

(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
20. September 2012 (20.09.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/123363 A1

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**
A61L 15/46 (2006.01) *A61L 26/00* (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2012/054120
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**
9. März 2012 (09.03.2012)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**
10 2011 005 449.9 11. März 2011 (11.03.2011) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** SEBO GMBH [DE/DE]; Karpfengasse 8, 69117 Heidelberg (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** SEIDEL, Dietrich [DE/DE]; Pschorrstr. 21, 82340 Feldafing (DE).
- (74) **Anwalt:** BÖHM, Brigitte; Weickmann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)



WO 2012/123363 A1

(54) **Title:** PRODUCTS FOR BACTERIAL TOXIN BINDING AND ELIMINATION IN THE TREATMENT OF LOCAL INFECTIONS, AND PRODUCTION THEREOF

(54) **Bezeichnung :** PRODUKTE ZUR BAKTERIENTOXINBINDUNG UND ELIMINATION BEI DER BEHANDLUNG VON ÖRTLICHEN INFEKTIONEN UND IHRE HERSTELLUNG

(57) **Abstract:** The present invention relates to a material for treating local bacterial infections and to the use of this material in wound management.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Material zur Behandlung von lokalen bakteriellen Infektionen sowie die Verwendung dieses Materials im Wundmanagement.

Produkte zur Bakterientoxinbindung und Elimination bei der Behandlung von örtlichen Infektionen und ihre Herstellung

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Material zur Behandlung von lokalen bakteriellen Infektionen sowie die Verwendung dieses Materials im Wundmanagement.

10

Infektionen allgemein, aber ganz besonders örtliche, chronisch-infizierte Wunden stellen in der Geschichte der Heilkunst seit ihrem Beginn (Hippokrates, 460-370 v. Chr.) und bis heute ein ernsthaftes medizinisches Problem dar, das auch eine gesellschaftliche Dimension erhält, wenn man bedenkt, dass alleine in Deutschland etwa 2 - 3 Millionen Menschen unter schlecht heilenden bzw. nicht heilenden Wunden leiden. Zu dem persönlichen Leid betroffener Patienten, das sich über viele Jahre erstrecken kann, sind es bemerkenswerte ca. 2 % des Gesamtgesundheitsbudgets, die in Deutschland jährlich für örtlich begrenzte Infektionen und schlecht heilende Wunden aufgebracht werden. ⁽¹⁾ In den USA beläuft sich der Aufwand hierfür auf ca. 40 Milliarden US Dollar pro Jahr. Bei einer steigenden Lebenserwartung von ca. 2 bis 3 Monaten pro Jahr wird sich dieses Problem – ohne messbaren Fortschritt in der Behandlung – weltweit noch weiter verstärken.

25

Die Wundheilung ganz allgemein, aber besonders die im kutanen Bereich, zählt zu den komplexesten Vorgängen des menschlichen Körpers überhaupt.^(1,2,3)

30

Normalerweise erfolgt die Wundheilung in bestimmten Phasen, die aber vielfältig gestört und in ihrem Ablauf verzögert werden können, bis hin zur Entwicklung chronisch nicht heilender Wunden. In der ersten, der exsudativ-inflammatorischen Phase leitet sich der Verlauf zur Heilung oder zu einer

gestörten Heilung ein. Diesem ersten Heilungsabschnitt folgen dann, wenn er erfolgreich verläuft, die proliferative Phase und später die Phase des Tissue Remodeling. ^(1,2)

5 Die Behandlung von tiefliegenden, aber auch von oberflächlichen, besonders von kutanen Wunden hat sich in den letzten zwei Dekaden deutlich geändert. So ist ein Austrocknen von Wunden unter der Vorstellung der Vermeidung von Infektionen überholt, da dieses zu Störungen der Gewebereparatur und somit zu einer verlangsamten Wundheilung führt. Ziel
10 der heutigen modernen Wundtherapie ist es vielmehr, ein physiologisches Wachstums- und Heilungsmilieu im Bereich der Wunde zu garantieren, um hierdurch pathologische Wundheilungsmechanismen und -prozesse zu verhindern. ^(2,3,4)

15 Ein erster Schritt hierbei war die Einführung von hydroaktiven Wundauflagen zur Regulation des Feuchtigkeitshaushalts im Wundgebiet. Trotz der großen Vielfalt der zu diesem Zweck angebotenen Produkte von Wundauflagen und unterschiedlichsten Drainagen (Endosponagen) bis hin zur Vakuumbehandlung ist die Überlegenheit einzelner über andere bislang aber
20 nicht evidenzbasiert nachgewiesen. ^(5,6) So gibt es bislang auch noch keine verbindlichen Leitlinien zur Standardisierung eines modernen Wundmanagement. Dieses erklärt sich zum Teil dadurch, dass jede Wundbehandlung ihrer Komplexität wegen grundsätzlich individualisiert zu sein hat und auf den jeweiligen Patienten anzupassen ist.

25 Eine Wunde ist definiert als der Verlust der Integrität eines Organs durch exogene oder endogene Einflüsse. Abhängig von der Art der Wunde, von lokalen Wundfaktoren, von systemischen Mediatoren und zugrundeliegenden Ursachen (Verletzungen, Verbrennungen etc.), kann die
30 Wundbehandlung einen interdisziplinären therapeutischen Ansatz zwingend erfordern.

Ist der physiologische Ablauf der Wundheilung besonders in der Phase der Exsudation und beginnenden Granulation gestört, entwickelt sich zumeist auf dem Boden einer prolongierten Entzündungsreaktion eine chronische Wunde. Das physiologische Exsudat einer Wunde ist in der Regel durch die

5 Aktivierung von Makrophagen und Fibroblasten gekennzeichnet, durch signifikant erhöhte Konzentrationen von Zytokinen bzw. Chemokinen (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α u.a.) durch Proteasen und Elastasen, sowie durch Wachstumsfaktoren (FDGF, PDGF), die zusammen für die ungestörte Proliferation von Fibroblasten zur Wundabdeckung notwendig sind. ⁽³⁾

10

Eine mikrobielle Besiedelung der Wunde führt nachhaltig zur Störung des physiologischen Milieus und beeinflusst darüber hinaus den immunologischen Status in loco. Dieses hat zu einer immer intensiveren Anwendung von Antiseptika (Silber, Jod u. a.) sowie zu einer fast

15 ungebremsten Verabreichung von Antibiotika bei der Wundbehandlung geführt. Es war aber zu erwarten und ist unverkennbar, dass die unkontrollierte Anwendung solcher Substanzen durch ihre Zell- und Organtoxizität auch zu erheblichen medizinischen Problemen ^(7,8) und vor allem zur Entwicklung multiresistenter Bakterienstämme (MRSA, ORSA oder

20 VRE) führt. Darüber hinaus provozieren die erforderlich hohen Gewebespiegel solcher Substanzen häufig unerwünschte Wirkungen bis hin zu schweren Allergien zur Zelltoxizität und schweren Organschäden. ^(9,10) So besteht heute ein allgemeiner Konsens darüber, dass die Wirksamkeit dieser Substanzen nur dann aufrechterhalten bleiben kann, wenn deren Umgang

25 sensibel kontrolliert und deren Einsatz nicht langfristig oder prophylaktisch betrieben wird.

Von überragender pathophysiologischer Bedeutung bei der Entwicklung chronisch infizierter Wunden, seien sie oberflächlich, tief oder im

30 abgekapselten Fokus gelegen, sind meist nicht die Bakterien selbst, sondern vielmehr deren Toxine, die durch Abtötung der Bakterien entstehen und negative bis schwere lokale sowie systematische Reaktionen auslösen können. In Abhängigkeit vom Immunstatus des Patienten und der

- Konzentration der Bakterientoxine üben diese nicht nur einen negativen Einfluss auf die Wundheilung selbst aus, sondern unterhalten die lokalen Entzündungsprozesse und können sich in dem Gesamtkörper ausbreiten, was oft sehr schnell zu einem Organversagen, einem Multiorganversagen
- 5 bis hin zum septischen Schock führen kann. An dieser Komplikation sterben auch heute noch nahezu 50 % aller betroffener Patienten. ⁽¹¹⁾ Bereits 100 ng eines bakteriellen Toxins können beim Menschen erhebliche Wirkungen zeigen, wenige Mikrogramm können dessen Tod herbeiführen.
- 10 Durch die typische Besiedelung Gram-positiver als auch Gram-negativer Bakterien auf der Körperoberfläche kommt es bei Hautverletzungen und -verbrennungen zu Komplikationen, die insbesondere durch *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* hervorgerufen werden.
- 15 In loco führt die Anwesenheit von bakteriellen Toxinen (wie Lipopolysaccharide [LPS] gram-negativer Bakterien und/oder Lipoteichonsäuren [LTA] gram-positiver Bakterien meist in Kombination) neben der Aktivierung der Gerinnungskaskade, der Beeinträchtigung der Fibrinolyse auch zur Freisetzung von lysosomalen Enzymen und von
- 20 Peroxid-Radikalen. Dies resultiert in einer massiven Verschiebung des Mediatoren-Gleichgewichts im Wundexsudat. In den komplexen Entzündungsvorgängen und Reparationsprozessen kommt den Zytokinen, den Immunmodulatoren und den Wachstumsfaktoren gemeinsam eine bedeutende regulative Funktion zu. Erhöhte Konzentrationen an
- 25 Bakterientoxinen führen zur Aktivierung von Monozyten, Endothelzellen und neutrophilen Granulozyten. In der Folge kommt es zu einer vermehrten Expression von proinflammatorischen und immunmodulatorischen Zytokinen (IL-1 β , TNF- α), weiterer Entzündungsmediatoren (Histamin, Kininen, Stickstoffoxiden) sowie zu einem Apoptose-Ungleichgewicht zugunsten der
- 30 Apoptose-fördernden Mitglieder der Bcl-2 Gruppe. ^(2,3,12) Dieses erklärt die negative Wirkung von Bakterientoxinen auf das Wundwachstum von Fibroblasten wie auch auf die Reduktion der Blutzufuhr und damit auf die Negativbilanz der Sauerstoffversorgung der infizierten Wunde. ^(2,3)

Die Besiedelung einer Wunde besonders mit Problemerregern verzögert also nicht nur die Wundheilung durch die direkten Folgen wie Eiterbildung oder Gewebezersetzung, sondern und besonders auch durch die
5 Freisetzung von LPS und LTA – als Folge der antibakteriellen und bakteriziden Therapie – den gesamten Heilungsverlauf und löst vielfältige Komplikationen aus.

Um das therapeutische Ziel – die pathologisch wirksame Konzentration an
10 bakteriellen Toxinen im Wundgebiet zu minimieren - gab es in der Strategie des modernen Wundmanagements bislang kaum wirksame therapeutische Ansatzpunkte. Auch eine Renaissance alter Verfahren wie Silberionen, Behandlung mit Maden, Behandlung mit Bienenhonig, Auflagen mit Aktivkohle usw. einzeln oder in Kombination auch mit modernen Antibiotika
15 ist ohne nachweisbaren Nutzen hinsichtlich der Reduktion der pathologisch wirksamen Konzentration an bakteriellen Toxinen im Wundbereich geblieben.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe war es daher, die
20 Konzentration von Bakterientoxinen lokal durch geeignete Materialien nachhaltig zu reduzieren, ohne gleichzeitig das physiologische Milieu der Wunde, d. h. die natürlichen Konzentrationsverhältnisse der biologischen Mediatoren im Wundexsudat negativ zu beeinflussen oder deren Wirkung durch übermäßigen Flüssigkeitsentzug zu stören und damit der
25 Wundheilung entgegen zu wirken. Es war das Ziel des Vorhabens, die Bakterientoxine von Beginn der Infektion an zu binden und dadurch zu entschärfen ohne das physiologische Wundmilieu nachhaltig zu ändern. Es war ferner das Ziel, die im Rahmen der Antibiose immer zu erwartenden unerwünschten Wirkungen der Bakterientoxine zu minimieren. Obgleich die
30 Verwendung der beanspruchten Materialien hauptsächlich auf die örtliche Behandlung von Hautwunden zielt, gilt dies gleichermaßen für deren Anwendung in jeglichen infizierten Wundgebieten bis hin zu Abzessen in Körperhöhlen, Organen oder im Knochengewebe (Peritonitis,

- 6 -

Pleuraempyem u. a.). Es ist zu erwarten, dass die Adsorption und Elimination von Bakterientoxinen u. U. auch anderer toxischer Substanzen vor Ort ähnlich dem systemisch angewandten SAFE-Konzept (EP 1 602 387), das „Outcome“ betroffener Patienten hinsichtlich Morbidität und Mortalität deutlich verbessern wird.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung eines Materials zur Behandlung von lokalen bakteriellen Infektionen, insbesondere zur Prävention oder Behandlung von schädlichen Auswirkungen von lokalen bakteriellen Infektionen, welches dadurch gekennzeichnet ist, das es

- a) ein Mittel zur Absorption von bakteriellen Lipopolysacchariden (LPS) oder/und Lipoteichonsäuren (LTA) aufweist, welches gegebenenfalls in Kombination eingesetzt wird mit
- b) einem Wundauflagematerial oder einem Trägermaterial für a), welches für die Anwendung im menschlichen Körper geeignet ist.

Das erfindungsgemäße Material ist konzipiert als Mehr-Komponenten-System: Einem Träger, der sich durch eine hohe Oberfläche auszeichnet, entweder verknüpft, vernetzt oder als Partikel und der durch eine spezifische Oberflächenbehandlung selektive, absorbierende Eigenschaften hinsichtlich bakterieller Toxine wie LPS und LTA besitzt. Ein solches Produkt könnte, als zusätzliche Komponente eingeführter auch neuerer Wundauflagen⁽¹³⁾ oder auch isoliert als Sofortbehandlung nach einer Operation zusätzlich in die Infekthöhle eingebracht werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde festgestellt, dass bei der Behandlung von infizierten Wunden chromatographisch wirksame Adsorbentien, welche bakterielle Toxine binden, zum einen negative Einflüsse dieser Toxine, wie sie oben dargestellt sind, verhindern oder verringern können. Durch die adsorptive Bindung und damit Entfernung insbesondere der Endotoxine von gram-negativen Bakterien, der Lipopolysaccharide LPS, und auch der Toxine von gram-positiven Bakterien, der Lipoteichonsäure LTA, aus dem Wundmilieu wird es ermöglicht, im

- 7 -

Bereich der Wunde eine erhebliche Verbesserung der pathophysiologischen Umstände herbeizuführen, sodass die natürliche Wundheilung weitestgehend ungehindert fortschreiten kann.

- 5 Ferner wurde festgestellt, dass mithilfe der erfindungsgemäßen Materialien zwar eine Entfernung der schädlichen bakteriellen Toxine in äußerst effektiver Weise ermöglicht wird, dagegen aber das physiologische Milieu der Wunde insbesondere im Hinblick auf die Konzentrationsverhältnisse der biologischen Mediatoren im Wundexsudat, jedoch auch im Hinblick auf
10 das chemische Milieu des Wundsekrets nicht oder äußerst geringfügig negativ beeinflusst wird.

- Weiter konnte im Rahmen der vorliegenden Erfindung festgestellt werden, dass die Wundheilung auch dann positiv beeinflusst wird, wenn keine anti-
15 mikrobiellen Substanzen eingesetzt werden. Ganz in Gegenteil zu der bisher überwiegend angewandten antibiotischen Behandlung von infizierten Wunden kann nämlich durch Maßnahmen der vorliegenden Erfindung vermieden werden, dass der Heilungsprozess durch die Freisetzung von bakteriellen Toxinen in der Folge einer Antibiose negativ beeinflusst wird.
20 Soweit es dennoch angezeigt erscheint, Antibiotika lokal einzusetzen, kann bei Verwendung der erfindungsgemäßen Materialien vermieden werden, dass eine massive, lokale Freisetzung von bakteriellen Toxinen zum Übertritt dieser Toxine in den Blutstrom und damit in den gesamten Körper des Patienten führt, was die bekannte Folgekaskade auslöst, die über
25 Aktivierung von Mediatoren teilweise autoimmun-destruktiv voranschreitet und zu septischen Erscheinungsformen bis hin zum septischen Schock und Tod des Patienten führen kann.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann jegliches
30 Wundauflagematerial/Trägermaterial verwendet werden, welches für die betroffene Wundsituation geeignet ist. Für eine Anwendung an oberflächlichen Wunden kommen dazu alle gängigen Wundauflagematerialien in Betracht, welche die Heilung der Wunde fördern.

Derartige Materialien sind keimfrei, bevorzugt steril und nicht flusend. Die Wundauflagematerialien sollten einen mechanischen Schutz der Wunde gewährleisten, wobei eine möglichst geringe Einschränkung der Mobilität des Patienten gewährleistet bleiben sollte. Außerdem sollten die
5 verwendeten Wundmaterialien möglichst nicht am Wundgrund anhaften. Insbesondere sollten die verwendeten Wundauflagematerialien einen Gasaustausch ermöglichen und eine angemessene Exsudataufnahme gewährleisten, um eine unerwünschte Bildung von feuchten Kammern zu verhindern.

10

Prinzipiell sind sowohl Materialien zur feuchten, als auch zur trockenen Wundbehandlung einsetzbar.

Materialien zur trockenen Wundbehandlung sind dem Fachmann bekannt.
15 Diese sogenannten „passiven Wundauflagen“ decken die Wunde in erster Linie ab und saugen Exsudat auf, greifen jedoch nicht in den Wundheilungsprozess ein. Bei Verwendung derartiger Materialien zur trockenen Wundbehandlung wird das Wundsekret in das Wundauflagematerial aufgesaugt. Im Wundsekret enthaltene bakterielle
20 Toxine können zur Adsorption (LPS und LTA) an Materialien der Erfindung gebunden werden.

Bevorzugt werden in Rahmen der vorliegenden Erfindung Materialien, die zu einer feuchten Wundbehandlung dienen. Diese Form der
25 Verbandsmaterialien hat sich in der jüngeren Zeit besonders bewährt. Solche „aktiven“ Wundauflagen fördern den Wundheilungsprozess, indem sie ein feuchtes Wundmilieu, das der Wundheilung besonders förderlich ist, aufrechterhalten.

30 Geeignete Wundauflagen sind dem Fachmann ebenfalls bekannt und umfassen unter anderem Schaumstoffe, Hydrogele, Hydrofasern, Hydrokolloide und Alginat.

Das feuchte Wundmilieu, welches bei Verwendung solcher Materialien erhalten bleibt, ermöglicht einen guten Kontakt zwischen dem Wundsekret und dem Mittel zur Adsorption der bakteriellen Toxine (LPS und LTA) und garantiert so die höchste Effektivität der Behandlung.

5

Neben der Behandlung von oberflächlichen Wunden sind auch interne Wunden wie postoperative Wund- und auch Abszesshöhlen für eine Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Material geeignet. Bei derartigen Wundverhältnissen kann das erfindungsgemäße Material in die Wunde oder
10 Höhle eingebracht und nach einer angezeigten Behandlungsdauer entfernt werden. Wesentlich ist, wie auch bei der Behandlung der oberflächlichen Wunden, dass die bakteriellen Toxine gebunden werden, sich nicht im Wundmilieu verteilen und nicht in die Blutbahn gelangen. Es ist hierbei auch denkbar, ein Trägermaterial in Form eines Drainagematerials
15 auszugestalten, welches ohne erneuten operativen Eingriff später leicht durch Herausziehen entfernt werden kann.

Das erfindungsgemäß als Komponente a) eingesetzte Mittel zur Adsorption von bakteriellen Toxinen, LPS und LTA, besteht aus einem
20 Adsorptionsträgermaterial, das durch eine chemische Modifikation eine hohe, spezifische Bindefähigkeit für LPS und LTA erhält.

Ähnliche Materialien sind zur Verwendung im Rahmen einer Blut- oder Plasmapherese bereits beschrieben. Verwiesen wird hiermit auf die
25 entsprechende Offenbarung der Materialien in DE 44 35 612 und EP 1602387 B1, auf deren Offenbarung bezüglich der geeigneten Materialien ausdrücklich Bezug genommen wird.

Insbesondere ist es vorteilhaft, als Adsorptionsträgermaterial ein solches
30 einzusetzen, welches eine größtmögliche Oberfläche für die chromatographische, adsorptive Bindung von bakteriellen Toxinen Adsorptionsreaktion bereitstellen kann. In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein solches Trägermaterial ein Hohlfasermaterial.

Erfindungsgemäße Hohlfasermaterialien gewährleisten eine selektive und effiziente Elimination von bakteriellen Toxinen und sie sind in aller Regel ohne Verlust oder Veränderung ihrer Eigenschaften mit Hitze oder gamma-Strahlen sterilisierbar. Sie weisen außerdem die medizinisch erforderliche Bio- bzw. Hämokompatibilität auf und beeinträchtigen weder physiologische Regelkreise noch Schutzmechanismen, wie beispielsweise das Immun-, Komplement- oder Gerinnungssystem.

Der Fachmann kann gemäß diesem Anforderungsprofil geeignete Hohlfaser-Adsorptionsmaterialien auffinden. Im Prinzip können Hohlfasermaterialien verwendet werden, welche aus Polyamid, Polysulfon, Polyether, Polyethylen, Polypropylen, Polyester oder Derivaten oder/und Mischungen solcher Polymere hergestellt wurden. In besonders bevorzugter Ausführungsform der Erfindung bestehen die Hohlfasern aus Nylon.

Erfindungsgemäß geeignete Hohlfasermaterialien basieren z.B. auf Affinitätsmembranen, wie sie u.a. im U.S. Patent Nr. 5,053,133, 5,766,908, in der WO 96/22316 beschrieben sind. Diese Membrangrundmaterialien können nach an sich bekannten Methoden und insbesondere durch Pfropfpolymerisation modifiziert werden, beispielhaft sei in diesem Zusammenhang auf die WO 96/22316 hingewiesen, in der ein entsprechendes Verfahren beschrieben ist. Andere Derivatisierungsverfahren für entsprechende Polymermaterialien, welche zur Herstellung von Hohlfaseradsorptionsmaterialien geeignet sind, sind dem Fachmann ebenfalls bekannt und im Rahmen der vorliegenden Erfindung anwendbar.

Außer in Form von Hohlfasermaterialien können die genannten geeigneten Adsorptionsträgermaterialien auch in anderer Ausgestaltung eingesetzt werden, wie z.B. als Flachmembranen, poröse Partikel, Schwämme oder Filtermaterialien. Wesentlich für die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Materialien ist, dass ihre chemische Modifikation eine gute adsorptive Bindung von Bakterientoxinen erbringt. Ferner ist es von Vorteil, wenn eine

gute Benetzung der Materialien durch das Wundsekret gewährleistet ist und die Materialien im Wundsekret eine möglichst große Oberfläche bieten. Die (Filter-) Materialien müssen also grundsätzlich für chromatographische Anwendungen geeignet sein. Am besten geeignet habe sich zu diesem
5 Zwecke Hohlfasern, Flachmembranen und poröse Partikel erwiesen.

Moderne und geeignete Membranen sind z.B. in einer Übersicht von Liu et al. (Journal of Biomedical Materials Research A/Aug. 2010, Vol. 94A, Issue 2, S. 499) beschrieben.

10

Weitere besonders gut geeignete chromatographische Trägermaterialien sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche, wie sie in der EP 1 348 999 beschreiben sind. Diese Materialien weisen Ausschlussgrößen von kleiner 15.000 Da auf. LPS und LTA sind sehr große Biopolymere, die bis zu
15 einige Millionen Dalton Molekulargewicht aufweisen können. Die toxische Substanz im Rahmen von LPS und LTA ist aber jeweils ein Lipid mit einem Molekulargewicht von etwa 1.500 Da. Bei LPS handelt es sich um Lipid A, welches an die Kopfseite der veresterten Zuckerpolymeren von LPS gebunden ist. Bei LTA ist die eigentliche toxische Substanz ebenfalls ein
20 Lipid, das gleiche chemische, ionische und hydrophobe Eigenschaften wie Lipid A aufweist. Lipoteichonsäuren bestehen aus einer hydrophilen Kette aus Alditolphosphaten und einem Glycolipid, welches die Kette in der Membran der Bakterien verankert.

25 Bei der Wundinfektion kommt es in der Regel zu einem enzymatischen Abbau von LPS und LTA, bei dem die toxischen Lipide freigesetzt werden und so ihre negativen Auswirkungen verursachen. Es sind vornehmlich Hydrolyasen, die für diesen Abbau verantwortlich sind.

30 Um zu vermeiden, dass durch das Adsorptionsmaterial für die Wundheilung wichtige Makromoleküle aus dem Wundsekret entfernt werden, ist es von großem Vorteil, wenn in das eingesetzte Material keine Makromoleküle eindringen können, es aber dennoch in der Lage ist, das toxische Prinzip

von LPS und LTA – die jeweiligen Lipide – chromatographisch aufzunehmen und über die immobilisierten Liganden Modifikation des Materials selektiv zu binden.

- 5 Dies wird ermöglicht bei Verwendung von Materialien mit Ausschlussgrößen von kleiner als 100.000 Da, vorzugsweise kleiner 50.000 Da. und besonders bevorzugt kleiner 15.000 Da.

10 Das erfindungsgemäße Mittel zur Absorption von LPS und LTA weist als chemische Modifikation eine solche auf, die es ermöglicht, LPS und LTA selektiv und effektiv zu binden und somit aus dem Wundsekret aufzunehmen bzw. aus dem reaktiven Wundraum zu entfernen. Das Trägermaterial ist hierzu modifiziert, weist also Liganden auf, welche LPS und LTA binden. Bevorzugt wird mittels einer Propfpolymerisation eine Gruppierung
15 eingebracht, die gute Bindungseigenschaften für LPS oder/und LTA aufweist.

Derartige Materialien sind z.B. aus EP 1 602 387 bekannt.

20 Als wiederum besonders bevorzugt hat es sich erwiesen, zur Bindung von LPS oder LTA bzw. deren Lipide Anionenaustauschergруппierungen aufzupropfen. Derartige Anionenaustauschergруппierungen sind besonders vorteilhaft als längere Ketten ausgestaltet mit einer Vielzahl von kationischen Gruppen, als sogenannte Tentakel. Derartige tentakelartige Fortsätze auf
25 dem Grundmaterial sind fähig, mehrere LPS- bzw. LTA-Moleküle zu binden, wodurch die Effizienz des Hohlfasermaterials nochmals gesteigert werden kann. Für diese Modifikation des Hohlfasermaterials mittels Tentakel werden vorzugsweise synthetische oder/und halbsynthetische oder/und natürliche Polykationenketten eingesetzt, wobei diese Ketten in linearer oder
30 verzweigter Form vorliegen können. Derartige Kationen- bzw. Polykationenketten weisen bevorzugt tertiäre oder/und quartäre Amingruppen auf.

Bevorzugte Anionenaustauschergruppen auf den Hohlfasermaterialien schließen Di- oder Trialkylaminoalkyl-, Di- oder Trialkylaminoaryl-, Di- oder Triarylaminoalkyl-, Di- oder Triarylaminoaryl-, Di- oder Trialkylammoniumalkyl-, Di- oder Triarylammoniumalkyl-, Di- oder Triarylammoniumaryl- und Di- oder Trialkylammoniumaryl-Reste ein. Des Weiteren sind Polymere aus positiv geladenen oder tertiäre oder quartäre Aminogruppen enthaltenden Aminosäuren, wie Polylysin, Polyarginin oder Polyhistidin oder Mischpolymere oder Derivate hiervon im Rahmen der Erfindung als Anionenaustauschermaterialien geeignet, ebenso Polyethylenimin.

Eine bevorzugte Anionenaustauschergruppierung enthält Trimethylbenzylammonium-Reste. Eine entsprechende beispielhafte Verbindung, welche als Anionenaustauschergruppierung verwendet werden kann, ist Cholestyramin (Poly(trimethylammoniomethylstyrolchlorid-co-divinylbenzol)).

In ganz besonders bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung enthält das erfindungsgemäße Mittel ein mit Diethylaminoalkyl- bzw. Diethylaminoaryl-Resten modifiziertes Polyamid-Hohlfasermaterial, insbesondere Diethylaminoethyl-Polyamid.

In Abhängigkeit von dem verwendeten Wundauflagematerial oder Trägermaterial als Komponente b) kann das erfindungsgemäße Material als einschichtiges Material oder als mehrschichtiges Material ausgestaltet sein.

Bei einer Ausgestaltung als einschichtiges Material werden das Wundauflagematerial bzw. das Trägermaterial und das Mittel zur Adsorption von LPS und LTA als eine gemischte Schicht eingesetzt. Dabei ist es möglich, das Mittel zur Adsorption von LPS und LTA in irgendeiner geeignet erscheinenden Form im Wundauflagematerial/Trägermaterial darzustellen. Je nach den Bedürfnissen der einzelnen zu versorgenden Wunde kann anstelle von verschiedenen Materialien für Wundauflage/Schutzmaterial und

Adsorptionsmaterial auch eine Schicht eingesetzt werden, in welcher das Adsorptions-Trägermaterial, also z.B. das Hohlfasermaterial oder die Flachmembran, selbst das Wundauflagematerial darstellt. Eine derartige Ausgestaltung ist auch insbesondere bei Anwendung in Körperhohlräumen des Patienten einsetzbar. Eine Abdeckung durch ein den Wundbereich schützendes Material kann dann, falls gewünscht, insbesondere bei oberflächlichen Wunden, mithilfe einer darüber angeordneten Schicht eines beliebigen anderen geeigneten Wundverbandsmaterials erfolgen.

10 Ebenso ist es möglich, eine Schicht aus einem bekannten Wundmaterial in Kombination mit dem Mittel zur Adsorption zu kombinieren, indem eine gemischte Schicht aus beiden Materialien erzeugt wird.

15 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird ein mehrschichtiges Material eingesetzt. Hierbei ist es zum einen möglich, eine oder mehrere Schichten bekannter Wundverbandsmaterialien mit einer oder mehreren Schichten des Adsorptionsmittels zu kombinieren. In dieser Ausgestaltung ist es lediglich wichtig, dass die Materialien ausreichend Saugfähigkeit und Durchlässigkeit für Wundsekret aufweisen, sodass die Kapazitäten des Adsorptionsmaterials zur Bindung von LPS und LTA genutzt werden können. 20 Insbesondere ist zu vermeiden, dass durch ein Material, welches nicht die äußerste Schicht darstellt, eine Barrierewirkung für das Wundsekret verursacht wird.

25 Die erfindungsgemäßen Materialien ermöglichen eine effektive Entfernung von bakteriellen Toxinen aus Wundsekret. Es gelingt damit, diese für die Wundheilung, aber auch im Hinblick auf septische Reaktionen schädlichen Substanzen einfach und effektiv zu beherrschen. Nach Verbandwechsel sind die gebundenen bakteriellen Toxine aus dem Wundmilieu entfernt und 30 ein neuer Verband kann bei fortbestehender bakterieller Besiedelung wiederum freigesetzte Toxine adsorbieren und unschädlich machen.

- 15 -

Die erfindungsgemäßen Materialien können aufgrund ihrer guten Bindungseigenschaften für LPS und LTA auch in Kombination mit Antibiotika oder anderen bakteriziden Wirkstoffen eingesetzt werden, ohne dass die Abtötung von Bakterien durch diese Wirkstoffe und die damit einhergehende, oben beschriebene Freisetzung der Toxine Schäden verursacht. Somit kann eine Therapie mit Antibiotika oder anderen bakteriziden Mitteln durch die erfindungsgemäßen Materialien unterstützt und damit die Wundheilung deutlich verbessert werden.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Materialien zur Behandlung von lokalen bakteriellen Infektionen, insbesondere von oberflächlichen oder inneren Wunden.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird dabei das erfindungsgemäße Material ohne weitere bakterizide Wirkstoffe eingesetzt.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird das erfindungsgemäße Material gemeinsam mit bakteriziden Mitteln eingesetzt. Die bakteriziden Mittel können dabei in das erfindungsgemäße Material integriert sein, indem z.B. das Material mit einer entsprechenden Lösung getränkt wurde.

Ebenfalls möglich ist es, zuerst die Wunde mit bakteriziden Wirkstoffen in geeigneter Anwendungsform zu behandeln und dann die behandelte Wunde mit dem erfindungsgemäßen Material abzudecken.

Andere mögliche Formen der Behandlung sind dem Fachmann ersichtlich und müssen hier nicht näher erläutert werden.

30 Die Erfindung soll durch das folgende Beispiel veranschaulicht werden.

- 16 -

Beispiel

Adsorption und Elimination von LPS und LTA aus simuliertem Wundexsudat
in Gegenwart von Zytokinen und eines Wachstumsfaktors

5

Das simulierte Wundexsudat bestand aus Humanalbumin (2 Gewichtsprozent), Calciumchlorid (0.02 M), Natriumchlorid (0.4 M) und Trismethylamin (0.08 M), gelöst in destilliertem Wasser. Der pH Wert wurde auf pH 7.5 eingestellt.

10 Zu dem simulierten Wundexsudat wurden folgende bakteriellen Toxine, humane Zytokine und ein repräsentativer Wachstumsfaktor hinzugefügt:

- A. Lipopolysaccharide (LPS, 2 EU/mL, E.coli 055: B5 Endotoxin; Fa. BioWhitaker)
- 15 B. Lipoteichonsäuren (LTA, 1 µg/mL, Streptococcus pyogenes; Fa. Sigma Aldrich)
- C. Recombinanter humaner Tumor-Nekrose-Faktor alpha (rh TNF-α, 10 pg/ml; Fa. Biomol)
- D. Recombinantes humanes Interleukin-6 (rh IL-6, 50 pg/mL; Fa. Biomol)
- 20 E. Recombinanter humaner Platelet-Derived-Growth-Factor A (rhPDGF A; 50 ng/ml; Fa. Biomol)

Ein Aliquot (5mL) des simulierten bzw. mit bakteriellen Toxinen und humanen Zytokinen sowie mit einem Wachstumsfaktor versetzten
25 Wundexsudats wurde mit jeweils 100 mg der nachstehend aufgeführten Adsorbentien versetzt, für 4 Stunden bei 37°C inkubiert und danach bei 1000g abzentrifugiert.

Verwendete Adsorbentien:

30

1. Cholestyramin (Quantalan, Bristol Meyer Squibb)
2. LiChrospher XDS DEAE (entsprechend EP 1019188 A1; E.Merck KGaA)

- 17 -

3. Toyopearl DEAE (M-grade; Tosoh Bioscience)
4. DEAE-modifizierte Polyamid-Hohlfaser (entsprechend DE 10258944 A1; B.Braun Melsungen AG)

5 Die verwendeten Adsorbentien (1-4) besitzen die nachfolgend aufgeführten, mittleren Porendurchmesser. 1) 2 nm; 2) 6 nm; 3) 100nm; 4) 500µm.

Die dem simulierten Wundexsudat hinzugefügten Stoffe (A-E) haben folgende Molekulargewichte: A und B) gemeinsame Lipid A Untereinheit ~
10 2000 Dalton; C) ~ 50000 Dalton; D) ~ 25000 Dalton; E) ~ 30000 Dalton.

Bestimmungsmethoden:

LPS wurde mit Hilfe des chromogenen kinetischen Limulus-Amoebocyten-
15 Lysat Tests (LAL-QCL, Fa. Cambrex) bestimmt.

Der Nachweis von LTA wurde indirekt mit Hilfe eines Vollblut-Stimulationstests durchgeführt. Hierzu wurde frisch gewonnenes heparinisierendes Vollblut eines gesunden Spenders mit dem unbehandelten bzw. behandelten präpariertem Wundexsudat im Verhältnis 6/1 (v/v) versetzt
20 und für 24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde nach Zentrifugation (3000 g für 10 min.) und Gewinnung der entsprechenden Plasmafraktion, die durch die LTA stimulierte Interleukin-6 (IL-6) Biosyntheserate bestimmt. Rekombinantes humanes Interleukin-6 (IL-6) und rh PDGF-A wurde mit Hilfe eines entsprechenden ELISA-Tests (Fa.Biomol
25 GmbH) quantifiziert.

Die Konzentration des rekombinanten humanen TNF- α wurde über einen EIA-Kit (Fa. Biomol GmbH) bestimmt.

Ergebnisse:

30

Nach Inkubation mit dem präparierten Wundexsudat und Entfernung der verwendeten Adsorbentien durch Zentrifugation, wurde in dem jeweiligen Überstand die prozentuale Abreicherung (Eliminationsrate) der zugefügten

- 18 -

Komponenten (A-E, d.h. bakterielle Toxine, Zytokine, und Wachstumsfaktor) bestimmt.

Es ergaben sich folgende Eliminationsraten [%]:

5

	Adsorber			
	1	2	3	4
LPS	95	90	90	85
LTA	95	85	90	90
TNF	10	10	75	70
IL-6	10	15	90	80
PDGF-A	5	5	85	80

Literatur:

1. J. Heinlin et al.
Wundheilung – Therapeutische Interventionen
5 Hautarzt 2010, 61:611-628
2. Y. Winkler
Endotoxin-Bindung, bakteriozide Wirksamkeit und Zytotoxizität
silberhaltiger Wundauflagen
10 Inauguraldissertation, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 2010
3. M. Schäffer, H.-D. Becker
Immunregulation der Wundheilung
Chirurg 1999, 70:897-908
4. H. Lippert
Wundatlas. Kompendium der komplexen Wundbehandlung
Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart / New York, 2006
- 20 5. M. Voshege et al.
Was ist evidenzbasiert in der Behandlung chronischer Wunden?
Gefäßchir 2003, 8:269-276,
- 25 6. P. K. Baier et al.
Subcutaneous Redon drains do not reduce the incidence of surgical
site infections after laparotomy. A randomized controlled trial on 200
patients
Int J Colorectal Dis 2010, 25:639-643
- 30 7. S. Trambe et al.
In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to
antiseptics

- 20 -

Atimicrob Chemother 2001, 47:589-598

8. P. Appelgren et al.
A prospective study of infections in burn patients
5 Burns 2002, 28:39-46
9. G. Müller et al.
Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of
antimicrobial activity and cellular cytotoxicity
10 J Antimicrob Chemother 2008, 61:1281-1287
10. W. Lineaweaver et al.
Topical antimicrobial toxicity
Arch Surg 1985, 120:267-270
11. R. Stone
Search for sepsis drugs goes on despite past failures
Science 1994, 264:365-367
- 20 12. Z. Metzger et al.
The effect of bacterial endotoxin on the early tensile strength of
healing surgical wounds
J Endod 2002, 28:30-33
- 25 13. Xin Liu et al.
In vivo wound healing and antibacterial performances of electrospun
nanofibre membranes
J Biomed Mater Res A. 2010, 94:499-508

Ansprüche

1. Material zur Behandlung von lokalen bakteriellen Infektionen, insbesondere zur Prävention oder/und Behandlung von schädlichen Auswirkungen von lokalen bakteriellen Infektionen,
dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel
 - a) ein Mittel zur Absorption von bakteriellen Lipopolysacchariden (LPS) oder/und Lipoteichonsäuren (LTA) aufweist, welches gegebenenfalls in Kombination eingesetzt wird mit
 - b) einem Wundauflagematerial oder einem Trägermaterial für a), welches für die Anwendung im menschlichen Körper geeignet ist.
2. Mittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass das Wundauflagematerial zur Anwendung an oberflächlichen Wunden ausgestaltet ist.
3. Mittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass das Wundauflagematerial zur Anwendung bei internen Wunden, insbesondere chirurgischen Wunden sowie abgekapselten Infektionen und Abszessen ausgestaltet ist.
4. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Wundauflagematerial Wundflüssigkeit und Wundsekret adsorbiert.
5. Mittel nach Anspruch 3 oder 4,
dadurch gekennzeichnet, dass das Wundauflagematerial als Drainagematerial ausgestaltet ist.
6. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Material ein mehrschichtiges Material ist.

- 22 -

7. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Adsorption von bakteriellen Lipopolysacchariden und Lipoteichonsäuren auf mindestens eine Lage des Wundauflagematerials aufgebracht ist.
- 5
8. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Adsorption von bakteriellen Lipopolysacchariden und Lipoteichonsäuren als mindestens eine eigene Schicht innerhalb eines mehrschichtigen Wundauflagematerials ausgestaltet ist.
- 10
9. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Adsorption von bakteriellen Lipopolysacchariden und Lipoteichonsäuren auf ein Wunddrainagematerial oder eine Wundtamponage als Trägermaterial aufgebracht ist.
- 15
10. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Entfernung von bakteriellen Lipopolysacchariden und Lipoteichonsäuren Anionenaustauschergruppierungen aus Polykationen und hydrophobe Eigenschaften aufweist.
- 20
11. Mittel nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet, dass die Polykationenketten aus synthetischen oder/und halbsynthetischen oder/und natürlichen Polykationenketten bestehen, welche in linearer oder verzweigter Form vorliegen.
- 25
12. Mittel nach einem der Ansprüche 10 und 11,
dadurch gekennzeichnet, dass die Anionenaustauschergruppierungen Di- oder Trialkylaminoalkyl-, Di- oder Trialkylaminoaryl-, Di- oder Triarylaminoalkyl-, Di- oder Triarylaminoaryl-, Di- oder Trialkylammoniumalkyl-, Di- oder Triarylammoniumalkyl-, Di- oder Triarylammoniumarylyl-,
- 30

- 23 -

oder Di- oder Trialkylammoniumaryl-Reste enthalten oder Polymere aus positiv geladenen oder tertiäre oder quartäre Aminogruppen enthaltenden Aminosäuren, wie Polylysin, Polyarginin oder Polyhistidin oder Mischpolymere oder Derivate hiervon oder Polyethylenimin sind.

5

13. Mittel nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Anionenaustauschergruppierung Trimethylbenzylammonium-Reste enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/054120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L15/46 A61L26/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 521 171 A (UNIV STRATHCLYDE) 16 August 1978 (1978-08-16) claim 1 -----	1,2,4,8, 10-12
X	US 5 098 417 A (YAMAZAKI HIROSHI [CA] ET AL) 24 March 1992 (1992-03-24) claims 1,2,3 -----	1,2,4,7, 10-12
X	DE 42 09 988 A1 (FALKENHAGEN DIETER DR SC MED [DE]; MITZNER STEFFEN [DE]; SCHNEIDEWIND) 4 March 1993 (1993-03-04) examples 1-4 claims 1,7 -----	1-4,7, 10-12
A	GB 2 442 519 A (FORUM BIOSCIENCE HOLDINGS LTD [GB]) 9 April 2008 (2008-04-09) page 4, paragraph 2 claims 1,2,5 -----	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 31 May 2012	Date of mailing of the international search report 08/06/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Heck, Georg	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2012/054120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1521171	A	16-08-1978	NONE

US 5098417	A	24-03-1992	NONE

DE 4209988	A1	04-03-1993	NONE

GB 2442519	A	09-04-2008	EP 2068892 A1 17-06-2009
			GB 2442519 A 09-04-2008
			WO 2008041031 A1 10-04-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/054120

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61L15/46 A61L26/00
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61L

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 521 171 A (UNIV STRATHCLYDE) 16. August 1978 (1978-08-16) Anspruch 1 -----	1,2,4,8, 10-12
X	US 5 098 417 A (YAMAZAKI HIROSHI [CA] ET AL) 24. März 1992 (1992-03-24) Ansprüche 1,2,3 -----	1,2,4,7, 10-12
X	DE 42 09 988 A1 (FALKENHAGEN DIETER DR SC MED [DE]; MITZNER STEFFEN [DE]; SCHNEIDEWIND) 4. März 1993 (1993-03-04) Beispiele 1-4 Ansprüche 1,7 -----	1-4,7, 10-12
A	GB 2 442 519 A (FORUM BIOSCIENCE HOLDINGS LTD [GB]) 9. April 2008 (2008-04-09) Seite 4, Absatz 2 Ansprüche 1,2,5 -----	1-13

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
31. Mai 2012	08/06/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Heck, Georg
--	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/054120

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1521171	A	16-08-1978 KEINE	
US 5098417	A	24-03-1992 KEINE	
DE 4209988	A1	04-03-1993 KEINE	
GB 2442519	A	09-04-2008	
		EP 2068892 A1	17-06-2009
		GB 2442519 A	09-04-2008
		WO 2008041031 A1	10-04-2008