

---

Octroiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8802178**

Nederland

⑲ NL

---

⑤4 **Prothetische voortbrengsels met botbindende eigenschappen.**

⑤1 Int.Cl.<sup>5</sup>: A61L27/00, A61K6/02, A61K31/765.

⑦1 Aanvrager: Stichting voor de Technische Wetenschappen te Utrecht.

⑦4 Gem.: Ir. L.C. de Bruijn c.s.  
Nederlandsch Octrooibureau  
Scheveningseweg 82  
2517 KZ 's-Gravenhage.

---

②1 Aanvraag Nr. 8802178.

②2 Ingediend 2 september 1988.

③2 --

③3 --

③1 --

⑥2 --

---

④3 Ter inzage gelegd 2 april 1990.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

---

Prothetische voortbrengsels met botbindende eigenschappen.

De uitvinding heeft betrekking op prothetische voortbrengsels met botbindende eigenschappen, welke vervaardigd zijn van specifieke thermoplastische gesegmenteerde copolymeren, welke met biologische materialen verenigbaar zijn. Voorts heeft de uitvinding betrekking op de therapeutische toepassing van dergelijke prothetische voortbrengsels.

Het keramische materiaal "hydroxyapatiet" is bioactief voor wat betreft het binden ervan aan bot (C.A. van Blitterswijk c.s., "Bio-reactions at the tissue/hydroxyapatite interface", Biomaterials 6, blz. 243-251 (1985)). De zogenaamde "lamina limitans"-achtige interface (LL-interface) op het grensvlak tussen hydroxyapatiet en bot, waarvan het anorganische deel in hoofdzaak uit hydroxyapatiet bestaat, is karakteristiek voor de chemische binding tussen beide materialen. Meer in het bijzonder wordt aangenomen, dat deze chemische binding gebaseerd is op een bilaterale kristalgroei.

Het gesinterde hydroxyapatiet behoort echter tot de keramische materialen, welke niet-elastische materialen zijn. Om deze reden is een diepgaand onderzoek uitgevoerd voor het ontwikkelen van een elastisch materiaal, dat in hoofdzaak dezelfde chemische botbindende eigenschappen als hydroxyapatiet bezit.

Verrassenderwijs werd gevonden, dat prothetische voortbrengsels welke vervaardigd zijn van een gesegmenteerde thermoplastische copolyester, welke in hoofdzaak bestaat uit een veelvoud van zich herhalende lange-keten-ester-eenheden en korte-keten-ester-eenheden, waarbij de lange-keten-ester-eenheden 30-75 gew.% van de copolyester vormen en voorgesteld worden door de formule



en de korte-keten-ester-eenheden voorgesteld worden door de formule



waarin

L in de lange-keten-eenheid een tweewaardige groep is, welke resteert na het verwijderen van de terminale hydroxylgroepen van een poly(oxyethyleen)glycol met een gemiddeld molecuulgewicht tussen 500 en 3000 en hetzij geen of ten minste één thermisch stabiel hydantoinering per molecuul bevat, waarbij elk van deze ringen via amide- of imide-bindingen aan deze keten-unit is verbonden en, in dat geval, de groep L een koolstof-stikstof-verhouding tussen ongeveer 3/1 en ongeveer 150/1 bezit;

R een tweewaardige groep voorstelt, welke resteert na het verwijderen

van de carboxylgroepen van een dicarbonzuur met een molecuulgewicht van ten hoogste 300; en

E in de korte-keten-eenheid een alkyleengroep met 2-6 koolstofatomen voorstelt en

5 ten minste een deel van het oppervlak van het voortbrengsel macroporiën met een diameter in het traject van 50-500/ $\mu$ m in een macroporositeit van 10-90% bevat, geschikte botbindende implantaatmaterialen zijn.

Meer in het bijzonder zijn de prothetische voortbrengsels volgens 10 de uitvinding vervaardigd van thermoplastische copolymeren, waarin de poly(oxyethyleen)glycol-eenheden een molecuulgewicht van ongeveer 750-1500 en in het bijzonder van ongeveer 1000 bezitten. Voorts stelt het symbool E bij voorkeur een 1,2-ethyleen- of 1,4-butyleen-groep voor, d.w.z. de korte-keten-ester-eenheden zijn bij voorkeur gebaseerd op 15 hetzij poly-1,2-ethyleentereftalaat of poly-1,4-butyleentereftalaat. Voorts bevat het deel van het oppervlak van de voortbrengsels volgens de uitvinding, dat op het botoppervlak wordt toegepast, met voordeel macroporiën met een diameter in het traject van 60-250/ $\mu$ m in een macroporositeit van 30-60%.

20 Vanwege het feit, dat de copolymeren volgens de uitvinding noch een kristalstoechiometrie noch een kristalstructuur bezitten, welke overeenkomt met de kristalstoechiometrie of kristalstructuur van hydroxyapatiet wordt naar voren gebracht, dat het betreffende botbindende proces in vergelijking met het hydroxyapatiet-botbindende proces een verschillend 25 mechanisme bezit.

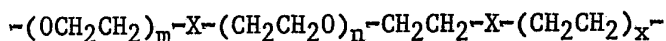
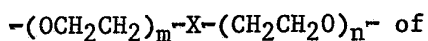
De gesegmenteerde copolymeren, welke in de prothetische voortbrengsels volgens de uitvinding worden toegepast, zijn min of meer bekend uit de stand der techniek. Bijvoorbeeld worden in de voorbeelden van het Amerikaanse octrooischrift 3.908.201 copolymeren van poly(ethyleenglycol) en bis(beta-hydroxyethyl)tereftalaat vermeld. Het gemiddelde molecuulgewicht van de bij voorkeur toegepaste poly(ethyleenglycol)-eenheden 30 bedroeg ongeveer 4000. Dit molecuulgewicht van 4000 komt overeen met de bij voorkeur toegepaste waarde voor de  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ -eenheden, zoals vermeld in kolom 7, regel 2 van dit Amerikaanse octrooischrift. Voorts 35 vermeldt het Amerikaanse octrooischrift 3.908.201 nog een copolymeer, dat opgebouwd is uit 50 gew.% aan eenheden, welke afgeleid zijn van poly(ethyleenglycol) met een gemiddeld molecuulgewicht van 600 en 50 gew.% aan eenheden, welke afgeleid zijn van poly(ethyleentereftalaat).

De hydantoïne-bevattende gesegmenteerde copolymeren, welke voor de 40 vervaardiging van de prothetische voortbrengsels volgens de uitvinding

worden toegepast, zijn bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 4.350.806. De reden voor de aanwezigheid van de hydantoinegroep in de polyoxyethyleen-eenheid is gelegen in de vermindering van de neiging van het polyoxyethyleen-polymeer tot kristallisatie en verschaft voorts een chemisch reactieve plaats voor het opnemen van andere groepen voor het verbeteren van bepaalde eigenschappen. Op grond van deze "vreemde" groep was het mogelijk op aanzienlijke wijze het molecuulgewicht van de polyether-eenheid te verhogen.

Met betrekking tot de inhoud van de bovenvermelde Amerikaanse octrooischriften 3.908.201 en 4.350.806 wordt benadrukt, dat daarin op geen enkele wijze een indicatie wordt gegeven aangaande de voorwaarde, dat het gemiddelde molecuulgewicht van de polyoxyethyleen-eenheid dient te liggen in het traject van 500-3000, bij voorkeur in het traject van 750-1500 en zeer in het bijzonder ongeveer 1000 dient te bedragen voor het verkrijgen van de botbindende eigenschappen. Tevens wordt geen enkele melding gemaakt van de aanwezigheid van macroporiën.

De hydantoinering-bevattende thermoplastische copolymeren, welke voor het vervaardigen van de prothetische voortbrengsels volgens de uitvinding worden toegepast, worden voorts beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.262.114, waarin de lange-keten-ester-eenheden de formule  $-OLO-CO-R-CO-$  bezitten, waarin L een poly(oxyethyleen)glycol-eenheid is, welke voorgesteld wordt door de onderstaande formules:



en X een 1,3-divalent-5,5-dialkylhydantoin-derivaat is, waarin de alkylgroepen 1-12 koolstofatomen, bij voorkeur 1 koolstofatoom bevatten en de som van  $m + n$  of de som van  $m+n+x$  zodanig is, dat de poly(oxyethyleen)glycol-eenheden een gemiddeld molecuulgewicht van 500-3000, bij voorkeur 750-1500 en zeer in het bijzonder ongeveer 1000 bezitten.

Vanwege het feit, dat verscheidene bruikbare copolyesters alsook daarvoor geschikte bereidingsmethoden in de Amerikaanse octrooischriften 3.908.201, 4.262.114 en 4.350.806 worden beschreven, worden deze drie literatuurplaatsen in zijn geheel hierin als opgenomen beschouwd.

De prothetische voortbrengsels volgens de uitvinding kunnen op verscheidene medische gebieden worden toegepast zoals:

a) chirurgie van het hoofd-hals-gebied; bijvoorbeeld als (1) een kunsttrommelvlies, bijv. in een totale middenoorprothese, (2) als bedekking van de middelloorholte, (3) kunstgehoorbeentjes, (4) kunstverhemelte en (5) trommelvliesbuisjes;

b) plastische chirurgie en maxillofaciale chirurgie; bijv. voor bot-

8802178

- augmentatie voor wat betreft de kin, jukbeen en oogkas;
- c) kaakchirurgie en tandheelkunde; bijv. als vulmateriaal voor extractieholten en als tandwortelimplantaat; en
- d) orthopedie; bijv. als bot-vervangend of kraakbeen-vervangend materiaal en voor breukfixatie.

De prothetische voortbrengsels volgens de uitvinding kunnen ook met andere materialen, bijv. als composietmaterialen met onder meer hydroxyapatiet of polymelkzuur als een bekleding of als een mengsel met bijvoorbeeld polymelkzuur worden gecombineerd.

- 10 Voorts kan de vorm van de prothesevoortbrengsels volgens de uitvinding al naar gelang de toepassing aanzienlijk variëren. Voorbeelden van dergelijke vormen zijn films, platen, schroeven en filamenten.

De uitvinding wordt aan de hand van onderstaande voorbeelden nader toegelicht; deze voorbeelden dienen echter niet in beperkte zin te  
15 worden uitgelegd.

#### Voorbeeld I

Overeenkomstig de uitvinding werden poreuze implantaten toegepast, welke opgebouwd waren uit 55/45 HPOE/PBT polyether-polyestercopolymeer  
20 (copolymeer, bestaande uit 55 gew.% hydantoïne-polyoxyethyleen-segmenten en 45 gew.% polybutyleentereftalaat-segmenten), bereid volgens voorbeeld 1 van het Amerikaanse octrooischrift 4.350.806 en een dikte van 95 micron, een gemiddelde macroporiediameter van 96 micron en een macroporositeit van ongeveer 50% bezaten. Voorts bedroeg het gemiddelde moleculgewicht van de poly(ethyleenglycol)-eenheden in het HPOE/PBT-copolymeer 1006.  
25

- Door middel van een operatie werden dergelijke poreuze implantaten op drie verschillende plaatsen in het middenoor van een rat ingebracht (mannelijke Wistar ratten met een gemiddeld gewicht van 200 g):
- 30 type 1) een implantaat als een onderlaag in het trommelvlies, met een diameter van 3 mm;
- type 2) twee submucosale implantaten tussen het middenoorslijmvlies en de middenoorbulla (bestaande uit bot), die een grootte van  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  hadden; en
- 35 type 3) een implantaat tussen de middenoorbulla-wand en het daaromheen liggende spierweefsel, dat een grootte van  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  bezat (zie Fig.1).

De volgende overlevingstijden van de ratten werden in acht genomen: 1,2,4,13,26 en 52 weken (zie Tabel A). Een deel van de implantaten werd  
40 in een geïnfecteerde omgeving onderzocht, wat als zodanig niet relevant

was voor de evaluatie van de merites van de uitvinding.

Het aantal geïmplanteerde implantaten van de 55/45 HPOE/PBT-polyether-polyestercopolymeer op de drie bovenvermelde locaties bedroeg 448. Echter zijn de onderstaande resultaten, gezien het feit, dat de bot-interactie van de 55/45 HPOE/PBT-polymeer in hoofdzaak bij de submucosale implantaten (type 2) plaats vond, gebaseerd op de 224 geïmplanteerde submucosale implantaten.

Meer in het bijzonder is de interactie tussen de 55/45 HPOE/PBT-polyether-polyestercopolymeer van het type 2-implantaat en het bot op drie verschillende wijzen bestudeerd:

- 1) met behulp van morfometrie, d.w.z. de hoeveelheid bot werd gemeten, welke in de poriën van het 55/45 HPOE/PBT-polyether-polyestercopolymeer als functie van de tijd kon worden waargenomen;
- 15 2) met behulp van audioradiografie: de proliferatie van de botcellen, aanwezig in het 55/45 HPOE/PBT-polyether-polyestercopolymeer werd gekwantificeerd als functie van de tijd;
- 3) met behulp van morfologie: de structuur van het bot en de implantaat/bot-interface werd bestudeerd als functie van de tijd met behulp van  
20 lichtmicroscopie en transmissie-electronenmicroscopie.

TABEL A

Verdeling van de 448 implantaten als functie van tijd (in weken), infectie of niet-infectie, implantatieplaats en evaluatie-techniek

Tijd	Type	1 n-i	2 n-i	4 n-i	13 n-i	26 n-i	52 n-i	totaal n-i
LM	1	4	4	4	4	4	5	25
	2	8	8	8	8	8	10	50
	3	4	4	4	4	4	5	25
AU	1	2	2	1	1	1	0	7
	2	4	4	2	2	2	0	14
	3	2	2	1	1	1	0	7
SEM	1	3	3	3	3	3	3	18
	2	6	6	6	6	6	6	36
	3	3	3	3	3	3	3	18
TEM	1	3	3	3	3	3	3	18
	2	6	6	6	6	6	6	36
	3	3	3	3	3	3	3	18
TOT	1	12	12	11	11	11	11	68
	2	24	24	22	22	22	22	136
	3	12	12	11	11	11	11	68

n-i niet-geïnfecteerd  
i geïnfecteerd  
LM lichtmicroscopie (met morfometrie)  
AU Autoradiografie  
SEM "Scanning" electronenmicroscopie  
TEM Transmissie electronenmicroscopie  
TOT Totaal aantal implantaten

Korte beschrijving van de weefselreacties op submucosale 55/45 HPOE/PBT polyetherpolyester copolymeerimplantaten (Type 2)

De submucosale implantaten werden gelocaliseerd tussen het bind-  
5 weefsel van het middenoorslijmvlies en het bot van de middenoor-bulla.  
Een week na de implantatie vulden exsudaat (macrofagen, lymfocyten,  
erythrocyten enz.), bindweefsel en bot de poriën van het 55/45 HPOE/PBT  
polyetherpolyester copolymeer. De volumina, ingenomen door deze drie  
10 met name gekarakteriseerd door de afname van de hoeveelheid bindweefsel  
en een vergelijkbare toename van de hoeveelheid bot (zie Fig. 2 and  
Tabel B). Na één jaar was ongeveer 23% van het totale porievolume van  
het 55/45 HPOE/PBT polyetherpolyester copolymeer gevuld met bot. Vanaf 4  
weken na de implantatie bleek het bot, dat aanwezig was in de poriën van  
15 het polyetherpolyester copolymeer, uit osteocyten te bestaan, omgeven  
door een verkalkte matrix, osteoblasten en een aantal capillairen. De  
botcellen vertoonden een normale proliferatieve activiteit. Gedurende de  
eerste vier post-operatieve weken bleek een gedeelte van dit materiaal  
nog niet verkalkt maar opgebouwd uit fibroblast-achtige cellen, omgeven  
20 door een matrix van collageen.

Meer in het bijzonder levert de beoordeling van de botafzetting in  
de poriën van het 55/45 HPOE/PBT polyetherpolyester copolymeer de volgen-  
de resultaten op:

1) de afzetting van bot had allereerst plaats op het oppervlak van  
25 de copolymeerimplantaten waarna botgroei plaats vond in de richting van  
het centrum van de porie en

2) de kontaktzone van het copolymeer in kwestie met het bot werd  
gekaracteriseerd door een elektronen-dichte structuur, de z.g. "lamina  
limitans"-achtige interface (LL-interface). Deze LL-interface was soms  
30 confluent met de natuurlijke lamina limitans van het bot.



TABEL B

Samenstelling van het weefsel in de poriën van het HPOE/PBT copolymeer als functie van de tijd (weken), (vol. %).

<u>Tijd</u>	<u>Exsudaat</u>	<u>Bindweefsel</u>	<u>Bot</u>	<u>n*</u>
1	42	56	3	43
2	42	53	5	63
4	43	52	5	53
13	37	56	7	70
26	38	49	13	64
52	40	37	23	68

\* aantal monsters per overlevingstijd

8802178

Beschrijving van de morfologie van de LL-interface.

In fig. 3 worden de resultaten van de transmissie-electronen-  
microscopische waarnemingen geïllustreerd. De LL-interface werd gekarak-  
teriseerd door een electronen-dichte laag, die de grens vormde tussen  
5 het 55/45 HPOE/PBT polyetherpolyestercopolymer en het bot. De LL-inter-  
face bestond uit een enkelvoudige laag met een dikte van 100-700 nm  
(Fig. 3a) maar kon eveneens bestaan uit verscheidene parallele lagen met  
een totale dikte van ongeveer 1000 nm (Fig. 3b). In dit verband wordt  
benadrukt, dat beide verschijnselen, d.w.z. (1) de aanwezigheid van de  
10 LL-interface en (2) het feit, dat het bot allereerst op het oppervlak  
van het 55/45 HPOE/PBT polyetherpolyester- copolymer werd afgezet,  
eveneens optreden bij de reactie van bot met het keramische materiaal  
hydroxyapatiet. (In fig. 3c wordt de LL-interface tussen keramisch  
hydroxyapatiet en bot geïllustreerd).

15

Voorbeeld II

De botbindingssterkten van HPEO/PBT (55/45 w/w) omvattende poly-  
(ethyleenglycol)-eenheden met een gemiddeld molecuulgewicht van 1006  
(zie Voorbeeld 1) en PEO/PBT (55/45 w/w) omvattende poly(ethyleengly-  
20 col)-eenheden met een gemiddeld molecuulgewicht van ongeveer 1000  
(bereid volgens Voorbeeld 3 van het Amerikaanse octrooischrift 4.262.114  
met dien verstande, dat PEO in plaats van HPEO werd toegepast en de hoe-  
veelheid Ionox 330 slechts 0,5 gew.% bedroeg) werden vergeleken met de  
botbindingssterkten van hydroxyapatiet en tetracalciumfosfaat, welke  
25 beide als positieve controles fungeerden en met de botbindingssterkte  
van siliconenrubber, welke als negatieve controle fungeerde. Ten behoeve  
van deze proef werden implantaten van 2x2x1.5 mm, vervaardigd uit de  
vier boven vermelde materialen, in de tibia van mannelijke Wistar-  
ratten (lichaamsgewicht: 300 g) geïmplanteerd.

30 Drie weken na de implantatie werden de hydroxyapatiet-implantaten  
en de tetracalciumfosfaatimplantaten op een zodanige wijze aan het bot  
gebonden, dat een "push-out"-druk van ongeveer 1 MPa (bepaald met behulp  
van een thermomechanische analyse-inrichting (Mettler)) niet voldoende  
was voor het verwijderen van de implantaten uit het implantatiebed. De  
35 siliconenrubber-implantaten werden omgeven door een kapsel van bindweef-  
sel en kwamen reeds tijdens het prepareren van het monster los. De bot-  
bindingssterkte van het siliconenrubber-implantaat was minder dan onge-  
veer 0.01 MPa. Met betrekking tot de HPEO/PBT- and PEO/PBT-implantaten  
wordt vermeld, dat deze implantaten aan bot werden gebonden. De bot-  
40 bindingssterkte van beide copolymeren bedroeg ongeveer 1 MPa.

8802178

## LEGENDA

Fig. 1

De drie implantatieplaatsen:

- 1) in het trommelvlies (er vindt geen ingroei van bot plaats);
- 2) submucosaal (er vindt botingroei plaats)
- 3) tegen het spierweefsel (resulteert in een geringe botingroei)

Fig. 2

Samenstelling van het weefsel (vol.%) aanwezig in de poriën van het HPOE/PBT polyetherpolyester copolymeer. De hoeveelheid bot nam toe van 3 tot 23% tussen de weken 1 en 52.

- ▽ : exudaat
- : bindweefsel
- ▼ : bot

Fig. 3

Illustratie van de "lamina limitans"-achtige structuur van de copolymeer/bot-interface (a and b) en bij de hydroxyapatiet/bot-interface (c).

## CONCLUSIES

1. Prothetisch voortbrengsel met botbindende eigenschappen en vervaardigd van een gesegmenteerd thermoplastisch copolyester, bestaande  
 5 in hoofdzaak uit een veelvoud van zich herhalende lange-keten-ester-eenheden en korte-keten-ester-eenheden, waarbij de lange-keten-ester-eenheden 30-75 gew.% van het copolyester vormen en voorgesteld worden met de formule



10 en de korte-keten-ester-eenheden voorgesteld worden met de formule



waarin

L in de lange-keten-eenheid een tweewaardige groep voorstelt, welke resteert na verwijderen van de terminale hydroxylgroepen van een poly-  
 15 (oxyethyleen)glycol met een gemiddeld molecuulgewicht van 500-3000 en waarbij deze groep geen of ten minste één thermisch stabiele hydantoinering per molecuul bevat, waarbij elk van deze ringen via amide- of imide-bindingen aan deze keten is gebonden en in dat geval de groep L een koolstof/stikstof-verhouding tussen ongeveer 3/1 en ongeveer  
 20 150/1 bezit;

R een tweewaardige groep is, welke resteert na verwijdering van de carboxylgroepen van een dicarbonsuur met een molecuulgewicht van ten hoogste 300; en

E in de bovenvermelde korte-keten-eenheid een alkyleengroep met 2-6  
 25 koolstofatomen voorstelt en ten minste een deel van het oppervlak van het voortbrengsel macroporiën met een diameter in het traject van ongeveer 50-500/um in een macroporositeit van 10-90% bevat.

2. Prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 1, vervaardigd  
 30 van een thermoplastisch copolymeer, waarin de poly(oxyethyleen)glycol-eenheid L een gemiddeld molecuulgewicht van 750-1500 bezit.

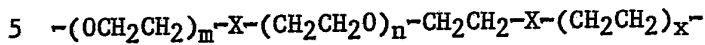
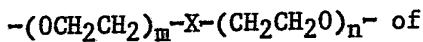
3. Prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 1, vervaardigd van een thermoplastisch copolymeer, waarin de poly(oxyethyleen)glycol-eenheid L een gemiddeld molecuulgewicht van ongeveer 1000 bezit.

35 4. Prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 1, vervaardigd van een thermoplastisch copolymeer, waarin nagenoeg de gehele hoeveelheid dicarbonsuur tereftaalzuur is.

5. Prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 1, vervaardigd van een thermoplastisch copolymeer, waarin de alkyleengroep met 2-6 kool-  
 40 stofatomen een C<sub>1,2</sub>-ethyleen of C<sub>1,4</sub>-butyleengroep voorstelt

8802178

6. Prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 1, waarin het symbool L in de lange-keten-ester- eenheid een poly(oxyethyleen)glycol- eenheid is, voorgesteld door de formule



waarin X een 1,3-divalente-5,5-dialkylhydantoinederivaat voorstelt en de alkylgroepen 1-12 en bij voorkeur 1 koolstofatoom bevatten; de som van  $m + n$  of de som van  $m+n+x$  in de bovenstaande formules zodanig is dat het gemiddeld molecuulgewicht van de eenheid in het traject van 500-3000  
10 ligt.

7. Prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 1, waarin ten minste een deel van het oppervlak van het voortbrengsel macroporiën met een diameter van 60-250/ $\mu$ m in een macroporositeit van 30-60% bevat.

8. Therapeutische toepassing van een prothetisch voortbrengsel  
15 met botbindende eigenschappen, vervaardigd van een gesegmenteerd thermo- plastisch copolyester bestaande in hoofdzaak uit een veelvoud van zich herhalende lange-keten-ester- eenheden en korte-keten-ester- eenheden, waarbij de lange-keten-ester- eenheden 30-75 gew.% van het copolyester vormen en voorgesteld worden met de formule



en de korte-keten-ester- eenheden voorgesteld worden met de formule



waarin

L in de lange-keten- eenheid een tweewaardige groep is, welke resteert na  
25 het verwijderen van de terminale hydroxylgroepen van een poly(oxyethy- leen)glycol met een gemiddeld molecuulgewicht tussen 500 en 3000 en hetzij geen hetzij ten minste één thermisch stabiele hydantoinering per molecuul bevat, waarbij elk van deze ringen via amide- of imide- bindingen aan deze keten is gebonden en, in dat geval, de groep L een  
30 koolstof/stikstof- verhouding tussen ongeveer 3/1 en ongeveer 150/1 bezit;

R een tweewaardige groep is, welke resteert na het verwijderen van de carboxylgroepen van een dicarbonzuur met een molecuulgewicht van ten hoogste 300; en

35 E in de korte-keten- eenheid een alkyleengroep met 2-6 koolstofatomen is en

ten minste een deel van het oppervlak van het voortbrengsel macroporiën met een diameter in het traject van ongeveer 50-500/ $\mu$ m in een macro- porositeit van 10-90% bevat.

40

8802178

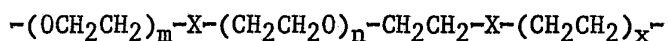
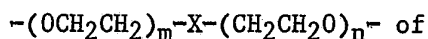
9. Therapeutische toepassing van een prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 8, waarbij het voortbrengsel vervaardigd is van een thermoplastisch copolyester, waarin de poly(oxyethyleen)glycol-eenheid L een gemiddeld molecuulgewicht van 750-1500 bezit.

5 10. Therapeutische toepassing van een prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 8, waarbij het voortbrengsel vervaardigd is van een thermoplastisch copolyester, waarin de poly(oxyethyleen)glycol-eenheid L een gemiddeld molecuulgewicht van ongeveer 1000 bezit.

11. Therapeutische toepassing van een prothetisch voortbrengsel  
10 volgens conclusie 8, waarbij het voortbrengsel vervaardigd is van een thermoplastisch copolyester, waarin nagenoeg de gehele hoeveelheid dicarbonzuur tereftaalzuur is.

12. Therapeutische toepassing van een prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 8, waarbij het voortbrengsel vervaardigd is van een  
15 thermoplastisch copolyester, waarin de alkyleengroep 2-6 koolstofatomen een C<sub>1,2</sub>-ethyleen- of C<sub>1,4</sub>-butyleengroep is.

13. Therapeutische toepassing van een prothetisch voortbrengsel volgens conclusie 8, waarbij het voortbrengsel vervaardigd is van een thermoplastisch copolymeer, waarin het symbool L in the lange-keten-  
20 ester-eenheid een poly(oxyethyleen)glycol-eenheid is, voorgesteld met de formule



25 waarin X een 1,3-divalent-5,5-dialkylhydantoinederivaat is waarin de alkylgroepen 1-12 en bij voorkeur 1 koolstofatoom bevatten; de som van m + n of de som van m+n+x in de bovenstaande formules zodanig is, dat het gemiddeld molecuulgewicht van de eenheid in het traject van 500-3000 ligt.

14. Therapeutische toepassing van een prothetisch voortbrengsel  
30 volgens conclusie 8, waarbij ten minste een deel van het oppervlak van het voortbrengsel macroporiën met een diameter in het traject van 60-250/μm in een macroporositeit van 30-60% bevat.

\*\*\*

Fig-1

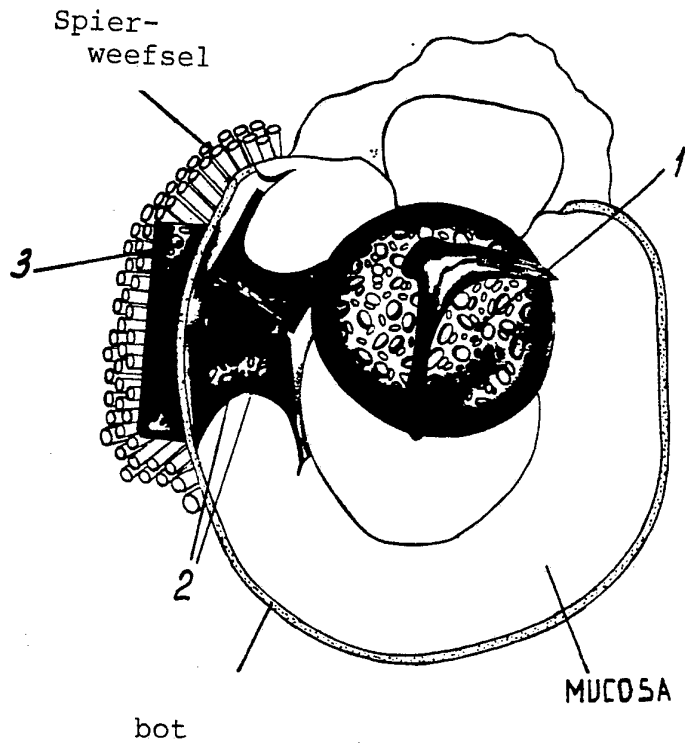


Fig-2

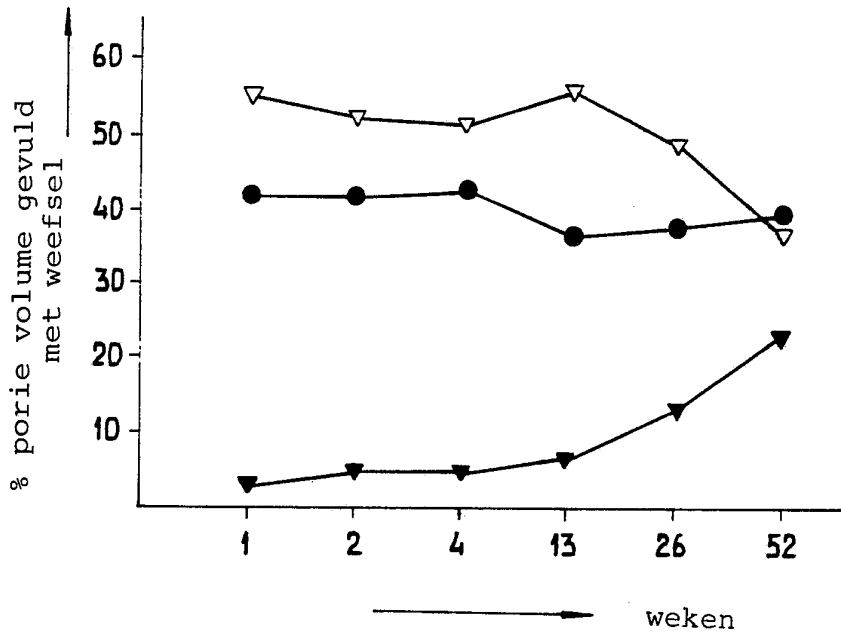
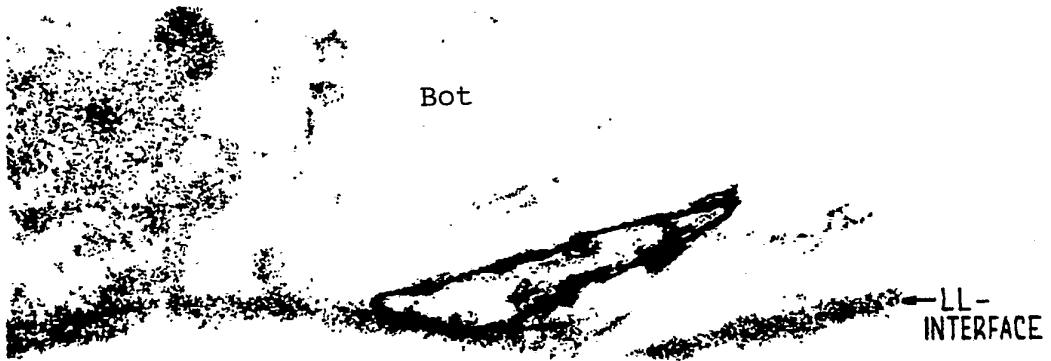
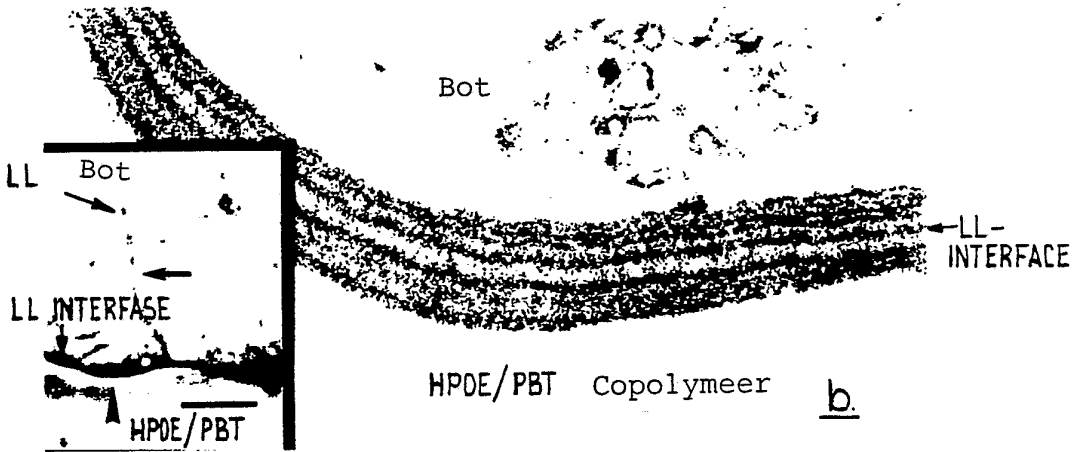


Fig-3



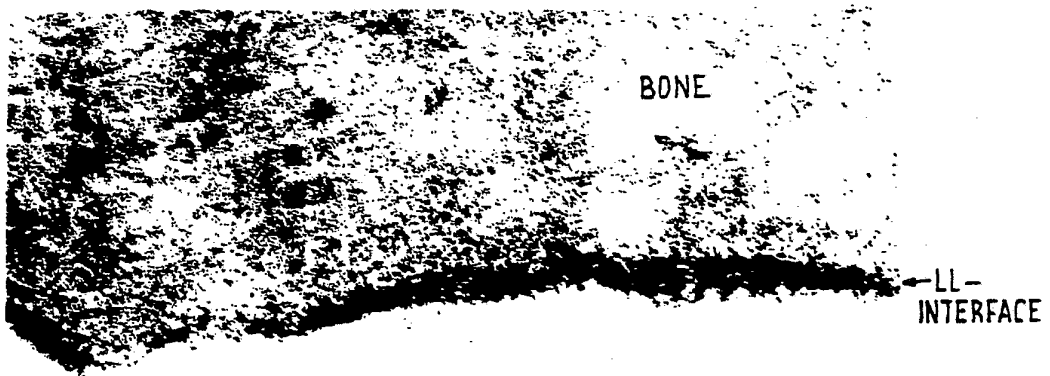
HPDE/PBT Coplymeer

a.



HPDE/PBT Copolymeer

b.



Hydroxyapatiet

c.