



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 31 401 T2** 2006.12.07

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 202 683 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61F 2/06** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 31 401.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/27629**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 959 063.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/005333**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.11.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.12.2006**

(30) Unionspriorität:

144704 P	20.07.1999	US
434649	05.11.1999	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR

(73) Patentinhaber:

Medtronic, Inc., Minneapolis, Minn., US

(72) Erfinder:

**ZILLA, Paul, Peter, 8005 Camps Bay, ZA;
BEZUIDENHOUT, Deon, Cape Town, South Africa,
ZA**

(74) Vertreter:

**Hössle Kudlek & Partner, Patentanwälte, 70173
Stuttgart**

(54) Bezeichnung: **SCHAUMARTIGE PROTHESE MIT GUT DEFINIERTER ANGIO-PERMISSIVER OFFENER 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 eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung ist auf ein Verfahren zur Herstellung einer Gefäßprothese, die eine wohl definierte Porenstruktur aufweist, um ein kontinuierliches Einwachsen von Bindegewebe in die Wand der Prothese zu ermöglichen, gerichtet. Des Weiteren sind die mechanischen Eigenschaften der Prothese mit den mechanischen Eigenschaften eines Wirtsgefäßes abgestimmt, wodurch die Probleme der Fehlanpassung der Übereinstimmung bzw. Nachgiebigkeit überwunden sind.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Seit den frühen 1950er Jahren, als Voorhees einen im Wesentlichen thrombusfreien Seidenfaden in einer aus einem Hund explantierten Prothese beobachtete, sind verschiedene polymerische Materialien ausgewertet worden, um sie in poriger Gefäßprothese zu verwenden. Die meisten im Handel erhältlichen synthetischen derzeit verwendeten Gefäßtransplantate sind entweder aus expandiertem Polytetrafluorethylen (e-PTFE) hergestellt oder aus gewebtem oder gestricktem Polyethylenterephthalat (PET oder Dacron) oder einem Veloursdesign von solchem hergestellt. Dacron-Transplantate werden normalerweise als Ersatz für große Gefäße (12-2 mm) verwendet, hingegen wird e-PTFE im Allgemeinen für mittlere Durchmesser (6-12 mm) verwendet. Diese herkömmlichen prothetischen Gefäßtransplantate lassen unbeschränktes Gefäßeinwachsen von umgebendem Gewebe nicht zu, was meistens durch Einwachsräume verursacht ist, die entweder zu eng oder unzusammenhängend sind. Wenn diese Transplantate für kleinere Durchmesser verwendet werden, versagen sie vorzeitig infolge von Thrombosenverschluss (Fasergewebeaufbau) oder Knickung oder in einem späteren Stadium wegen eines Anastomosengeschwürs oder einer neointimale Hyperplasie (ausuferndes Muskelwachstum bei der Übergangsstelle zwischen Arterie und Transplantat). Die Fehlanpassung der Nachgiebigkeit zwischen der Wirtsarterie und der synthetischen Gefäßprothese, die zu anastomotischer Ruptur, zu gestörtem Flussbild und erhöhter Gefäßspannung führen kann, dürfte ein verursachender Faktor bei Transplantatfehlfunktion sein. Andere verursachende Faktoren können die Thrombogenizität der Transplantate oder die hydraulische Rauheit der Oberfläche, besonders bei geknitterten Transplantaten umfassen.

[0003] Bei Versuchen, das Einwachsen zu fördern, wurde die Porengröße von handelsüblichen e-PTFE-Transplantaten vergrößert. Infolge der unregelmäßigen Struktur der Poren (zwischen den Knoten und den Zwischenknotenfasern bzw. internodulären Fasern) verengen sich die verfügbaren Ein-

wachsräume schnell auf Dimensionen einer Subarteriole. Verschiedene Forscher haben "schaumartige" Transplantate geschaffen, und obgleich von einigen in einem gewissen Ausmaß eine Anpassung der Nachgiebigkeit erreicht wurde, haben die durch sie erhaltenen Strukturen einige Nachteile, die das Einwachsen von Bindegewebe verhindern oder behindern. Diese Nachteile umfassen geschlossene externe und/oder interne Oberflächen, geschlossene oder halbgeschlossene Zellstrukturen mit geringer oder keiner Verbindung zwischen Poren und unregelmäßig geformten und bemessenen Poren infolge von ungleichmäßigen Füllermaterialien, die in den Verfahren verwendet werden.

[0004] Wegen ihrer einzigartigen Kombination von physikalischen, chemischen und biochemischen Eigenschaften sind Polyurethane seit über 30 Jahren erforscht und in medizinischen Vorrichtungen verwendet worden. Enzymatische Hydrolyse, Auto-Oxidation, Mineralisierung und biologisch verursachte Umgebungsspannungsrisssbildung von Polyester- und Polyetherurethanen haben Hersteller von medizinischen Polyurethanen dazu gebracht, spezialisierte Formeln zu entwickeln, um diesen Vorkommnissen vorzubeugen. Diese Elastomere aus Polyurethan neuer Generation werden bei den meisten Anwendungen, insbesondere bei denjenigen, die eine Nachgiebigkeit erfordern, zunehmend als beste Biomaterialien akzeptiert. Es ist daher nicht überraschend, dass viele Forscher verschiedene Polyurethanzusammensetzungen (und andere Elastomere) verwendet haben, um Gefäßtransplantate zu erzeugen. Salzguss-, Phaseninversions-, Spritz- und Replaminformtechniken sind angewandt worden, um schwammartige Strukturen mit schlecht definierten Poren zu erzeugen, wohingegen Filamentwicklung und elektrostatisches Spinnen zu Bildung von faserförmigen oder faserstoffartigen Strukturen führen. Bei der Herstellung vieler dieser Vorrichtungen waren Forscher in der Lage, die Nachgiebigkeit von natürlichen Blutgefäßen durch sorgfältige Manipulation der Prozessvariablen annähernd zu erreichen. Nichtsdestoweniger ist die Leistungsfähigkeit dieser experimentellen Transplantate im Allgemeinen unbefriedigend. Das besagt, dass die Anpassung der Nachgiebigkeit alleine nicht zu den gewünschten Heilungsmustern führt.

[0005] Der Stand der Technik beschreibt verschiedene porige Prothesestrukturen. US 4.932.964 bietet eine Prothese an, die mit Epithelzellen überzogen werden kann, wobei die Prothese eine Vielzahl an fortwährend offenen Mikroporen aufweist mit maximaler linearer Ausdehnung von 0,1 bis 3 Mikrometer und einer Vielzahl von Unterteilungen zwischen den Mikroporen mit einer maximalen Weite auf der Oberfläche von nicht mehr als 3 Mikrometer. US 4.657.544 beschreibt ein kardiovakuläres Transplantat mit einem Wabenmuster von miteinander verbundenen

Zellen (Poren) über die gesamte Dicke der Wand der Röhre, die mit wasserlöslichen, anorganischen Salzkristallen, die in ein wasserabweisendes, biokompatibles Zweikomponenten-Polymersystem gemischt sind, ausgebildet ist. Ein Verfahren, das Transplantat durch Spritzgießen einer Mischung aus Polymer und Salzkristallen herzustellen, ist ebenso offenbart. EP 0 815 806 beschreibt ein endovaskuläres Implantat mit gesteuerter Porigkeit und dehnbarer Rahmenstruktur mit Bereichen variierender Porigkeit, wobei ein zweiter Bereich weniger oder kleinere Poren als der erste porige Bereich oder keine Poren aufweist. US 4.725.273 ('273) beschreibt die Bildung eines künstlichen Gefäßes mit ausgezeichneter Durchgängigkeit, bei dem die Gefäßwand aus einem Elastomer hergestellt ist und sowohl Poren als auch Löcher aufweist. Poren sind bei dem '273-Patent Strukturen, die entlang der inneren Oberfläche und über die gesamte Dicke der Gefäßwand gefunden werden. Poren weisen durchschnittliche Durchmesser von 1 bis 100 µm auf. Demgegenüber sind im '273-Patent beschriebene Löcher Strukturen mit konkaven Vertiefungen, die nicht die gesamte Dicke der Wand durchdringen und durchschnittliche Durchmesser von 0,1 bis 5 µm aufweisen. EP 0 332 371 belegt Verfahren zur Formung von hohlen, porigen Körpern aus Elastomer und hohlen Zweischichtkörpern aus Elastomer, in denen eine Schicht porig und mit der anderen Schicht, die fest ist, fortlaufend verbunden ist. WO 90/06094 beschreibt implantierbare, prothetische Strukturen, die wenigstens eine Schicht aufweisen, die eine einheitliche Mischung aus Polyurethanschaum und Kollagenschaum enthält.

[0006] In der Gefäßprothesenindustrie besteht daher ein Bedarf oder Wunsch nach einem Gefäßtransplantat, das in seinen Wänden eine wohl definierte Porenstruktur aufweist, um ein ununterbrochenes Einwachsen von Bindegewebe in die Wände der Prothese zu ermöglichen, und bei dem die Probleme der Fehlanpassung der Übereinstimmung bzw. Nachgiebigkeit überwunden sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die vorliegende Erfindung ist auf ein Verfahren gerichtet, wie es in Anspruch 1 definiert ist. Die sich ergebende Prothese weist eine porige Wandstruktur auf, die miteinander verbundene, einheitlich geformte Poren (d. h. Lücken) enthält, die vorzugsweise durchschnittliche Durchmesser zwischen 10 und 300 µm besitzen und stärker bevorzugt 40-110 µm groß sind. Die Standardabweichung der Durchmesser der Poren beträgt weniger als 20 µm, stärker bevorzugt weniger als 10 µm. Die Öffnungen zwischen den Poren sind im Allgemeinen in der Größenordnung von 1-100 µm, noch allgemeiner von 20-50 µm, abhängig von der Größe der Poren. Die Poren (d. h. die Lücken) in der Struktur weisen wohl definierte, vorzugsweise sphärische Formen auf, wobei

die Größen der Räume des Einwachsens für ein kontinuierliches Gewebe- und Gefäßeinwachsen ohne weiteres optimierbar sind. Das Problem der Fehlanpassung der Übereinstimmung bzw. Nachgiebigkeit, das bei konventionellen Transplantaten auftritt, wird ferner dadurch behandelt, dass die mechanischen Eigenschaften des Transplantats mit den mechanischen Eigenschaften eines Wirtsgefäßes abgeglichen werden. Diese mechanischen Eigenschaften umfassen Glätte, Elastizität und strukturelle Integrität.

[0008] In einem bevorzugten Verfahren wird eine Röhre aus einem elastomeren Polymer gebildet, zum Beispiel dadurch, dass ein Zuschlag aus einem Polymer, einem Lösungsmittel (für das Polymer) und sphärischen, löslichen Mikrokügelchen mit einem gewünschten Durchmesser geformt wird. Die Extraktion der Kügelchen und die Ausfällung des Polymers erbringt eine röhrenförmige Struktur, die wohl definierte Poren (in der Röhrenwand) enthält und zum Gebrauch als eine synthetische Gefäßtransplantatprothese mit kleinem Durchmesser geeignet ist.

[0009] In einem weiteren Verfahren, das nicht der Erfindung entspricht, werden beispielsweise eine Paste mit einer Polymerlösung und ein extrahierbarer Füllstoff vorbereitet und entweder auf eine Spindel gerollt oder als Schichten auf eine Spindel abgelegt oder durch eine ringförmige Öffnung extrudiert. Das Polymer wird dann abgeschieden und der Füllstoff extrahiert.

[0010] Ein alternatives Verfahren, das nicht der Erfindung entspricht, beinhaltet die Schmelzextrusion eines thermoplastischen Elastomers mit Treibmitteln, um eine Porigkeit zu erzeugen.

[0011] In Anbetracht des oben Erwähnten bestehen ein Merkmal und ein Vorteil der Erfindung in der Bereitstellung eines synthetischen Gefäßtransplantats, das miteinander verbundene wohl definierte Poren enthält.

[0012] Ein Merkmal und ein Vorteil der Erfindung bestehen außerdem in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Transplantats mit einer porigen Wandstruktur, die Poren in einem sehr engen Größenbereich enthält. Ein Merkmal und ein Vorteil der Erfindung bestehen des Weiteren in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Transplantats mit wohl definierten Poren, bei dem die Größen der Räume des Einwachsens für ein kontinuierliches Gewebe- und Gefäßeinwachsen in die Wand der Prothese ohne weiteres optimierbar sind.

[0013] Ein Merkmal und ein Vorteil der Erfindung bestehen ferner des Weiteren in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Transplantats, bei dem mechanische Eigenschaften des Transplan-

tats mit mechanischen Eigenschaften des Wirtsgefäßes abgestimmt und dadurch die Probleme der Fehlanpassung der Nachgiebigkeit überwunden werden.

[0014] Ein Merkmal und ein Vorteil der Erfindung bestehen in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Transplantats mit miteinander verbundenen, wohl definierten Poren.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0015] [Fig. 1](#) ist eine perspektivische Ansicht einer gemäß der Erfindung hergestellten Elementarzellenstruktur;

[0016] [Fig. 2](#) ist eine perspektivische Ansicht eines Pentagondodekaeders;

[0017] [Fig. 3](#) ist eine Querschnittsansicht eines Pentagondodekaeders;

[0018] [Fig. 4](#) ist eine graphische Darstellung des Durchmessers für kontinuierliches Einwachsen als Funktion der Höhe des Dodekaeders von [Fig. 3](#);

[0019] [Fig. 5](#) ist eine Querschnittsansicht einer Anhäufung von Pentagondodekaedern;

[0020] [Fig. 6](#) ist eine graphische Darstellung eines Durchmessers für kontinuierliches Einwachsen als Funktion eines ebenen Winkels durch das Dodekaeder aus [Fig. 5](#); und

[0021] [Fig. 7](#) ist eine schematische Ansicht einer Gussvorrichtung, die zur Herstellung der Gefäßprothese gemäß der Erfindung verwendet wird.

DEFINITIONEN

[0022] Der Ausdruck "extrahierbarer Füllstoff" bedeutet irgendein polymeres oder anderes Füllstoffmaterial, das löslich und/oder durch ein anderes Lösungsmittel als das für das Transplantatmaterial verwendete Lösungsmittel extrahierbar ist. Das Material ist in der Form vorzugsweise sphärisch mit durchschnittlichen Durchmessern im Größenbereich von 10 bis 300 Mikrometern, stärker bevorzugt von 40 bis 110 Mikrometer. Die Kügelchen sind gemäß ihrer Größe fraktioniert, beispielsweise dadurch, dass sie so ausgesiebt sind, dass die einzelnen Teile eine enge Größenverteilung besitzen. Ein Beispiel wären Granulatkügelchen mit einem Durchmesser von $85 \pm 10 \mu\text{m}$, wobei 85 die durchschnittliche Größe angibt und $10 \mu\text{m}$ die Standardabweichung angibt. Beispiele von geeigneten Materialien umfassen Proteinkügelchen, beispielsweise Alginat, Gelatine, Kohlenhydrate (Zucker, Dextrose usw.), anorganische und organische Salze. Wasserlösliche Füllstoffe sind geeignet, wenn das Abscheidungs- bzw. Ausfällungslösungs-

mittel und der Füllstoffextraktor Wasser ist.

[0023] Der Ausdruck "Füllstoffextraktionsmittel" bedeutet irgendein Lösungsmittel, das imstande ist, den extrahierbaren Füllstoff zu zersetzen bzw. zu lösen, ohne die Transplantatstruktur nachteilig zu beeinflussen. Zum Beispiel ist Wasser ein geeignetes Füllstoffextraktionsmittel für wasserlösliche Füllstoffe.

[0024] Der Ausdruck "Abscheidungslösungsmittel" bedeutet irgendein Lösungsmittel, das imstande ist, Transplantatmaterial aus der Lösung abzuscheiden. Das Abscheidungslösungsmittel und das Transplantatmaterial sind meist in allen Verhältnissen mischbar. Beispiele von geeigneten Abscheidungslösungsmitteln umfassen: Wasser, Ethanol, Aceton oder Kombinationen von all diesen. Das Füllstoffextraktionsmittel und das Abscheidungslösungsmittel können, jedoch müssen nicht dasselbe Lösungsmittel sein.

[0025] Der Ausdruck "Transplantatmaterial" bedeutet irgendein polymeres oder anderes Material, das in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und nach der Transplantatfertigung durch Lufttrocknung, Phaseninversion oder eine Kombinationen von beidem wieder erstarren kann. Beispiele von geeigneten Transplantatmaterialien umfassen: thermoplastische Elastomere einschließlich thermoplastischer Polyurethane, z. B. Pellethan, Biomer-Polyurethane, Chronoflex, Hydrothan, Estan, Elast-Eon, Texin, Biomer, Surethan, Corethan, Carbothan, Techoflex, Tecothan und Biospan. Insbesondere ist ein Polyurethan, das von Medtronic entwickelt wurde und im US-Patent Nr. 4.873.308 beschrieben ist, ein Beispiel für ein geeignetes Transplantatmaterial.

[0026] Der Ausdruck "Lösungsmittel für Transplantatmaterial" bedeutet irgendein Lösungsmittel, das imstande ist, Transplantatmaterial aufzulösen. Beispiele für geeignete Lösungsmittel für Polyurethane umfassen: N-Methylpyrrolidon (NMP), N,N-Dimethyldiacetamid (DMAC), 1,4-Dioxan usw.

[0027] Der Ausdruck "Transplantatmateriallösung" bedeutet eine Lösung des Transplantatmaterials im Lösungsmittel für Transplantatmaterial in Konzentrationen, die von 1 bis 40 Massen-%, allgemeiner von 5 bis 30 Massen-% und meist von 10 bis 25 Massen-% gehen.

[0028] Der Ausdruck "Transplantatmaterialpaste" bedeutet irgendeinen Zuschlag, der aus einer Transplantatmateriallösung und einem extrahierbaren Füllstoff besteht. Das Verhältnis in der Lösung von Füllstoff zu Transplantatmaterial kann von 20:1 bis 1:1 reichen, allgemeiner von 10:1 bis 5:1 (Massenverhältnisse).

[0029] Der Ausdruck "chemisches Treibmittel" bedeutet irgendein Material, das sich zersetzt, um ein

Gas zu bilden, z. B. CO_2 oder N_2 , wobei das Gas Poren im Transplantatmaterial erzeugt. Beispiele von chemischen Treibmitteln umfassen Bicarbonate, N-Nitrose-Verbindungen, Azide, Azodicarbonamide und eine Vielzahl weiterer Mittel.

[0030] Der Ausdruck "physikalisches Treibmittel" bedeutet entweder eine Flüssigkeit oder ein Gas, die bzw. das unter Druck in geschmolzenes Transplantatmaterial eingeführt wird, wobei die Verdampfung der Flüssigkeit oder die Ausdehnung des Gases Blasen erzeugt, die Poren im Transplantatmaterial bilden. Beispiele von physikalischen Treibmitteln umfassen: Chlor-Fluor-Kohlenstoffe (z. B. Freon), Pentan und Hexan.

GENAUE BESCHREIBUNG DER GEGENWÄRTIG BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORM

[0031] Ein verbessertes prothetisches Gefäßtransplantat kann mit einem synthetischen Stützgewebe oder Gerüst von transmuralen Einwachskanälen erzeugt werden, die durch eine kontinuierliche, ununterbrochene, wohl definierte Ausdehnung gekennzeichnet sind. Eine simulierte Zellstruktur mit Elementarzellen, die Pentagondodekaedern nahe kommen, ermöglicht das Bilden solcher Kanäle. Eine Elementarzelle, die in einer schaumartigen Struktur erzeugt wird, kann und ist oft durch ein idealisiertes Pentagondodekaeder dargestellt. Ein Verfahren zur Herstellung solcher wohl definierter Poren (d. h. Lücken) in einem synthetischen Stützgewebe kann durch das Verwenden von sphärischen, löslichen Mikrokügelchen als extrahierbarer Füllstoff erreicht werden. Das Verfahren wird weiter unten näher erläutert.

[0032] [Fig. 1](#) zeigt eine typische Einheits- bzw. Elementarzelle **10**, die in einer schaumartigen Struktur erzeugt wurde. [Fig. 2](#) zeigt ein Pentagondodekaeder **12**. Eine nachgebildete Elementarzelle **10**, die durch die vorliegende Erfindung geschaffen wurde, ist dem Pentagondodekaeder **12** ähnlich, jedoch kann die Anzahl der Seiten variieren oder die nachgebildete Elementarzelle **10** etwas länglich sein. Eine Struktur, die solche mehrkantige Elementarzellen in sehr engem Größenbereich enthält, ist wohl definiert, wobei die Größen der Einwachskanäle ohne weiteres berechnet werden können.

[0033] [Fig. 3](#) zeigt zwei unterschiedliche mögliche direkte Wege, die als Einwachskanäle in einem Pentagondodekaeder verwendet werden können. Der direkte Weg 1 betritt die Zelle in einem zu einer Fläche der Zelle senkrechten Winkel. Der direkte Weg 2 betritt die Zelle in einem zu einer Fläche der Zelle nicht senkrechten Winkel. [Fig. 4](#) ist eine graphische Darstellung einer Wechselbeziehung zwischen den jeweiligen Durchmessern für kontinuierliches Einwachsen (D) der beiden Wege in [Fig. 3](#) als Funktion der Höhe des Dodekaeders (H) aus [Fig. 3](#). Wie aus

[Fig. 4](#) ersichtlich ist, wächst der Durchmesser für kontinuierliches Einwachsen mit zunehmender Höhe des Dodekaeders bei Wegen, die die Zelle in einem zu einer Fläche der Zelle senkrechten Winkel betreten, schneller als bei Wegen an, die die Zelle in einem zu einer Fläche der Zelle nicht senkrechten Winkel betreten. Unabhängig davon, ob der Eintrittswinkel senkrecht ist oder nicht, schaffen die Zellen reichliche Einwachskanäle kontinuierlicher, ununterbrochener, wohl definierter Ausdehnung.

[0034] [Fig. 5](#) zeigt eine Struktur **14** einschließlich einer Anhäufung von Pentagondodekaedern mit einem angezeigten möglichen Weg zusammen mit einem gezeigten ebenen Winkel (θ), der in Bezug auf eine Linie, die durch die Anhäufung der Dodekaeder senkrecht zu jener Fläche des Dodekaeders verläuft, durch die sie eintritt, gemessen wird. [Fig. 6](#) ist eine graphische Darstellung eines Durchmessers eines Pfades durch die wohl definierte Dodekaederstruktur, wobei der ebene Winkel für verschiedene Größen der Kügelchen verändert ist: 30, 60 und 100 Mikrometer. Wie in [Fig. 6](#) zu sehen ist, ist der Durchmesser einer fortlaufenden Pore, wenn der ebene Winkel 0° beträgt, etwas größer als der halbe Durchmesser des Kügelchens. Folglich gibt es einen ziemlich großen Bereich, in dem ein fortgesetztes Einwachsen von Bindegewebe eintreten kann. Obwohl in [Fig. 6](#) erklärt, jedoch von großer Wichtigkeit ist die Tatsache, dass dann, wenn das einwachsende Gewebe infolge großer Auftreffwinkel auf eine Verengung des direkten Weges trifft, nach einer kleinen Winkeländerung ohne weiteres eine "neue" direktere Route gefunden werden kann. Folglich ist die wohl definierte Porigkeit in der Weise orientiert, dass von einem radialen Einwachsen ausgehend eine Orientierung in Umfangsrichtung und in Längsrichtung ermöglicht wird.

[0035] Neben dem Schaffen von wohl definierten Poren, um Einwachsen von Bindegewebe zu fördern, ist es wichtig, dass mechanische Eigenschaften des Transplantats (insbesondere Glätte, Elastizität und strukturelle Integrität) mit mechanischen Eigenschaften eines Wirtsgefäßes abgestimmt und dadurch Probleme der Fehlanpassung der Nachgiebigkeit überwunden sind. Obwohl die Struktur von Blutgefäßen innerhalb des Körpers variiert, umfasst eine "typische" Arterie drei unterschiedliche Schichten, wovon jede spezielle Basisfunktionen ausführt. Eine Intima, die ein Endothel einschließt, das an einer Basalmembran angehängt ist, bildet eine nicht thrombogene Oberfläche, die mit Blut in Kontakt steht. Ein Medium enthält glatte Muskelzellen (SMC) sowie elastische und andere interzelluläre, verbindende Materialien und Matrixmaterialien und verschafft dem Blutgefäß zwei wichtige Eigenschaften, nämlich Nachgiebigkeit und Kontraktilität. Um diese Eigenschaften zu erreichen, sind die Gewebe in dieser mittleren Schicht in einer spiralförmigen Art und Weise orientiert. Eine weitere wichtige Eigenschaft, näm-

lich die strukturelle Integrität, ist durch eine Adventitia gegeben. Der Aufbau der Collagenfasern in dieser Schicht sorgt für eine "Versteifung" des Gefäßes, wenn es einem hohen internen Druck ausgesetzt ist, d. h. für eine Abnahme der Nachgiebigkeit mit zunehmender Beanspruchung.

[0036] Beim Entwerfen der Gefäßprothese, um auf die Bildung einer Neuarterie hinauszulaufen, die die Eigenschaften eines natürlichen Gefäßes nachahmt, sollte das Material für das Stützgewebe Biostabilität, Verarbeitbarkeit, Verfügbarkeit und wünschenswerte mechanische Eigenschaften aufweisen. Das porige Stützgewebe sollte zugunsten eines maximalen Einwachsens von Zellen und einer minimalen Kompressibilität in der Masse (um eine mit der Kontraktilität verbundene Kompressibilität zuzulassen) eine große Porigkeit anbieten. Die Prothese sollte eine strukturelle Integrität und viskoelastische Eigenschaften ähnlich jenen, die bei natürlichen Gefäßen beobachtet werden, besitzen. Um eine Fremdkörperreaktion zu minimieren und ein differentielles Einwachsen von Zellen zu fördern, sollte das Stützgewebe darüber hinaus auch eine langzeitige In-vivo-Stabilität aufweisen. Beispiele von geeigneten Stützgewebematerialien umfassen thermoplastische Elastomere, insbesondere thermoplastische Polyurethane. Die wohl definierte Porigkeit sollte in der Weise orientiert sein, dass von einem radialen Einwachsen ausgehend eine Orientierung in Umfangsrichtung und in Längsrichtung und somit eine physiologische Kontraktilität ermöglicht wird. Eine solche Orientierung wird durch das Pentagonododekaeder, wie es in den **Fig. 36** – gezeigt ist, angeboten. Darüber hinaus muss die Prothese eine strukturelle Integrität und viskoelastische Eigenschaften, ähnlich jenen, die bei natürlichen Gefäßen beobachtet werden, besitzen.

[0037] Die Auswahl von geeignetem Füllmaterial, um die Poren zu erzeugen, erfordert eine sorgfältige Betrachtung. Wenn ein extrahierbares Füllmaterial gewählt wird, sollte das Material wie folgt sein: nicht löslich in dem Lösungsmittel, das für die Lösung des Stützgewebematerials verwendet wird; ohne weiteres löslich in der Ausfällungslösung oder anderen, von dem Lösungsmittel für das Stützgewebematerial verschiedenen Lösungsmitteln; druckfest, um der Vermengung und Bildung von Pasten zu widerstehen; und nicht toxisch.

[0038] Fraktionierte Salzkristalle (NaHCO_3 und weitere) sind eine greifbare Quelle für extrahierbare Füllstoffe. Jedoch machen ihre Formfaktoren und die ziemlich weite Größenverteilung (sogar nach sorgfältigem Sieben) sie zu weniger idealen Kandidaten für die Verwendung bei der Erzeugung von geschäumten Strukturen. Um Toleranzen einzuengen, können sphärische, lösliche Mikrokügelchen hergestellt werden. Die Verwendung dieser sphärischen Kügelchen trägt zur Erzeugung von porigen "Schaum"-Stützge-

weben bei, die wesentlich besser definiert sind als jene, die von Salzkristallen erhältlich sind.

[0039] Der extrahierbare Füllstoff umfasst einheitlich geformte Teilchen, vorzugsweise von sphärischer Form. Die mittleren Durchmesser der Teilchen sowie die entstehenden Poren reichen in der Größe von 10 bis 300 Mikrometer, stärker bevorzugt von 40 bis 110 Mikrometer. Die Standardabweichung der Teilchendurchmesser und der entsprechenden Porengrößen zueinander liegt vorzugsweise innerhalb eines kontrollierten Bereiches von 20 μm , stärker bevorzugt innerhalb von 10 μm . Bei einer Ausführungsform, bei der die Teilchen und Poren nicht sphärisch, sondern einheitlich geformt sind, können die Teilchen und Poren dennoch in einem kontrollierten Volumenbereich gehalten werden. Zum Beispiel weisen sphärische Teilchen und Poren mit Durchmessern, die in einem kontrollierten Bereich, in dem die Standardabweichung weniger als 20 μm beträgt gehalten sind, dementsprechend Volumina auf, die in einem kontrollierten Bereich, in dem die Standardabweichung kleiner als $4,2 \times 10^{-6} \text{ mm}^3$ ist (Volumen einer Kugel = $\frac{4}{3} \pi (\text{Radius})^3$), gehalten sind. Ähnlich können nicht-sphärische Teilchen und Poren, die einheitlich geformt sind, Volumina aufweisen, die in einem kontrollierten Bereich, in dem die Standardabweichung weniger als $4,2 \times 10^{-6} \text{ mm}^3$ beträgt, gehalten sind.

[0040] Um Gefäßtransplantate zu produzieren, können mehrere verschiedene Verfahren angewandt werden. In Übereinstimmung mit der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Transplantaten eine Vakuumimprägnierungstechnik. Wie in **Fig. 7** gezeigt ist, beinhaltet dieses Verfahren das Montieren einer Spindel **18** in einer speziell angefertigten Gussvorrichtung **16**. Die Gussvorrichtung umfasst einen oberen Verteiler **20**, der das Beaufschlagen eines oberen Teils der Form oder der Formen **24** mit Luftdruck **22** ermöglicht. Ein unterer Verteiler **26** der Vorrichtung, ermöglicht das Beaufschlagen eines unteren Teils der Form oder der Formen **24** mit einem Vakuum **28**. Zwischen den oberen **20** und den unteren Verteiler **26** ist irgendeine Anzahl von Formen **24** eingespannt. Obwohl eine beliebige Anzahl von Formen **24** verwendet werden kann, liegt eine leicht zu handhabende Anzahl von Formen im Bereich von 1-20, obwohl die bevorzugte Anzahl von Formen im Bereich von 6-10 Formen liegt.

[0041] Die Formen **24** sind zylindrische Röhren aus Glas oder anderen geeigneten Materialien mit einem Innendurchmesser, der einem gewünschten Außendurchmesser des entstehenden Transplantats entspricht. Die Formen **24** werden in Verbindung mit den zylindrischen zentralen Stäben **18** verwendet. Die zylindrischen zentralen Stäbe **18** sind aus rostfreiem Stahl, Glas oder anderen geeigneten Materialien hergestellt, mit einem Außendurchmesser, der dem gewünschten Innendurchmesser des entstehenden

Transplantats entspricht. In Verbindung mit den Formen **24** wird außerdem ein Behälter **30** für Transplantatmateriallösung und eine zentralisierte Distanzscheibe **32** verwendet.

[0042] Sobald die Gussvorrichtung **16** montiert ist, werden die Transplantate durch Füllen des ringförmigen Raums **34** zwischen dem zentralen Stab **18** und der Röhre **24** mit einem extrahierbaren Füllstoff gebildet. Geeignete Füllmaterialien umfassen Alginat, Gelatine, Kohlenhydrate, anorganische und organische Salze. Der Behälter **30** wird mit einer Transplantatmateriallösung gefüllt, die Transplantatmaterial in einem Lösungsmittel für Transplantatmaterial enthält. Geeignete Transplantatmaterialien umfassen thermoplastische Elastomere einschließlich thermoplastischer Polyurethane wie etwa Pellethan, Biomer-Polyurethane, Chronoflex und Hydrothan. Insbesondere ist ein Polyurethan, das von Medtronic entwickelt wurde und im US-Patent Nr. 4.873.308 beschrieben ist, ein Beispiel eines geeigneten Transplantatmaterials. Geeignete Lösungsmittel für Transplantatmaterial umfassen N-Methylpyrrolidon (NMP) N,N-Dimethylacetamid (DMAC), 1,4-Dioxan, usw. Die Konzentration des Transplantatmaterials im Lösungsmittel für Transplantatmaterial erstreckt sich von 1 bis 40 Massen-%, allgemeiner von 5 bis 30 Massen-%, meist von 10 bis 25 Massen-%. Die Konzentration hängt von verschiedenen Faktoren ab, die die Zusammensetzung des Transplantatmaterials, die Zusammensetzung des Lösungsmittels für Transplantatmaterial und die Viskosität der Lösung umfassen. Der obere Verteiler **20** wird dann geschlossen und mit dem Druck **22** beaufschlagt und/oder der untere Verteiler **26** wird mit dem Vakuum **28** beaufschlagt, um die Transplantatmateriallösung in die Lücken innerhalb des komprimierten extrahierbaren Füllstoffs zu zwingen. Die Höhe des Druckes sollte in der Größenordnung von etwa atmosphärisch bis 15 bar und stärker bevorzugt von 5 bis 8 bar liegen. Die Größe des Vakuums sollte in der Größenordnung von etwa atmosphärisch bis 1- bar und stärker bevorzugt von etwa -0,9 bar liegen.

[0043] Nachdem die Transplantatmateriallösung in die Lücken gezwungen bzw. gedrängt ist, werden die Röhre **24**, das Transplantat und der Stab **18** aus der Vorrichtung **16** entfernt. Die Abscheidung des Transplantats (definiert als Entfernen des Lösungsmittels für Transplantatmaterial) wird mit dem Eintauchen in das Abscheidungs- und Lösungsmittel begonnen. Geeignete Abscheidungs- und Lösungsmittel umfassen Wasser, Ethanol, Aceton oder Kombinationen von allen diesen. Der zentrale Stab **18** wird hinterher aus dem Transplantat und der Röhre **24** entfernt. Die Abscheidung des Transplantatmaterials und die Extraktion des Lösungsmittels für Transplantatmaterial werden durch verlängertes Eintauchen in das Abscheidungs- und Lösungsmittel vollendet. Das abgeschiedene Transplantat wird aus der Röhre **24** entfernt. Der extrahier-

bare Füllstoff wird aus dem abgeschiedenen Transplantatmaterial extrahiert, um die porige Struktur der Erfindung zu erzeugen. Der Füllstoff kann mittels eines Füllerextraktionslösungsmittels wie beispielsweise Wasser extrahiert werden. Die Abscheidung und die Extraktion können entweder gleichzeitig oder nacheinander ausgeführt werden.

[0044] Ein weiteres Verfahren zur Erzeugung der porigen Struktur, das nicht der Erfindung entspricht, ist eine Pastenformtechnik. Bei diesem Verfahren wird eine Paste aus extrahierbarem Füllstoff und Transplantatmateriallösung, die Transplantatmaterial und Lösungsmittel für Transplantatmaterial umfasst, vorbereitet, wie oben beschrieben worden ist. Die Masse enthält den Füllstoff und das Transplantatmaterial in einem Massenverhältnis zwischen 20:1 bzw. 1:1. Allgemeiner liegt das Verhältnis zwischen 10:1, und 5:1. Eine gewünschte Dicke der Paste wird auf eine Spindel gerollt, wobei die Spindel einen Außendurchmesser aufweist, der gleich dem gewünschten Innendurchmesser des entstehenden Transplantats ist. Der Innendurchmesser des Transplantats liegt vorzugsweise zwischen 1 mm und 20 mm, stärker bevorzugt im Bereich von 2 bis 6 mm für Gefäßersatz mit kleinem Durchmesser. Die Dicke der Paste kann je nach Durchmesser des Transplantats zwischen 0,1 bis 5 mm und stärker bevorzugt zwischen 0,4 bis 1,5 mm variieren. Die Transplantatmateriallösung wird hinterher durch Eintauchen in Abscheidungs- und Lösungsmittel abgeschieden, während der Füllstoff durch Eintauchen in Füllerextraktionslösungsmitteln extrahiert wird, wie oben beschrieben worden ist. Die Abscheidung und die Extraktion können entweder gleichzeitig oder nacheinander erfolgen.

[0045] Ein nochmals weiteres Verfahren zur Erzeugung der porigen Struktur, das nicht der Erfindung entspricht, ist eine Pastenextrusionstechnik. Bei diesem Verfahren wird eine Paste aus extrahierbarem Füllstoff und Transplantatmateriallösung, die Transplantatmaterial und Lösungsmittel für Transplantatmaterial enthält, vorbereitet, wie oben beschrieben worden ist. Die Paste wird durch einen ringförmige Öffnung extrudiert. Die Transplantatmateriallösung wird danach durch Eintauchen in Abscheidungs- und Lösungsmittel abgeschieden, während der Füllstoff durch Eintauchen in Füllerextraktionsmittel extrahiert wird. Die Abscheidung und die Extraktion können entweder gleichzeitig oder nacheinander erfolgen.

[0046] Ein weiteres Verfahren zur Erzeugung der porigen Struktur, das nicht mit der Erfindung übereinstimmt, ist eine Tauchbeschichtungstechnik. Bei diesem Verfahren wird eine Paste aus einem extrahierbaren Füllstoff und Transplantatmateriallösung, die Transplantatmaterial und Lösungsmittel für Transplantatmaterial enthält, vorbereitet (wie oben beschrieben worden ist). Die Paste wird in aufeinanderfolgenden Schichten auf eine Spindel aufgetragen.

Die Transplantatmateriallösung wird danach durch Eintauchen in AbscheidungsLösungsmittel abgeschieden, während der Füllstoff durch Eintauchen in FüllstoffextraktionsLösungsmittel extrahiert wird. Die Abscheidung und die Extraktion können entweder gleichzeitig oder nacheinander erfolgen.

[0047] Ein weiteres Verfahren zur Erzeugung von poriger Struktur, das nicht der Erfindung entspricht, ist eine Schmelzextrusionstechnik. Bei diesem Verfahren wird ein thermoplastisches Elastomer durch die Verwendung von physikalischen und/oder chemischen Treibmitteln extrudiert, um ein geschäumtes Transplantat zu erzeugen. Geeignete thermoplastische Elastomere umfassen thermoplastische Polyurethane wie etwa Pellethan, Biomer-Polyurethane, Chronoflex und Hydrothan. Geeignete chemische Treibmittel umfassen Natriumbikarbonat und Azodicarbonamide. Geeignete physikalische Treibmittel umfassen Clorfluorkohlenstoffe (z. B. Freon), Pentan und Hexan. Das geschäumte Transplantat wird anschließend weichgeglüht und verästelt, wo es erforderlich ist, um eine offene Zellstruktur zu bewirken.

[0048] Es gibt verschiedene Arten der Nachbehandlung, um geschlossenen Zellschaum in offenen Zellschaum umzuwandeln, was im Wesentlichen die Entfernung einer dünnen Membran zwischen den Zellen oder Poren mit sich bringt. Ein Verfahren betrifft Wärmebehandlung. Dadurch dass der geschlossene Zellschaum in einer kontrollierten Umgebung mit höherer Temperatur behandelt wird, ist es möglich, die dünne Membran zu schmelzen, ohne den Rest des Materials zu schmelzen. Die Temperatur hängt vom Transplantatmaterial ab. Ein weiteres Verfahren zur Umwandlung von geschlossenem Zellschaum in offenen Zellschaum ist ein mechanisches Verfahren. Durch Zerdrücken des geschlossenen Zellschaumes zwischen Walzen oder ähnlichen Vorrichtungen reißt die dünne Membran infolge des Druckes in der Pore. Ein drittes Verfahren ist ein weiteres mechanisches Verfahren, bei dem explosive Gase (z. B. stöchiometrische Verhältnisse von O_2/H_2) in die Poren infiltriert werden. Die Zellen werden durch Zündung dieser Gase zerrissen. Ein nochmals weiteres Verfahren ist ein chemisches Verfahren, bei dem der Schaum der Hydrolyse unterworfen wird, wobei die dünneren Membranen schneller als die dickeren Rippen zerstört, die die Poren definieren, werden. Alle diese Verfahren können allein oder in Kombination verwendet werden, um offenen Zellschaum zu erzeugen.

[0049] Ein letztes Verfahren zur Herstellung des Transplantats, das nicht der Erfindung entspricht, betrifft die Anwendung eines Verfahrens, bei dem die geschäumte Röhre durch Reaktion auf monomere Substanzen (z. B. Diisocyanate und Diole, wenn Polyurethane erforderlich sind) mit geeigneten Treibmitteln (z. B. Wasser) gebildet wird. Wie Fachleute auf

dem Gebiet wissen, würde die Reaktion dieser Reagenzien miteinander in einem geschlossenen zylindrischen Raum (Reaktionsspritzgussverfahren oder RIM-Verfahren) oder in einer modifizierten Strangpressanordnung das gewünschte porige Transplantat liefern. Um offene Zellporigkeiten zu erzeugen, die für das Einwachsen von lebendem Gewebe erforderlich sind, können die Retikulation oder netzförmige Ausdehnung, die Beseitigung einer möglichen inneren und/oder äußeren Haut und andere Nachbearbeitungstechniken angewandt werden.

[0050] Statische Burst- bzw. Innendruckprüfungen zeigen, dass die Transplantate ohne weiteres den Drücken, die mit einer iliakalen Implantation verbunden sind, widerstehen können. Jedoch fehlt es Stützgeweben mit einer hohen Porigkeit oft an struktureller Integrität, um physiologischen Drücken und Spannungen zu widerstehen, die durch Nähten an den Anastomosen verursacht werden. In jedem beschriebenen Verfahren können verstärkende Fasern in den Entwurf des Transplantats eingebunden werden, um dieses Problem zu beheben. Die verstärkenden Fasern können in die Transplantate eingebunden werden, indem die Fasern um das Stützgewebe gewickelt werden, während das Transplantatmaterial beispielsweise in Pasten- oder Lösungsform vorhanden ist. Geeignete Fasern umfassen entweder elastisches oder nichtelastisches nicht abbaubares Material oder eine Kombination von elastischem und nichtelastischem Material. Zusätzlich kann in Kombination mit dem nicht abbaubaren Material ein verstärkendes Material, das entweder elastisch oder nichtelastisch und in vivo abbaubar ist, verwendet werden, um dem Transplantat eine anfängliche Stärke zu verleihen. Das Verstärkungsmaterial, das in vivo abbaubar ist, baut sich ab, wenn das Transplantat durch einwachsende Zellen und begleitendes außerzelluläres Matrixmaterial bevölkert wird. Einwachsendes Material neigt dazu, das Transplantat zu versteifen; daher kann eine abbaubare Faser verwendet werden, um dem Transplantat anfängliche Stärke zu geben, ohne das Transplantat nach dem Einwachsen übermäßig steif zu machen. Die nicht extrahierbare Faser hat im Allgemeinen einen Durchmesser im Größenbereich von 10 bis 100 Mikrometer. Beispiele von geeigneten nicht elastischen, nicht abbaubaren Materialien umfassen Polyethylenterephthalat (PET, Dacron) und Polytetrafluorethylen (PTFE). Beispiele von geeigneten elastischen, nicht abbaubaren Materialien umfassen thermoplastische Polyurethane, z. B. M48, Pellethan, (oder Klone), Biomer (oder Klone) oder irgendein anderes biokompatibles Elastomer. Abbaubare Polyurethane können als abbaubare verstärkende Fasern dienen.

[0051] Die oben beschriebenen Verfahren können auch angewandt werden, um andere Artikel wie beispielsweise eine biosynthetische Herzklappe, einen Nahtring, oder einen Stent zu erzeugen. Obwohl die

hier beschriebenen Ausführungsformen der Erfindung derzeit bevorzugt werden, können zahlreiche Modifikationen und Verbesserungen vorgenommen werden, ohne vom Umfang der Erfindung, wie er durch die Ansprüche definiert ist, abzuweichen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Prothese, eines Nahtings oder eines Stents, mit folgenden Schritten:

Bereitstellung wenigstens einer zylindrischen Form (24) in einer Gussvorrichtung (16), wobei ein zentraler Stab (18) zentral innerhalb der Form positioniert ist bzw. wird;

Füllen eines Kranzes bzw. Kreisrings (34) der wenigstens einen Form mit extrahierbaren Füllerteilchen;

Einspritzen einer Transplantatmateriallösung in den Kranz, derart, dass die Transplantatmateriallösung Räume zwischen den Füllerteilchen in der wenigstens einen Form durchdringt;

Abscheiden von Transplantatmaterial aus der Transplantatmateriallösung;

Entfernen des zentralen Stabes aus der wenigstens einen Form;

Entfernen des Transplantatmaterials aus der wenigstens einen Form; und

Extrahieren der Füllerteilchen aus dem Transplantatmaterial.

2. Verfahren nach Anspruch 1, ferner mit den Schritten des Einspannens der wenigstens einen Form zwischen einem oberen Verteiler bzw. Sammler (20) und einem unteren Verteiler (26) der Gussvorrichtung, und des Beaufschlagens des oberen Verteilers mit Druckluft bzw. Luftdruck, nachdem das Transplantatmaterial in den Kranz injiziert worden ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, ferner mit den Schritten des Einspannens der wenigstens einen Form zwischen einem oberen Verteiler (20) und einem unteren Verteiler (26) der Gussvorrichtung, und des Beaufschlagens des unteren Verteilers mit einem Vakuum bzw. Unterdruck, nachdem das Transplantatmaterial in den Kranz injiziert worden ist.

4. Verfahren nach Anspruch 2, ferner mit dem Schritt des gleichzeitigen Beaufschlagens des unteren Verteilers mit einem Vakuum bzw. Unterdruck.

5. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem zwischen einer und zwanzig Formen in die Gussvorrichtung eingebracht werden.

6. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem wenigstens eine Form Glas umfasst.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden An-

sprüche, bei dem die wenigstens eine Form einen Innendurchmesser aufweist, der in etwa gleich einem gewünschten Außendurchmesser der Gefäßtransplantatprothese ist.

8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem der Innendurchmesser der wenigstens einen Form im Bereich von 1,3 bis 23 mm vorgesehen ist.

9. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem der Innendurchmesser der wenigstens einen Form im Bereich von 2,3 bis 8 mm vorgesehen ist.

10. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem der Stab einen Außendurchmesser aufweist, der in etwa gleich dem gewünschten Innendurchmesser der Gefäßtransplantatprothese ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem der Außendurchmesser des Stabes im Bereich von 1 bis 20 mm vorgesehen ist.

12. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem der Außendurchmesser des Stabes im Bereich von 2 bis 6 mm vorgesehen ist.

13. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem die Füllerteilchen Durchmesser im Bereich von 10 bis 300 µm aufweisen, und wobei die Poren Durchmesser mit einer Standardabweichung von wenigstens 20 µm zueinander aufweisen, oder die Poren Volumen mit einer Standardabweichung von weniger als $4,2 \times 10^{-6} \text{ mm}^3$ zueinander aufweisen.

14. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem die Füllerteilchen Durchmesser in einem Bereich von 40 bis 110 µm aufweisen.

15. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem die Füllerteilchen sphärische bzw. kugelförmige Kügelchen aufweisen.

16. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem die Füllerteilchen ein Polymer aufweisen.

17. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem das Transplantatmaterial ein thermoplastisches Elastomer aufweist.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, bei dem das Transplantatmaterial ein Polyurethan aufweist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, bei dem das Transplantatmaterial ein thermoplastisches Polyurethan aufweist.

20. Verfahren nach einem der vorstehenden An-

sprüche, bei dem die Transplantatmateriallösung verstärkende Fasern aufweist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

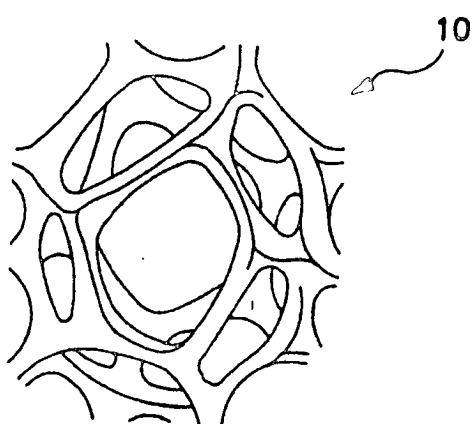


FIG. 1

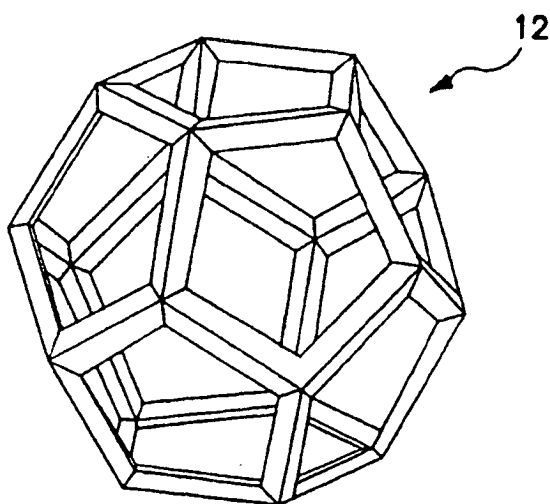


FIG. 2

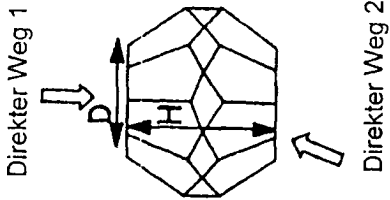


FIG. 3

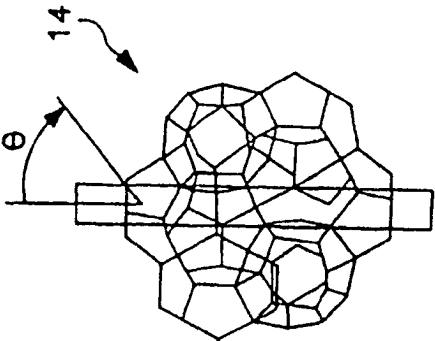


FIG. 5

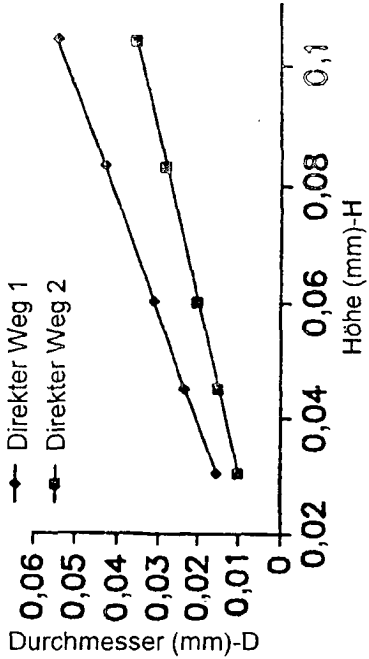


FIG. 4

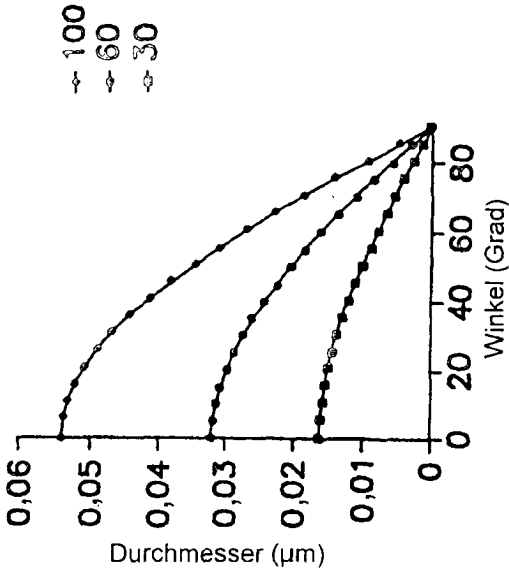


FIG. 6

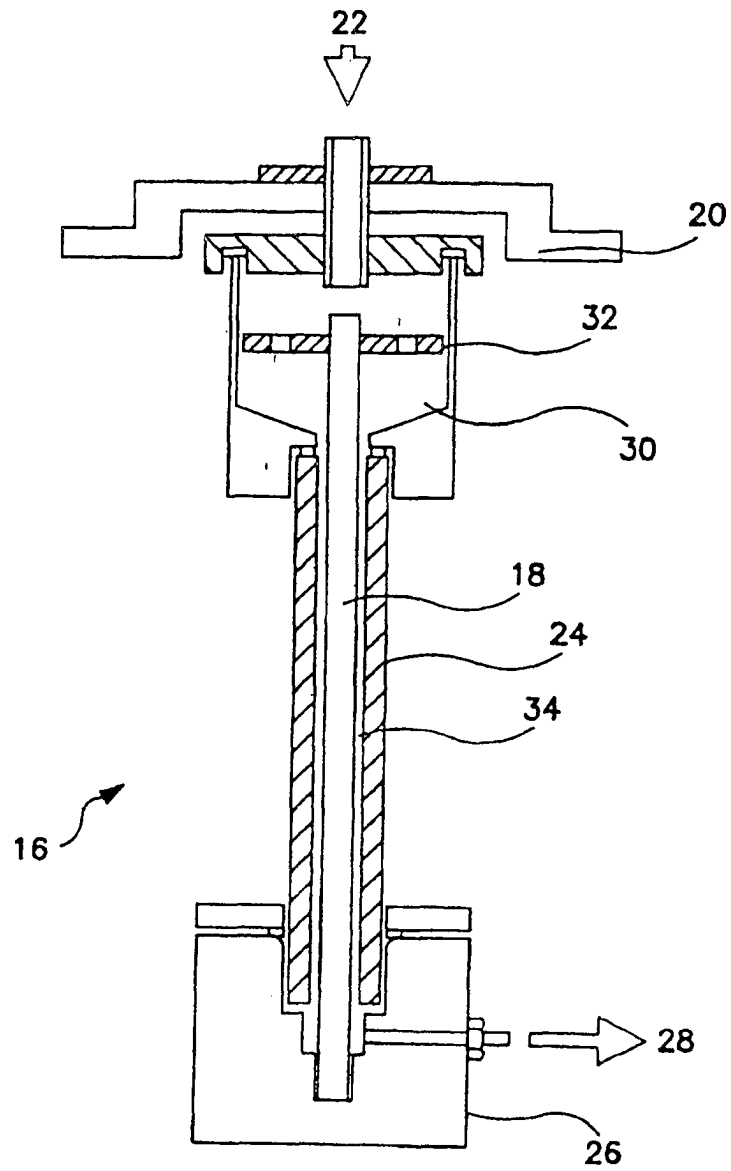


FIG. 7