

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 166/2018
(22) Anmeldetag: 07.06.2018
(43) Veröffentlicht am: 15.12.2019

(51) Int. Cl.: **C08L 67/04** (2006.01)
C08L 77/00 (2006.01)
B33Y 70/00 (2015.01)
A61L 27/18 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
US 2017239887 A1
WO 2006055940 A2
US 2013084543 A1

(71) Patentanmelder:
ALL.bones GmbH
9020 Klagenfurt am Wörthersee (AT)

(72) Erfinder:
Stelzer Franz Univ. Prof. Dipl.Ing. Dr.
8020 Graz (AT)
Jammernegg Katrin Dipl.Ing.
8010 Graz (AT)
Koinig Horst Prof.
9020 Klagenfurt (AT)
Schwab Helmut Univ.-Prof. i.R. Dipl.Ing. Dr.
8043 Graz (AT)

(74) Vertreter:
Beer & Partner Patentanwälte KG
1070 Wien (AT)

(54) **Polymermischung sowie deren Verwendung im 3D-Druck**

(57) Eine Polymermischung mit einer pastösen Konsistenz, umfasst folgende Komponenten:

A. zumindest einen biologisch abbaubaren und biokompatiblen Polyester aus der Gruppe der Polyhydroxyalkanoate, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Polycaprolactone sowie deren Copolymere und Blends

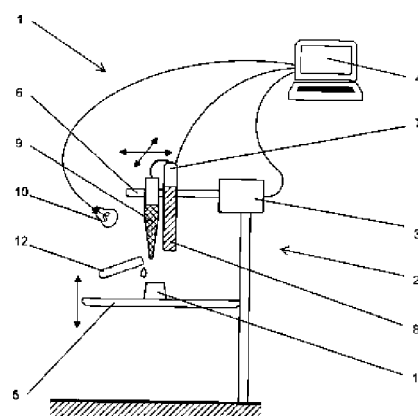
B. zumindest einen Reaktivverdünner in Form einer zyklischen Verbindung, vorzugsweise aus der Gruppe B1. gesättigter Lactone oder Lactame und/oder B2. ungesättigter Lactone oder ungesättigten Lactame

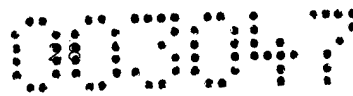
C. zumindest eine photoaktive Komponente aus der Gruppe der C1. Photosäuregeneratoren, gegebenenfalls in Kombination mit C2. radikaliseben Photoinitiatoren bzw. Photosensitizern oder thermisch initiierte Radikalbildnern, sowie gegebenenfalls

D. chemische Vernetzer, wie mehrfach funktionalisierte Acrylmonomere,

E. funktionelle Additive, wie Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Cellulose-Nanokristalle, bioaktives Glas, F. pharmazeutische Wirkstoffe und/oder biologisch wirksame Substanzen, insbesondere Enzyme als Biokatalysatoren.

Fig. 1



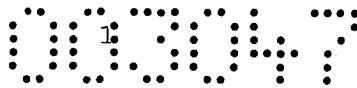


Zusammenfassung:

Eine Polymermischung mit einer pastösen Konsistenz, umfasst folgende Komponenten:

- A. zumindest einen biologisch abbaubaren und biokompatiblen Polyester aus der Gruppe der Polyhydroxyalkanoate, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Polycaprolactone sowie deren Copolymere und Blends
- B. zumindest einen Reaktivverdünner in Form einer zyklischen Verbindung, vorzugsweise aus der Gruppe
 - B1. gesättigter Lactone oder Lactame und/oder
 - B2. ungesättigter Lactone oder ungesättigten Lactame
- C. zumindest eine photoaktive Komponente aus der Gruppe der
 - C1. Photosäuregeneratoren, gegebenenfalls in Kombination mit
 - C2. radikalischen Photoinitiatoren bzw. Photosensitizern oder thermisch initiierte Radikalbildnern,sowie gegebenenfalls
- D. chemische Vernetzer, wie mehrfach funktionalisierte Acrylmonomere,
- E. funktionelle Additive, wie Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Cellulose-Nanokristalle, bioaktives Glas,
- F. pharmazeutische Wirkstoffe und/oder biologisch wirksame Substanzen, insbesondere Enzyme als Biokatalysatoren.

(Fig. 1)



Die Erfindung betrifft eine Polymermischung mit pastöser Konsistenz sowie deren Verwendung zur Herstellung von Knochenersatzmaterial durch 3D-Drucken.

Es ist bekannt, anorganische Materialien, wie Keramiken und Magnesium, als Knochenersatz zu verwenden.

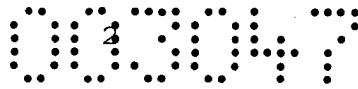
Dem gegenüber stehen Polymere, welche die Produktion von personalisiertem Knochenersatz im Zuge einer Operation („Chair-side production“) ermöglichen.

Für bekannte Polymersysteme werden beim 3D-Fertigen Verarbeitungsprozesse bei relativ hohen Verarbeitungstemperaturen benötigt. Das schließt den Einsatz dieser Prozesse für die Verwendung thermisch sensibler Additive aus. Vielfach sind für diese bekannten Polymersysteme mehrere Verarbeitungsprozesse für die Herstellung von Kompositen mit sensiblen Komponenten - und somit mehrere Druckköpfe im Falle des 3D-Druckens - notwendig.

Aufgabe der Erfindung ist es, die bekannten Verarbeitungsprozesse zu vereinfachen. Dabei soll die Resorbierbarkeit und kontrollierte biologische Abbaubarkeit des Polymermaterials bei gleichzeitig exakter Formgebung durch „Additive Verarbeitung“ (3D-Druck) unter schonenden Temperaturbedingungen gewährleistet sein.

Erfindungsgemäß wird eine Polymermischung mit einer pastösen Konsistenz, umfassend folgende Komponenten:

- A. zumindest einen biologisch abbaubaren und biokompatiblen Polyester aus der Gruppe der Polyhydroxyalkanoate, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Polycaprolactone sowie deren Copolymere und Blends,
- B. zumindest einen Reaktivverdünner in Form einer zyklischen Verbindung, vorzugsweise aus der Gruppe der



- B1. gesättigten Lactone oder Lactame und/oder
 - B2. ungesättigten Lactone oder ungesättigten Lactame,
 - C. zumindest eine photoaktive Komponente aus der Gruppe der
 - C1. Photosäuregeneratoren, gegebenenfalls in Kombination mit
 - C2. radikalischen Photoinitiatoren bzw. Photosensitizern oder thermisch initiierbaren Radikalbildnern,sowie gegebenenfalls
 - D. chemische Vernetzer, wie mehrfach funktionalisierte Acrylmonomere,
 - E. funktionelle Additive, wie Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Cellulose-Nanokristalle, bioaktives Glas,
 - F. pharmazeutische Wirkstoffe und/oder biologisch wirksame Substanzen, insbesondere Enzyme als Biokatalysatoren,
- vorgeschlagen.

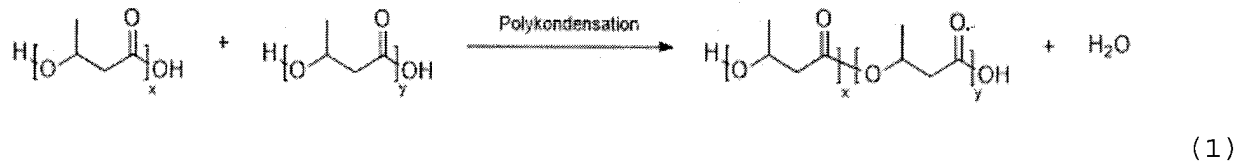
Die Erfindung betrifft weiters die Verwendung der erfindungsgemäßen Polymermischung zur Herstellung von Knochenersatzmaterial durch 3D-Drucken.

Vorteilhafte Ausgestaltungen sind gemäß Unteransprüche offenbart.

Die Funktion der einzelnen Komponenten in der erfindungsgemäßen Polymermischung wird wie folgt erläutert.

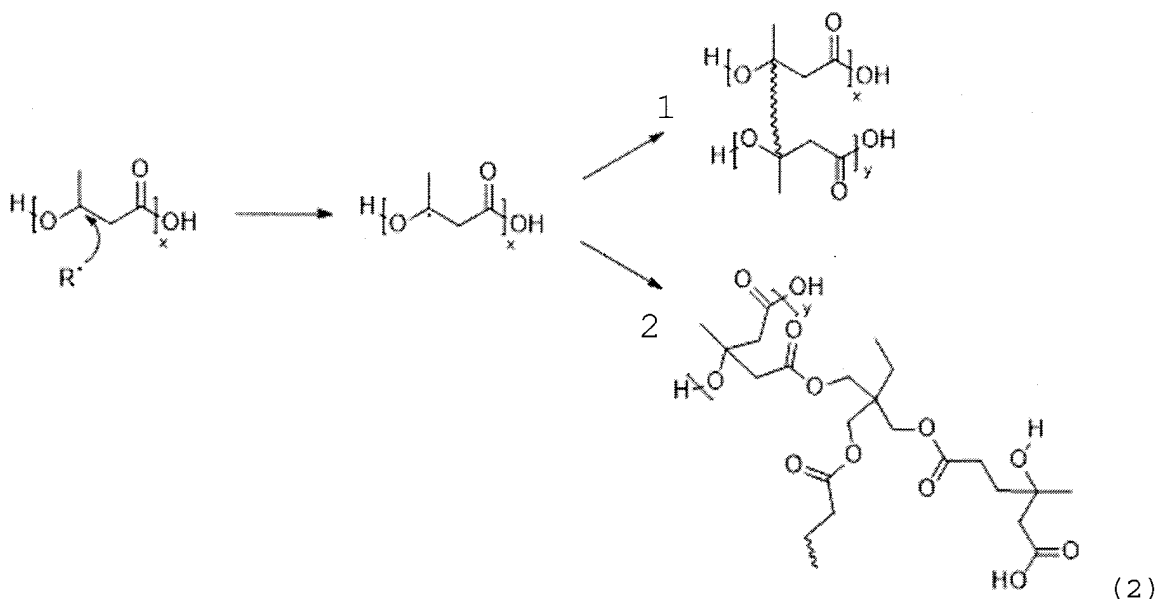
Komponente A ist biologisch abbaubar und biokompatibel und ist des Weiteren für die mechanische Stabilität der Probekörper nach dem 3D-Drucken verantwortlich. Bevorzugt wird als Komponente A ein Polyhydroxyalkanoat - im Folgenden PHA -, z.B. Poly-(3-hydroxybutyrat) - im Folgenden PHB - verwendet, da dieses im Vergleich mit anderen Poly-Hydroxysäuren, wie z.B. Polymilchsäure, weniger inflammatorisch wirkt. Da Komponente A zwei unterschiedliche funktionelle Gruppen, einerseits eine

Hydroxylgruppe und andererseits eine Carbonsäuregruppe, besitzt, kann sie theoretisch durch Polykondensationsreaktionen während des Belichtungsvorganges mit anderen PHA-Molekülen oder mit, durch kationisch ringöffnende Polymerisation der zyklischen Verbindungen synthetisierten, Monomeren, Oligomeren oder Polymeren reagieren und somit längere Molekülketten bilden (siehe Formelschema 1).



Formelschema 1: Reaktionsschema Polykondensation

Des Weiteren können die gebildeten Radikale Wasserstoffatome der CH-, CH₂- und CH₃-Gruppen der Polymer-Ketten abstrahieren, wodurch es zu Vernetzungsreaktionen mit anderen Polymer-Ketten kommen kann. Außerdem können die Polymer-Ketten mit Komponente D - beispielsweise einem Acrylat - vernetzen, wenn dieses in der Paste enthalten ist (siehe Formelschema 2).

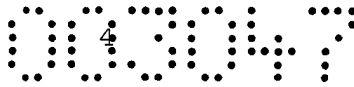


Formelschema 2: Vernetzungsreaktionen:

Variante 1: radikalische Vernetzung von PHB-Ketten;

Variante 2: radikalische Vernetzung von PHB und

3-Hydroxybuttersäure mit Trimethylolpropantriacrylat



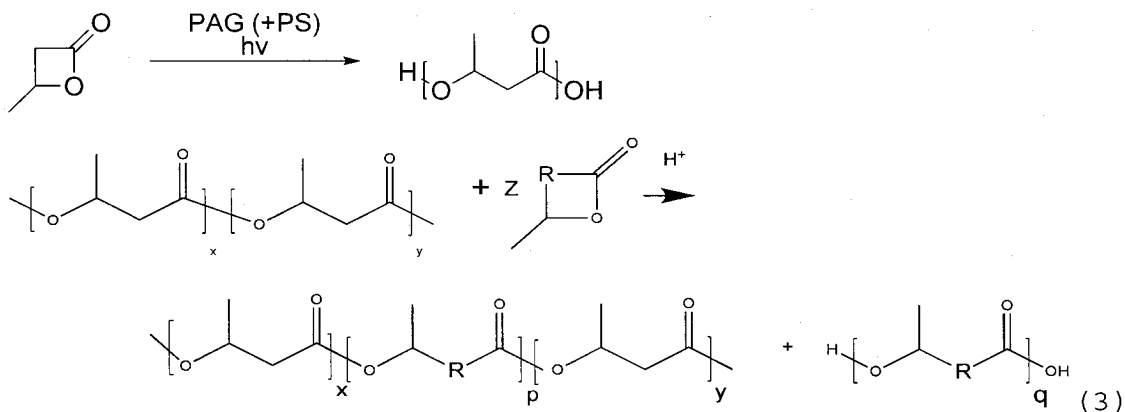
Außerdem kann über die Auswahl des eingesetzten Polyesters, nämlich durch dessen Molekulargewicht bzw. durch die Länge der Haupt- und der Seitenketten, die biologische Abbaugeschwindigkeit der Polymermatrix - und somit die Bioresorption - reguliert werden.

Es ist bekannt, dass Enzyme den Abbau polymerer Substanzen, wie beispielsweise PHA und PHB, initiieren können. Diese Enzyme sind üblicherweise nicht im Blutkreislauf oder in den Knochen des Menschen vorhanden. Eine Bioresorption kann daher nur ungenügend erfolgen.

Wird der Polymermischung im Zuge des 3D-Druckens ein Enzym in unterschiedlichen Mengenverhältnissen beigemischt, kann so sowohl die räumliche Lage als auch die jeweilige Geschwindigkeit der Bioresorption gesteuert werden. Es können daher in ein und demselben Knochenersatz unterschiedliche Abbauraten eingestellt werden, was eine Heilung positiv beeinflussen kann.

Komponente B wird aus zyklischen Verbindungen, wie z.B. Lactonen oder Lactamen, ausgewählt. Diese dienen als „Reaktivverdünner“, d.h. sie haben einerseits die Aufgabe eine Suspension mit Komponente A zu bilden, die eine pastöse Konsistenz aufweist, und werden andererseits beim Aushärtungsprozess nach und/oder während dem 3D-Drucken in das Polymermaterial eingebaut. Dies geschieht - in einer Variante - durch eine kationisch ringöffnende Polymerisation der zyklischen Verbindungen, die mit Hilfe eines Photosäuregenerators (Komponente C1) und gegebenenfalls eines photoaktiven oder thermischen Radikalbildners (Komponente C2) induziert wird. Vorteilhafter ist dabei die UV-induzierte Variante, wenn die Polymermischung mit generativen Fertigungsverfahren verarbeitet wird. Für das Ausgießen in Formen eignet sich auch die thermische Induktion, wenn die Komponenten E und F nicht in der Paste enthalten sind. Als Beispiel ist in Formelschema 3 die Reaktion von β -

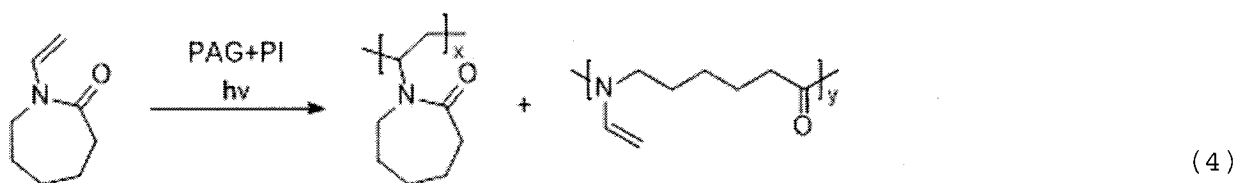
Butyrolacton zu Poly-(3-hydroxybutyrat) dargestellt und zeigt eine Möglichkeit des Einbaus der als Reaktivverdünner eingesetzten Lactone und der dadurch erzielten Kettenverlängerung bzw. des dadurch erzielten Einbaus von Funktionalitäten über die mehrfach funktionellen Monomere bzw. Reaktivverdünner.



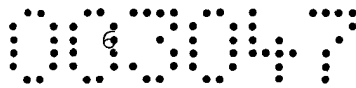
Formelschema 3: Kationisch ringöffnende Polymerisation von β -Butyrolacton; PAG = Photosäuregenerator; PS = Photosensitizer

Um die biologische Abbaubarkeit und Biokompatibilität zu gewährleisten, werden bevorzugt Lactone und Lactame eingesetzt. Zu den bevorzugten Lactonen zählen β -Butyrolacton und ungesättigte Lactone, wie α -Angelicalacton, welches als ungesättigtes γ -Lacton eine hohe Ringspannung aufweist. Diese Monomere werden durch die kationisch-ringöffnende Polymerisation zu Poly-(3-hydroxybutyrat) (PHB) bzw. dem entsprechenden Poly(hydroxyalkanoat) (PHA) polymerisiert.

Bei den Lactamen wird das vinylsubstituierte N-Vinylcaprolactam bevorzugt, weil dieses entweder über die Vinylgruppe radikalisch oder über eine Ringöffnungsreaktion polymerisiert werden kann.



Formelschema 4: Reaktion von N-Vinylcaprolactam



Darüber hinaus können die ungesättigten Komponenten B2 über die Doppelbindungen gut vernetzen, wodurch eine bessere mechanische Stabilität des Probenkörpers nach dem 3D-Drucken gegeben ist.

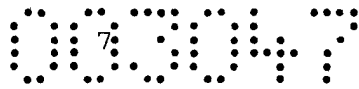
Durch die gezielte Auswahl der Komponente B können sowohl die mikrobiologische Abbaurate als auch die mechanischen Eigenschaften, wie Elastizität und Steifigkeit, gezielt eingestellt werden. Darüber hinaus können durch den prozentuellen Anteil an Komponente B in der Polymerpaste deren rheologische Eigenschaften bestimmt bzw. eingestellt werden.

Der Einbau des Reaktivverdünners beim 3D-Drucken in das Polymermaterial, das beispielsweise für die Herstellung eines Knochenersatzmaterials verwendet wird, stellt einen weiteren erfindungswesentlichen Vorteil dar.

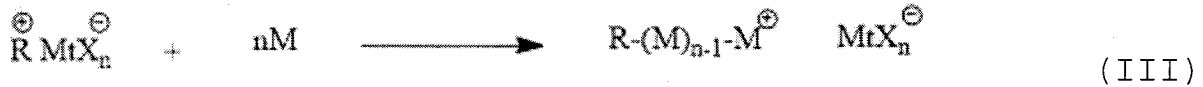
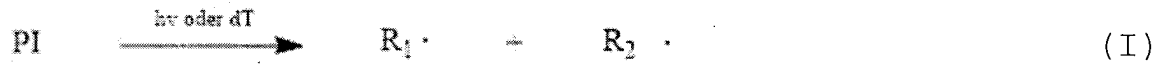
Bei bekannten Verfahren zum 3D-Drucken muss das verwendete Lösungsmittel bzw. der Verdünner oftmals verdampft werden, was einen zusätzlichen Verfahrensschritt erfordert. Im Fall von Knochenersatzmaterialien, welche durch 3D-Drucken gefertigt werden, besteht die Gefahr, dass die Lösungsmittel vom Körper direkt mitaufgenommen werden. Im Gegensatz zu bekannten Verfahren, bei welchen vorwiegend Acrylate verwendet werden, beeinflussen die in geringer Konzentration als Vernetzer wirkenden Triacrylate, gemäß der vorliegenden Erfindung, die biologische Abbaubarkeit kaum.

Komponente C ist das photoaktive System bestehend aus einem Photosäuregenerator PAG und optional einem Photoinitiator bzw. Photosensitizer. Komponente C ist für die Initiierung der Polymerisation von Komponente B verantwortlich.

In Formelschema 5 ist der allgemein angenommene Reaktionsmechanismus einer kationisch ringöffnenden Polymerisation angegeben, die durch einen Photoinitiator (PI)



bzw. Photosensitizer (PS) gestartet wird.

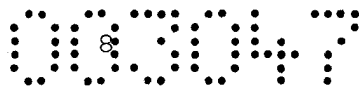


(5)

Formelschema 5: Allgemeiner Mechanismus der durch freie Radikale initiierten kationisch ringöffnenden Polymerisation.

Der Photoinitiator bzw. Photosensitizer wird deshalb verwendet, um Lichtquellen mit einer höheren Wellenlänge einsetzen zu können bzw. um einen größeren Anteil des emittierten Lichtes, beispielweise von einer Quecksilberdampf Lampe, nutzen zu können. Da die meisten kommerziell erhältlichen Photosäuregeneratoren nur bei einer Wellenlänge von ca. 250 nm absorbieren, wird bevorzugt ein Photoinitiatorsystem in Anlehnung an die Arbeiten von J.V. Crivello („A New Visible Light Sensitive Photoinitiator System for the Cationic Polymerization of Epoxides“, Journal of Polymer Science 2009: Part A: Polymer Chemistry, 47, 866-875 <https://doi.org/10.1002/pola>) verwendet.

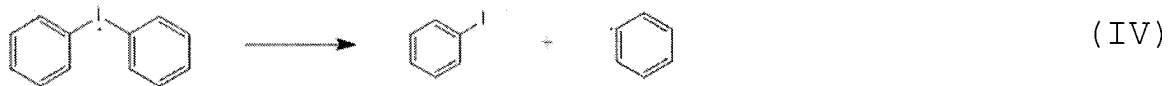
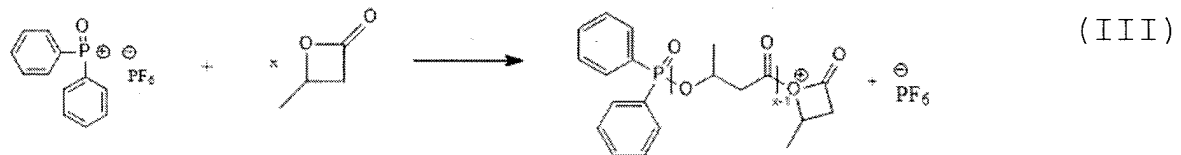
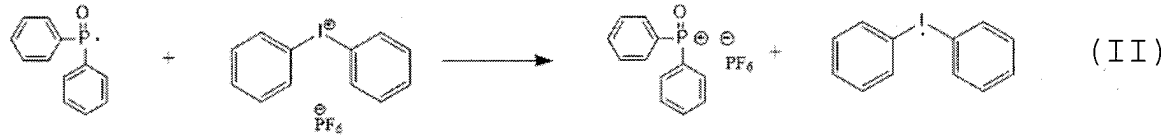
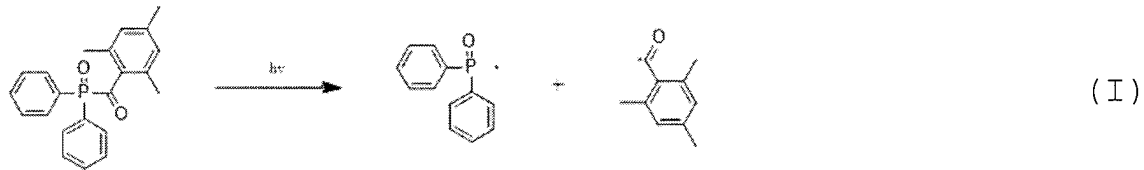
Wie aus Formelschema 5 ersichtlich ist, wird zuerst der Photoinitiator bei seiner charakteristischen Wellenlänge belichtet, sodass in Schritt (I) zwei Radikale gebildet werden. Dabei ist zu beachten, dass die hier beschriebene, durch freie Radikale initiierte, kationisch ringöffnende Polymerisation nur dann kontinuierlich abläuft, wenn die in Schritt (I) erzeugten



Radikale vom Iodoniumsalz zum korrespondierenden Kation oxidiert werden können, siehe Schritt (II) in Formelschema 5. Diese Kationen leiten anschließend die kationisch ringöffnende Polymerisation ein, siehe Schritt (III) in Formelschema 5. Die verbliebenen Diaryliodoniumradikale zerfallen weiter in Phenylradikale und Aryliodid siehe Schritt (IV) von Formelschema 5 (vgl. Dursun, C., Degirmenci, M., Yagci, Y., Jockusch, S., & Turro, N. J. (2003) „Free radical promoted cationic polymerization by using bisacylphosphine oxide photoinitiators: Substituent effect on the reactivity of phosphinoyl radicals“ *Polymer*, 44(24), 7389-7396, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2003.09.020>).

Es ist auch möglich, einen thermischen Photoinitiator, wie z.B. Dibenzoylperoxid, Azoisobutyronitril oder Dicumylperoxid, für die Herstellung der Radikale zu verwenden. Da die Polymerpaste dafür jedoch erhitzt werden muss und dabei schmilzt, ist diese Verfahrensvariante nur dann zu wählen, wenn die Komponenten E und F nicht in der Paste enthalten sind.

In Formelschema 6 ist das Reaktionsschema für die kationisch ringöffnende Polymerisation von β -Butyrolacton mit Phenyl-bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid als Photosensitizer und Diphenyliodoniumhexafluorophosphat als PAG (Photosäuregenerator) dargestellt. Die Reaktion läuft im Wesentlichen gleich ab wie zu Formelschema 5 beschrieben.



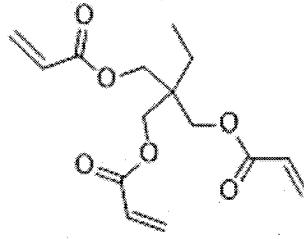
(6)

Formelschema 6: Beispielhafter Mechanismus der durch freie Radikale initiierten kationisch ringöffnenden Polymerisation

Komponente D ist u.a. ein chemischer Vernetzer, d.h. eine Substanz mit zumindest zwei, bevorzugt mit drei oder vier funktionellen Gruppen. Eine vorteilhafte und bevorzugte Untergruppe ist die Gruppe der di-, tri- und tetra-substituierten Acrylate, z.B. Trimethylolpropantriacrylat (siehe Formel 7).

Diese Acrylate können über ihre funktionellen Gruppen Bindungen mit anderen Vinylgruppen und Radikalen (z.B. PHB-Radikale) eingehen und erhöhen dadurch den Vernetzungsgrad sowie die mechanische Stabilität der Probenkörper nach dem 3D-Drucken. Je größer der Anteil an Komponente D in der Polymerpaste ist, desto langsamer erfolgt der enzymatische bzw. hydrolytische Abbau des Polymers.

10



(7)

Formel 7: Strukturformel von Trimethylolpropantriacrylat

Komponente E kann eine zusätzliche anorganische oder organische Substanz sein. Diese wird vor allem benötigt, wenn die hergestellte Polymerpaste als Knochenersatzmaterial verwendet werden soll. Dadurch kann beispielsweise der Elastizitätsmodul erhöht werden. Bei Verwendung als Knochenersatzmaterial werden hauptsächlich Hydroxylapatit, tri-Calciumphosphat sowie bioaktives Glas eingesetzt. Der Grund dafür ist, dass der menschliche Knochen zu großen Teilen aus diesen bzw. ähnlichen Substanzen besteht und durch die externe Bereitstellung dieser Verbindungen das Knochenwachstum angeregt wird. Außerdem puffert die Komponente E die sauren Abbau- bzw. Hydrolyseprodukte der Komponenten A und B ab, sodass ein neutraler pH-Wert gewährleistet ist.

Als organische Substanzen können z.B. Cellulose, insbesondere in Form von Nanokristallen oder Nanofasern, verwendet werden.

Komponente F steht u.a. für therapeutische Wirkstoffe, wie sie bei der Herstellung von personalisierten Retardtabletten von Bedeutung sind. Ebenso ist die Kombination mit einem erfindungsgemäß hergestellten Knochenersatzmaterial denkbar, um eine entzündungshemmende bzw. schmerzstillende Wirkung zu erzielen.

Komponente F steht aber auch für den Einbau von Biokatalysatoren (Enzymen) in die Polymerpaste. Enzyme haben die Aufgabe, den Abbau der Polyestermatrix zu beschleunigen. Besonders bevorzugte Enzyme sind Depolymerasen, welche zur Gruppe der Esterasen

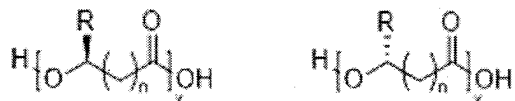
gehören. Bei der Verwendung von PHB als Matrixpolymer wird die für den PHB-Abbau spezialisierte PHB-Depolymerase eingesetzt.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Ausführungsbeispielen zur Durchführung der Erfindung näher erläutert. Die folgende nicht erschöpfende Aufzählung ist nicht als Einschränkung der Erfindung auszulegen.

Es werden beispielsweise folgende chemische Verbindungen für die eingesetzten Komponenten verwendet:

Beispiele für Komponente A:

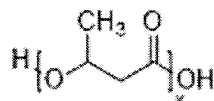
A1



(8)

Formel 8: allgemeine Strukturformel der Polyhydroxyalkanoate

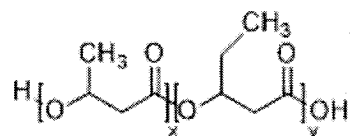
A2



(9)

Formel 9: Strukturformel von Poly-(3-hydroxybutyrat)

A3

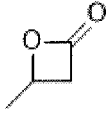


(10)

Formel 10: Strukturformel von Poly-(3-hydroxybutyrat-co-3-hydroxyvalerat)

Beispiele für Komponente B

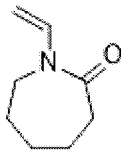
B1



(11)

Formel 11: Strukturformel von β -Butyrolacton

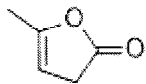
B2



(12)

Formel 12: Strukturformel von N-Vinylcaprolactam

B3



(13)

Formel 13: Strukturformel von α -Angelicalacton

Tabelle 1 offenbart eine beispielhafte, d.h. die Erfindung nicht einschränkende Übersicht über die möglichen verwendbaren chemischen Verbindungen.

Tabelle 1

Chemische Verbindung	Hersteller
PHB Biocycle® L91	PHB-Industrial S/A
PHB Fe-130	PHB-Industrial S/A
PHBV (1% HV)	Lackner Venture Consulting
β -Butyrolacton	Sigma Aldrich
γ -Valerolacton	Sigma Aldrich
α -Angelicalacton	Sigma Aldrich
N-Vinylcaprolactam	Sigma Aldrich
Diphenyliodonium hexafluorophosphat	Acros Organics
Phenyl-bis (2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid	TCI Chemicals
Campherchinon	Acros Organics
Trimethylolpropantriacylat	Sigma Aldrich
Nano-Hydroxylapatit	Sigma Aldrich

Das mittlere Molekulargewicht von PHB kann z.B. über eine Reduktionsreaktion mittels Natriumborhydrid beliebig eingestellt werden bzw. können dadurch auch die Endgruppen modifiziert werden (vgl. beispielsweise J. M. Bergamaschi, E. J. Pilau, F. C. Gozzo, M. I. Felisberti, *Macromol. Symp.*, 2011, 299/300, 10-19).

Tabelle 2 zeigt Beispiele für mögliche Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Polymermischung mit einer pastösen Konsistenz.

Bsp.	Komponenten													Löslichkeit in CHCl ₃			
	A	Anteil [wt%]	B1	Anteil [wt%]	B2	Anteil [wt%]	C1	Anteil [wt%]	C2	Anteil [wt%]	D	Anteil [wt%]	E		Anteil [wt%]	F	Anteil [wt%]
1	PHB-co-8%HV (M _w ~ 420000 g/mol)	10,37	β-BL	41,50	α-AL	41,50	DPIHFP	6,63	-	-	-	-	-	-	-	○	
2	PHB-co-8%HV (M _w ~ 420000 g/mol)	10,37	β-BL	41,50	α-AL	41,50	DPIHFP	4,97	CQ	1,66	-	-	-	-	-	■	
3	PHB (M _w ~ 50000 g/mol)	15,45	β-BL	38,61	α-AL	38,61	DPIHFP	1,55	BAPO	1,16	TMPTA	4,63	-	-	-	○	
4	PHB-co-1%HV (M _w ~ 488000 g/mol)	5,86	β-BL	29,29	α-AL	29,29	DPIHFP	1,17	BAPO	0,88	TMPTA	3,51	HAP	30,00	-	○	
5	PHB-co-1%HV (M _w ~ 488000 g/mol)	5,02	β-BL	25,11	α-AL	25,11	DPIHFP	1,01	BAPO	0,75	TMPTA	3,01	HAP	40,00	-	○	
6	PHB-co-1%HV (M _w ~ 488000 g/mol)	6,75	β-BL	44,64	VCL	44,64	DPIHFP	1,34	BAPO	1,01	TMPTA	4,01	HAP	20,00	-	○	
7	PHB (M _w ~ 50000 g/mol)	8,17	β-BL	26,80	α-AL	10,90	DPIHFP	1,07	BAPO	0,81	TMPTA	3,21	HAP	43,59	PHB-DP*	5,45	○

Tabelle 2

*: Als Enzymlösung wurde PHB-Depolymerase in α-Angelicalacton mit c = 0,05 mg·mL⁻¹ verwendet. Von dieser Lösung wurden 5,45 wt% (bezogen auf die Gesamtmasse) in die Paste eingemischt.

Abkürzungen in Tabelle 2:

PHB	Poly-(3-hydroxybutyrat);
PHB-co-1%HV	Poly-(3-hydroxybutyrat-co-1mol%-3-hydroxyvalerat);
PHB-co-8%HV	Poly-(3-hydroxybutyrat-co-8mol%-3-hydroxyvalerat);
α -AL	α -Angelicalacton;
β -BL	β -Butyrolacton;
VCL	N-Vinylcaprolactam;
DPIHFP	Diphenyliodoniumhexafluorophosphat;
BAPO	Phenyl-bis (2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid;
CQ	Campherchinon;
TMPTA	Trimethylolpropantriacyrlat;
HAp	Hydroxylapatit;
PHB-DP	PHB-Depolymerase
■	löslich;
○	partiell löslich;

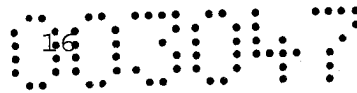
Die Löslichkeitsversuche werden in Chloroform (70 °C, 1h) durchgeführt.

Die in der Tabelle angegebenen wt% (Gew.-%) beziehen sich bei allen aufgelisteten Beispielen auf 100 Gew.-% Paste, d.h. alle enthaltenen Komponenten.

Erläuterungen zu den in der Tabelle angeführten Beispielen:

Beispiele 1 und 2

Die Komponenten A und B werden zusammen in einem geeigneten Gefäß, beispielsweise aus Glas, bei 100° bis 150°C, beispielsweise in einem Heizblock, so lange gerührt, bis die Komponente A komplett gelöst ist. Die Lösung wird graduell auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen, bis ein Teil des Polymers ausfällt. Es bildet sich eine Suspension mit geleeartiger, pastöser Konsistenz. Der abgekühlten Suspension wird/werden die Komponente(n) C, welche zuvor separat in einem Teil von



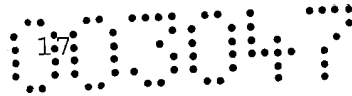
Komponente B in einem Glasgefäß gelöst wird/werden, zugegeben. Diese Mischung wird nochmals kurz, d.h. für ein paar Sekunden, erhitzt, um eine homogene Verteilung der Komponenten zu erzielen. Anschließend wird die Mischung bei Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die abgekühlte Paste wird anschließend verrührt und für die 3D-Druckversuche in entsprechende Kartuschen (beispielsweise 30cc, Fa. Nordson) gefüllt.

Beispiel 3

Die Komponenten A und B werden zusammen in einem geeigneten Gefäß, beispielsweise einem Glasgefäß, bei 100°C bis 150°C, beispielsweise in einem Heizblock, so lange gerührt, bis die Komponente A komplett gelöst ist. Die Lösung wird graduell auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Dabei fällt ein Teil des Polymers aus, wobei sich eine Suspension mit geleeartiger, pastöser Konsistenz bildet. Der abgekühlten Suspension werden die Komponente D und die Komponente C zugegeben, welche zuvor separat in einem Teil von Komponente B, die in einem Glasgefäß vorgelegt wird, gelöst werden. Diese Mischung wird nochmals kurz, d.h. für ein paar Sekunden, erhitzt, um eine homogene Verteilung der Komponenten zu erreichen und anschließend bei Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die abgekühlte Polymerpaste wird anschließend verrührt und für die 3D-Druckversuche in entsprechende Kartuschen (beispielsweise 30cc, Fa. Nordson) gefüllt.

Beispiele 4 bis 6

Die Komponenten A und B werden zusammen in einem geeigneten Gefäß, beispielsweise aus Glas, bei 100°C bis 150°C so lange gerührt, bis die Komponente A komplett gelöst ist. Die Lösung wird graduell auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Dabei fällt ein Teil des Polymers aus, wobei sich eine Suspension mit geleeartiger, pastöser Konsistenz bildet. Der abgekühlten Suspension wird die jeweilige Menge an Hydroxylapatit zugegeben



und zur besseren Homogenisierung noch einmal für 3 Minuten bei 100° bis 150° C gerührt. Anschließend wird die Mischung wieder abgekühlt und die Komponente D sowie die Komponenten C, welche zuvor separat in einem Teil von Komponente B gelöst werden, wird zugegeben. Diese Mischung wird nochmals kurz, d.h. für ein paar Sekunden erhitzt, um eine homogene Verteilung der Komponenten zu erreichen und anschließend bei Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die abgekühlte Paste wird anschließend verrührt und für die 3D-Druckversuche in entsprechende Kartuschen (30cc, Fa. Nordson) gefüllt.

Beispiel 7

Die Arbeitsvorschrift entspricht jener gemäß Beispiele 4 bis 6 mit dem Unterschied, dass in die fertige Polymerpaste Komponente F in unterschiedlichen Mischverhältnissen eingerührt wird.

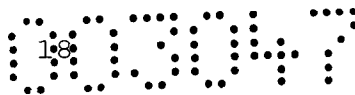
Restliche Monomerreste, Oligomere, Photoinitiator- und Photosäuregenerator -Reste können anschließend durch Extraktion z.B. mit Ethanol entfernt werden. Die Extraktion mit Ethanol ist deshalb notwendig, um die Biokompatibilität zu erreichen.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung eines bevorzugten, den Schutzbereich nicht beschränkenden, Ausführungsbeispiels der Erfindung unter Bezugnahme auf die angeschlossenen Zeichnungen. Es zeigt:

Fig. 1 eine beispielhafte Vorrichtung zum Durchführen der erfindungsgemäßen Anwendung und

Fig. 2 eine beispielhafte Ausführungsform eines erfindungsgemäß gefertigten Objektes.

Die in Fig. 1 gezeigte Vorrichtung 1 weist einen bis auf die im Folgenden beschriebenen Besonderheiten herkömmlichen 3D-Drucker 2 auf.



In der dargestellten Ausführungsform bewegt ein Antrieb 3, der von einer Recheneinheit 4 gesteuert wird, eine Platte 5 vertikal auf und ab und einen Arm 6, an welchem sich eine Druckerkartusche 7 mit der erfindungsgemäßen Polymermischung 8 befindet, in der Horizontalen. Die Platte 5 kann in speziellen Fällen gekippt werden. An die Druckerkartusche ist ein Präzisionsdispenser 9 bzw. ein Mikrodosiersystem angeschlossen. Das Material in der Kartusche wird durch mechanischen oder pneumatischen Druck von der Kartusche in die Mikrodosiereinheit transportiert. Der Präzisionsdispenser 9 arbeitet in der gezeigten Ausführungsform mit Druckluft. Ausführungsformen, bei denen nur der Arm 6 oder nur die Platte 5 eine Relativbewegung von Platte 5 und Arm 6 zueinander ausführen, sind ebenfalls denkbar. Entsprechende Vorrichtungen können vom Fachmann frei aus dem Stand der Technik gewählt werden.

Im Bereich des Präzisionsdispensers 9, befindet sich eine Lichtquelle 10. Mit dieser kann die austretende Polymermischung 8 bestrahlt werden, um so ein Aushärten der Polymermischung 8 herbeizuführen. Die Wellenlänge der Lichtquelle kann entsprechend der Komponenten in der Polymermischung 8 vom Fachmann gewählt werden. Bevorzugt handelt es sich um eine Lichtquelle 10 im blauen bis ultravioletten Bereich. Die Lichtquelle 10 kann ebenfalls über die Recheneinheit 4 angesteuert werden. Ausführungsformen, bei denen die Lichtquelle 10 anderweitig ein- und ausgeschaltet, oder anderweitig gesteuert wird, sind ebenfalls denkbar. So kann je nach gewähltem Leuchtmittel beispielsweise die Intensität oder auch die Farbe bzw. Bandbreite der Lichtquelle 4 veränderbar sein. In der Zeichnung ist der Übersicht halber dargestellt, dass die Lichtquelle nur aus einer Richtung auf das Polymergebisch trifft. In der realen Anwendung kann selbstverständlich auch vorgesehen sein, dass die Lichtquelle derartig angeordnet ist, dass eine Aushärtung der Polymermischung 8 von mehreren oder allen Seiten

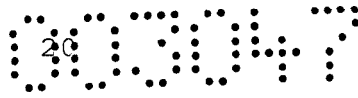
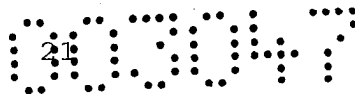


Fig. 2 zeigt eine Aufnahme eines 3D-gedruckten Objektes. Man sieht, dass die Formstabilität der Polymerpaste gegeben ist und die vor allem für Knochenresorptionsmaterialien notwendigen porösen Strukturen erzielt werden konnten. Das in Fig. 2 dargestellte Objekt 11 weist eine Porengröße von 400-500 μm und einer Stegbreite von 330-350 μm auf.

Die Vorteile der Erfindung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

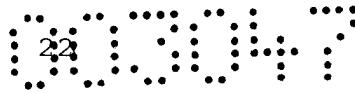
- Innovative Möglichkeit, um thermisch sensible Enzyme als Biokatalysatoren sowie Wirkstoffe in ein Polymer einzubauen,
- effektive Vernetzungsmethode für Polyhydroxyalkanoate,
- der dispergierte Polyester (Komponente A) wird durch Vernetzungsreaktionen in das Polymernetzwerk miteingebaut,
- Verarbeitbarkeit bei Temperaturen nahe der Umgebungstemperatur (20-60°C) durch Verarbeitungstechniken, wie Rakeln, Ausstreichen und Verpressen,
- die beschriebenen Polymerpasten sind für eine Reihe möglicher Anwendungen, z.B. als Knochenresorptionsmaterial, aber auch für personalisierte Wirkstoffdepots einsetzbar,
- die Zusammensetzung der Polymerpaste ermöglicht eine Integration in den menschlichen Knochen, wodurch die Resorption einstellbar und den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden kann,
- neue Methode um Polyhydroxyalkanoate als Polymerpaste mittels Dispenser oder anderer Mikrodosiereinheiten im 3D-Druck zu verarbeiten,
- verglichen mit bekannten Verarbeitungsmethoden ist nur ein einziger Dispenser, respektive eine einzige Mikrodosiereinheit, erforderlich, wobei aber auch eine Erweiterung um weitere Druckköpfe denkbar ist; prinzipiell kann die Paste auch mit einem modifizierten Fused Deposition Modeling (FDM) oder Inkjet-Verfahren verarbeitet werden,
- um gegebenenfalls weitere Materialkombinationen herstellen zu können ist eine Erweiterung der Vorrichtung um zusätzliche



Druckköpfe oder z.B. um einen Zwei- oder Mehrkomponentendispenser denkbar,

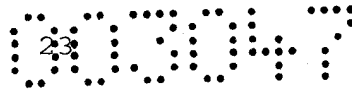
- im Gegensatz zu bekannten Acrylat-basierten Polymerpasten kommt es zu keiner Verstopfung der Dosiernadeln durch vorzeitiges Einsetzen der Polymerisation.

Die vorliegende Erfindung beschreibt somit eine Polymermischung mit pastöser Konsistenz, welche bei niedrigen Temperaturen (20-60°C) mittels generativer Fertigungsverfahren, z.B. durch eine Mikrodosiereinheit, die mit einem 3D-Drucker gekoppelt ist, verarbeitet werden kann. Dementsprechend ist eine Verarbeitung auch mit einem modifizierten FDM-Verfahren (Fused Deposition Modeling) oder einem für hohe Viskositäten geeigneten Jet-Verfahren ebenfalls möglich. Bei der erfindungsgemäß verwendeten Polymermischung handelt es sich um eine biologisch abbaubare, biokompatible Paste, die aus zumindest einem biologisch abbaubaren, biokompatiblen Polyester, zumindest einer zyklischen Komponente und zumindest einer photoaktiven Komponente besteht. Aufgrund der Biokompatibilität und biologischen Abbaubarkeit der eingesetzten Polymere ist die Verwendung für medizinische und pharmazeutische Zwecke gegeben. Dazu zählt vor allem ein Einsatz als Knochenresorptionsmaterial sowie als Wirkstoffmatrix.



Patentansprüche:

1. Polymermischung mit einer pastösen Konsistenz, umfassend folgende Komponenten:
 - A. zumindest einen biologisch abbaubaren und biokompatiblen Polyester aus der Gruppe der Polyhydroxyalkanoate, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Polycaprolactone sowie deren Copolymere und Blends,
 - B. zumindest einen Reaktivverdünner in Form einer zyklischen Verbindung, vorzugsweise aus der Gruppe der
 - B1. gesättigten Lactone oder Lactame und/oder der
 - B2. ungesättigten Lactone oder ungesättigten Lactame,
 - C. zumindest eine photoaktive Komponente aus der Gruppe der
 - C1. Photosäuregeneratoren, gegebenenfalls in Kombination mit
 - C2. radikalischen Photoinitiatoren bzw. Photosensitizern oder thermisch initiierbaren Radikalbildnern,sowie gegebenenfalls
 - D. chemische Vernetzer, wie mehrfach funktionalisierte Acrylmonomere,
 - E. funktionelle Additive, wie Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Cellulose-Nanokristalle, bioaktives Glas,
 - F. pharmazeutische Wirkstoffe und/oder biologisch wirksame Substanzen, insbesondere Enzyme als Biokatalysatoren.
2. Polymermischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente A eine mittlere Molmasse zwischen 2.000 - 1.000.000 g·mol⁻¹ aufweist und aus einem kurzkettigen

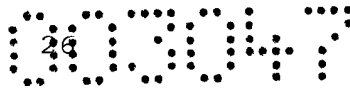


(scl) oder mittellangkettigen (mcl) Polyhydroxyalkanoat oder einem Copolymer oder Blend aus kurzkettigen und / oder mittellangkettigen Polyhydroxyalkanoaten besteht.

3. Polymermischung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente A aus der Gruppe bestehend aus Poly(3-hydroxybutyraten), Poly(3-hydroxybutyrat-co-3-hydroxyvaleraten), Poly(4-hydroxybutyraten), Poly(3-hydroxybutyrat-co-3-hydroxyhexanoaten) ausgewählt wird.
4. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Komponente A in einem Bereich zwischen 5-20 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse an Komponente A und B, liegt.
5. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente B aus der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten Lactone, der gesättigten oder ungesättigten Lactame, der Oxazoline, cycloaliphatischen Epoxide, Vinylether, zyklischen Sulfide und Siloxane ausgewählt wird.
6. Polymermischung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente B aus der Gruppe bestehend aus β -Butyrolacton, γ -Butyrolacton, γ -Valerolacton, δ -Caprolacton, ϵ -Caprolacton, α -Angelicalacton, β -Angelicalacton, β -Butyrolactam, γ -Butyrolactam, γ -Valerolactam, δ -Caprolactam, ϵ -Caprolactam, *N*-Vinylcaprolactam, *N*-Vinylpyrrolidon, *N*-Methyl-2-pyrrolidon ausgewählt wird.
7. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Komponente B in einem Bereich zwischen 80-95 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse an Komponente A und B, liegt.

8. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Photosäuregenerator (Komponente C1) aus der Gruppe der Onium-Salze ausgewählt wird.
9. Polymermischung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Photosäuregenerator (Komponente C1) eine Hexafluorophosphat-Verbindung, beispielsweise ein Diphenyliodonium Hexafluorophosphat oder Bis (4-tert-butylphenyl)iodoniumhexafluorophosphat ist.
10. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des Photosäuregenerators (Komponente C1) in einem Bereich zwischen 1-6 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente B, liegt.
11. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Photosensitizer oder radikalische Photoinitiator (Komponente C2) aus der Gruppe der Blaulicht oder UV-Licht absorbierenden Verbindungen, wie Campherchinon, 2-Hydroxy-4'-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenon, 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenone, Phenyl-bis (2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphineoxide (BAPO) ausgewählt wird.
12. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Komponente C2 aus der Gruppe der thermisch initiierbaren Radikalbildner, wie Dibenzoylperoxid (BPO) oder Azobis (isobutyronitril) (AIBN), ausgewählt wird.
13. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Komponente C2 in einem Bereich zwischen 0,1-2,0 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente B, beträgt.

14. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der chemische Vernetzer (Komponente D) aus der Gruppe der di-, tri-, tetrasubstituierten Acrylate, der di-, tri-, tetrasubstituierten Alkohole, der Carbonsäuren, der Diepoxy-Polyethylenglykole oder Isocyanate ausgewählt wird.
15. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Komponente D in einem Bereich zwischen 3-10 Gew.-%, bezogen auf die Komponente B, liegt.
16. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Komponente E in einem Bereich zwischen 5-40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht aller eingesetzten Komponenten, liegt.
17. Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente F ein Enzym aus der Gruppe der Esterasen, insbesondere Depolymerasen, vorzugsweise der PHB-Depolymerasen, ist.
18. Verwendung einer Polymermischung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung von Knochenersatzmaterial.
19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Herstellung des Knochenersatzmaterials durch 3D-Drucken erfolgt.
20. Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das 3D-Drucken mittels Filamentdruck (FDM, Fused Deposition Modelling) erfolgt.



21. Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das 3D-Drucken mittels Inkjet-Verfahren erfolgt.
22. Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das 3D-Drucken mit einem Dispenser erfolgt und dass in unmittelbarer Nähe des Dispensers eine Belichtungsquelle für das Aushärten der einzelnen, während des Druckvorgangs erzeugten, Schichten erfolgt.
23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Aushärtung der Komponente(n) B in Abhängigkeit von den eingesetzten Komponenten C durch geeignete Bestrahlung mit UV-bzw. Blaulicht erfolgt.
24. Verwendung nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass das hergestellte Knochenersatzmaterial in einer UV-Kammer nachgehärtet wird.
25. Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass als Komponente F Enzyme verwendet werden, deren Zugabe über einen separaten Dispenser erfolgt.
26. Verwendung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Zugabe der Enzyme zusammen mit der Paste (Komponenten A bis E) über einen Zweikomponentendispenser mit integriertem Mischer als Druckkopf erfolgt.
27. Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass als Komponente F ein pharmazeutischer Wirkstoff verwendet wird, dessen Zugabe über einen separaten Dispenser erfolgt.
28. Verwendung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Zugabe des pharmazeutischen Wirkstoffes durch mehrlagiges Drucken erfolgt.



29. Verwendung nach Anspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet dass die Zugabe der pharmazeutisch wirksamen Komponente (Komponente F) zusammen mit der Paste (Komponenten A - E) über einen Zweikomponentendispenser mit integriertem Mischer als Druckkopf erfolgt.

Fig. 1

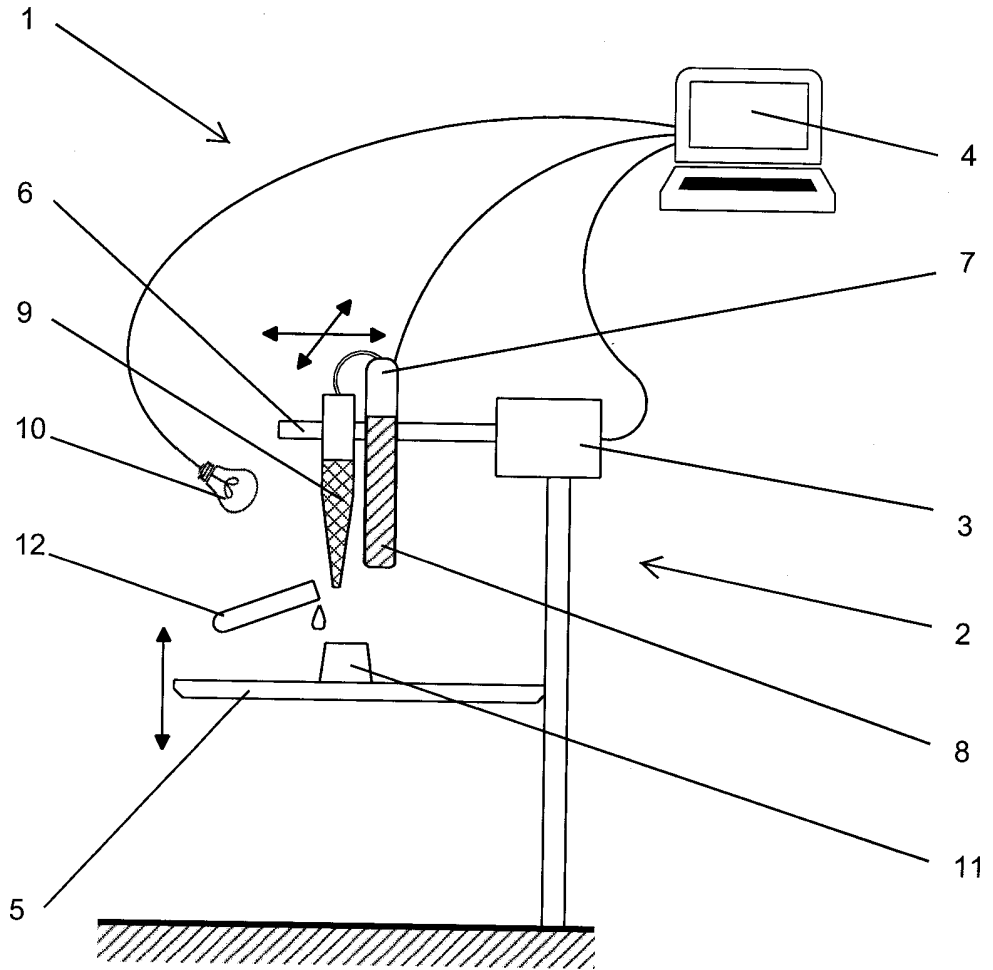
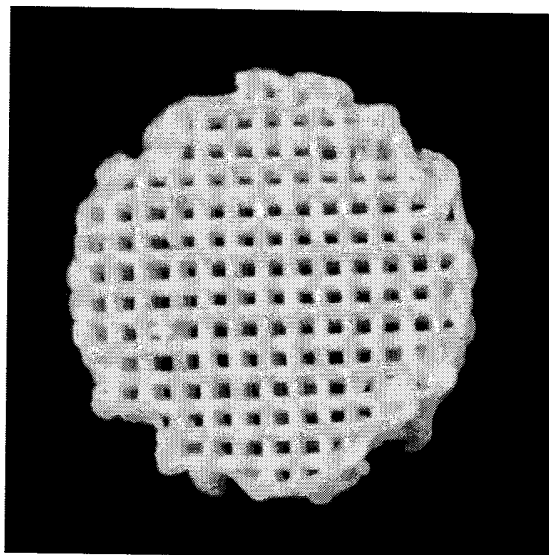


Fig. 2



Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC:
C08L 67/04 (2006.01); **C08L 77/00** (2006.01); **B33Y 70/00** (2015.01); **A61L 27/18** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß CPC:
C08L 67/04 (2013.01); **C08L 77/00** (2013.01); **B33Y 70/00** (2015.01); **A61L 27/18** (2013.01); **C08L 2203/02** (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
 C08L, B33Y, A61L

Konsultierte Online-Datenbank:
 EPODOC, WPIAP, PATENW, PATDEW

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **07.06.2018** eingereichten Ansprüchen **1-29** erstellt.

Kategorie*)	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 2017239887 A1 (ROLLAND JASON P et al.) 24. August 2017 (24.08.2017) Zusammenfassung, Abbildungen, Anspruch 1, Beschreibung Absätze [0112], [0130], [0243], [0273], [0274], [0277], [0399]	1-29
X	WO 2006055940 A2 (MAYO FOUNDATION) 26. Mai 2006 (26.05.2006) Ansprüche 1, 6-9, 11, 26; Absatz [0013], [0045]	1, 2, 12, 18-20, 22, 23
A	US 2013084543 A1 (LISKA ROBERT et al.) 04. April 2013 (04.04.2013) D3 a cdef + US2013084543 A1 20130404 A (1-29) Zusammenfassung, Ansprüche 1, 4, 25 27; Absätze [0035], [0046], [0099], [0125], [0136], [0140].	1-29

Datum der Beendigung der Recherche: 22.03.2019	Seite 1 von 1	Prüfer(in): MÜLLER-HIEL Renate
---	---------------	-----------------------------------

*) **Kategorien** der angeführten Dokumente:

<p>X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.</p> <p>Y Veröffentlichung von Bedeutung: der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.</p>	<p>A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert.</p> <p>P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde.</p> <p>E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein „älteres Recht“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).</p> <p>& Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.</p>
--	---