



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 18 189 T2 2005.07.07

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 251 890 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 18 189.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/27567

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 974 270.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/034307

(86) PCT-Anmeldetag: 19.11.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 02.05.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 30.10.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 16.06.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 07.07.2005

(51) Int Cl.⁷: A61L 27/56

A61L 27/54, A61L 27/18, A61L 27/22

(30) Unionspriorität:

144703 P 20.07.1999 US
434069 05.11.1999 US

(73) Patentinhaber:

Medtronic, Inc., Minneapolis, Minn., US

(74) Vertreter:

Hössle Kudlek & Partner, Patentanwälte, 70184
Stuttgart

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR

(72) Erfinder:

ZILLA, Paul, Peter, 8005 Camps Bay, ZA;
BEZUIDENHOUT, Deon, 7600 Stellenbosch, ZA;
DOWER, Yvonne, Theresa, 7806 Hout Bay, ZA

(54) Bezeichnung: TRANSMURALE MEHRSCHEIDIGE EINWACHSMATRIX MIT GENAU DEFINIERTER POROSITÄT

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 eingereicht, 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**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung betrifft ein Prothesematerial mit einer mehrschichtigen Einwachsmatrix innerhalb wohldefinierter Poren und/oder Kanäle innerhalb des Materials. Jede Schicht der Matrix ist entweder proteinartig oder künstlich oder besteht aus einer Kombination proteinartiger und künstlicher Materialien. Jede Schicht der Matrix ist dafür ausgelegt, eine spezifische Funktion, wie das Erleichtern des Einwachsens eines bestimmten Zelltyps oder das Freigeben eines bestimmten Wachstumsfaktors, zu erfüllen. An Stelle verschiedener Schichten kann die Matrix auch Konzentrationsgradienten desselben Materials aufweisen. Eine geeignete Anwendung des Prothesematerials ist ein Gefäßimplantat.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Gefäßkrankheit in Arterien geringen oder mittleren Durchmessers beeinträchtigt die Arterienwandstruktur. Daher wird der Blutfluß durch das Gefäß entweder durch völlige Verstopfung oder, im entgegengesetzten Extrem, eine akute Überausdehnung des Gefäßes (Aneurysma) behindert. Solche Indikationen erfordern gewöhnlich eine rekonstruktive oder Bypasschirurgie. Die erfolgreichsten Prothesen sind gegenwärtig autologe Implantate (aus dem Empfänger entnommene Arterien und Venen), diese sind jedoch häufig zu sehr durch Krankheit beeinträchtigt oder ungeeignet, um als ein Implantat verwendet zu werden. Es besteht demgemäß ein großer Bedarf an der Entwicklung einer zuverlässigen, vollständig integrierten Gefäßprothese.

[0003] Im Laufe der letzten 40 Jahre wurden bei der Entwicklung von Arterienprothesen erhebliche Fortschritte gemacht. Die moderne Ära der Gefäßchirurgie begann in den frühen 1950er Jahren, 40 Jahre, nachdem Carrel und Guthrie (1906) gezeigt hatten, daß autologe Venen zum Ersetzen von Arterien verwendet werden können. Mit dem Aufkommen von Antibiotika und Antikoagulantien in der Hilfsmedizin machte die Entwicklung von Gefäßprothesen Fortschritte. Die umgekehrte Saphenavene wurde bald als der beste Arterienersatz angesehen und wurde von Kunlin 1949 erfolgreich beim Femoralarterieneratz verwendet. Der Bedarf an einer kleineren Prothese führte jedoch zu weiterer Forschung durch Gross und Mitarbeiter, wobei homologe Implantate unter Verwendung sterilisierten Gewebes eingesetzt wurden. Wenngleich frühe Ergebnisse vielversprechend waren, waren die Langzeitergebnisse noch nicht zufriedenstellend, weil die Implantate häufig infolge von Thrombosen und Aneurysmen ausfielen.

[0004] Wenngleich Pioniere, wie Gross u.a. (1948), weiter an heterologen und homologen Implantaten

arbeiteten, machte Voorhees 1952 eine wichtige Beobachtung, die die Richtung der Gefäßprotheseentwicklung änderte. Nach der Entdeckung, daß Zellen auf Blut ausgesetzten Seidenfäden wuchsen, zeigte er die Wirksamkeit künstlicher Textil- oder Geweberöhrchen als Arterienersatz. Es begann eine neue Ära der Gefäßchirurgie, und es begann die Suche nach dem am besten geeigneten Material und der optimalen Struktur für ein Textilimplantat. Experimente, selbst solche, die vor kurzem ausgeführt wurden, haben Faktoren, wie gewirkte oder gewebte Textilien, große oder kleine Poren, verschiedene Oberflächengestaltungen und ein Klemmen und externe Verstärkungen, untersucht.

[0005] Gegenwärtig sind die für Gefäßimplantate verwendeten Materialien gegerbte natürliche Gefäße, Textilröhren aus gewebtem oder gewirktem Dacron oder Röhrchen aus expandiertem Polytetrafluorethylen (e-PTFE). Diese Implantate sind für einen Arterienersatz größeren Durchmessers, wenn eine hohe Blutströmungsrate vorhanden ist, erfolgreich, ihre Erfolgsrate ist jedoch bei Arterien mit einem Durchmesser von weniger als 6 mm viel kleiner. Diese herkömmlichen Gefäßimplantatprothesen ermöglichen, in erster Linie infolge von Einwachsräumen, die entweder zu schmal oder unzusammenhängend sind, kein unbeschränktes Gefäßeinwachsen aus dem umgebenden Gewebe. Alle gegenwärtigen Implantate versagen schließlich durch Verstopfen infolge von Thrombosen (einem Ansammeln von Fasergewebe), oder einer Intimahyperplasie (eines übermäßigen Muskelwachstums an der Grenzfläche zwischen der Arterie und dem Implantat).

[0006] Es ist bekannt, daß Faktoren, wie die thrombogene Natur des Implantatmaterials, die Oberflächenrauhigkeit, die mechanischen und hämodynamischen Eigenschaften des Implantats und der Zustand der Empfängerarterie, den Erfolg des Implantats beeinflussen. Wenngleich die Gründe für ein Versagen nicht voll verstanden sind, besteht in hohem Maße Übereinstimmung darin, daß eine Nachgiebigkeits-Fehlanpassung zwischen der Arterie und dem Implantat das vorherrschende Problem in Zusammenhang mit dem Versagen von Prothesen geringen Durchmessers ist. Eine Diskontinuität der mechanischen Eigenschaften zwischen dem Implantat und der Arterie ändert den Blutfluß, woraus sich eine Fasergewebeansammlung ergibt, die zu einem vollständigen Verschluß und damit zu einem Versagen des Implantats führt.

[0007] Autologe Implantate, wie die Saphenavene und die innere Brustarterie, werden noch immer als die besten Implantate für die Rekonstruktion kleiner peripherer Arterien angesehen, diese sind jedoch häufig zu sehr durch Krankheit beeinträchtigt oder zur Verwendung als ein Implantat ungeeignet. Keines der gegenwärtigen Textilimplantate (e-PTFE und Da-

cron) hat sich über lange Zeiträume als erfolgreich erwiesen. Es wurden im Bemühen, ein poröses Polyurethan-Arterienimplantat zu erzeugen, viele Ansätze zur Implantatherstellung entwickelt. Tatsächlich wurde gezeigt, daß es möglich ist, ein zunächst nachgiebiges poröses Implantat zu erzeugen. Der langfristige Erfolg solcher Implantate ist jedoch noch zu zeigen. Es ist offensichtlich geworden, daß die gegenwärtigen Verfahren zur Implantatkonstruktion unwirksam sind und daß ein neuer Ansatz erforderlich ist.

[0008] Es ist offensichtlich, daß die gegenwärtigen Implantate geringen Durchmessers keine annehmbare Langzeit-Durchgängigkeit bereitstellen. Wenn gleich die Ursachen für das Versagen nicht unmittelbar klar sind, ist offensichtlich, daß keine der vorstehend erwähnten Prothesen die gleiche Struktur wie eine Arterie aufweist oder sich mechanisch wie eine Arterie verhält. Das "Heilen" von Implantaten hat sich traditionell darauf konzentriert, eine Endothelialisierung zu erreichen. Bis heute hat sich die Forschung auf die Entwicklung eines Prothesematerials konzentriert, das eine transmurale Angiogenese erleichtert. Das "Heilen" scheint jedoch mehr als eine Endothelialisierung zu umfassen, und der Brennpunkt sollte sich daher über die Stimulation nur einer Angiogenese hinaus erstrecken. Eine vollständige Integration einer Gefäßprothese umfaßt nicht nur die Endothelzellenmigration und -proliferation, die zu einem funktionsfähigen Endothel führt, sondern auch das Erzeugen eines funktionsfähigen neuen Mediums. Hierfür wäre das Einwachsen zusätzlicher Zelltypen, insbesondere glatter Muskelzellen, erforderlich. Weiterhin legen gegenwärtige Konstruktionen von Prothesematerial die Priorität typischerweise auf das Einwachsen eines Zelltyps über einem anderen.

[0009] In WO-A-97/15242 ist eine Vorrichtung zur Verwendung als eine Prothese offenbart, wobei wenigstens ein Abschnitt von dieser porös ist. Das Prothesematerial ist als ein Gefäßimplantat zu verwenden. Es wird ein ausgewähltes Arzneimittel in dem Material dispergiert.

[0010] US-A-4 605406 betrifft ein Prothesematerial mit einer Kanalkonfiguration aus einem künstlichen Polymer mit Poren, die einen Größengradienten aufweisen.

[0011] In US-A-5 709 934 sind ein Schwamm und ein Verfahren zum Bilden eines Schaums mit extrazellulären Matrixteilchen beschrieben.

[0012] US-A-5 807 406 sieht durch Mikrofabrikation gebildete geschichtete poröse Polymermembranstrukturen vor.

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft nach einem Aspekt ein Prothesematerial mit: einem Gerüst mit miteinander verbindenden bzw.

verbundenen, gleichmäßig geformten Poren, gekennzeichnet durch eine mehrschichtige Einwachsmatrix innerhalb der Poren.

[0014] Gemäß einem anderen Aspekt sieht die Erfindung ein Prothesematerial mit einem Gerüst mit miteinander verbindenden, wendelförmig orientierten Kanälen vor, gekennzeichnet durch eine mehrschichtige Einwachsmatrix innerhalb der Kanäle.

[0015] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Prothesematerial. Das Material weist insbesondere eine mehrschichtige Einwachsmatrix innerhalb einer wohldefinierten Porosität auf. Die Matrix besteht entweder aus proteinartigen oder künstlichen Schichten oder einer Kombination proteinartiger und künstlicher Schichten. Jede Schicht ist vorzugsweise dafür ausgelegt, eine spezifische Funktion zu erreichen, so daß die Angiogenese bzw. das Endotheleinwachsen innerhalb einer Schicht stimuliert werden kann, während das Einwachsen glatter Muskelzellen gleichzeitig beispielsweise in einer zweiten Schicht stimuliert wird.

[0016] Die wohldefinierte Porosität liegt in Form entweder wendelförmig orientierter, miteinander verbundener transmuraler Einwachskanäle oder einer porösen Wandstruktur, die gleichmäßig geformte Poren (d.h. Hohlräume) in einem sehr schmalen Größenbereich oder eine Kombination von Kanälen und Poren aufweist, vor. Diese Erfindung ermöglicht das ununterbrochene Einwachsen von Bindegewebe in Wände der künstlichen Implantatprothese. Das Problem der Nachgiebigkeits-Fehlanpassung, das bei herkömmlichen Implantaten auftritt, wird auch durch das Übereinstimmen mechanischer Eigenschaften des Implantats mit mechanischen Eigenschaften eines Empfängergefäßes adressiert. Diese mechanischen Eigenschaften umfassen Glätte, Elastizität und Strukturintegrität.

[0017] Angesichts des vorstehend Erwähnten besteht ein Merkmal und Vorteil der Erfindung darin, daß ein Prothesematerial mit einer mehrschichtigen Einwachsmatrix innerhalb einer wohldefinierten Porosität bereitgestellt wird.

[0018] Ein weiteres Merkmal und ein weiterer Vorteil der Erfindung bestehen darin, daß ein Prothesematerial mit einer mehrschichtigen Einwachsmatrix bereitgestellt wird, wobei jede Schicht dafür ausgelegt ist, eine spezifische Funktion zu erfüllen.

[0019] Ein weiteres Merkmal und ein weiterer Vorteil der Erfindung bestehen darin, daß ein Prothesematerial bereitgestellt wird, das eine die Oberfläche pazifizierende bzw. beruhigende Beschichtung und Ein-

wachsschichten innerhalb einer wohldefinierten Porosität für das Einwachsen spezifischer Zellen, einschließlich glatter Muskelzellen und Endothelzellen, aufweist.

[0020] Bevorzugte Ausführungsformen werden nun nur als Beispiel mit Bezug auf die Zeichnung beschrieben.

[0021] [Fig. 1](#) ist eine Vergrößerung einer Schnittansicht eines scheibenförmigen Abschnitts einer "typischen" Arterie,

[0022] [Fig. 2](#) ist eine Vergrößerung einer Schnittansicht eines scheibenförmigen Abschnitts eines Gefäßimplantats aus einem Prothesematerial mit Einwachsmatrizen innerhalb miteinander verbinder, kugelförmiger Poren,

[0023] [Fig. 3](#) ist eine vergrößerte Schnittansicht einer mehrschichtigen Einwachsmatrix innerhalb einer der kugelförmigen Poren in [Fig. 2](#),

[0024] [Fig. 4](#) ist eine vergrößerte Schnittansicht einer Einwachsmatrix mit einem Konzentrationsgradienten innerhalb einer der kugelförmigen Poren in [Fig. 2](#),

[0025] [Fig. 5](#) ist eine Vergrößerung einer Schnittansicht eines scheibenförmigen Abschnitts eines Gefäßimplantats aus einem Prothesematerial mit Einwachsmatrizen innerhalb miteinander verbinder, wendelförmig orientierter Kanäle, und

[0026] [Fig. 6](#) ist eine vergrößerte Schnittansicht einer mehrschichtigen Einwachsmatrix innerhalb eines der Kanäle in [Fig. 5](#).

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER GEGENWÄRTIG BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0027] Diese Erfindung betrifft ein verbessertes Prothesematerial mit einem transmuralen Gerüst (d.h. von der Lumenalfläche bis zur Adventitialfläche) mit einer mehrschichtigen Einwachsmatrix, die sich innerhalb entweder eines Netzwerks miteinander verbundener, wendelförmig orientierter Kanäle oder innerhalb gleichmäßig geformter Poren (d.h. Hohlräume) innerhalb des Gerüsts oder einer Kombination sowohl von Kanälen als auch von Poren befindet. Jede Schicht oder jeder Gradient der Matrix ist dafür ausgelegt, eine spezifische Funktion zu erfüllen, so daß beispielsweise innerhalb einer Schicht eine Angiogenese bzw. ein Endotheleinwachsen stimuliert werden kann, während in einer zweiten Schicht gleichzeitig ein glattes Muskelzelleneinwachsen stimuliert wird. Ein glattes Muskelzelleneinwachsen erzeugt Kontraktionsfähigkeit und kann Nachgiebigkeits-Fehlanpassungsprobleme verringern. Weitere

Beispiele spezifischer Funktionen, die von jeder Schicht ausgeführt werden können, sind das Erleichten des Einwachsens eines speziellen Zelltyps oder das Abgeben eines bestimmten Wachstumsfaktors.

[0028] Zum Fördern des Einwachsens von Bindegewebe ist es wichtig, daß mechanische Eigenschaften des Implantats (insbesondere seine Glätte, Elastizität und Strukturintegrität) gut mit mechanischen Eigenschaften eines Empfängergefäßes übereinstimmen, wodurch Probleme einer Nachgiebigkeits-Fehlanpassung überwunden werden. Wenngleich die Struktur von Blutgefäßen über einen Körper variiert, weist eine "typische" Arterie **10**, wie sie in [Fig. 1](#) dargestellt ist, drei verschiedene Schichten auf, die jeweils verschiedene Grundfunktionen ausführen. Eine Tunica intima **12**, die an einer Basismembran **16** befestigtes Endothel **14** aufweist, bildet eine nicht thrombogene Blutkontakteoberfläche. Eine Tunica media **18** enthält glatte Muskelzellen (SMCs) **20** sowie Elastin **22** und andere interzelluläre Verbindungs- und Matrixmaterialien und verleiht einem Blutgefäß zwei andere wichtige Eigenschaften, nämlich Nachgiebigkeit und Kontraktionsfähigkeit. Zum Erreichen dieser Eigenschaften sind Gewebe in dieser Medialschicht **18** wendelförmig orientiert. Eine andere wichtige Eigenschaft, nämlich die strukturelle Integrität, wird durch eine Adventitia **24** bereitgestellt. Eine Konfiguration von Kollagenfasern in der Adventitia **24** sorgt für das "Versteifen" des Gefäßes, wenn es hohen Innendrücken ausgesetzt wird, so daß eine Verringerung der Nachgiebigkeit mit einer erhöhten Beanspruchung auftritt.

[0029] [Fig. 2](#) zeigt ein Gefäßimplantat **26** aus Prothesematerial mit einem transmuralen Gerüst mit einer Einwachsmatrix **27**, die sich innerhalb eines Netzwerks kugelförmiger Poren **36** befindet. Die Einwachsmatrix **27** in dem Prothesematerial gemäß der Erfindung weist, wie in [Fig. 3](#) dargestellt ist, vorzugsweise wenigstens drei Schichten **28**, **30** und **32** auf. Beispielsweise kann eine innerste Schicht **28**, die Polyethylenglycol aufweist, Klebstoff und Abbaustellen aufweisen, die das optimale Einwachsen von Endothelzellen ermöglichen. Eine Zwischenschicht **30**, die Polyethylenglycol aufweist, kann Klebstoff und Abbaustellen aufweisen, welche das optimale Einwachsen glatter Muskelzellen ermöglichen. Eine äußerste Schicht **32** kann eine Fläche des Gerüstmaterials für die Makrophagenpazifizierung modifizieren.

[0030] Die Schichten **28**, **30** und **32** können entweder aus proteinartigen oder künstlichen Materialien oder einer Kombination bestehen, wobei wenigstens eine Schicht aus einem proteinartigen Material aufgebaut ist und wenigstens eine Schicht aus einem künstlichen Material aufgebaut ist. Die Schichten selbst können ausschließlich aus proteinartigen oder ausschließlich aus künstlichen Materialien oder einer Kombination von Proteinen und künstlichen Materia-

lien aufgebaut sein. Beispiele geeigneter Proteine sind Fibrin, Kollagen und Glycosaminoglycan. Beispiele geeigneter künstlicher Materialien sind Hydrogele, wie Polyethylenglycol.

[0031] In bezug auf Proteinschichten ist eine mit Peptiden und/oder Wachstumsfaktoren derivatisierte bzw. derivitierte Fibrinschicht wünschenswert, weil beispielsweise eine Fibrinmatrix das Einbringen aktiver Peptide in einen Faktor-XIII-Vernetzer von Fibrinogen während der Fibrinpolymerisation ermöglichen kann. Weil Neurit- und Endothelzellen Laminin als eine Hauptkomponente ihrer Basismembranen gemeinsam haben und mit Lamininpeptiden derivatisiertes Fibrin beim Lenken der Neuritausbreitung aktiv ist, sind solche derivatisierten Matrizen möglicherweise bei der transmuralen Angiogenese nützlich. Diese Fibrinmatrizen weisen Bindemittel auf, welche das Binden von Heparin an Heparin bindende Peptide, wie ATIII, erleichtern und daher das allmähliche Freigeben von Wachstumsfaktoren von solchen Matrizen erleichtern, wenn einwachsende Zellen das Fibrin abbauen. Weiterhin kann jede Schicht oder jeder Konzentrationsgradient der Matrix eine andere Fibrinmatrix aufweisen, die mit anderen Peptiden und/oder Wachstumsfaktoren derivatisiert ist. Geeignete Peptide umfassen funktionale Peptide extrazellulärer Matrixmoleküle, wie RGD (Arginin-Glycin-Asparaginsäure) oder DGEA (Asparaginsäure-Glycin-Glutaminsäure-Alanin) von Kollagen, REDV (Arginin-Glutaminsäure-Asparaginsäure-Valin) oder LDV (Leucin-Asparaginsäure-Valin) von Fibronectin, SIKVAV (Serin-Isoleucin-Lysin-Valin-Alanin-Valin) oder YIGSR (Tyrosin-Isoleucin-Glycin-Serin-Arginin) von Laminin. Geeignete Heparin bindende Wachstumsfaktoren sind der vaskuläre Endothelwachstumsfaktor (VEGF), der beta-Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF) und der Thrombozyten-abgeleitete Wachstumsfaktor (PDGF).

[0032] Eine geeignete bzw. bevorzugte künstliche Schicht besteht aus Polyethylenglycol. Polyethylenglycol ist ein ideales Polymer zum Konstruieren, weil es unmodifiziert keine Zellenhaftung vermittelt. Es kann daher modifiziert werden, um eine Haftung nur spezifischer Zellen zu vermitteln. Kombiniert mit zell-spezifischen Abbaustellen, können Zellklebstoff-Polyethylenglycolhydrogele eine Einwachsschicht bilden. Ebenso wie die Fibrinschicht, kann die Polyethylenglycolschicht mit verschiedenen Peptiden und/oder Wachstumsfaktoren derivatisiert werden.

[0033] Peptid-derivatisierte Polyethylenglycolhydrogele können in den Poren eines Implantats geschichtet werden, indem (1) eine innerste Schicht eines Polyethylenglycol enthaltenden Klebstoffs und Abbaustellen, die ein optimales Einwachsen von Endothelzellen ermöglichen, erzeugt werden, (2) eine zweite Schicht eines Polyethylenglycol enthaltenden Klebstoffs und Abbaustellen, die ein optimales Einwach-

sen glatter Muskelzellen ermöglichen, aufgebracht werden und (3) eine Oberflächenmodifikation des Implantationsmaterials für eine Makrophagenpazifizierung ausgeführt wird.

[0034] Weiterhin kann eine Schicht, ob proteinartig oder künstlich, auch übertragene Gene, beispielsweise Gegensinn-Oligonucleotide in Richtung auf Angiogeninhbitoren, wie Thrombospondin 1 und 2, und pro-apoptotische Faktoren, wie die Caspasefamilie Apaf-1, enthalten. Ein anderes Beispiel betrifft Gene für die erhöhte Expression pro-angiogener Faktoren, wie des vaskulären Endothelwachstumsfaktors, Häm-Oxygenase-a, und von anti-apoptotischen Faktoren, wie Bcl-2 und Bcl-xL. Verschiedene Konstrukte können in geeignete Vektoren eingebracht werden. Die Konstrukte sind entweder in der Matrix als DNA vorhanden oder in ein geeignetes Kationicliposom eingeschlossen. Ähnlich übertragene Gene können in jede Schicht aufgenommen werden, und ihre Konzentration innerhalb jeder Schicht kann sich ändern.

[0035] Die mehrschichtige Einwachsmatrix sollte auch ein geschichtetes, abbaubares Material in den Kanälen **34** oder Poren **36** enthalten, welches die Aufnahme haftender Peptidsequenzen für die Zellinfiltration und -migration, enzymatisch abbaubarer Peptidsequenzen und optionaler Cytokine in die Matrix ermöglicht. All diese Substanzen regen ein differenzielles Einwachsen von Zellen an. Geeignete Schichtmaterialien weisen sowohl Proteine als auch künstliche Materialien auf. Beispiele geeigneter Proteine sind Fibrin, Kollagen und Glycosaminoglycan. Beispiele geeigneter künstlicher Materialien sind Hydrogele, wie Polyethylenglycol. Diese Materialien werden in zwei bis acht Schichten angeordnet, wodurch die Einwachsmatrix gebildet wird. Die Einwachsmatrix kann beispielsweise eine äußerste Schicht **32**, welche eine Kollagenschicht einschließt, die heparinisiert wurde, und eine Arzneimittel-Freigabeschicht und bis zu fünf verschiedene Einwachsschichten aufweisen.

[0036] Gemäß einer in [Fig. 4](#) dargestellten alternativen Ausführungsform ersetzt ein Konzentrationsgradient **38** die abgesetzten Schichten **28**, **30** und **32** der Einwachsmatrix **27**. Insbesondere ist in der ganzen Einwachsmatrix **27** ein Material vorhanden, jedoch in verschiedenen Konzentrationen zwischen einem Kern der Einwachsmatrix **27** und einer äußeren Fläche der Einwachsmatrix **27**. Ebenso wie die Schichten **28**, **30** und **32** bei der mehrschichtigen Ausführungsform ist in den transmuralen Einwachskanälen **34** und/oder den Poren **36** ein Konzentrationsgradient **38** vorhanden. Weiterhin sollen veränderliche Konzentrationen innerhalb der Einwachsmatrix **27** spezifische Funktionen ausführen. Beispielsweise können verschiedene Zellen für verschiedene Konzentrationen empfindlich sein, weshalb ein Konzentrationsgradient mehrere Einwachsoptionen in-

nerhalb einer Matrix **27** ermöglicht. Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann ein Konzentrationsgradient innerhalb individueller Schichten der Einwachsmatrix **27** vorhanden sein. Insbesondere ist ein Material überall in einer individuellen Schicht vorhanden, die Konzentration des Materials kann sich jedoch über diese Schicht ändern.

[0037] Die mehrschichtige Einwachsmatrix kann sich jedoch in einem Gerüst miteinander verbindender, wendelförmig orientierter Kanäle **34** und/oder miteinander verbindender, gleichmäßig geformter Poren **36** befinden. [Fig. 5](#) zeigt ein Gefäßimplantat **26**, das aus Prothesematerial mit einem transmuralen Gerüst mit einer Einwachsmatrix **27** innerhalb eines Netzwerks miteinander verbundener, wendelförmig orientierter Kanäle **34** aufgebaut ist. [Fig. 6](#) zeigt die mehrschichtige Einwachsmatrix **27**, wie sie in einem der Kanäle **34** in dem Implantat **26** aus [Fig. 5](#) erscheint.

[0038] Die Kanäle **34** sind wohldefiniert, so daß alle oder im wesentlichen alle Kanäle Durchmesser innerhalb eines Bereichs von etwa 20 µm voneinander, bevorzugter innerhalb eines Bereichs von etwa 10 µm voneinander aufweisen. Die Kanaldurchmesser sollten im Bereich von 10 bis 300 µm und bevorzugter von 40 bis 110 µm liegen. Ähnlich sind die Poren **36**, die vorzugsweise kugelförmig sind, wohldefiniert, wobei alle oder im wesentlichen alle Poren Durchmesser innerhalb eines Bereichs von etwa 20 µm, bevorzugter innerhalb eines Bereichs von etwa 10 µm aufweisen. Die Durchmesser der Poren **36** sollten in einem Bereich von 10 bis 300 µm und bevorzugter von 40 bis 110 µm liegen.

[0039] In einem Implantat **26** mit miteinander verbindenden, wendelförmig orientierten Kanälen **34** sollten die Kanäle **34**, um ein Einwachsen von Gewebe zu unterbinden, so orientiert sein, daß sie der wendelförmigen Anordnung vaskulärer Gewebe in den Wänden natürlicher Arterien entsprechen. Die Prothesestruktur erzeugt dadurch eine optimale Spannungsumgebung, die das Entwickeln und das Beibehalten von Endothelzellen und glatten Muskelzellen in dem Gefäß erleichtert und unterstützt. Indem veranlaßt wird, daß die glatten Muskelzellen wendelförmig auf dem Implantat **26** entlang den spiralförmigen Kanälen **34** wachsen, erwirbt das Implantat **26** eine radiale Nachgiebigkeit und verhält sich wie ein wirkliches Blutgefäß. Zum Erreichen einer hohen Porosität sollten die Kanäle **34** in einem sehr engen Winkel, beispielsweise bei einer Teilung von 200 µm, angeordnet werden. Die "Teilung" ist die entlang der Achse gemessene Länge einer vollständigen Umdrehung eines gegebenen Kanals um den Umfang des Implantats **26**. Für größere Winkel ist eine Teilung von 10 mm geeignet. Die Teilung kann über die Dicke der Wand geändert werden, indem die Teilung mit einer vordefinierten Rate erhöht oder verringert wird,

wenn die Implantatwand aufgebaut wird, oder sie kann alternierend zwischen zwei oder mehr Teilungen in alternierenden Schichten geändert werden.

[0040] Wegen der komplexen Wechselwirkung zwischen Entzündungsmediatoren und Bindegewebzellen läßt sich das Heilen einer Gefäßprothese am besten erreichen, wenn keine ablaufenden chronischen Fremdkörperreaktionen auftreten. Zum Minimieren von Fremdkörperreaktionen und zum Fördern eines differentiellen Zelleneinwachsens können die Kanäle und/oder Poren des Implantats **26** mit einer biokompatiblen Substanz, wie einem Hydrogel, überzogen werden, das nicht an Makrophagen haftet und nicht von Makrophagen abgebaut wird. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die äußerste Schicht **32** der Einwachsmatrix eine Oberflächenbeschichtung, die eine Innenfläche der Kanäle und/oder Poren überzieht. Ebenso wie die anderen Schichten kann die Oberflächenbeschichtung entweder proteinartig oder künstlich oder eine Kombination davon sein. Beispielsweise kann die Oberflächenbeschichtung eine kovalente Hydrogel-Oberflächenmodifikation von Polyethylenglycol sein. Die Oberflächenbeschichtung ist für eine Makrophagenpazifizierung ausgelegt, um das Innere des Implantats vor einer ablaufenden chronischen Fremdkörperreaktion zu schützen.

[0041] Idealerweise sollte das Prothesematerial für ein maximales Einwachsen von Zellen und für eine minimale Volumenkompressibilität (um eine der Kontraktionsfähigkeit zugeordnete Kompressibilität zu ermöglichen) eine hohe Porosität bereitstellen. Das sich ergebende Implantat sollte eine strukturelle Integrität und viskoelastische Eigenschaften ähnlich jenen, die für natürliche Gefäße beobachtet werden, aufweisen. Weiterhin sollte das Implantat zum Minimieren von Fremdkörperreaktionen und zum Fördern eines differentiellen Einwachsens von Zellen auch eine langfristige In-Vivo-Stabilität aufweisen. Die Porosität sollte so orientiert sein, daß vom radialen Einwachsen eine Umfangs- und Längsorientierung erhalten wird, um eine physiologische Kontraktionsfähigkeit zu ermöglichen. Weiterhin muß das Implantat eine strukturelle Integrität und viskoelastische Eigenschaften ähnlich jenen aufweisen, die für natürliche Gefäße beobachtet wurden.

[0042] Das Implantat ist gut für Gefäßimplantate geringen Durchmessers sowie für Gefäßimplantate größeren Durchmessers geeignet. Das Implantat ist vorzugsweise eine rohrförmige Struktur mit einem Innendurchmesser im Bereich von 1–20 mm, vorzugsweise in einem Bereich von 2–6 mm. Die Dicke der Wände des Implantats kann von etwa 0,1 bis etwa 5 mm, bevorzugter von 0,4 bis 1,5 mm variieren, wobei dies vom Durchmesser des Implantats abhängt. Die Dicke der einzelnen Schichten der Einwachsmatrix kann von etwa 10 bis etwa 100 Mikrometer für die

Einwachsschichten **28** und **30** und die äußerste Oberflächenmodifikationsschicht **32**, und bevorzugter von etwa 10 bis etwa 30 Mikrometer variieren.

[0043] Das poröse Gerüst gemäß der vorliegenden Erfindung kann unter Verwendung einer Vielzahl von Techniken hergestellt werden. Das bevorzugteste Verfahren zum Erzeugen eines Implantats mit kugelförmigen Poren ist eine Vakuumimprägnationstechnik. Bei diesem Verfahren wird eine Formungsvorrichtung mit einem Dorn, einer oberen Mannigfaltigkeit und einer unteren Mannigfaltigkeit zum Herstellen des Implantats verwendet. Die obere Mannigfaltigkeit ermöglicht das Ausüben von Luftdruck auf einen oberen Abschnitt einer Form oder von Formen. Die untere Mannigfaltigkeit ermöglicht das Anwenden eines Vakuums auf einen unteren Abschnitt der Form oder der Formen. Die Formen sind zylindrische Rohre mit einem Innendurchmesser, der einem gewünschten Außendurchmesser eines sich ergebenden Implantats entspricht. Die Formen werden in Zusammenhang mit zylindrischen zentralen Stäben verwendet, welche einen Außendurchmesser aufweisen, der einem gewünschten Innendurchmesser des sich ergebenden Implantats entspricht.

[0044] Sobald die Formungsvorrichtung zusammengesetzt wurde, werden die Implantate durch Füllen eines ringförmigen Raums zwischen dem zentralen Stab und dem Rohr mit einem herausnehmbaren Füllstoff gebildet. Geeignete Füllmaterialien sind Alginat, Gelatine, Kohlenhydrate, anorganische und organische Salze. Ein Vorratsbehälter wird mit einer Implantatmateriallösung gefüllt, die das Implantatmaterial in einem Lösungsmittel für das Implantatmaterial enthält.

[0045] Der Begriff "Implantatmaterial" bezeichnet jedes beliebige polymerische oder andere Material, das in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden kann und nach der Implantatherstellung durch Lufttrocknen, Phaseninversion oder Kombinationen davon wieder verfestigt werden kann. Beispiele geeigneter Implantatmaterialien sind thermoplastische Elastomere unter Einschluß thermoplastischer Polyurethane, beispielsweise Pellethan, Biomer-Polyurethane, Chronoflex und Hydrothan. Insbesondere ist ein in US-A-4 873 308 beschriebenes, von Medtronic entwickeltes Polyurethan ein Beispiel eines geeigneten Implantatmaterials.

[0046] Der Begriff "Implantatmaterial-Lösungsmittel" bezeichnet jedes Lösungsmittel, das in der Lage ist, das Implantatmaterial zu lösen. Beispiele geeigneter Lösungsmittel sind N-Methylpyrrolidon (NMP) und 1-Methyl-2-pyrrolidinon.

[0047] Der Begriff "Implantatmateriallösung" bezeichnet eine Lösung des Implantatmaterials in dem Implantatmaterial-Lösungsmittel in von 1 bis 40 Mas-

senprozent, typischer 5 bis 30 Massenprozent, gewöhnlich 10 bis 25 Massenprozent reichenden Konzentrationen.

[0048] Sobald der Vorratsbehälter mit der Implantatmateriallösung gefüllt wurde, wird die obere Mannigfaltigkeit geschlossen und Druck darauf ausgeübt, und/oder ein Vakuum auf die untere Mannigfaltigkeit angewendet, um die Implantatmateriallösung in Zwischenräume zwischen dem gepackten, herausnehmbaren Füllstoff zu drängen.

[0049] Nachdem die Implantatmateriallösung in die Zwischenräume gedrängt wurde, werden das Rohr, das Implantat und der Stab aus der Vorrichtung entfernt. Das Ausfällen des Implantats (als das Entfernen des Implantatmaterial-Lösungsmittels definiert) wird durch Eintauchen in das Ausfällungslösungsmittel eingeleitet. Der zentrale Stab wird dann aus dem Implantat und dem Rohr entfernt. Das Ausfällen des Implantatmaterials und das Entnehmen des Implantatmaterial-Lösungsmittels werden durch ausgedehntes Eintauchen in das Ausfällungslösungsmittel abgeschlossen. Das ausgefällte Implantat wird aus dem Rohr entfernt. Der herausnehmbare Füllstoff wird aus dem ausgefällten Implantatmaterial entnommen, um die poröse Struktur gemäß der Erfindung zu erzeugen. Der Füllstoff kann unter Verwendung einer Füllstoffentnahmelösung, wie Wasser, entnommen werden.

[0050] Andere Verfahren zum Herstellen von Implantaten mit kugelförmigen Poren sind eine Pastenformungstechnik, wobei eine aus einem herausnehmbaren Füllstoff und einer Implantatmateriallösung hergestellte Paste auf einen Dorn gewalzt wird und, ebenso wie bei der Vakuumimprägnationstechnik, die Implantatmateriallösung anschließend ausgefällt wird und der Füllstoff entnommen wird. Eine Pastenentnahmetechnik ähnelt der Pastenformungstechnik, die Paste wird jedoch, statt sie auf einen Dorn zu walzen, durch eine ringförmige Öffnung extrudiert. Eine Tauchbeschichtungstechnik ähnelt auch sehr der Pastenformungstechnik, die Paste wird jedoch, statt sie auf einen Dorn zu walzen, in aufeinanderfolgenden Schichten auf einen Dorn aufgebracht. Eine Schmelzextrusionstechnik ist ein anderes Verfahren zum Herstellen einer Schicht mit kugelförmigen Poren. Bei der Schmelzextrusionstechnik wird ein thermoplastisches Elastomer unter Verwendung physikalischer und/oder chemischer Blähmittel zum Erzeugen eines geschäumten Implantats extrudiert. Das geschäumte Implantat wird dann getempert und vernetzt, sofern dies erforderlich ist, um eine offenzellige Struktur zu bewirken.

[0051] Das bevorzugteste Verfahren zum Herstellen eines Implantats mit wendelförmig orientierten, miteinander verbundenen, transmuralen Einwachskanälen ist eine Faserwickel- und Entnahmetechnik. Bei

diesem Verfahren wird ein Dorn in einer kundenspezifisch ausgelegten Wickelvorrichtung eingerichtet. Die Vorrichtung kann ein einfacher PC sein, der an einer Steuereinrichtung angebracht ist, die weiter an zwei Motoren angebracht ist. Ein Motor treibt die Translationsbewegung der Faser, während der andere Motor die Drehung des Dorns treibt. Die Vorrichtung ermöglicht eine genaue Steuerung der Wickelgeschwindigkeit und der Position des sich drehenden Dorns und der Translationsbewegung der Faser, wodurch das genaue Anordnen der gewickelten Fasern auf dem Dorn ermöglicht wird.

[0052] Sobald die Wickelvorrichtung zusammengesetzt wurde, wird eine entnehmbare Faser mit einer Lösung beschichtet, die ein biokompatibles Material enthält. Die entnehmbare Faser besteht beispielsweise aus Alginat, Gelatine, Kohlenhydraten, anorganischen oder organischen Salzen. Die Beschichtungslösung weist das erwähnte, in einem geeigneten Implantatmaterial-Lösungsmittel gelöste Implantatmaterial auf. Nachdem die Faser beschichtet wurde, wird sie auf den Dorn gewickelt. Die Beschichtungslösung wird dann durch Phasenausfällung, wobei das Implantat in eine Ausfällungslösung eingetaucht wird, und/oder durch Trocknen verfestigt. Die entnehmbare Faser wird durch Anwenden eines Faserentnahmeh-Lösungsmittels entnommen, um Kanäle in dem von der Faser belegten Raum zu erzeugen.

[0053] Andere Verfahren zum Erzeugen von Schichten mit wendelförmig orientierten, miteinander verbundenen, transmuralen Einwachskanälen umfassen eine Schmelzextrusionstechnik mit orientierten Fasern, wobei ein zerhackte Stränge entnehmbarer Fasern enthaltendes geschmolzenes Implantatmaterial von einer Extrusionsdüse extrudiert wird, die speziell dafür ausgelegt ist, faserige Füllstoffe in einem Extrudat zu orientieren. Physikalische und/oder chemische Blähmittel können zum Herstellen eines aufgeschäumten Implantats verwendet werden.

[0054] Ein anderes Verfahren zum Herstellen eines Implantats mit Kanälen ist eine Teilchen- und Faserentnahmetechnik unter Verwendung eines Schichtverfahrens, wobei eine Paste aus einer Implantatmateriallösung und einem herausnehmbaren Füllstoff hergestellt wird und eine Schicht der Paste aufgebracht und auf einen Dorn gepreßt wird. Eine herausnehmbare Faser wird auf die Pastenschicht gewickelt. Zusätzlich können alternierende Schichten von Paste und herausnehmbaren Fasern auf den Dorn aufgebracht werden. Die Implantatmateriallösung wird dann durch Phasenausfällung und/oder durch Trocknen ausfällen gelassen. Die herausnehmbare Faser und der herausnehmbare Füllstoff werden, entweder gleichzeitig oder nacheinander, entnommen, indem ein Faserentnahmeh-Lösungsmittel angewendet wird, um Kanäle in dem von der herausnehmbaren Faser belegten Raum zu erzeugen. Ein Füllstof-

fentnahme-Lösungsmittel kann mit dem Faserentnahmeh-Lösungsmittel identisch sein und sich nur in der Temperatur davon unterscheiden.

[0055] Ein weiteres Verfahren zum Erzeugen von Schichten mit Kanälen ist eine Teilchen- und Faserentnahmetechnik unter Verwendung eines kontinuierlichen Verfahrens, das dem Schichtverfahren entspricht, wobei bei dem kontinuierlichen Verfahren jedoch die Paste gleichzeitig mit dem Wickeln der herausnehmbaren Faser auf den Dorn auf diesen aufgebracht wird.

[0056] Das vorstehend beschriebene Prothesematerial kann auch bei anderen Gegenständen, beispielsweise als ein Nahtring oder eine künstliche Herzklappe, verwendet werden.

Patentansprüche

1. Prothesematerial mit einem Gerüst mit miteinander verbindenden bzw. verbundenen, gleichmäßig geformten Poren (**36**), gekennzeichnet durch eine mehrschichtige Einwachsmatrix (**27**) innerhalb der Poren.

2. Prothesematerial mit einem Gerüst mit miteinander verbindenden bzw. verbundenen, wendelförmig orientierten Kanälen (**34**), gekennzeichnet durch eine mehrschichtige Einwachsmatrix (**27**) innerhalb der Kanäle.

3. Prothesematerial nach Anspruch 1 oder 2, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix einen Konzentrationsgradienten des Materials aufweist.

4. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix ein künstliches Material aufweist.

5. Prothesematerial nach Anspruch 4, wobei das künstliche Material ein Hydrogel aufweist.

6. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix ein Protein aufweist.

7. Prothesematerial nach Anspruch 6, wobei das Protein aus der aus Fibrin, Kollagen, Glycosaminoglycan und Kombinationen davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

8. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix ein Protein und ein künstliches Material aufweist.

9. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix einen Wachstumsfaktor aufweist.
10. Prothesematerial nach Anspruch 8, wobei der Wachstumsfaktor aus der aus VEGF, bFGF, PDGF und Kombinationen davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
11. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix ein Peptid aufweist.
12. Prothesematerial nach Anspruch 10, wobei das Peptid aus der aus RGD, DGEA (Sequenzkennzahl 1), REDV (Sequenzkennzahl 2), LDV, SIKVAV (Sequenzkennzahl 3), YIGSR (Sequenzkennzahl 4) und Kombinationen davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
13. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix ein übertragenes Gen aufweist.
14. Prothesematerial nach Anspruch 12, wobei das übertragene Gen Gegensinn-Oligonucleotide in Richtung auf Angiogeninhbitoren aufweist.
15. Prothesematerial nach Anspruch 13, wobei das übertragene Gen Gegensinn-Oligonucleotide in Richtung auf pro-apoptotische Faktoren aufweist.
16. Prothesematerial nach Anspruch 13, wobei das übertragene Gen ein Gen für eine erhöhte Expression von pro-angiogenen Faktoren aufweist.
17. Prothesematerial nach Anspruch 10, wobei das übertragene Gen ein Gen für eine erhöhte Expression von anti-apoptotischen Faktoren aufweist.
18. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix ein künstliches Material aufweist und wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix ein Protein aufweist.
19. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix eine die Poren überziehende Oberflächenmodifikationsschicht aufweist.
20. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix eine Fibrinmatrix aufweist, die das Einbringen aktiver Peptide in einen Faktor-XIII-Vernetzer von Fibrinogen während der Fibrinpolymerization ermöglicht.
21. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix eine mit Kollagenpeptiden derivatisierte Fibrinmatrix aufweist.
22. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix eine mit Fibronectinpeptiden derivatisierte Fibrinmatrix aufweist.
23. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix eine mit Lamininpeptiden derivatisierte Fibrinmatrix aufweist.
24. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix eine Fibrinmatrix aufweist, die das Binden von Heparin an Heparin bindende Peptide erleichtert.
25. Prothesematerial nach Anspruch 21, wobei die Heparin bindenden Peptide ATIII aufweisen.
26. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix eine Fibrinmatrix aufweist, die einen Wachstumsfaktor speichert und den Wachstumsfaktor allmählich freigibt, wenn einwachsende Zellen das Fibrin abbauen.
27. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix eine Polyethylenglycolmatrix aufweist.
28. Prothesematerial nach Anspruch 24, wobei die Polyethylenglycolmatrix zum Vermitteln eines Anhaftens spezifischer Zellen modifiziert ist.
29. Prothesematerial nach Anspruch 24, wobei die Einwachsmatrix weiter mit der Polyethylenglycolmatrix kombinierte zellspezifische Abbaustellen aufweist.
30. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix einen Polyethylenglycol enthaltenden Klebstoff und Abbaustellen aufweist.
31. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, welches weiter miteinander verbindende, wendelförmig orientierte Kanäle innerhalb des Gerüsts aufweist.
32. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei im wesentlichen alle Poren Durchmesser von 300 um aufweisen.
33. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Poren kugelförmig sind.
34. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Einwachsmatrix zwischen 2 und 8 Schichten aufweist.
35. Prothesematerial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wenigstens eine Schicht der Einwachsmatrix einen Konzentrationsgradienten des Materials aufweist.

36. Prothesematerial nach einem der Ansprüche
1 bis 3, welches ein Gefäßimplantat aufweist.

37. Prothesematerial nach einem der Ansprüche
1 bis 3, welches einen Nähring aufweist.

38. Prothesematerial nach einem der Ansprüche
1 bis 3, welches eine künstliche Herzklappe aufweist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

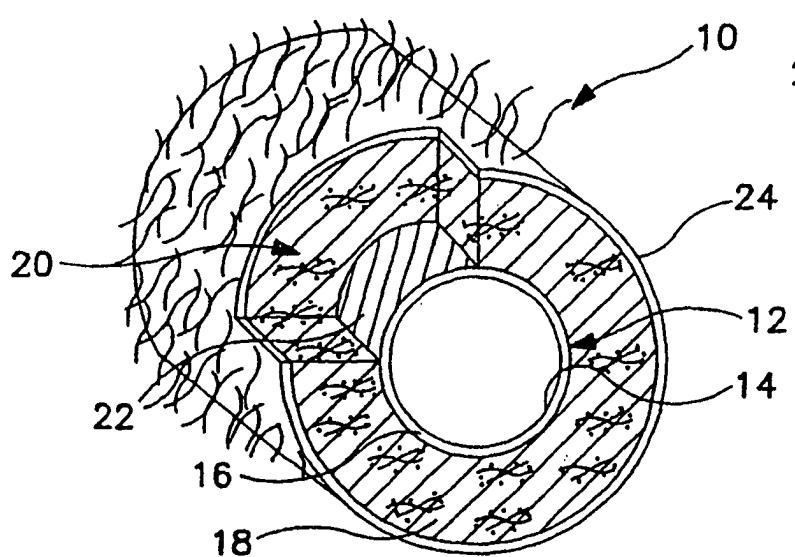


FIG. 3

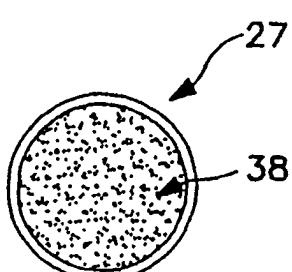


FIG. 4

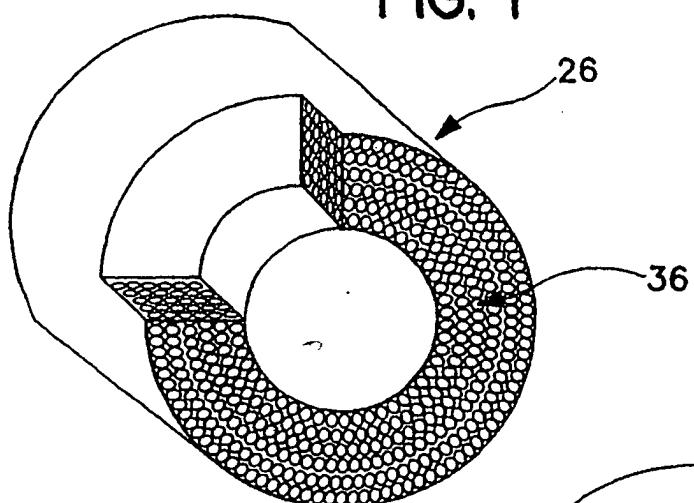


FIG. 2

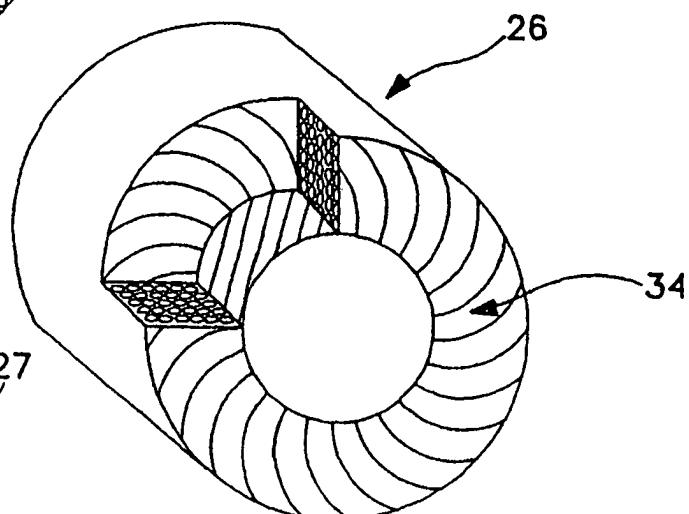


FIG. 5

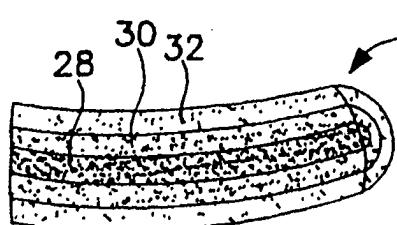


FIG. 6