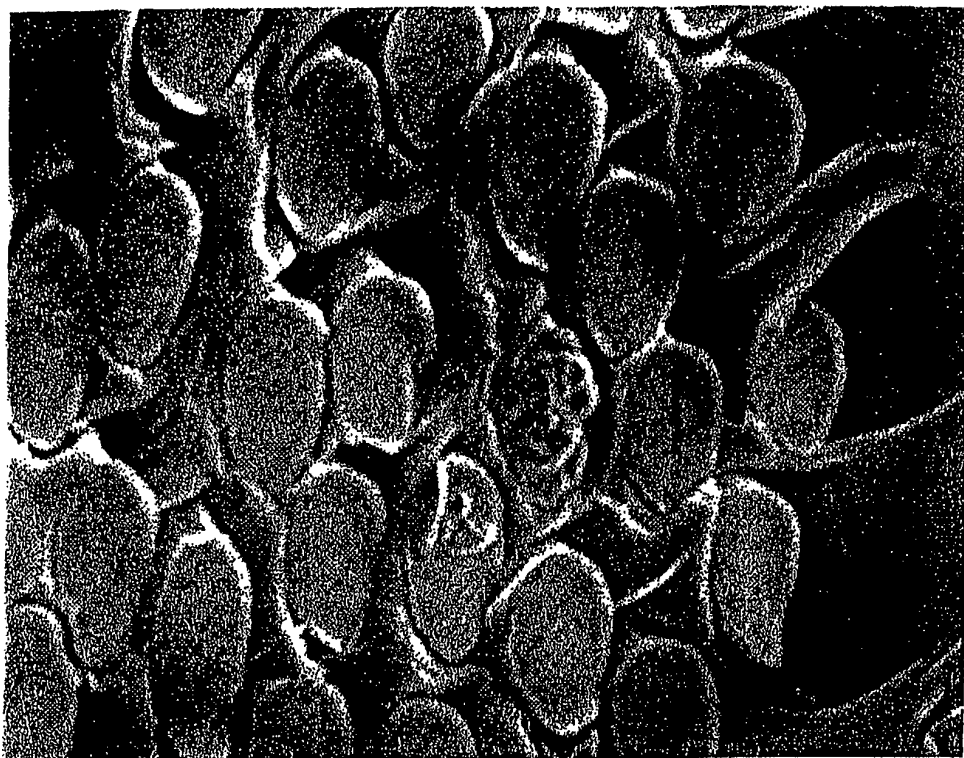


Fig 9

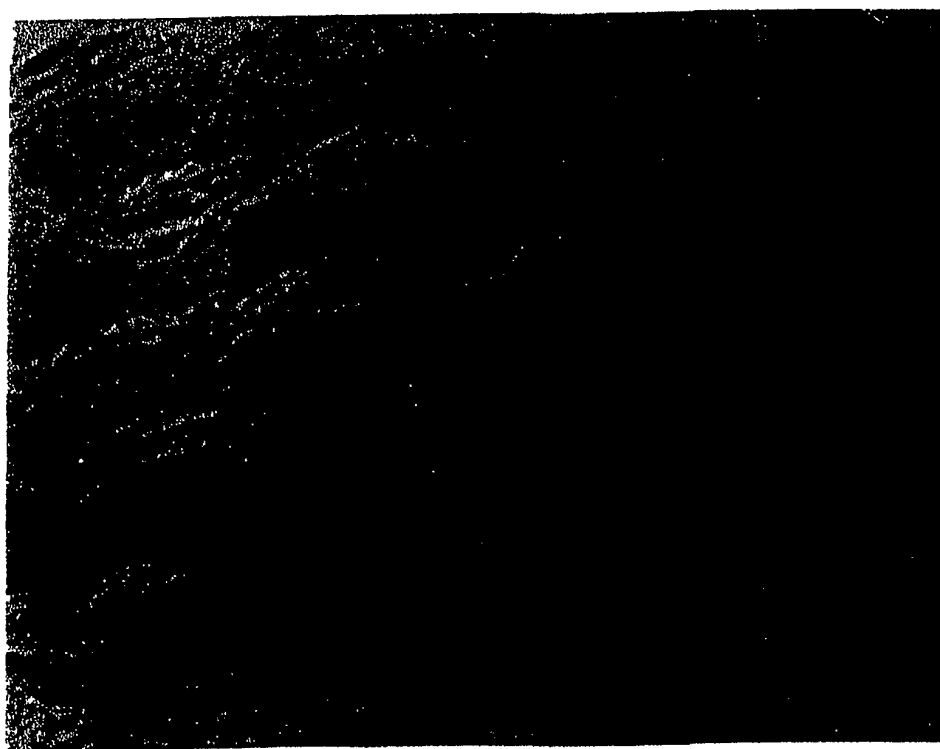


Fig 10

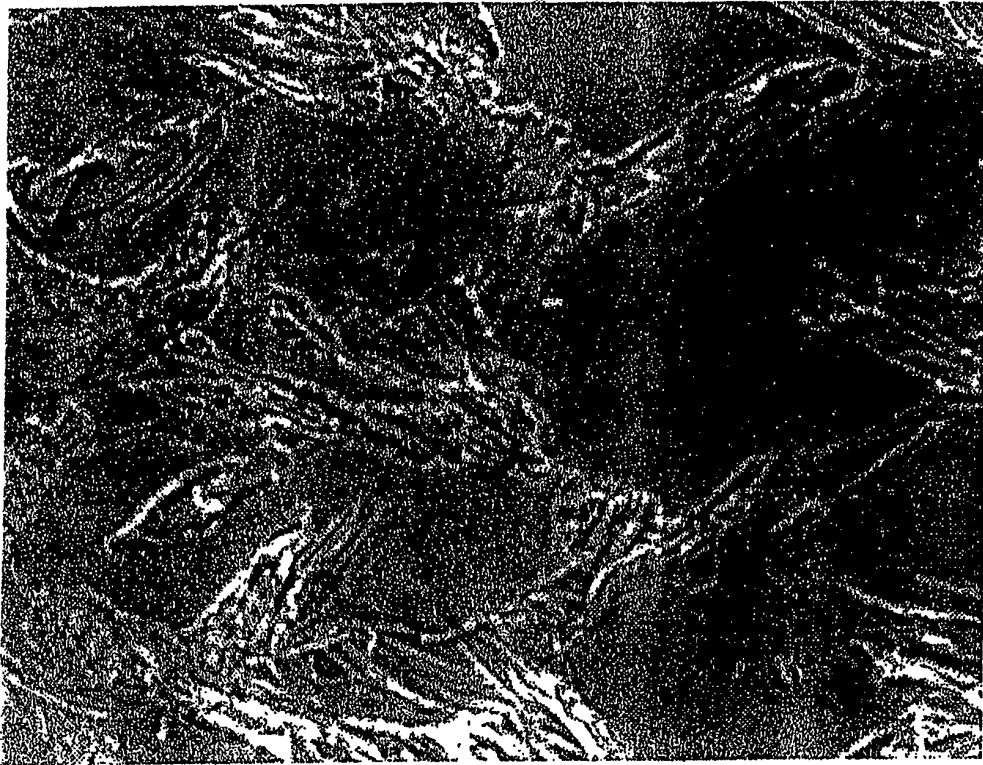


Fig 11

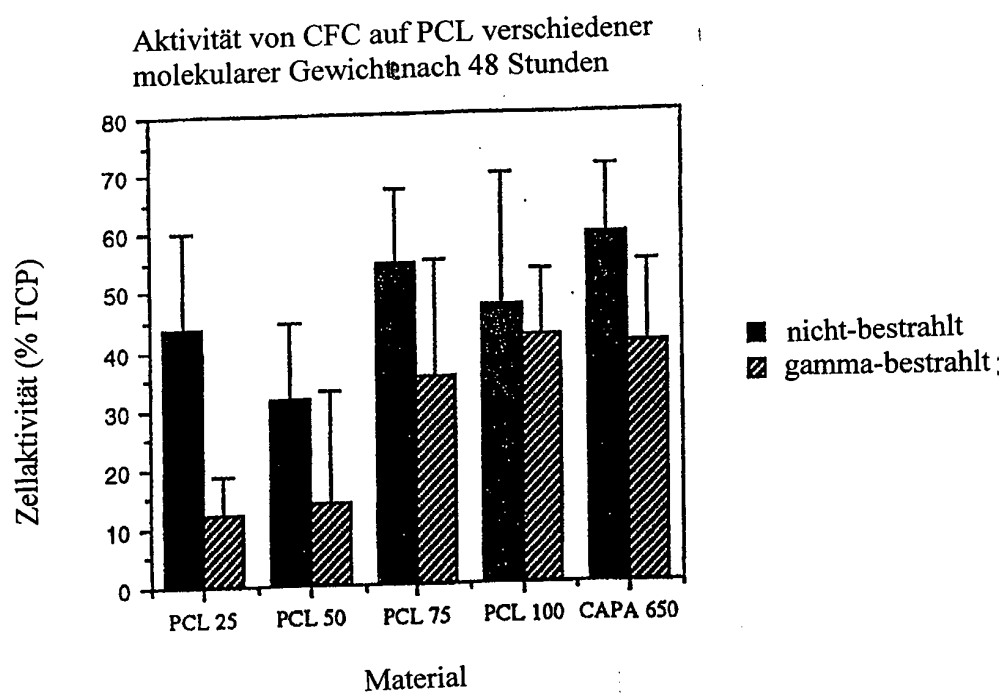


Fig 12