

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Juli 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/083263 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 27/24 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01) A61L 27/58 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/011155

(22) Internationales Anmeldedatum:

31. Dezember 2008 (31.12.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2007 063 395.7
31. Dezember 2007 (31.12.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): OSSACUR AG [DE/DE]; Benzstrasse 2, 71720
Oberstenfeld (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRIEST, Arne
[DE/DE]; kastellstr. 8, 76227 Karlsruhe (DE).

(74) Anwalt: WÜSTEFELD, Regine; Hintere Grabenstrasse
26, 72070 Tübingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

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

(54) Title: TRANSPORT, DISTRIBUTION AND/OR EFFECTIVE SYSTEM IN ASEPTIC ADMINISTRATION

(54) Bezeichnung: TRANSPORT-, WEITERGABE- UND/ODER WIRKSYSTEM IN ASEPTISCHER DARREICHUNG

(57) Abstract: The invention relates to an at least partially bioresorbable transport, distribution and/or effective system having a layer or sandwich structure, comprising a nonwoven material as a frame, into which collagen is built for configuring the layer and/or onto which collagen is bonded for configuring the sandwich structure. At least one of the surfaces of the transport, distribution and/or effective system comprises a substantially porous surface. Additionally, a pharmaceutical can be present. Furthermore, the system may comprise at least one osteoinductive or chondroinductive active substance, such as one of the differentiation and/or growth factors of the TGF β -super family. The nonwoven material comprises fibers that are selected from cellulose fibers, such as rayon, polyester, polyacryl nitrile, optionally in combination with a super absorber. The invention further relates to a method for the production of the system and to the system as aseptic administration. To this end, the system is located in a container that is closed off by means of a plastic film molded part in the shape of a membrane-like film as a sterile barrier.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein zumindest teilweise bioresorbierbares Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem mit einer Schicht- oder Sandwichstruktur, das einen Vliesstoff als Gerüststoff aufweist, in den Kollagen zur Ausbildung der Schicht eingebaut und/oder an den Kollagen zur Ausbildung der Sandwichstruktur angelagert ist. Zumindest eine der Oberflächen des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems weist eine im wesentlichen poröse Oberfläche auf. Es kann zusätzlich ein Arzneimittel enthalten sein. Außerdem kann das System zumindest einen osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff aufweisen, wie z.B. einen der Differenzierungs- und/oder Wachstumsfaktoren der TGF β -Superfamilie. Der Vliesstoff weist Fasern auf, die ausgewählt sind aus Zellulosefasern, wie Viskose, Polyester, Polyacrylnitril, gegebenenfalls in Kombination mit einem Superabsorber. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung des Systems sowie das System als aseptische Darreichung. Dabei befindet sich das System in einem Behälter, der mittels eines Kunststofffolienformteils in Form einer membranartigen Folie als Sterilbarriere abgeschlossen ist.

WO 2009/083263 A2

5

10

**Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem
in aseptischer Darreichung**

15 Die Erfindung betrifft ein Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem, das unter anderem einen Vliesstoff aufweist, dessen Verwendung, ein Verfahren zu seiner Herstellung und eine aseptische Darreichungsform des Systems.

20 Biomaterialien in Form von Polymeren als Trägermaterialien für das kontrollierte in vivo-Freisetzen von Arzneimitteln oder anderen Wirkstoffen werden seit geraumer Zeit intensiv erforscht. Solche Systeme bestehen üblicherweise aus im wesentlichen kugelförmigen, polymeren Matrices (Mikropartikeln) als Trägermaterialien, die einen Wirkstoff enthalten, der an einer definierten Stelle im Körper eines Patienten zeitgesteuert freigesetzt werden soll.

25

Inzwischen ist eine größere Anzahl von geeigneten Biomaterialien zur Verwendung als ein solches Trägermaterial bekannt und wird je nach Art der Verwendung eingesetzt. So werden bevorzugt Polyurethane verwendet, wenn es um Verwendungen geht, bei denen eine möglichst hohe Elastizität gefordert ist, 30 Polysiloxane werden aufgrund ihrer isolierenden bzw. abschirmenden Eigenschaften eingesetzt, Polymethyl(meth)acrylate stehen für Materialfestigkeit und Transparenz,

Polyvinylalkohole zeigen eine ausgeprägte hydrophile Eigenschaft und Festigkeit, Polyethylene zeichnen sich für bestimmte Anwendungen durch ihre Belastbarkeit und ihr fehlendes Quellvermögen aus und Polyvinylpyrrolidone werden aufgrund ihrer guten Suspendierbarkeit eingesetzt.

- 5 Als bioresorbierbare Materialien für medizinische Anwendung haben in der letzten Zeit vor allen Dingen Trägerstoffe auf der Basis von Polylactiden (PLA), Polyglycoliden (PGA), Polylactid-co-glycoliden (PLGA), Polyanhydriden und Polyorthoestern von sich reden gemacht.
- 10 Wirkstoffe, die in Kombination mit solchen bioresorbierbaren Polymeren an bestimmte Stellen in einem Körper transportiert werden sollen, können vielfältiger Natur sein. Dazu gehören z.B. Arzneimittel, wie Schmerzmittel, Antibiotika, Zytostatika und/oder gerinnungshemmende Mittel, um einige Arzneimittelgruppen exemplarisch zu nennen.
- 15 Ein weiteres Anwendungsgebiet findet sich im Bereich der osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoffe.

Um durch einen Unfall oder sonstige Einflüsse geschädigten Knochen, Knorpel oder allgemein geschädigte Organe zu heilen, sind im Stand der Technik bereits eine

- 20 Vielzahl von bioresorbierbaren Knochenersatzmaterialien zusammen mit unterschiedlichen Therapieansätzen bekannt geworden, die in der Regel darauf abzielen, die körpereigenen Heilungsmechanismen zu unterstützen und zu beschleunigen.

Dabei sind Trägermaterialien von Bedeutung, die am Ort des geschädigten Knochens, Knorpels oder Organs implantiert werden, die das Einwandern von für den Heilungsprozeß benötigten Zellen ermöglichen und gegebenenfalls auch eine Struktur vorgeben, welche die Knochen-, Knorpel- oder Organregenerierung oder den Aufbau derselben erleichtern, und die dann aber nach einer bestimmten Zeit vom Körper abgebaut, d.h. verstoffwechselt werden.

- 30 Die Erforschung von Trägermaterialien, einschließlich der Entwicklung neuer Trägerstoffe oder der Verbesserung bestehender Systeme, hat auf diesem Gebiet

allgemein unter der Bezeichnung Tissue Engineering Eingang in die Fachwelt gefunden.

Durch die US-A-5,222,987 ist ein Verbundwerkstoff bekannt geworden, der als
5 Trägermaterial für eine Knochenneubildung dienen soll. Dieser Verbundwerkstoff wird als ein flächiges Gebilde bereitgestellt, das zumindest eine Schicht eines faserähnlichen Vlieses oder Gewebes aufweist und zumindest eine weitere Schicht einer Zusammensetzung, die ein Polymer, ein härtbares Harz und einen Initiator für
10 eine Adhäsionspolymerisation aufweist. Das so erhaltene Trägermaterial soll als Ersatz für z.B. metallische Implantate auf der Basis von Tantal, Titan oder Edelstahl dienen.

Prothesenimplantate dieser Art dienen dazu, fehlenden Knochen oder Knochenbereiche zu ersetzen und Bruchstellen zu stabilisieren. Sie sind selbst nicht in der Lage, Knochen zu bilden. Der fehlende oder schadhafte Knochenbereich muß
15 aus eigener Kraft regeneriert werden. Dies erfordert oft eine zu lange Zeitspanne für die Rekonvaleszenz oder die Knochenregeneration ist nur begrenzt möglich.

Die US-A-4,950,483 offenbart eine poröse Kollagenmatrix für die Wundheilung, die aus nicht quervernetzten Kollagenfasern besteht. Diese Wundheilungsmatrix kann
20 außerdem zur Freisetzung einer synergistischen Kombination der Wachstumsfaktoren FGF und TGF- β dienen. Dadurch wird der körpereigene Heilungsprozeß unterstützt und beschleunigt.

Davon ausgehend lag daher der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein
25 Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem bereitzustellen, das vielfältig anwendbar ist, um Arzneimittel oder sonstige Wirkstoffe in vivo an einen Ort im Organismus zu transportieren, wo sie gezielt freigesetzt werden können, und das andererseits im besonderen in der Lage ist, durch Ergänzung einer gezielten Auswahl eines oder mehrerer Wirkstoff(e) die Knochenbildung in einem Organismus zu
30 fördern und zu induzieren, wobei es eine Struktur vorgibt, die für eine definierte Zeitspanne in den Bereich des Knochendefekts eingesetzt werden kann.

Gelöst wird diese Aufgabe durch ein Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem mit einer Schicht- oder Sandwichstruktur, das einen Vliesstoff als Gerüststoff aufweist, in den Kollagen zur Ausbildung der Schicht eingebaut und/oder an den Kollagen zur Ausbildung der Sandwichstruktur angelagert ist, und das zumindest
5 teilweise bioresorbierbar ist, wobei zumindest eine der Oberflächen des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems eine im wesentlichen poröse Oberfläche aufweist.

Auf diese Weise entsteht ein flächiges Gebilde, das ein äußerst effizientes
10 Trägersystem darstellt. Vorzugsweise weist das Trägersystem und damit das erfindungsgemäße Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem zumindest eine poröse Oberfläche auf. Ein solches System erlaubt z. B. das zeitverzögerte Freisetzen von Wirkstoffen, wie z. B. von unterschiedlichsten Arzneimittelwirkstoffen. Die Wirkstoffe und/oder Arzneimittelwirkstoffe werden dabei nicht nur an den
15 gewünschten Wirkungsort im Organismus transportiert, sondern dort zusätzlich gezielt freigesetzt. Insofern sorgt das erfindungsgemäße System nicht nur für den Transport des Wirkstoffes bzw. Arzneimittelwirkstoffes, sondern es stellt auch ein Weitergabesystem dar. Zusätzlich kann es z. B. bei einer Anwendung im Bereich der Osteogenese das Eindringen von für das Knochenwachstum benötigten Zellen aus
20 der Umgebung, in die es implantiert worden ist, ermöglichen und somit ein Gerüst für die Knochen(neu)bildung darstellen. Hier kommt die Eigenschaft des erfindungsgemäßen Systems als ein Wirksystem zum Tragen.

Grundsätzlich trägt die Bezeichnung des erfindungsgemäßen Systems als Transport-,
25 Weitergabe- und/oder Wirksystem der Tatsache Rechnung, daß seine besondere Ausgestaltung sowohl den Transport von Wirkstoffen aller Art in einem Organismus ermöglicht, als auch deren Freisetzung und damit ihre Weitergabe an gezielten, ausgewählten Stellen in einem Organismus erlaubt, wobei dann je nach Art des ausgewählten Wirkstoffes oder der ausgewählten Wirkstoffe und/oder Arzneimittel
30 eine teilweise länger andauernde Interaktion zwischen dem erfindungsgemäßen System und der Umgebung des Ortes stattfinden kann, an den das System gebracht worden ist, so daß es zusätzlich als Wirksystem zu bezeichnen ist. Dies gilt auch

dann, wenn das erfindungsgemäße System ohne Zusatz eines Wirkstoffes und/oder Arzneimittelwirkstoffes in einen Organismus eingebracht wird. Aufgrund seiner speziellen Vlies-Kollagen-Struktur kann es sowohl in seiner Ausgestaltung in der Schicht- wie in der Sandwichform eine teilweise länger andauernde Interaktion mit der Umgebung bewirken und so zumindest heilungsfördernd sein. Das soll weiter unten insbesondere im Hinblick auf seine Eignung als Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem im Bereich der Knochenbildung noch einmal näher erläutert werden.

10 Besonders zu erwähnen ist auch die exklusive oder zusätzliche Eignung des erfindungsgemäßen Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems zur Blutstillung als Hämostypticum. Bisher sind als solche Hämostyptica im wesentlichen Kollagen-Vliese verwendet und untersucht worden.

Das erfindungsgemäße Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem kann auch als 15 lokaler Lieferant von Schmerzmitteln dienen. Als solches kann es exklusiv oder zusätzlich in Verbindung mit einem Wirksystem zur Knochen- oder zur Haut(neu)bildung oder einem sonstigen Wirksystem eingesetzt werden.

Der Vliesstoff des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems weist 20 vorzugsweise Fasern auf, die ausgewählt sind aus Zellulose, Polyester, Polyacrylnitril, gegebenenfalls in Verbindung mit zumindest einem Superabsorber oder als Kombination von zwei oder mehreren der genannten Komponenten.

Dabei ist der Begriff der Zellulosefasern sehr umfassend zu verstehen. Er umfaßt 25 Fasern auf der Basis von Zellstoff, wie Viskose. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung geeignete Materialien sollen neben der Viskose aber auch Produkte umfaßt sein, die unter dem Begriff der Nanocellulose, hier insbesondere als bakteriell synthetisierte Zellulose unter dem Markennamen BASYC von Jenpolymers bekanntgeworden sind.

30 Auch weitere Fasern, die aus Zellulose bestehen und aus natürlichem Zellstoff hergestellt werden, können auch Modalfasern, Tencel- oder Lyocellfasern verwendet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Vliesstoff ein Vlies auf der Basis von Zellulose- und Polyesterfasern, insbesondere von Viskose- und Polyesterfasern.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Vliesstoff ein Vlies auf der Basis von Viskose- und Polyacrylnitrilfasern, wahlweise in Kombination mit einem Superabsorber.

Durch die wahlweise Verwendung eines Superabsorbers weist der genannte Vliesstoff auf der Basis von Viskose- und Polyacrylnitrilfasern die Fähigkeit zu einer
10 besonders hohen Flüssigkeitsaufnahme auf, die gemessen in bezug auf Wasser als Flüssigkeit zumindest 5000 g/qm, bevorzugt auch mehr als 5400 g/qm, beträgt.

Das Kollagen des erfindungsgemäßen Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems ist vorzugsweise ausgewählt aus Kollagen vom Typ I. Außerdem sind
15 als vorteilhafte Kollagene solche vom Typ II, III, V und XI zu nennen, die alle als sogenannte fibrilläre Kollagene bekannt sind.

Es kann vorgesehen sein, daß das erfindungsgemäße System zusätzlich zu sonstigen Wirkstoffen ein Arzneimittel enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe der
20 Schmerzmittel, Antibiotika, Zytostatika, der gerinnungshemmenden Mittel oder aus Mischungen davon. Auf die Möglichkeit, das erfindungsgemäße System als Hämostypticum zu verwenden, wurde bereits weiter oben hingewiesen.

Wenn das erfindungsgemäße Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem gemäß
25 einer weiteren bevorzugten Ausführungsform zusätzlich zumindest einen osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff aufweist, kann es als ein Wirksystem im Sinne eines das Knochen- und/oder Knorpelwachstum fördernden Mittels verwendet werden. Der osteoinduktive oder chondroinduktive Wirkstoff kann dabei ausgewählt sein aus zumindest einem der Differenzierungs- und/oder
30 Wachstumsfaktoren der TGF- β -Superfamilie und besonders bevorzugt ist er ausgewählt aus der Gruppe der Bone Morphogenic Proteins (BMP), wobei hier besonders die Wachstumsfaktoren BMP-7, BMP-2 und BMP-4 hervorzuheben sind.

Der oder die ausgewählten osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoffe können dabei vorzugsweise rekombinant hergestellt sein. Ergänzend kann das erfindungsgemäße Mittel auch hier wieder wahlweise zumindest ein Arzneimittel enthalten, das z.B. ausgewählt sein kann aus der Gruppe der Schmerzmittel, Antibiotika, Zytostatika, der gerinnungshemmenden Mittel oder aus Mischungen davon. Dabei bewährt sich das erfindungsgemäße System als kombiniertes Transport-, Weitergabe- und Wirksystem und erweist sich als besonders effektiv, um eine über ein bestimmtes Zeitintervall verzögerte Wirkstofffreigabe bzw. eine verzögerte Wirkstoff- wie Arzneimittelfreigabe zu gewährleisten. Dabei kommt ihm neben seiner Eigenschaft, als Transportsystem eingesetzt zu werden, auch die besondere Fähigkeit zu, als ein Weitergabesystem mit getriggelter Wirkstofffreigabe zu dienen.

Das erfindungsgemäße Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem kann nicht nur zusätzlich zumindest einen osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff aufweisen, es kann auch vorgesehen sein, eine Vorstufe davon in Form eines genaktivierten Materials einzusetzen. Dann wird eine intrazelluläre Proteinsynthese dadurch in Gang gesetzt, daß lokal ein oder mehrere Gene appliziert werden, wobei hier BMP-2 und BMP-7 codierende Plasmide ausdrücklich erwähnt werden sollen.

Besonders bevorzugt ist das erfindungsgemäße Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem doppelschichtig aufgebaut und weist ganz besonders bevorzugt eine Sandwich-Struktur auf. Die Doppelschichtigkeit erweist sich im Hinblick auf die Knochenhaut als von Bedeutung. Diese äußerste Schicht des Knochens, die hauptsächlich Schutz- und Ernährungsfunktion für den Knochen hat, ist äußerst dünn, dabei gut durchblutet und mit vielen Nervenendungen versorgt. Es ist außerdem bekannt, daß eine Knochenfrakturheilung von dieser Knochenhaut ausgeht. Durch die erfindungsgemäße Doppelschichtigkeit bzw. Sandwichstruktur wird die eine Seite des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems, die vorzugsweise aus dem Vlies besteht, dieser Knochenhaut zugewandt, während die andere Seite des doppelschichtigen Systems, nach außen weist und so eine äußere Oberfläche zur Abgrenzung und zum Separieren der verschiedenen Komponenten

von der Umgebung einerseits und der Freigabe von dem oder den Wirkstoffen, wie z.B. dem Knochen- oder Knorpel bildenden Mittel andererseits, ermöglicht. Das Vlies der so gebildeten Sandwichstruktur wirkt damit wie eine Membran, als Grenzfläche bzw. teildurchlässige Barriere, die z.B. zur Abschirmung von Weichgewebe-Einwuchs dient.

Die vorzugsweise auf beiden Seiten des flächigen Vliesgebildes poröse und damit zumindest teilweise durchlässige Oberfläche des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems dient einerseits dem Transfer von Zellen zu dem Ort, an dem die Knochenneubildung erfolgen soll, und andererseits dient sie einer verzögerten Wirkstofffreigabe, um die Knochenneubildung über einen längeren Zeitraum zu stimulieren. Sie stellt aber auch gleichzeitig eine Barriere zwischen den beiden verschiedenen Geweben, nämlich dem Vliesstoff und dem Knochengewebe dar. Und da der Vliesstoff -wie weiter oben erwähnt- gleichzeitig als Trennschicht wirkt, sichert er - und damit das erfindungsgemäße System in seiner Eigenschaft als Wirksystem - einen geschützten Ort für eine ungestörte und damit effiziente Knochenneubildung.

Wie gerade schon beschrieben, betrifft die Erfindung daher auch die Verwendung des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems, das zumindest einen osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff aufweist, als Knochen induzierendes Mittel.

In Gegenwart des zumindest einem osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff kann die die Knochenbildung stimulierende Wirkung des erfindungsgemäßen Systems gezielt an einem vorherbestimmten Wirkort über eine vorherbestimmte Zeitspanne eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung des genannten Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems gemäß einer seiner erfindungsgemäßen Ausgestaltungen, bei dem Kollagen aus einem natürlichen Ausgangsmaterial herausgelöst oder eine Lösung oder Suspension eines

handelsüblich erhältlichen Kollagens hergestellt, das Kollagen durch Änderung des pH-Werts ausfallen gelassen, auf einem Vliesstoff aufgebracht und mit diesem zur Bildung eines Trägersystems gefriergetrocknet wird, wobei sich dabei eine Kapillaren- oder Porenstruktur in dem Trägersystem ausbildet. Besonders vorteilhaft ist, daß die Qualität der sich ausbildenden Porenstruktur dabei durch die Wahl der Temperatur beim Gefriertrocknen und die Geschwindigkeit beim Herunterkühlen gesteuert werden kann. Je schneller die Temperatur abfällt und je weiter heruntergekühlt wird, desto gleichmäßigere Poren entstehen. Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, daß zumindest teilweise eine gerichtete Porenstruktur gebildet wird. Dabei wird die gerichtete Porenstruktur durch Einstellung eines definierten Temperaturgradienten erhalten.

Wenn das Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem ein Arzneimittel oder einen sonstigen Wirkstoff aufweisen soll, wird dem Kollagen gemäß einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens vor dem Ausfallen lassen ein solches Arzneimittel oder ein sonstiger Wirkstoff durch Vermischen zugegeben. Ein Colyophilisieren entfällt dabei.

Der Wirkstoff ist vorzugsweise ausgewählt aus zumindest einem osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff, einem Arzneimittel oder Mischungen davon.

Eine weitere Variante ist, daß zunächst das Kollagen mit dem zumindest einen osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff vermischt und aufgebracht und anschließend in einem weiteren Schritt zumindest ein Arzneimittel auf das Trägersystem des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems aufgebracht wird. Auf diese Weise kann ein Mehrschichtsystem als Sandwichstruktur erhalten werden. Es kann aber auch gezielt die Oberfläche ausgewählt werden, auf der einerseits das mit dem osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff vermischte Kollagen aufgebracht wird und andererseits das Arzneimittel, bei dem es sich bevorzugt um ein Antibiotikum handelt.

Des weiteren ist es möglich, daß verschiedenartige Arzneimittel auf den jeweils unterschiedlichen Oberflächen des Trägersystems des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems aufgebracht werden. Dann wird eine Arzneimittelspezies

bevorzugt mit dem Kollagen und dem osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff vermischt und die andere Arzneimittelspezies, z.B. das Antibiotikum, auf der anderen Oberfläche aufgebracht. Auf diese Weise kann eine selektive Entfaltung der Wirksamkeit der verschiedenen verwendeten Arzneimittel erreicht werden.

5

Die Erfindung betrifft außerdem ein Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem, dessen erfindungsgemäße Merkmale weiter oben bereits dargestellt worden sind, in Form einer aseptischen Darreichung. In diesem Fall befindet sich das System bzw. Trägersystem in einem Behälter, der seinerseits mittels eines Kunststofffolienformteils in Form einer membranartigen Folie abgeschlossen ist. Die Folie wirkt dabei als Sterilbarriere, so daß das unter sterilen Bedingungen in den Behälter eingebrachte Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem vor schädigenden Außeneinflüssen in Form von bakteriellen oder sonstigen Verunreinigungen gesichert ist.

15

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die genannte Folie, die für den Verschuß des Behälters verwendet wird, dampfdiffusionsoffen.

Damit wird erreicht, daß Feuchtigkeit, z.B. in Form von Wasserdampf, aus dem Behälter nach außen entweichen kann, ohne die Sterilität des Innenraums zu gefährden.

Der Behälter ist vorzugsweise eine Sichtverpackung, die auch als Blister bezeichnet wird. Diese Blister-Verpackung kann mit dem Kunststofffolienformteil in Form einer Verschweißung unter Ausbildung einer Schweißverpackung verbunden sein. Dann wird das Kunststofffolienformteil mit den Kanten der für das Befüllen des Behälters vorgesehenen Öffnung verschweißt.

Vorzugsweise ist das Kunststoffmaterial der membranartigen Folie aus einem Polyolefin, einer Kombination von Polyolefinen oder einer Kombination von einem Polyolefin mit einem anderen Polymer ausgebildet. Als besonders bevorzugtes Kunststoffmaterial ist Polyethylen hoher Dichte (HDPE) oder Polytetrafluorethylen

(PTFE), vorzugsweise expandiertes PTFE (ePTFE) zu nennen. PTFE-Membranen sind unter der Bezeichnung „Gore-Tex“ bekannt.

Ganz besonders bevorzugt ist das Kunststoffmaterial der membranartigen Folie ausgewählt aus einem PE-Spinnvlies, vorzugsweise aus einem HDPE-Spinnvlies.

- 5 Membranfolien aus HDPE sind im Fachhandel in verschiedener Ausführung unter der Marke „Tyvek“ erhältlich. Tyvek-Folien sind reißfest, durchstoßfest und von einer hohen Abrasions- sowie Chemikalienbeständigkeit. Sie werden aus sehr feinen verwobenen Fasern gebildet, die unter Wärme und Druck verschweißt werden. Allgemein zeichnen sie sich durch eine leichte Verarbeitbarkeit aus, was dem
- 10 vorliegenden Verwendungszweck sehr entgegenkommt. Gegenüber PTFE-Membranen hat die HDPE-Folie den Vorteil, daß sie leichter verschweißbar ist. Die Wasserdampffusion der aus PTFE hergestellten Membranen ist jedoch ausgezeichnet.

- 15 Bevorzugt enthält das Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem bei der aseptischen Darreichung zusätzlich ein Arzneimittel und/oder einen osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff.

- 20 Im folgenden soll die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

1. Herstellung einer Kollagen-Lösung bzw. -Suspension

25

Vorzugsweise wird für die Kollagen-Suspension als Hauptbestandteil Kollagen I verwendet, das ausgehend von Sehnen gewonnen wird, da diese einen besonders hohen Anteil von Kollagen I aufweisen. Ersatzweise kann auch Haut als Ausgangsmaterial für die Kollagengewinnung verwendet werden.

30

Ausgehend von den Sehnen, (ersatzweise der Haut) eines jungen Rindes werden die Sehnen (oder wird dessen Hautschicht) gereinigt und gegebenenfalls von epidermalen Anteilen befreit. Das Ausgangsmaterial wird dann mit

Chloroform/Methanol 1:1 entfettet, in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und in einer Gefriermühle bis zu einer Partikelgröße von 400-1000 µm gemahlen.

5 Als weitere Alternative werden Rinderknochen für die Herstellung der Kollagen-Suspension verwendet. Dann wird entsprechend vorgegangen, wie für die Rindersehnen bzw. -haut beschrieben. Es folgt allerdings noch ein Demineralisierungsschritt durch Behandlung mit ca. 0,1 N Salzsäure.

10 Die Sehnen bzw. die Haut- oder Knochenpartikel werden dann im Hochvakuum bei etwa 0,05 Torr unter Kühlung getrocknet, in einer 4 M wäßrigen Lösung von Guanidiniumchlorid suspendiert und etwa 12 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Der danach erhaltene lösliche Anteil enthält das gewünschte Kollagen, das in einem weiteren Schritt mit den gewünschten Wirkstoffen versetzt und dann in geeigneter Weise ausgefällt wird.

15

Als weitere Alternative kann auch ein im Handel erhältliches Kollagen eingesetzt werden, wie es z.B. unter der Bezeichnung „Vitrogen 100“ vertrieben wird.

20 Grundsätzlich wurden alle weiter unten beschriebenen Versuche mit drei Kollagenvarianten durchgeführt, dem Kollagen tierischen Ursprungs, das wie gerade beschrieben erhalten worden ist, aus humanem Kollagen und rekombinant erhaltenem Kollagen.

25 2. Herstellung eines Knochenwachstum induzierenden Mittels

Die so hergestellte Kollagen-Lösung wird nun mit einem rekombinant hergestellten osteoinduktiven Wirkstoff versetzt und als ein solcher osteoinduktiver Wirkstoff wird BMP-7 verwendet. Des weiteren wird der Lösung ein Antibiotikum zugesetzt.

30 Die so erhaltene Lösung bzw. Suspension wird nun auf einen in geeigneter Größe vorbereiteten Vliesstoff aufgebracht, dessen Fasern aus Viskose und Polyester bestehen und das als Trockenvlies unter der Bezeichnung „Vilmed M1550 Basis“

von der Freudenberg Vliesstoffe KG in Weinheim, Deutschland, erhältlich ist. Der Vliesstoff weist eine Dicke von etwa 2,9 mm und ein Gewicht von etwa 150g/qm auf.

- 5 Die Menge an aufgetragener Lösung bzw. Suspension von Kollagen mit Wirkstoffen wird gerade so gewählt, daß sich nach der anschließenden Gefriertrocknung eine Anlagerung des mit den Wirkstoffen versetzten Kollagens ergibt, die zur Ausbildung einer Beschichtung des Vlieses führt. Bei der Gefriertrocknung entstehen außerdem Poren, deren Größe und Struktur durch eine gezielte Temperatureinstellung bei der
- 10 Gefriertrocknung variiert und eingestellt werden kann. Vorliegend werden ungerichtete, ungleiche Poren bevorzugt. Die Gefriertrocknung wird deshalb durch gezielte Einstellung eines Temperaturgradienten bis hin zu -30°C durchgeführt. Grundsätzlich wurden Versuche in einem Intervall von -20°C bis -50°C durchgeführt.

15

Zusätzlich oder alternativ wird der Kollagenlösung ein osteoinduktiver Wirkstoff in Form von rekombinant hergestelltem BMP-2 durch Vermischen mit dem Kollagen zugesetzt.

- Nach der Gefriertrocknung weist das Vlies eine poröse Struktur mit einer
- 20 Beschichtung aus Kollagen, BMP-7 und/oder BMP-2 auf.

In einer anderen Versuchsführung wird eine Doppelschicht als ein Sandwich hergestellt, indem zunächst das Vlies mit der Kollagenlösung oder -Suspension, die BMP-7 und/oder BMP-2 aufweist, versetzt und dann gefriergetrocknet wird.

- 25 Anschließend wird als weitere Oberfläche ebenfalls aseptisch ein Antibiotikum aufgebracht.

- Ein weiteres Experiment wurde entsprechend durchgeführt, wie oben geschildert. Es wurde jedoch als Vliesstoff ein Fasersystem aus Viskose, Polyacrylnitril und einem
- 30 Superabsorber gewählt. Dabei handelt es sich auch um ein Trockenvlies, das unter der Bezeichnung „Vilmed M66/031“ ebenfalls von der Freudenberg Vliesstoffe KG in Weinheim, Deutschland, erhältlich ist. Dieses Vlies zeichnet sich durch eine

besonders hohe Wasseraufnahmekapazität von mehr als 5400 g/qm aus. Seine Dicke beträgt etwa 1,2 mm und das Gewicht 270 g/qm. Die besonders hohe Wasseraufnahmekapazität ist in der hier vorgesehenen Anwendung besonders bevorzugt.

5

Die vor genannten Experimente wurden wie geschildert durchgeführt, doch an Stelle des osteoinduktiven Wirkstoffes BMP-7 ein für die Knorpelbildung verwendeter Wirkstoff in Form von BMP-2 eingesetzt.

- 10 Die vor genannten Experimente wurden des weiteren wie geschildert durchgeführt, doch an Stelle des osteoinduktiven Wirkstoffes BMP-7 ein Arzneimittel in Form der Antibiotika Talcoplanin und Gentamicin eingesetzt. Dabei wurden ausgehend jeweils von zumindest 10 Gew.-% des Antibiotikums diverse Feldversuche durchgeführt, von denen die besten Ergebnisse in der untenstehenden Tabelle angegeben sind.

15

Aseptische Darreichung in einer Blisterverpackung

Das gemäß einer der zuvor beschriebenen Varianten hergestellte Knochen- bzw. Knorpelwachstum fördernde Mittel wurde für den Gebrauch unter sterilen

20 Bedingungen in eine Blisterverpackung eingebracht und dann die Öffnung des Blisters mit einer membranartigen Folie bedeckt, wobei die Kanten bzw. Ränder des Blisters mit der Folie verschweißt wurden. Als membranartige Folie wurde zum einen eine HDPE-Folie verwendet, die unter dem Markennamen Tyvek erhältlich ist und zum anderen eine aus PTFE bestehende Folie in Form einer Gore-Tex Membran.

25

Damit eine sterile Zusammensetzung erhalten wird, muß das gesamte Herstellungsverfahren unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, wobei die einzelnen zugesetzten Bestandteile, soweit möglich, vorab steril gefiltert werden.

- 30 In der beschriebenen Weise werden erfindungsgemäße Zusammensetzungen aus den folgenden Bestandteilen erhalten:

Tabelle 1

<u>Nr.</u>	<u>Kollagenmatrix</u>	<u>Zusatz</u>	<u>weitere Zusätze</u>
1	5 mg Kollagen, aus Rindersehnen	2mg Teicoplanin	0,01mg rekombi- nantes BMP-7
2	5 mg Kollagen, aus Rindersehnen	10 Gew.-% Genta- mycin, bezogen auf Kollagen	2mg rekombinan- tes BMP-7
3	5 mg Kollagen, re- comb. hergestellt	2mg Teicoplanin	
4	5 mg Kollagen, aus Rindersehnen	2mg Teicoplanin	
5	5 mg Kollagen, humanen Ursprungs	2mg Teicoplanin	
4	5 mg Kollagen, humanen Ursprungs	2mg Teicoplanin	0,01mg rekombi- nantes BMP-7
6	100 mg Kollagen, aus Rindersehnen	10 Gew.-% Genta- mycin, bezogen auf Kollagen	
7	100 mg Kollagen, aus Rindersehnen	10 Gew.-% Genta- mycin, bezogen auf Kollagen	0,01mg rekombi- nantes BMP-7
6	100 mg Kollagen, humanen Ur- sprungs	40 mg Teicoplanin	
7	100 mg Kollagen, recombinant hergestellt	10 Gew.-% Genta- mycin, bezogen auf Kollagen	2mg rekombinan- tes BMP-7 und BMP-2
8	100 mg Kollagen, recombinant hergestellt	10 Gew.-% Genta- mycin, bezogen auf Kollagen	0,01mg rekombi- nantes BMP-7

9	100 mg Kollagen, recombinant hergestellt	40 mg Teicoplanin	
10	100 mg Kollagen, aus Rindersehnen	40 mg Teicoplanin	
11	100 mg Kollagen, aus Rindersehnen	40 mg Teicoplanin	0,01 mg humanes BMP-2
12	100 mg Kollagen, recombinant hergestellt	40 mg Teicoplanin	2 mg humanes BMP-2

In Tierversuchen hat sich bei allen Proben unter Verwendung der rekombinant hergestellten Wachstumsfaktoren BMP-7 und BMP-2 sowie bei den Wachstumsfaktoren humanen Ursprungs nach ca. 5 Tagen eine deutlich sichtbare

5 Osteogenese mit erster Vaskularisation gezeigt.

Durch die Verwendung der beiden Antibiotika Teicoplanin und Gentamycin konnte eine deutliche Reduktion Implantat-assoziiierter Infektionen erreicht werden, ob mit oder ohne zusätzlicher Verwendung von Wachstumsfaktoren.

Dabei wurden nach ca. 6 Wochen in bezug auf das Bakterienwachstum

10 Kontrolluntersuchungen durchgeführt, die das positive Ergebnis der ersten Tage bestätigten.

Das erfindungsgemäße Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem eignet sich zur Applikation für alle Arten von Wunden, d.h. sowohl solchen, die operativ erzeugt
15 worden sind, als auch solchen, die durch eine Erkrankung bedingt sind. Als Beispiele für bevorzugte Anwendungen sollen hier noch der diabetische Fuß und offene Wunden aller Art, die durch Mangel durchblutung entstehen, genannt werden.

Das erfindungsgemäße Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem kann z.B. auch
20 auf blutenden Leberwunden verwendet werden und ist durch das erfindungsgemäß vorgesehene Vlies, z.B. in Kombination mit einem Superabsorber, für diese Applikation besonders geeignet.

Patentansprüche

5

1. Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystem mit einer Schicht- oder Sandwichstruktur, das einen Vliesstoff als Gerüststoff aufweist, in den Kollagen zur Ausbildung der Schicht eingebaut und/oder an den Kollagen zur Ausbildung der Sandwichstruktur angelagert ist, und das zumindest teilweise bioresorbierbar ist, wobei zumindest eine der Oberflächen des Transport-, Weitergabe- und/oder Wirksystems eine im wesentlichen poröse Oberfläche aufweist.
10
- 15 2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Vliesstoff Fasern aufweist, die ausgewählt sind aus Zellulose, Polyester, Polyacrylnitril, einem Superabsorber oder Kombinationen davon.
- 20 3. System nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch ein Vlies auf der Basis Zellulose- und Polyesterfasern, insbesondere von Viskose- und Polyesterfasern.
- 25 4. System nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch ein Vlies auf der Basis von Viskose- und Polyacrylnitrilfasern, vorzugsweise in Kombination mit zumindest einem Superabsorber.
5. System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen ausgewählt ist aus Kollagen vom Typ I.
- 30 6. System nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich ein Arzneimittel enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe der

Schmerzmittel, Antibiotika, Zytostatika, der gerinnungshemmenden Mittel oder aus Mischungen davon.

- 5 7. System nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich zumindest einen osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff aufweist, der vorzugsweise ausgewählt ist aus zumindest einem der Differenzierungs- und/oder Wachstumsfaktoren der TGF β –Superfamilie und besonders bevorzugt aus der Gruppe der knochenmorphogenetischen Proteine (BMP).
- 10 8. Verfahren zur Herstellung eines Transport- Weitergabe- und/oder Wirksystems nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei dem Kollagen aus einem natürlichen Ausgangsmaterial herausgelöst oder eine Lösung oder Suspension eines handelsüblich erhältlichen Kollagens herstellt, das Kollagen
15 durch Änderung des pH-Werts ausfallen gelassen, auf oder in einen Vliesstoff gebracht und mit diesem zur Bildung eines Trägersystems gefriergetrocknet wird, wobei sich dabei eine Kapillaren- oder Porenstruktur in dem Trägersystem ausbildet und die Temperatur bei der Gefriertrocknung über einen ausgewählten Temperaturgradienten so herabgesenkt wird, daß sich
20 zumindest teilweise gerichtete Poren ausbilden.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß dem Kollagen vor dem Ausfallen lassen ein Wirkstoff durch Vermischen zugegeben wird, der vorzugsweise ausgewählt ist aus zumindest einem osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff, einem Arzneimittel oder Mischun-
25 gen davon..
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst das Kollagen mit dem zumindest einen osteoinduktiven oder chondroinduktiven Wirkstoff vermischt und aufgebracht und anschließend in einem wei-
30 teren Schritt zumindest ein Arzneimittel auf das Trägersystem aufgebracht wird.

11. Transport- Weitergabe- und/oder Wirksystem nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als aseptische Darreichung, gekennzeichnet durch einen Behälter, der das System aufweist, und der mittels eines Kunststofffolienformteils in Form einer membranartigen, dampfdiffusionsoffenen Folie als Sterilbarriere abgeschlossen ist.
12. Aseptische Darreichung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffmaterial der membranartigen Folie ausgewählt ist aus einem Polyolefin, einer Kombination von Polyolefinen oder einer Kombination von einem Polyolefin mit einem anderen Polymer, vorzugsweise aus HDPE oder PTFE und besonders bevorzugt aus expandiertem PTFE, oder aus einem PE-Spinnvlies, besonders bevorzugt aus einem HDPE-Spinnvlies.
13. Verwendung des Transport- Weitergabe- und/oder Wirksystem nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bevorzugt in Form der aseptischen Darreichung nach einem der Ansprüche 11 und 12, als Knochen induzierendes Mittel.
14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen an den Gerüststoff angelagert ist und beide zusammen eine Sandwichstruktur aufweisen, wobei der Gerüststoff dem Bereich des zu induzierenden Knochens, vorzugsweise dem Bereich der Knochenhaut zugewandt ist, und die im wesentlichen das Kollagen aufweisende Schicht nach außen weist.
15. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen in den Gerüststoff unter Ausbildung einer Schicht eingebaut ist, wobei beide Oberflächen der Schicht porös und zumindest teilweise durchlässig sind.