(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Oktober 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/118848 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61L 27/28 (2006.01) *A61L 27/54* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/053610

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. April 2007 (13.04.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 017 595.6 13. April 2006 (13.04.2006) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **Friedrich-Baur-GmbH** [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 67, 96264 Altenkunstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **ZIEGLER, Günter** [DE/DE]; Birkenstrasse 14, 95488 Eckersdorf (DE). **DETSCH, Rainer** [DE/DE]; Hölderlin Anlage 1, 95447 Bayreuth (DE). **DEISINGER, Ulrike** [DE/DE]; Glockenstrasse 22, 95447 Bayreuth (DE). **HAMISCH, Sabine** [DE/DE]; Unterer Markt 30, 95478 Kemnath (DE).

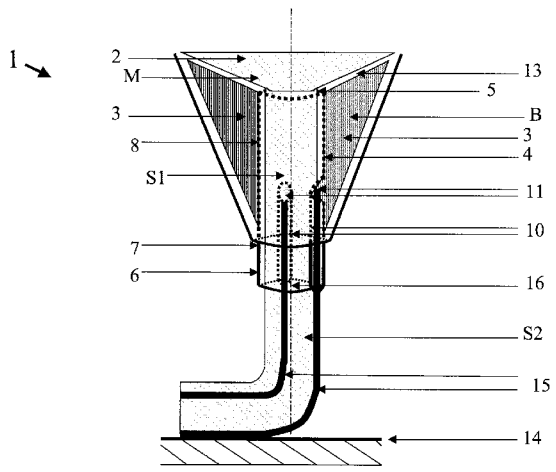
(74) Anwalt: **BEHNISCH, Werner**; Patentanwälte, Reinhard, Skuhra, Weise & Partner GbR, Friedrichstrasse 31, 80801 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCTION OF A BIOCOMPATIBLE STRUCTURE IN PARTICULAR FOR PRODUCTION OF AN IMPLANT

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM HERSTELLEN EINES BIOKOMPATIBLEN GERÜSTES, INSBESONDERE ZUR HERSTELLUNG EINES IMPLANTATES



(57) Abstract: The invention relates to a method for production of a biocompatible structure, in particular, for production of an implant, comprising the following method steps: preparation of a metering nozzle, comprising at least two separate chambers, a first chamber being filled with a biocompatible matrix material and at least open second chamber being filled with at least one biocompatible and/or bioactive coating material and a tube at least partly integrated in the metering nozzle, a first end section of the tube being coupled to the first chamber to form a first strand of the matrix material and a second end section of the tube is coupled to an outlet opening of the metering nozzle, the second chamber at least partly enclosing a side wall of the tube which has at least one opening for coating the first strand of the matrix material with at least one coating material and production of a second strand by means of the metering nozzle made of the matrix material coated with the coating material and production of the structure from the second strand based on given data which may be stored in a databank.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Gerüstes, insbesondere zur Herstellung eines Implantates mit den folgenden Verfahrensschritten: Bereitstellen einer Dosierdüse, welche zumindest zwei getrennte Kammern, wobei eine erste Kammer mit einem biokompatiblcn

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2007/118848 A2

IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Matrixmaterial und zumindest eine zweite Kammer mit zumindest einem biokompatiblen und/oder bioaktiven Beschichtungsmaterial gefüllt wird, und ein zumindest teilweise in der Dosierdüse integriertes Rohr aufweist, wobei ein erster Endabschnitt des Rohres mit der ersten Kammer zur Ausbildung eines ersten Stranges aus dem Matrixmaterial und ein zweiter Endabschnitt des Rohres mit einer Austrittsöffnung der Dosierdüse gekoppelt wird, wobei die zweite Kammer eine Seitenwand des Rohres, die zumindest eine Öffnung zur Beschichtung des ersten Stranges aus dem Matrixmaterial mit zumindest einem Beschichtungsmaterial aufweist, zumindest teilweise umgibt, sowie Bereitstellen eines zweiten Stranges mittels der Dosierdüse aus dem mit dem Beschichtungsmaterial beschichteten Matrixmaterial, sowie Herstellen des Gerüstes aus dem zweiten Strang in Abhängigkeit von vorbestimmten Daten, welche in einem Datenspeicher speicherbar sind.

Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Gerüstes, insbesondere zur Herstellung eines Implantates

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Gerüstes oder Scaffolds, welches, insbesondere computergestützt, zur Herstellung eines Implantates verwendet wird, aus biokompatiblen Werkstoffen mit dem sogenannten Dispensverfahren (Extrusion Freeform Fabrication, EFF) und der gleichzeitigen Modifizierung der Oberfläche der gefertigten Strukturen mittels Beschichtung. Dabei soll eine Struktur (Scaffold) mit Wirkstoffen (Drug Delivery) zur Geweberegeneration entstehen. Das so hergestellte Konstrukt kann anschließend mit Gewebezellen besiedelt oder direkt implantiert werden, um so eine schnellere Rekonstruktion und Heilung eines defekten Gewebes nach einem medizinischen Eingriff zu gewährleisten.

Das Gesundheitswesen gilt als wachstumsstarke und zukunftsträchtige Branche. Besonders starkes Wachstum wird in den Bereichen des Gewebeersatzes und der Implantate erwartet. Weitverbreitete Erkrankungen wie z.B. Osteoarthrose und Osteoporose spielen als Verursacher von Krankheitskosten eine immer größere wirtschaftliche Rolle. Weiterhin wird durch die Zunahme an Trend- und Risikosportarten die Zahl der freizeitbedingten Frakturen stark erhöht [1].

Das Tissue Engineering, also die Neuzüchtung von Gewebe durch Besiedelung von speziellen Gerüstestrukturen mit den entsprechenden Gewebezellen, ist ein hochaktuelles Forschungsthema. Ein Beispiel dafür ist das Tissue Engineering von Knochen, bei dem poröse Scaffolds aus Keramik (vorzugsweise Calciumphosphat-Keramik), Polymer oder Keramik/Polymer-Composite mit patienteneigenen Zellen (z. B. Osteoblasten oder Stammzellen) besiedelt werden. Solche porösen Scaffolds können z. B. über moderne Rapid-Prototyping-Techniken individuell im Design und in der Porengeometrie hergestellt werden. Ein großes Problem ist jedoch die homogene Besiedelung der dreidimensionalen Scaffolds mit Zellen bis ins Innere. Abhilfe könnte eine Beschichtung der Scaffoldstrukturen mit bioaktiven Substanzen bringen, die z.B. die Adhäsion oder die Differenzierung der Zellen beeinflussen [2, 3, 4].

Zum verbesserten Verständnis der vorliegenden Erfindung wird im Folgenden eine kurze Einführung zu Biomaterialien, Knochenersatzmaterial, Rapid Prototyping, Tissue Engineering und Drug Delivery gegeben.

- Biomaterialien bzw. biokompatible Substanzen

Eine grundlegende Anforderung, die alle Biomaterialien erfüllen müssen, ist die Biokompatibilität [13]. Darunter versteht man die Fähigkeit eines Materials, eine für eine bestimmte Anwendung angemessene Gewebereaktion hervorzurufen. Diese Definition beinhaltet die temporäre oder permanente Gewebeverträglichkeit des Implantates sowie seiner Reaktions- und Korrosionsprodukte. Es darf auch beim Abbau eines Biomaterials zu keiner Freisetzung von Substanzen in toxischen Konzentrationen kommen. Darüber hinaus dürfen das Biomaterial und seine Abbauprodukte nicht allergen oder kanzerogen sein. Die Einheilung eines Biomaterials in das umliegende Gewebe sollte ohne akute oder chronische Entzündungsreaktion ablaufen.

- Knochenersatzmaterial

Um größere Knochendefekte, die nach Unfällen, Tumoroperationen oder Krankheiten aufgetreten sind, zu heilen, müssen diese durch ein Knochenersatzmaterial aufgefüllt werden. In der Medizin gibt es hierfür verschiedene Möglichkeiten:

- Autografts: Der Defekt wird mit körpereigenem Knochen aufgefüllt. Dabei wird meist Knochen vom Hüftkamm verwendet. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass ein lebender Knochen mit eigenen Zellen transplantiert wird. Der Körper stößt dieses Material nicht ab, da er es nicht als fremd erkennt. Entzündungen werden vom Transplantat nicht ausgelöst. Der Patient muss jedoch eine zweite Operation mit allen folgenden Schmerzen und Risiken erleiden. Außerdem steht körpereigener Knochen nur begrenzt zur Verfügung.
- Allografts: Der Knochendefekt wird durch einen humanen Spenderknochen ergänzt. Spenderknochen sind meist ausreichend vorhanden, es besteht jedoch die Gefahr einer Abstoßung des fremden Knochens oder einer Krankheitsübertragung.
- Xenografts: Der Knochendefekt wird durch Spendermaterial einer fremden Gattung aufgefüllt. Häufig werden wärmebehandelte (bis 1300°C) Knochenstücke von Rindern verwendet. Vorteil dieser Methode ist die nahezu unbegrenzte Verfügbarkeit des Materials. Abstoßungsreaktionen treten nicht

oder nur selten auf, da das Material dem Körper bekannt ist. Das Risiko einer Krankheitsübertragung – besonders nach Auftreten der Rinderseuche BSE – kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

- Synthetische Knochenersatzmaterialien: Der Knochendefekt wird durch synthetische Materialien geschlossen. Diese können Metalle, Polymere, Keramiken oder Verbunde zwischen diesen Materialklassen sein. Vorteil dieser Methode ist, dass keine Krankheiten übertragen werden können und das Material unbegrenzt zur Verfügung steht. Je nach Material kann es jedoch zu einer Abstoßung oder Einkapselung kommen, so dass das Implantat nicht in den Knochen integriert wird. Zudem bleiben manche Materialien auf Dauer als Fremdkörper im Körper des Patienten.

Die meisten keramischen Knochenersatzmaterialien bestehen aus Calciumphosphaten, da sich dieses Material bereits in vielen Untersuchungen als hoch biokompatibel erwiesen hat. Hydroxylapatit (HA) und β-Tricalciumphosphat (TCP) werden besonders häufig verwendet. HA besitzt die gleiche mineralogische Zusammensetzung wie der Großteil des anorganischen Teils des Knochens, der ca. 65% des Knochens ausmacht. Daher wird es vom Körper gut angenommen und in den Knochen eingebaut. Die Resorbierbarkeit von gesintertem HA ist jedoch sehr gering bis teilweise nicht nachweisbar, weshalb auch TCP verwendet wird, das vom Körper durch physikalische Lösungsvorgänge gut resorbiert wird.
Kommerziell erhältliche Knochenersatzmaterialien aus Calciumphosphaten sind u.a.

- Endobon® (Merck)
- Tutobone® (Tutogen)
- Tutoplast® (Tutogen)
- Bioglas® / Perioglas® (NovaBone Products)
- Biobase® (Biovision Biomaterial)
- BioOss® (Geistlich)
- Algipore® (Fa. Friadent)
- Cerasorb® (Curasan)
- Cerabone® (aap mebio)

- Rapid Prototyping

Rapid Prototyping ist in der metall- und kunststoffverarbeitenden Industrie ein bekanntes Verfahren zur schnellen Herstellung von Prototypen, Mustern oder Kleinserien. Dabei werden

dreidimensionale CAD-Daten in einzelne dünne Scheiben zerlegt und in einer computergesteuerten Maschine schichtweise aufgebaut. Die einzelnen Schichten werden dabei jeweils miteinander verbunden, so dass schrittweise ein dreidimensionales Bauteil entsteht. Bekannte Verfahren sind u.a.:

- Stereolithographie: Bei der Stereolithographie wird ein lichtaushärtendes Harz mit Hilfe eines Lasers verfestigt.
- Laminated Object Manufacturing (LOM): Das LOM beruht auf dem Prinzip, dass die einzelnen Schichten z.B. durch Fräsen oder Stanzen zuerst getrennt voneinander gefertigt und anschließend zusammengefügt werden.
- 3D-Drucken: Während des 3D-Druckens wird Pulver mit einem polymeren Binder, der mit Hilfe von Düsen auf das Pulverbett aufgebracht wird, zu einem zusammenhängenden Grünkörper verbunden. Im Fall des Wachsdruckens wird das Bauteil tropfenweise aus heißem, flüssigem Wachs aufgebaut.
- Dispensverfahren bzw. Extrusion Freeform Fabrication (EFF): Beim Dispensverfahren wird eine heiße oder kalte, pastöse Masse durch feine Düsen extrudiert und schichtweise aufeinander gelegt. Die Aushärtung erfolgt durch Abkühlung, Verdampfung des Lösungsmittels oder chemische Reaktionen.
- Selektives Lasersintern (SLS): Beim Selektiven Lasersintern wird Pulver durch Wärme, die durch einen Laser eingebracht wird, aufgeschmolzen, versintert oder verklebt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich insbesondere auf das Dispensverfahren, das wie auch das „Robocasting" oder „Fused Deposition Modelling" zu den Extrusion Freeform Fabrication (EFF)-Verfahren zählt. Diese EFF-Verfahren werden kommerziell bereits für Polymere und in der Forschung auch für Composites verwendet. So werden unter anderem Thermoplaste, wie z.B. ABS (Acrylonitril-Butadien-Styrol), ABSi (Methylmethacrylat Acrylonitril-Butadien-Styrol), Polycarbonat und Polyphenylsulfon (Stratasys (www.stratasys.com), Materialise (www.materialise.com), Alphacam (www.alphacam.de)) zu 3D-Objekten verarbeitet.

- Tissue Engineering

Das Tissue Engineering, bei dem künstliches Gewebe auf der Basis von kultivierten Zellen und mit Hilfe verschiedenster Scaffolds hergestellt wird, umfasst ein interdisziplinäres Wissenschaftsfeld aus Zellbiologie, Bioingenieurwesen, Werkstoffwissenschaften und Chirurgie. Am weitesten fortgeschritten ist die Herstellung von vitalem Hautersatz für

Patienten mit schweren Verbrennungen. Weiterhin werden bereits patienteneigene Knorpeltransplantate bei Verletzungen bzw. Veränderungen der Gelenkoberflächen oder bei notwendigen Operationen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich verwendet. Neuartige Scaffolds und Kulturtechniken bieten Voraussetzungen zur Entwicklung von komplexen Gewebe- und Organstrukturen. Bei dem „Bone Tissue Engineering" [14, 15] werden mesenchymale Stammzellen mit porösen Hydroxylapatitkeramiken inkubiert und zu einem späteren Zeitpunkt zur Regeneration großer Knochendefekte dem Patienten eingesetzt.

- Drug Delivery

Die Wirkung eines Arzneimittels ist, neben der pharmakologischen Wirkung des enthaltenen Arzneistoffs, in den meisten Fällen auch von der Bioverfügbarkeit des eingesetzten Wirkstoffes abhängig. Konventionelle Verabreichungsformen von Wirkstoffen, beispielsweise oral oder intravenös, erreichen oft kein befriedigendes Ergebnis. Insbesondere der Applikationsweg von teuren und hochwirksamen Medikamenten wie Proteinen und Peptiden stellt sich als problematisch dar. Die Bioverfügbarkeit bei oraler Vergabe liegt teilweise nur bei 4 bis 5 %. Eine interessante Alternative zur herkömmlichen Applikation von Medikamenten stellen Drug Delivery Systeme dar. Beim Drug Delivery handelt es sich um eine Form des Transportes von Wirkstoffen oder genetischem Material in ein zu behandelndes Gewebe [16]. Als Wirkstoffträgermaterial eignen sich vor allem Polymere. In der Medizin werden drei unterschiedliche Wirkstofffreisetzungssysteme eingesetzt:
a) Membransystem, b) Trägersystem und c) Matrixsystem.

Zu a) Bei diesem System wird der in einem flüssigen oder festen Medium gelöste oder suspendierte Wirkstoff von einer Membran umgeben.

Zu b) Bei Trägersystemen wird der Arzneistoff chemisch an das Polymer gebunden. Das eingesetzte Polymer muss hydrophil sein und über notwendige funktionelle Gruppen zur Anbindung des Wirkstoffes verfügen. So werden die Wasserlöslichkeit des Polymers und damit die Freisetzung des Wirkstoffes gewährleistet.

Zu c) In diesem System liegt der Wirkstoff in gelöster oder dispers verteilter Form im Polymer vor. Die Freisetzung erfolgt durch Diffusion aus der Polymermatrix.

Drug Delivery wird derzeit als effektivste Verabreichungsform gesehen, da die Wirkstoffe direkt und individuell am benötigten Einsatzort appliziert werden und dadurch nur geringe Verluste in der Bioverfügbarkeit zu erwarten sind [17]. Damit entfallen auch die bei den herkömmlichen Applikationen nötigen Überdosierungen.

Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht darin, ein biokompatibles Gerüst (Scaffold) auf einfache und insbesondere kostengünstige Weise mit einer bioaktiven Substanz zu beschichten.

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Gerüstes bzw. Scaffolds bereitzustellen, bei welchem ein zeitlich nachgelagertes und insbesondere kostenintensives Beschichten eines hergestellten Gerüstes oder Scaffolds vermieden wird.

Erfindungsgemäß wird zumindest eine dieser gestellten Aufgaben durch ein Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Gerüstes mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst.

Demnach wird erfindungsgemäß ein Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Gerüstes, insbesondere zur Herstellung eines Implantates, mit den folgenden Verfahrensschritten vorgeschlagen:

- Bereitstellen einer Dosierdüse, welche zumindest zwei getrennte Kammern, wobei eine erste Kammer mit einem biokompatiblen Matrixmaterial und zumindest eine zweite Kammer mit zumindest einem biokompatiblen und/oder bioaktiven Beschichtungsmaterial gefüllt wird, und ein zumindest teilweise in der Dosierdüse integriertes Rohr aufweist, wobei ein erster Endabschnitt des Rohres mit der ersten Kammer zur Ausbildung eines ersten Stranges aus dem Matrixmaterial und ein zweiter Endabschnitt des Rohres mit einer Austrittsöffnung der Dosierdüse gekoppelt wird, wobei die zweite Kammer eine Seitenwand des Rohres, die zumindest eine Öffnung zur Beschichtung des ersten Stranges aus dem Matrixmaterial mit zumindest einem Beschichtungsmaterial aufweist, zumindest teilweise umgibt;

- Bereitstellen eines zweiten Stranges mittels der Dosierdüse aus dem mit dem Beschichtungsmaterial beschichteten Matrixmaterial; und

- Herstellen des Gerüstes aus dem zweiten Strang in Abhängigkeit von vorbestimmten Daten, welche in einem Datenspeicher speicherbar sind.

Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Verfahrens ergeben sich aus den Unteransprüchen, der Beschreibung unter Bezugnahme auf die Zeichnungen sowie den Beispielen.

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung wird das Bereitstellen des zweiten Stranges mittels eines Extrusion Freeform Fabrication-Verfahrens, insbesondere mittels eines Dispensverfahrens oder eines Fused Deposition Modelling-Verfahrens durchgeführt.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird die Öffnung als zumindest eine Längsnut und/oder als zumindest ein Loch und/oder als zumindest ein Schlitz zur Streifenbildung und Streifenführung ausgebildet.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung ist das Rohr vollständig in der Dosierdüse integriert.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Weiterbildung erfolgt bei der Durchführung des Dispensverfahrens eine Übertragung eines Druckes auf das Matrixmaterial, wobei das durch den Druck in Richtung der Austrittsöffnung bewegte Matrixmaterial das Beschichtungsmaterial im Bereich der Öffnung mit sich zieht, oder auf das Matrixmaterial und auf das Beschichtungsmaterial.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung ist das Matrixmaterial als Polymer oder Keramik oder Composite ausgebildet.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Weiterbildung wird bei der Durchführung des Dispensverfahrens das Matrixmaterial und/oder das Beschichtungsmaterial pneumatisch, mechanisch oder hydraulisch durch die Dosierdüse gedrückt.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung werden die vorbestimmten Daten zur Herstellung des Gerüstes mittels einer Computer-Tomographie und/oder mittels eines CAD-Programms generiert, wobei die generierten Daten in den Datenspeicher gespeichert werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung wird eine elektronische Steuervorrichtung vorgesehen, welche zumindest mit dem Datenspeicher gekoppelt wird und mittels welcher das Durchführen des Dispensverfahrens und das Herstellen des Gerüstes in Abhängigkeit der generierten Daten gesteuert wird.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der in den schematischen Figuren der Zeichnung angegebenen Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1 eine schematische Längsschnittansicht eines ersten Ausführungsbeispiels der Dosierdüse gemäß der vorliegenden Erfindung;

Figur 2 eine schematische Längsschnittansicht eines zweiten Ausführungsbeispiels der Dosierdüse gemäß der vorliegenden Erfindung;

Figur 3 eine schematische Längsschnittansicht eines dritten Ausführungsbeispiels der Dosierdüse gemäß der vorliegenden Erfindung; und

Figur 4 eine Draufsicht auf einen Scaffold, das mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens herstellbar ist.

In allen Figuren sind gleiche bzw. funktionsgleiche Elemente und Einheiten – sofern nichts anderes angegeben ist – mit denselben Bezugszeichen versehen worden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Gerüstes oder Scaffolds 17 können verschiedene Ausgestaltungen einer Dosierdüse 1 eingesetzt oder verwendet werden. Die Figuren 1-3 zeigen drei unterschiedliche Ausgestaltungen der Dosierdüse 1.

Die im Folgenden erläuterten Ausgestaltungen der Dosierdüse 1 gemäß der Figuren 1-3 haben allerdings gemein, dass sie bei den nunmehr im Detail erläuterten erfindungsgemäßen Verfahren verwendet und eingesetzt werden.

Nachfolgend wird das erfindungsgemäße Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Scaffolds 17 erläutert. Das erfindungsgemäße Verfahren weist folgende Verfahrensschritte a-c auf.

Verfahrensschritt a:

Es wird eine Dosierdüse 1 bereitgestellt, welche zumindest zwei getrennte Kammern 2,3 aufweist. Dabei wird eine erste Kammer 2 mit einem biokompatiblen Matrixmaterial M und zumindest eine zweite Kammer 3 mit zumindest einem biokompatiblen und/oder bioaktiven Beschichtungsmaterial B gefüllt. Die Dosierdüse 1 ist derart ausgestaltet, dass sie ein zumindest teilweise in der Dosierdüse 1 integriertes Rohr 4 aufweist. Ein erster Endabschnitt 5 des Rohres 4 ist mit der ersten Kammer 2 zur Ausbildung eines ersten Stranges S1 mit dem Matrixmaterial M gekoppelt und ein zweiter Endabschnitt 6 des Rohres 4 ist mit einer Austrittsöffnung 7 der Dosierdüse 1 gekoppelt. Dabei umgibt die zweite Kammer 3 eine Seitenwand 8 des Rohres 4 zumindest teilweise, wobei die Seitenwand 8 zumindest eine Öffnung 9-12 zur Beschichtung des ersten Stranges S1 aus dem Matrixmaterial M mit zumindest einem Beschichtungsmaterial B aufweist. Vorzugsweise ist das Matrixmaterial M als Polymer oder Keramik oder Composite ausgebildet.

Verfahrensschritt b:

Es wird ein zweiter Strang S2 mittels der Dosierdüse 1 aus dem mit dem Beschichtungsmaterial B beschichteten Matrixmaterial M ausgebildet und bereitgestellt. Insbesondere wird das Bereitstellen des zweiten Stranges S2 mittels eines Extrusion Freeform Fabrication-Verfahrens durchgeführt. Beispiele für das Extrusion Freeform Fabrication-Verfahren sind das Dispersionsverfahren oder das Fused Deposition Modelling-Verfahren. Wird beispielsweise ein Dispensverfahren durchgeführt, so erfolgt bei der Durchführung des Dispensverfahrens eine Übertragung eines Druckes auf das Matrixmaterial M oder auf das Matrixmaterial M und auf das Beschichtungsmaterial B. Erfolgt die Übertragung des Druckes ausschließlich auf das Matrixmaterial M, so zieht das durch den Druck in Richtung der Austrittsöffnung 7 bewegte Matrixmaterial M das Beschichtungsmaterial B im Bereich der Öffnung 9-12 mit sich. Insbesondere wird bei der Durchführung des Dispensverfahrens das

Matrixmaterial M und/oder das Beschichtungsmaterial B pneumatisch, mechanisch oder hydraulisch durch die Dosierdüse 1 gedrückt.

Verfahrensschritt c:

Aus dem zweiten Strang S2 wird in Abhängigkeit von vorbestimmten Daten, welche in einem Datenspeicher gespeichert werden, das Gerüst oder Scaffold 17 hergestellt. Vorzugsweise werden die Daten mittels einer Computer-Tomographie und/oder mittels eines CAD-Programms generiert und anschließend in dem Datenspeicher abgelegt bzw. gespeichert. Insbesondere steuert eine elektronische Steuervorrichtung, welche mit dem Datenspeicher und der Dosierdüse gekoppelt ist, das Durchführen des Dispensverfahrens und das Herstellen des Gerüstes 17 in Abhängigkeit der generierten Daten.

Gemäß Figur 1 ist die Seitenwand 8 des Rohres 4 mit zumindest einer Längsnut 10 und zumindest einem Loch 11 versehen, mittels welcher der erste Strang S1 aus dem Matrixmaterial M mit dem Beschichtungsmaterial B beschichtet wird.

Gemäß Figur 2 ist die Öffnung 9-12 als zumindest ein Schlitz 12 zur Streifenbildung und Streifenführung ausgebildet.

Das Ausführungsbeispiel gemäß Figur 3 unterscheidet sich insbesondere von den oben erläuterten Ausführungsbeispielen gemäß der Figuren 1 und 2 dahingehend, dass das Rohr 4 vollständig in der Dosierdüse 1 integriert ist. Somit ergibt sich eine vollständige Ummantelung des ersten Stranges S1 mit dem Beschichtungsmaterial B. Der zweite Strang S2 weist demnach einen Kern aus Matrixmaterial M mit einer Hülle aus dem Beschichtungsmaterial B auf.

Die vorliegende Erfindung stellt die simultane Beschichtung von dreidimensionalen biokompatiblen Gerüsten oder Scaffolds für Gewebeersatz und Tissue Engineering während der Herstellung dieser Strukturen über ein Rapid Prototyping-Verfahren bereit. Es werden dabei speziell das Dispensverfahren, das zu den Extrusion Freeform Fabrication-Verfahren zu zählen ist, wie beispielsweise auch das Robocasting und das Fused Deposition Modelling (FDM) eingesetzt.

Das Dispensverfahren beruht auf dem gleichen Prinzip wie übliche Rapid Prototyping-Verfahren: Ein virtueller Datensatz, der entweder aus CT-Daten modelliert wird oder am

Computer mit einem CAD-Programm erstellt wird, wird in einzelne dünne Scheiben zerlegt. Diese Scheiben werden entsprechend ihrer Reihenfolge nacheinander computergesteuert in ein reales dreidimensionales Bauteil, das dem Datensatz entspricht, umgesetzt.

Beim Dispensverfahren wird das Bauteil schichtweise aus Materialsträngen aufgebaut. Eine pastöse Masse wird aus einer Vorratskartusche durch feine Düsen gepresst und als Strang entsprechend der Vorgaben des Datensatzes auf der Bauplattform abgelegt. Das Drücken oder Pressen durch die Düsen wird beispielsweise pneumatisch, mechanisch oder hydraulisch durchgeführt. Wichtig ist dabei, dass die Stränge nach dem Ablegen formstabil bleiben. Bei kommerziell erhältlichen FDM-Geräten wird dies häufig durch Abkühlung eines bei höheren Temperaturen niedriger viskosen Polymers erreicht [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Andere Möglichkeiten, ein Verfließen der Masse auf der Bauplattform zu verhindern, sind u.a. die Aushärtung über chemische Reaktionen, die z.B. durch Licht induziert werden oder durch Zusammenmischen zweier miteinander reagierender Komponenten ausgelöst werden, oder eine gezielte Einstellung der rheologischen Eigenschaften der Masse (strukturviskos bzw. thixotrop) [11, 12].

In der vorliegenden Erfindung wird eine Streifenaufbringung aus zumindest einem biokompatiblen und/oder bioaktiven Beschichtungsmaterial auf Scaffolds für die Geweberegeneration durchgeführt. Die Scaffolds werden bei dieser Erfindung insbesondere über das Dispensverfahren, einem Extrusion Freeform Fabrication-Verfahren, hergestellt und bestehen aus biokompatiblen Polymeren, Keramiken oder Composites. Während des Extrudierens durch die erfindungsgemäße Düse werden die einzelnen Materialstränge mit mindestens einer bioaktiven Substanz bzw. Beschichtungsmaterial beschichtet.

Die erfindungsgemäß einsetzbaren, den ersten und zweiten Strang bildenden Materialien sind an sich bekannt, und der Fachmann kann hier auf die im Stand der Technik verfügbaren Matrixmaterialien und Beschichtungsmaterialien zurückgreifen.

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Matrixmaterialien und Beschichtungsmaterialien sind biokompatibel. "Biokompatibel" bedeutet, dass die Materialien keine oder nur geringfügige toxische Wirkungen zeigen, mit den Körpermaterialien physiologisch verträglich sind und keine Abstoßungsreaktionen induzieren.

"Bioaktiv" bedeutet, dass die Materialien in physiologischer Weise mit den umgebenden körpereigenen Zellen, Geweben und Stoffen in den Heilungsprozess fördernder Weise interagieren, z.B. sich mit körpereigenen Materialien verbinden, körpereigene Zellen einwachsen lassen oder im Laufe der Zeit resorbiert und durch körpereigene Materialien ersetzt werden.

Als Matrixmaterial werden insbesondere Gewebe bildende Materialien eingesetzt, die sich induktiv und/oder konduktiv verhalten können. Weitere Matrixmaterialien dienen insbesondere zum Ersatz von Knochen und von Knorpel. Derartige Materialien sollten insbesondere eine gute Haftung am umliegenden Gewebe zeigen, eine hohe mechanische Festigkeit besitzen, die natürlichen Heilungsprozesse nicht nachteilig beeinflussen und je nach Anwendung auch resorbierbar sein. Die Resorbierbarkeit ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn neues Gewebe in den Defektbereich einwachsen soll, so dass beispielsweise eine Zweitoperation zur Entfernung der künstlichen Materialien nach Erfüllung ihrer Funktion entfällt.

Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare Knochenersatzmaterialien sind keramische Materialien, insbesondere Kalziumphosphat enthaltende Materialien. Hierzu gehören beispielsweise Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Calcium-defizitärer Apatit, amorphes Calciumphosphat, Tetracalciumphosphat, Octacalciumphosphat, Fluorapatit, Carbonat-Apatit, Calciumpyrophosphat, Monetit, Calciumcarbonate usw. Beispiele für Polymermaterialien sind Polycaprolactone und biokompatible Cyanacrylate.

Als Matrixmaterialien sind jedoch auch bioinerte künstliche Materialien einsetzbar, die dann erfindungsgemäß mit einem bioaktiven Substrat als Beschichtungsmaterial belegt werden. Die Belegung erfolgt so, dass Osteoblasten und Osteoprogenitorzellen anhaften können und die Bildung von Knochenmatrix gefördert wird.

Falls Knochenersatzmaterialien mit höherer Festigkeit bereitgestellt werden sollen, sind beispielsweise Keramikmaterialien wie Aluminiumoxid-Keramiken, Kohlenstoff-Keramiken, Zirkondioxid-Keramiken, Siliziumkarbid-Keramiken sowie Siliziumnitrid-Keramiken sowie Glaskeramiken einsetzbar. Falls flexiblere Knochenersatzmaterialien mit elastischer Deformierbarkeit bereitgestellt werden sollen, bieten sich synthetische Harzmaterialien aus Polyethylen, Polystyrol, Polytetrafluorethylen, Polyurethan, Polypropylen, Polycarbonat, Polymethylmethacrylat, Silikonharze und abbaubare Polymere an.

Insbesondere einsetzbar sind solche Knochenersatzmaterialen, in welche mesenchymale Stammzellen, Osteoblasten und Osteoprogenitorzellen einwachsen und an welchen diese Zellen anhaften können.

Selbstverständlich sind auch Kombinationen aus zwei oder mehreren dieser Materialien einsetzbar. Bekannt sind beispielsweise Polymer-Keramik-Verbundmaterialien.

Die erfindungsgemäß besonders bevorzugten Knochengewebe-Ersatzmaterialien sind solche, die sich in organischer Weise mit dem umgebenden Gewebe verbinden und von körpereigenen Knochenzellen durchsetzt und, falls gewünscht, von Körper, z. B. durch Osteoklasten, resorbiert und durch körpereigenes Knochenmaterial ersetzt werden.

Die Knochenersatzmaterialien weisen bevorzugt eine dem Knochen ähnliche Porenstruktur auf, d.h. es müssen interkonnektierende Poren existieren, so dass beispielsweise Blutgefäße und Knochen(vorläufer-)zellen in das Material einwachsen können.

Als Knochenersatz sind auch Verbundmaterialien aus organischen und anorganischen Materialien einsetzbar. Weitere Knochenersatzmaterialien sind bioaktive Gläser, wobei das anorganische Material in Form eines glasartigen Festkörpers vorliegt. Auch Glaskeramiken sind einsetzbar, ebenfalls Calciumphosphatzemente sowie Calciumphosphatkeramiken auf Basis von Hydroxylapatit. Derartige keramische Materialien werden bevorzugt mit Hilfe der Sol-Gel-Technik hergestellt.

Die erfindungsgemäß einsetzbaren kompatiblen Matrixmaterialien, welche den ersten Strang bilden und/oder die Beschichtungsmaterialien, die auf das Matrixmaterial aufgebracht werden, sind bevorzugt mit biologisch und/oder pharmazeutisch aktiven Stoffen bzw. Substanzen versetzt, welche beispielsweise die Einbindung des Matrixmaterials in das umgebende Körpergewebe erleichtern, Abstoßungsreaktionen minimieren, die Resorbierbarkeit fördern, eine Kontamination mit Mikroorganismen, beispielsweise bakteriellen Erregern, Pilzen oder Viren, inhibieren oder zumindest hemmen oder weitere vorteilhafte Eigenschaften zeigen, die dem Fachmann bekannt sind. In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung bestehen die Matrix- und/oder Beschichtungsmaterialien aus den genannten Stoffen bzw. Substanzen.

Die biologisch und/oder pharmazeutisch aktiven Stoffe können auf Basis von Proteinen, Polysacchariden, Lipiden, DNA, RNA, anorganischen oder organischen Substanzen und/oder deren Kombinationen sein.

Bevorzugt sind beispielsweise antibiotisch, antiviral und/oder antimykotisch wirksame Substanzen, die unter den Oberbegriff antimikrobiell wirksame Substanzen zusammengefasst werden können. Mögliche Antibiotika sind Gentamycin [28, 29], Cyclosporine, Penicilline, Makrolidantibiotika, Tetracycline etc. Derartige Stoffe / Substanzen sind dem Fachmann bekannt, und sie können je nach Anwendungsbereich und Problemstellung ohne erfinderisches Können eingesetzt werden.

Wenn das Implantat nach einer chirurgischen Entfernung von Tumorgewebe als Ersatzmaterial eingesetzt wird, können sich solche pharmazeutisch wirksamen Stoffe vorteilhaft erweisen, die das Wachstum von Tumorzellen inhibieren oder noch vorhandene Tumorzellen zerstören. Derartige pharmazeutisch wirksame Substanzen sind an sich bekannt, und der Fachmann kann im Rahmen seiner technologischen Kenntnisse derartige Substanzen einsetzen und wird sie Patienten-individuell und indikationsbezogen auswählen.

Bevorzugt werden auch Substanzen auf Grundlage von Proteinen, Peptiden, Polysacchariden und Lipiden. Diese können beispielsweise durch gentechnologische Verfahren bereitgestellt werden. Hierzu gehören die Knochenbildung fördernde Substanzen, beispielsweise Osteokalzin und Kollagen, Wachstumsfaktoren wie TGF-β, BMP [26, 27], EGF und VEGF, Antikörper und Peptide mit RGD-Sequenzen [24, 25], die Gewebeadhäsion fördernde Substanzen, osteotrope Medikamente wie Biophosphonate, z.B. Alendronat.

Um das Einwachsen des Fremdmaterials in das umgebende Gewebe zu fördern, werden in einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung die Zell- und Gewebeadhäsion fördernde Substanzen eingesetzt. Derartige Substanzen können beispielsweise die Besiedelung des Matrixmaterials mit Knochenzellen, Knorpelzellen, Epithelzellen und/oder Bindegewebszellen begünstigen.

Die Beschichtungsmaterialien, welche erfindungsgemäß auf das biokompatible Matrixmaterial aufgebracht werden, enthalten bevorzugt die bereits oben näher beschriebenen bioaktiven und pharmazeutisch wirksamen Stoffe, Substanzen, Zellen und/oder Materialien.

Da die bioaktiven Materialien und pharmazeutischen Stoffe wie beispielsweise Antibiotika oder Wachstumsfaktoren nur in geringsten Dosen verabreicht werden, müssen diese in dem Beschichtungsmaterial zweckmäßig verteilt und eingebettet vorliegen. Das Beschichtungsmaterial kann ein biologisch abbaubares Polymer, wie z.B. ein Polylactid, Fibringel oder Polysaccharid, sein. In diese Gele oder Pasten werden die Wirkstoffe entsprechend der drei bekannten Wirkstofffreisetzungssysteme (Membransystem, Trägersystem und/oder Matrixsystem) eingelagert und nach der Implantation des Scaffolds freigesetzt.

Diese bioaktiven Beschichtungsmaterialien werden bevorzugt in Verbindung mit Träger- und/oder Hilfsstoffen eingesetzt, so dass sie in beispielsweise Gel- oder Pasten bildende Matrixmaterialien integriert und in die Umgebung freisetzbar sind.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann das Matrixmaterial mit den bioaktiven Beschichtungsmaterialien belegt werden. Das Verfahren kann so gestaltet werden, dass die bioaktiven Beschichtungsmaterialien als Mischung auf das Matrixmaterial aufgebracht werden oder auch räumlich voneinander separiert, eine Ausgestaltung der Erfindung, die bevorzugt durch eine Ein- oder Mehrfachunterteilung der zweiten Kammer erreichbar ist.

Sowohl das Matrixmaterial als auch das Beschichtungsmaterial kann so gestaltet sein, dass Materialgradienten ausgebildet werden oder, ortsaufgelöst definiert, unterschiedliche Matrixmaterialien oder Beschichtungsmaterialien gebildet werden, so dass unterschiedliche Bereiche aus unterschiedlichen Materialien bzw. bioaktiven Stoffen gebildet werden. Beispiele für Matrixmaterialgradienten sind Gradienten in der Porengröße und/oder Porenform, oder in der Dichte der Materialien.

Das Verfahren kann so ausgestaltet werden, dass zumindest zwei biologisch und/oder pharmazeutisch aktive Stoffe gleichzeitig in Form unterschiedlicher Wirkstoffstreifen auf einem Strang oder zeitversetzt in Form unterschiedlicher Wirkstoffstreifen auf verschiedenen Strängen auf das Matrixmaterial in Form einer Beschichtung aufbringbar sind. Sowohl das Matrixmaterial als auch die aus dem Beschichtungsmaterial erhaltene Beschichtung können in Form eines kontinuierlichen oder sprunghaften Gradienten ausgestaltet werden, wodurch erreicht wird, dass das Gerüst in unterschiedlichen Bereichen aus unterschiedlichen Materialien

aufgebaut ist und in unterschiedlichen Bereichen mit unterschiedlichen bioaktiven Stoffen beschichtet ist.

Die Herstellung des Gerüstes aus dem Matrixmaterial und dem Beschichtungsmaterial erfolgt bevorzugt dadurch, dass das Matrixmaterial und/oder das Beschichtungsmaterial mit einem Lösungsmittel oder einem Suspendiermedium versetzt werden und der zweite Strang durch Abkühlen, Verdampfen des Lösungsmittels oder des Suspendiermediums aushärtet. Durch geeignete Wahl der Zusammensetzung des Matrixmaterials, bevorzugt in Verbindung mit dem Beschichtungsmaterial, kann die Aushärtung auch über eine chemische Reaktion erfolgen. Bevorzugt werden die Eigenschaften der Materialien so aufeinander abgestimmt, dass sie sich gegenseitig positiv beeinflussen und der Aushärtungsprozess effizient und sicher ohne Bruchbildung des Gerüstes (17) erfolgt. Durch geeignete Auswahl der Ausgangsmaterialien, wie sie oben beispielhaft beschrieben wurde, können auch flexiblere Gerüstmatrices hergestellt werden.

Durch nachfolgende Beispiele soll die Erfindung näher erklärt werden:

A) Dispensverfahren
B) Düse
C) Knochenersatz
D) Tissue Engineering

Mit dem Dispensverfahren (A) werden biokompatible Scaffolds hergestellt. In Figur 4 ist ein Beispiel eines solchen Scaffolds 17 dargestellt, das mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbar ist. Dabei wird eine pastöse Masse mit bestimmten rheologischen Eigenschaften mittels Druckluft, mechanisch oder hydraulisch durch feine Düsen gepresst oder extrudiert und als Strang auf der Bauplattform abgelegt. Diese Stränge werden in weiteren Lagen in unterschiedlichen Winkeln zueinander verdreht abgelegt, so dass ein dreidimensionales poröses Formteil entsteht. Die Masse kann dabei auf Keramik, Polymer oder Polymer/Keramik-Composites basieren.

Beispiel 1:

Dieses Beispiel soll stellvertretend anhand eines Composites für den Knochenersatz beschrieben werden, der simultan bei der Herstellung des Bauteils mit einer bioaktiven Substanz beschichtet wird.

Zur Aufbringung der Streifen wird ein spezieller Einsatz, welcher aus einer oder mehreren Kammern ausgebildet ist, in der Düse der Dosiereinheit verwendet (B). Dieser besteht insbesondere aus einem hohlen, an beiden Enden offenen Rohr, das in das Innere der Vorratskartusche reicht. Das Rohr ist im Austrittsbereich der Düse beispielsweise mit mehreren Längsnuten versehen, die zur Streifenführung dienen. Die Streifen selbst werden z. B. mit Hilfe eines Loches durch die Wand des Einsatzrohres gebildet. Der Raum, der das Einsatzrohr umgibt, also zwischen dem Einsatzrohr und der Düse bzw. Vorratskartusche (siehe Figur 1), wird mit einer bioaktiven Substanz, z.B. mit Wachstumsfaktoren wie BMPs [18, 19], gefüllt. Die Wirkstoffe sind beispielsweise in einem Gel gelöst, damit sie auf einfache Weise in den vorgesehenen Raum in der Dosiereinheit eingebracht und vor allem problemlos auf die ausgepressten Stränge aufgebracht werden können. Nach der Einfüllung der bioaktiven Substanz wird die Vorratskartusche mit dem biokompatiblem Polymer/Keramik-Composite gefüllt. Wird nun das Composite z.B. mittels Druckluft durch das innere Einsatzrohr ausgepresst, wird gleichzeitig die bioaktive Substanz durch die Längsnuten und Löcher gedrückt und so außen auf den Strang aufgebracht. Wirkt der Druck nicht gleichzeitig auf die Matrixmasse und die bioaktive Substanz, zieht der Matrixstrang die Beschichtung durch die Löcher und Nuten mit. Eine Beschichtung der Matrixstränge wird somit ebenfalls sichergestellt.

Die so hergestellten Scaffolds aus biokompatiblem Composite, deren Stränge z.B. mit Wachstumsfaktoren zur besseren Gewebeintegration beschichtet sind, können als Knochenersatzmaterial (C) entweder direkt eingesetzt oder für das Tissue Engineering verwendet werden.

Beim Tissue Engineering (D) mit diesen Scaffolds werden diese mit patienteneigenen Zellen besiedelt und eine gewisse Zeit inkubiert. So werden funktionale Implantate gewonnen, die anschließend zu einer schnelleren und effektiveren Heilung des Knochendefektes implantiert werden können.

Beispiel 2:

Mit dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren ist es auch möglich, ortsaufgelöst unterschiedliche Beschichtungen aufzubringen. Dazu wird ebenfalls der oben beschriebene spezielle Einsatz in die Düse der Dosiereinheit verwendet. Der das hohle Rohr umgebende Raum wird hierfür zunächst zur Hälfte mit einer bioaktiven Substanz A, z.B. BMP's zur Förderung der Knochenneubildung, gefüllt. Anschließend wird der verbleibende Raum um das Einsatzrohr mit der Substanz B, z.B. Bisphosphonate, die den Abbau des neugebildeten Knochens verhindern sollen, gefüllt. Bei der Herstellung des Implantates werden die ausgepressten Stränge zuerst mit der Substanz A beschichtet. Ist die Substanz A in dem Raum um das hohle Einsatzrohr aufgebraucht, wird der Strang mit der Substanz B beschichtet. Das Implantat erfüllt somit zwei bioaktive Funktionen: Auf der Seite, die mit der Substanz A beschichtet ist, wird beispielsweise verhindert, dass an dieser Seite Bindegewebe einwächst und das Implantat einkapselt. Auf der Seite, die mit der Substanz B beschichtet ist, wird im Gegensatz dazu die Knochenbildung gefördert. Solch ein Knochen-Implantat könnte zum Beispiel gut im Kieferbereich eingesetzt werden.

Beispiel 3:

Eine weitere Variante des Beispiels 2 ist die Aufbringung einer ortsaufgelösten partiellen Beschichtung. Hierzu wird der Raum, der das hohle Rohr des speziellen Düseneinsatzes umgibt, in mehrere voneinander getrennte Räume unterteilt. Diese Räume können nun mit verschiedenen Substanzen, z.B. Substanz D und E gefüllt werden. Beim Auspressen der Matrixstränge werden diese gleichzeitig mit zwei unterschiedlichen Substanzen D und E beschichtet. Beispielsweise befinden sich so auf einem Matrixstrang vier Streifen, von denen jeweils zwei gegenüberliegende aus der Substanz D, die anderen beiden aus der Substanz E bestehen. So können z.B. mit Hilfe der Substanz D, z.B. BMP, Knochenzellen verstärkt in das Gewebe einwachsen und gleichzeitig über die Substanz E, z.B. VEGF, eine Vaskularisierung induziert werden. Dadurch kann eine optimale Versorgung des Implantates sichergestellt werden.

Obwohl die vorliegende Erfindung vorstehend anhand der bevorzugten Ausführungsbeispiele beschrieben wurde, ist sie darauf nicht beschränkt, sondern auf vielfältige Art und Weise modifizierbar. So ist es beispielsweise für den Fachmann offensichtlich, dass die Ausführungsbeispiele für die Dosierdüse 1 nach den Figuren 1-3 beliebig kombinierbar sind.

So ist es beispielsweise möglich, dass eine Dosierdüse 1 sowohl Längsnuten als auch Löcher als auch Schlitze zur Streifenbildung und Streifenführung aufweist.

Literatur

[1] Biomaterialien und Tissue Engineering am Neuen Markt, concord-Analyse 04/01/02

[2] DE 696 24 241 T2 (Übersetzung der europäischen Patentschrift EP 0 836 453 B 1): Mittels eines Herstellungsverfahrens für frei gestaltete feste Strukturen hergestellte Matrizen für vaskularisierte Geweberegeneration

[3] Bhati, R.S.; Mukherjee, D.P.; McCarthy, K.J.; Rogers, S.H.; Smith, D.F.; Shalaby, S.W.; The growth of condrocytes into a fibrin-coated biodegradable scaffold; J. Miomed. Mater. Res. 56 (2001) 74-82

[4] Khalil, S.; Nam, J.; Sun, W.; Multi-nozzle deposition for construction of 3D biopolymer tissue scaffolds; Rapid Prototyping Journal 11(1), (2005) 9-17

[5] Cao, T.; Ho, K.; Teoh, S.; Scaffold Design and in Vitro Study of Osteochondral Coculture in a Three-Dimensional Porous Polycaprolactone Scaffold Fabricated by Fused Depsotion Modeling; Tissue Engineering 9(1), (2003) 103-112

[6] Zein, I.; Hutmacher, D.; Tan, K.; Teoh, S.; Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications; Biomaterials 23, (2002) 1169-1185

[7] Hutmacher, D.; Schantz, T.; Zein, I.; Ng, K.; Teoh, S.; Tan, K.; Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling; J. Biomed. Mater. Res. 55, (2001) 203-216

[8] Woodfield, T.; Malda, J.; de Wijn, J.; Péters, F.; Riesle, J.; van Blitterswijk, C.; Design of porous scaffolds for cartilage tissue engineering using a three-dimensional fiber-deposition technique; Biomaterials 25 (2004) 4149-4161

[9] Kalita, S.; Bose, S.; Hosick, H.; Bandyopadhyay, A.; Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling; Materials Science and Engineering C23 (2003) 611-620

[10] Hutmacher, D.; Zein, I.; Teoh, S.; Processing of bioresorbable scaffolds for tissue engineering of bone by applying rapid prototyping technologies; Processing and Fabrication of Advanced Materials VIII, Proceedings of a Symposium, Singapore, 2000, p. 201-206

[11] Smay, J.; Cesarano III, J.; Lewis, J.; Colloidal Inks for Direct Write Assembly of 3-D Periodic Structures; Langmuir 18, (2002) 5429-5437

[12] Cesarano III, J.; Dellinger, J.; Saavedra, M.; Gill, D.; Customization of Load-Bearing Hydroxyapatite Lattice Scaffolds; Int. J. Appl. Ceram. Technol. 2(3), (2005) 212-220

[13] Wintermantel, E., Ha, S.-W.: "Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren"; Springer Verlag Berlin; 2002; S. 22 – 23, 53 – 59, 198 – 205, 211 – 214, 445 –458

[14] T. H. Ang, F. S. A. Sultana, D. W. Hutmacher, Y. S. Wong, J. Y. H. Fuh, X. M. Mo, H. T. Loh, E. Burdet and S. H. Teoh; Fabrication of 3D chitosan–hydroxyapatite scaffolds using a robotic dispensing system; Materials Science and Engineering: C, Volume 20, Issues 1-2, (2002) 35-42

[15] C. V. M. Rodrigues, P. Serricella, A. B. R. Linhares, R. M. Guerdes, R. Borojevic, M. A. Rossi, M. E. L. Duarte and M. Farina; Characterization of a bovine collagen–hydroxyapatite composite scaffold for bone tissue engineering; Biomaterials, Volume 24, Issue 27, (2003) 4987-4997

[16] Meyenburg, S.: „Entwicklung von delivery Systemen zur kontinuierlichen Abgabe therapeutischer Proteine im Organismus"; Dissertation der Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 2000; S. 5-12.

[17] DE 103 32 072.5: Individuell anpassbares Wirkstofffreisetzungssystem

[18] Samuel P. Baldwin and W. Mark Saltzman; Materials for protein delivery in tissue engineering; Advanced Drug Delivery Reviews, Volume 33, Issues 1-2, 3 (1998) 71-86

[19] S.J.E. Matthews; Biological activity of bone morphogenetic proteins (BMP's); Injury, Volume 36, Issue 3, (2005) 34-37

[20] M. Shirkhanzadeh, M. Azadegan and G. Q. Liu; Bioactive delivery systems for the slow release of antibiotics: incorporation of Ag+ ions into micro-porous hydroxyapatite coatings; Materials Letters, Volume 24, Issues 1-3, (1995) 7-12

[21] A. C. Queiroz, J. D. Santos, F. J. Monteiro, I. R. Gibson and J. C. Knowles; Adsorption and release studies of sodium ampicillin from hydroxyapatite and glass-reinforced hydroxyapatite composites; Biomaterials, Volume 22, Issue 11, 1 (2001) 1393-1400

BEZUGSZEICHENLISTE

1	Dosierdüse
2	erste Kammer
3	zweite Kammer
4	Rohr
5	erster Endabschnitt
6	zweiter Endabschnitt
7	Austrittsöffnung
8	Seitenwand
9	Öffnung
10	Längsnut
11	Loch
12	Schlitz
13	Trennbereich
14	Arbeitsebene
15	Streifen
16	Rohraustrittsöffnung
17	Gerüst (Scaffold)
B	Beschichtungsmaterial
M	Matrixmaterial
S1	erster Strang
S2	zweiter Strang

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Herstellen eines biokompatiblen Gerüstes (17), insbesondere zur Herstellung eines Implantates, mit den Schritten:

(a) Bereitstellen einer Dosierdüse (1), welche zumindest zwei getrennte Kammern (2, 3), wobei eine erste Kammer (2) mit einem biokompatiblen Matrixmaterial (M) und zumindest eine zweite Kammer (3) mit zumindest einem biokompatiblen und/oder bioaktiven Beschichtungsmaterial (B) gefüllt wird, und ein zumindest teilweise in der Dosierdüse (1) integriertes Rohr (4) aufweist, wobei ein erster Endabschnitt (5) des Rohres (4) mit der ersten Kammer (2) zur Ausbildung eines ersten Stranges (S1) aus dem Matrixmaterial (M) und ein zweiter Endabschnitt (6) des Rohres (4) mit einer Austrittsöffnung (7) der Dosierdüse (1) gekoppelt wird, wobei die zweite Kammer (3) eine Seitenwand (8) des Rohres (4), die zumindest eine Öffnung (9-12) zur Beschichtung des ersten Stranges (S1) aus dem Matrixmaterial (M) mit zumindest einem Beschichtungsmaterial (B) aufweist, zumindest teilweise umgibt;

(b) Bereitstellen eines zweiten Stranges (S2) mittels der Dosierdüse (1) aus dem mit dem Beschichtungsmaterial (B) beschichteten Matrixmaterial (M); und

(c) Herstellen des Gerüstes aus dem zweiten Strang (S2) in Abhängigkeit von vorbestimmten Daten, welche in einem Datenspeicher speicherbar sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Bereitstellen des zweiten Stranges (S2) mittels eines Extrusion Freeform Fabrication-Verfahrens, insbesondere mittels eines Dispensverfahrens oder eines Fused-Deposition-Modelling-Verfahrens durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Öffnung (9-12) als zumindest eine Längsnut (10) und/oder als zumindest ein Loch (11) und/oder als zumindest ein Schlitz (12) zur Streifenbildung und Streifenführung ausgebildet wird.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Rohr (4) vollständig in der Dosierdüse (1) integriert ist.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass bei der Durchführung des Dispensverfahrens eine Übertragung eines Druckes auf das Matrixmaterial (M), wobei das durch den Druck in Richtung der Austrittsöffnung (7) bewegte Matrixmaterial (M) das Beschichtungsmaterial (B) im Bereich der Öffnung (9-12) mit sich zieht, oder auf das Matrixmaterial (M) und auf das Beschichtungsmaterial (B) erfolgt.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Matrixmaterial (M) als Polymer oder Keramik oder Composite ausgebildet wird.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass bei der Durchführung des Dispensverfahrens das Matrixmaterial (M) und/oder das Beschichtungsmaterial (B) pneumatisch, mechanisch oder hydraulisch durch die Dosierdüse (1) gedrückt wird.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Daten mittels einer Computer-Tomographie und/oder mittels eines CAD-Programms generiert werden und die generierten Daten in dem Datenspeicher gespeichert werden.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine elektronische Steuervorrichtung vorgesehen wird, welche zumindest mit dem Datenspeicher gekoppelt und mittels welcher das Durchführen des Dispensverfahrens und das Herstellen des Gerüstes (17) in Abhängigkeit der generierten Daten gesteuert wird.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als biokompatibles Matrixmaterial (M) gewebebildende Materialien (induktiv und/oder konduktiv), Knochenersatzmaterialien, Knorpelersatzmaterialien (z.B. Fibrin-Gel und Collagen) und Verbundmaterialien (z.B. Polymer-Keramik-Composite) eingesetzt werden und als Beschichtungsmaterial ein gel- oder pastenförmiges biokompatibles und bioaktives Material verwendet wird. .

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Knochenersatzmaterial ein keramisches Material, insbesondere ein Calciumphosphat enthaltendes Material, insbesondere aus Hydroxylapatit und/oder aus Tricalciumphosphat, ein Polymermaterial, z.B. Polycaprolactone und biokompatible Cyanacrylate, und/oder Kombinationen hiervon in Form von Verbundmaterialien eingesetzt wird.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das biokompatible Matrixmaterial (M) und/oder das Beschichtungsmaterial (B) mit biologisch und/oder pharmazeutisch aktiven Stoffen versetzt wird oder hieraus besteht.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die biologisch und/oder pharmazeutisch aktiven Stoffe auf Basis von Proteinen, Polysacchariden, Lipiden, DNA, RNA, anorganischen Substanzen und/oder deren Kombinationen sind.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 und 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass als biologisch und/oder pharmazeutisch aktive Stoffe die Knochenbildung fördernde Substanzen, beispielsweise Osteocalcin und/oder Collagen, Wachstumsfaktoren, zum Beispiel TGF-β und/oder BMP-2, IGF und/oder VEGF, antimikrobiell, insbesondere antibiotisch, antiviral und/oder antimykotisch wirksame Substanzen, anti-Tumor-Substanzen, die Gewebeadhäsion verbessernde Substanzen, osteotrope Medikamente, z.B. Bisphosphonate, wie z.B Alendronat, und/oder andere pharmazeutisch wirksame Substanzen eingesetzt werden.

15. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die bioaktiven Beschichtungsmaterialien zusammen mit Träger- und/oder Hilfsstoffen, beispielsweise gelbildenden Stoffen, eingesetzt werden und bevorzugt in die Umgebung freisetzbar sind.

16. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die bioaktiven Beschichtungsmaterialien räumlich getrennt voneinander auf das Matrixmaterial (M) beschichtet werden.

17. Verfahren nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet,
dass die räumliche Trennung durch eine Unterteilung der zweiten Kammer (3) erreicht wird.

18. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die biokompatiblen Gerüstes mit Zellen, beispielsweise Knochenzellen, Knorpelzellen, Hautzellen oder Bindegewebszellen, besiedelt werden.

19. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Matrixmaterial (M) dicht oder porös ausgebildet wird und/oder das Gerüst einen Gradienten in der Porengröße und/oder Porenform aufweisen kann.

20. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Matrixmaterial (M) mit einem Materialgradienten oder ortsaufgelöst definiert mit unterschiedlichen Matrixmaterialien gebildet wird, wobei die Matrix in unterschiedlichen Bereichen des Gerüstes aus unterschiedlichen Materialien besteht.

21. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, wobei die aus den Beschichtungsmaterialien (B) gebildete Beschichtung einen Gradienten in ihrer Zusammensetzung aufweist oder ortsaufgelöst eine definierte unterschiedliche Zusammensetzung besitzt, so dass die Matrix in unterschiedlichen Bereichen mit unterschiedlichen Wirkstoffen beschichtet wird.

22. Verfahren nach Anspruch 20, wobei zumindest zwei biologisch und/oder pharmazeutisch aktive Stoffe gleichzeitig in Form unterschiedlicher Wirkstoffstreifen auf einem Strang oder zeitversetzt in Form unterschiedlicher Wirkstoffstreifen auf verschiedenen Strängen auf das Matrixmaterial (M) in Form einer Beschichtung aufgebracht werden.

23. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sowohl das Matrixmaterial (M) als auch die aus dem Beschichtungsmaterial (B) erhaltene Beschichtung in Form eines kontinuierlichen oder sprunghaften Gradienten in ihrer Zusammensetzung gebildet werden, wobei das Matrixmaterial (M) in unterschiedlichen Bereichen aus unterschiedlichen Materialien aufgebaut und in unterschiedlichen Bereichen mit unterschiedlichen Wirkstoffen beschichtet wird.

24. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Matrixmaterial (M) und/oder das Beschichtungsmaterial (B) mit einem Lösungsmittel oder Suspendiermedium versetzt werden und/oder die Aushärtung dieser Materialien durch Abkühlung, Verdampfung des Lösungsmittels oder des Suspendiermediums und/oder chemische Reaktion erfolgt.

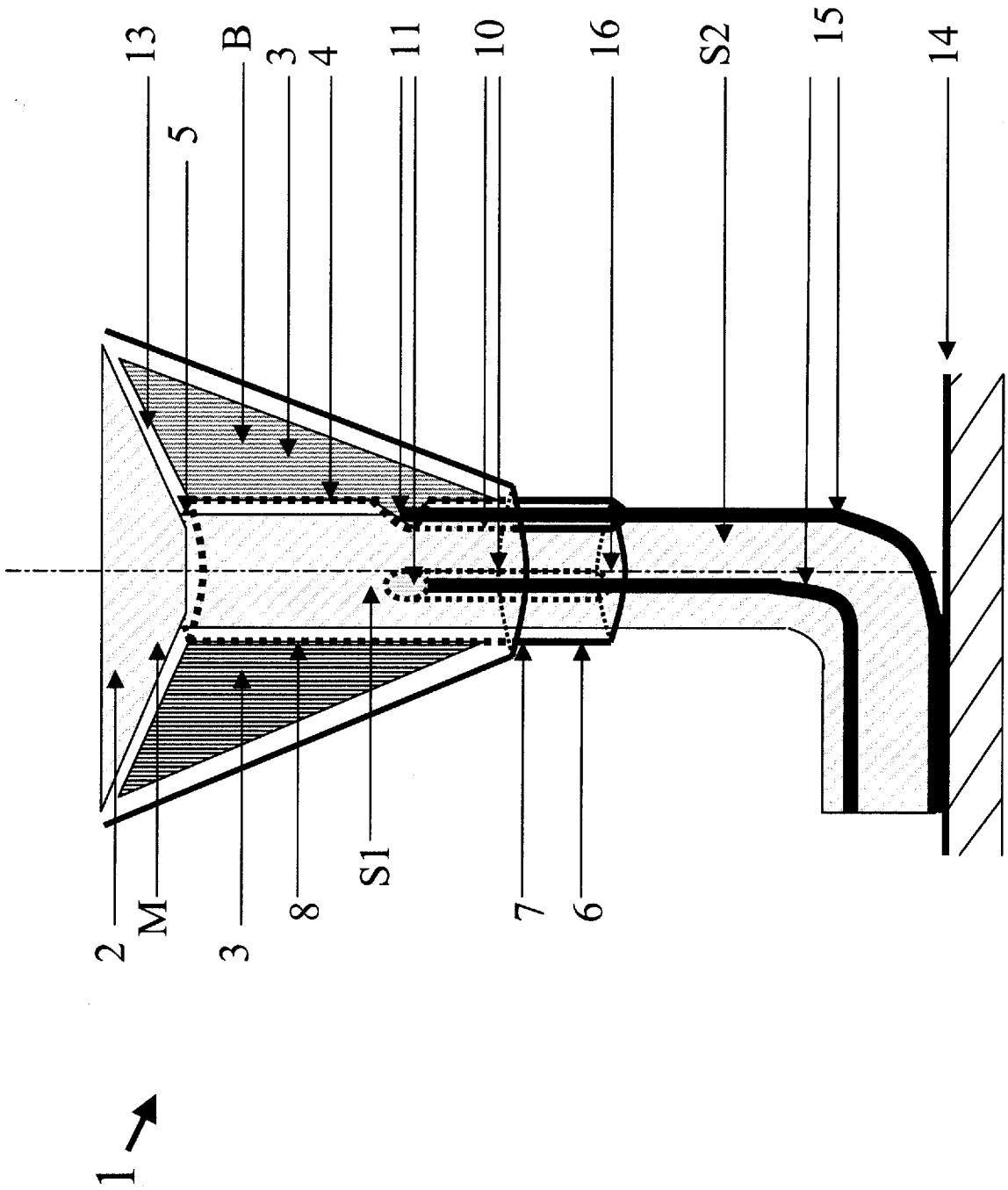


FIG. 1

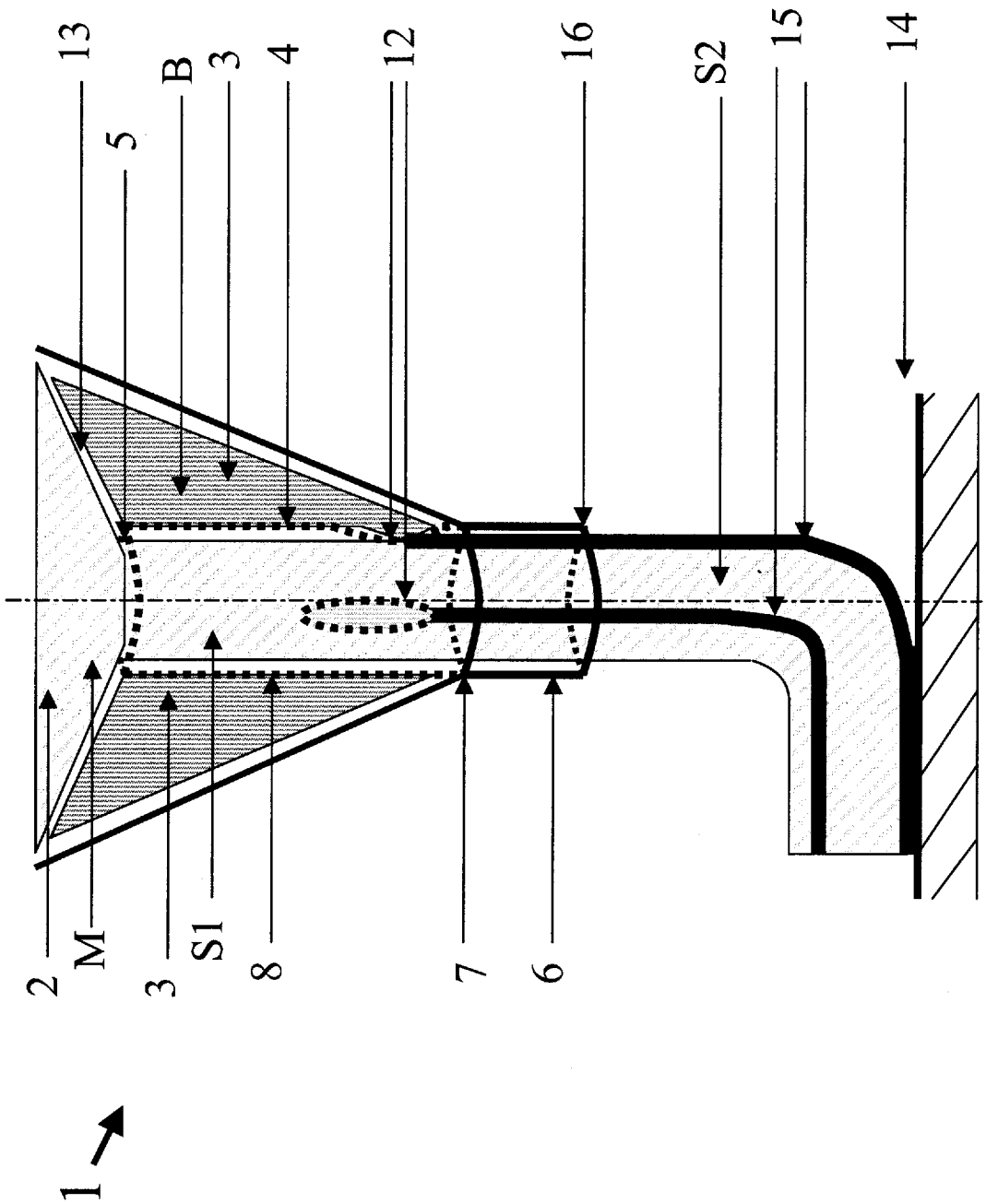


FIG. 2

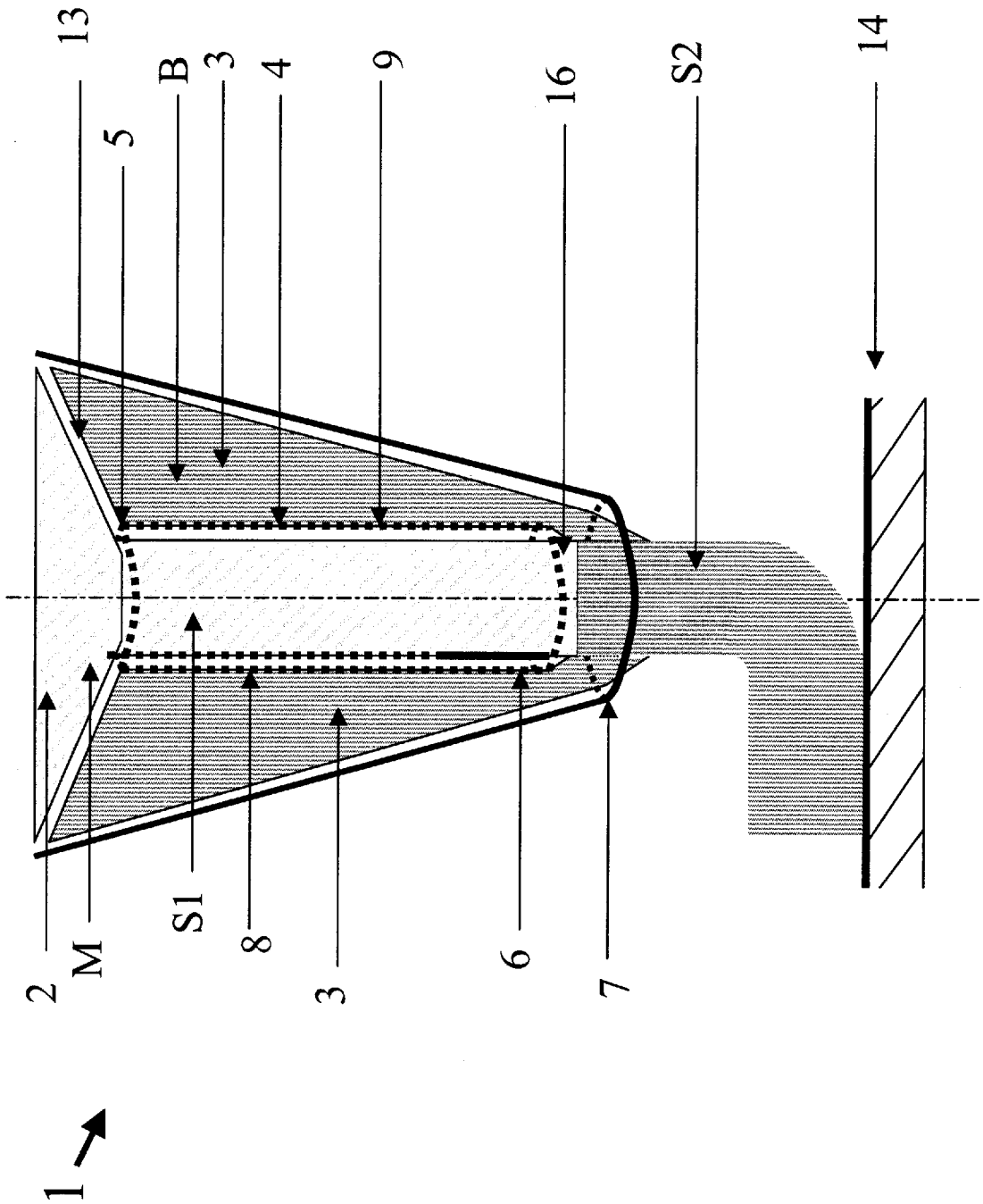


FIG. 3

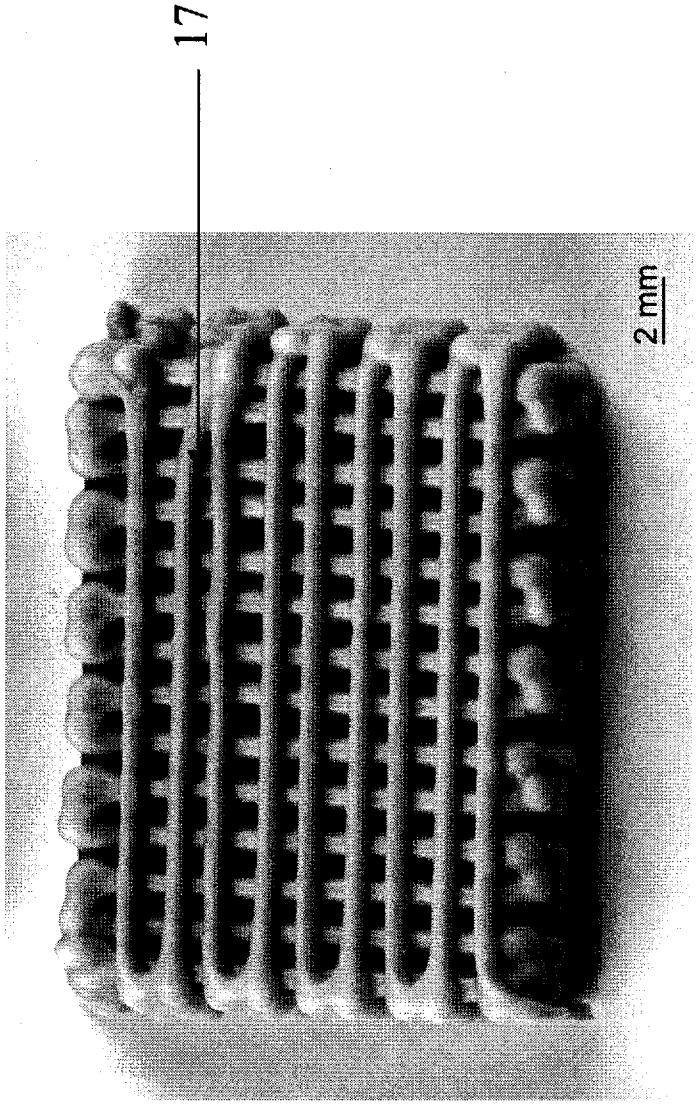


FIG. 4