



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61L 27/26, 27/34, 27/22, 27/48, A61M 31/00, A61F 2/06, 2/44</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/62835</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Oktober 2000 (26.10.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/01280</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 2000 (20.04.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 17 696.5 20. April 1999 (20.04.99) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: SCHMIDT, K.H. [DE/DE]; Äussere Weiler Strasse 12, D-72810 Gomaringen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: WÜSTEFELD, Regine; In der Ebene 24, D-72108 Rottenburg (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: IMPLANT FOR RECREATING VERTEBRAL AND TUBULAR BONES</p>		
<p>(54) Bezeichnung: IMPLANTAT FÜR DIE WIEDERHERSTELLUNG VON WIRBELN UND RÖHRENKNOCHEN</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to an implant for at least partially creating, recreating or stabilising vertebral bodies or tubular bones. In said implant, a metallic, non-metallic or ceramic hollow body is coated with an active ingredient complex or comprises said active ingredient complex. The active ingredient complex has the following components which differ from one another and are specifically adapted for creating bones: at least one structural component, based on extracellular material which is specifically adapted to the cells of the bone which is to be created, at least one recruiting component, at least one adhesion component and at least one growth and/or maturation component. The metallic hollow body consists preferably of titanium or a titan alloy and is configured as a cylinder which comprises a lattice structure. The non-metallic hollow body consists of carbon fibres and the ceramic hollow body consists of a calcium phosphate, aluminium oxide or hydroxylapatite ceramic. The active ingredient can be applied to support materials which have been selected from polymers and collagens, in order to reduce the quantity of the necessary active ingredient.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung betrifft ein Implantat für die zumindest teilweise Herstellung, Wiederherstellung oder Stabilisierung von Wirbelkörpern oder Röhrenknochen. Bei diesem Implantat ist ein metallischer, nichtmetallischer oder keramischer Hohlkörper mit einem Wirkstoffkomplex beschichtet oder weist diesen Wirkstoffkomplex auf, wobei dieser die folgenden, voneinander unterschiedlichen, auf die Herstellung von Knochen spezifisch abgestimmten Komponenten in Form mindestens einer Strukturkomponente auf der Basis von auf die Zellen des herzustellenden Knochens spezifisch abgestimmtem extrazellulärem Material, mindestens einer Rekrutierungskomponente, mindestens einer Adhäsionskomponente und mindestens einer Wachstums- und/oder Maturationskomponente aufweist. Der metallische Hohlkörper besteht vorzugsweise aus Titan oder einer Titanlegierung und ist in Form eines Zylinders mit Gitterstruktur ausgestaltet. Der nichtmetallische Hohlkörper besteht aus Kohlenstoff-Fasern und der keramische Hohlkörper besteht aus einer Calciumphosphat-, Aluminiumoxid- oder Hydroxylapatitkeramik. Um die Menge an benötigtem Wirkstoffkomplex zu reduzieren, kann dieser auf Trägermaterialien aufgebracht sein, die ausgewählt sind aus Polymeren und Collagenen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5

10

Implantat für die Wiederherstellung von Wirbeln und Röhrenknochen

15

Die Erfindung betrifft ein Implantat, das einen Wirkstoffkomplex aufweist, mit den folgenden, voneinander unterschiedlichen Komponenten in Form mindestens einer Strukturkomponente, mindestens einer Rekrutierungskomponente, mindestens einer Adhäsionskomponente und mindestens einer Wachstums- und/oder

20 Maturationskomponente.

Im Stand der Technik ist bereits ein Wirkstoffkomplex für die Herstellung von biologischen Teilen, insbesondere von Organen für Lebewesen, mit den genannten

25 Komponenten bekannt. Bei diesem bekannten Wirkstoffkomplex kann die Strukturkomponente beispielsweise aus verschiedenen Collagenen, Elastin oder Proteoglycanen bestehen. Als Rekrutierungskomponente für diesen Wirkstoffkomplex sind insbesondere Chemotaktica zu nennen, beispielsweise Peptide, wie N-F-Met-Leu-Phe- und/oder beispielsweise Metabolite der Arachidonsäure, wie

30 Leukotriene. Die Aufgabe der Adhäsionskomponente können Eiweißkörper vom Typ des Fibronectins oder Laminins, aber auch Zell-Adhäsions-Moleküle, wie L-CAM, N-CAM und Matrix-Adhäsions-Moleküle, wie Cytotactin, Tenascin, Col-

lagen Typ IV, V, VII, synthetische Peptide und Transmembran-
Verbindungsproteine, wie Integrin, erfüllen. Die zunächst genannten Beispiele für
Adhäsionskomponenten, Fibronectin und Laminin, sind für die Zwecke des hier
erläuterten Wirkstoffkomplexes in den Bereich der Matrix-Adhäsions-Moleküle
5 einzuordnen. Als weitere Komponente weist der genannte Wirkstoffkomplex
mindestens eine Wachstums- und/oder Maturationskomponente auf, vorzugsweise
in Form eines oder mehrerer Cytokine. Beispiele für solche Cytokine sind bei der
Herstellung von Blut die Kolonie-stimulierenden Faktoren, bei der Herstellung
von Bindegewebe der Fibroblasten Wachstumsfaktor, bei der Herstellung von
10 Haut der epidermale Wachstumsfaktor, bei der Herstellung von Knorpel der
Knorpel induzierende Faktor, bei der Herstellung der Milz oder der Lymphknoten
der Lymphocyten aktivierende Faktor sowie Milzpeptide, für die Herstellung von
Thymus der T-Zellen Wachstumsfaktor sowie Thymuspeptide, für die Herstellung
von Knochen der Knochen-Wachstumsfaktor sowie der transformierende Wachs-
15 tumsfaktor, für die Herstellung von Blutgefäßen der Angiogenese-Faktor. Ferner
finden noch die folgenden Cytokine Verwendung: Interleukine, Insulin-ähnliche
Wachstumsfaktoren, der Tumor-Nekrose-Faktor, Prostaglandine, Leukotriene,
transformierende Wachstumsfaktoren, von Thrombocyten abstammender Wachs-
tumsfaktor, Interferone sowie von Endothelzellen abstammender Wachstumsfak-
20 tor.

Näheres über diesen Wirkstoffkomplex ist aus dem europäischen Patent Nr. 0 500
556 zu entnehmen, dessen Offenbarungsgehalt hier ausdrücklich einbezogen wird.

25 Dieser Wirkstoffkomplex hat nach seiner Herstellung zunächst eine watteartige
Konsistenz. Wenn größere Knochendefekte auszufüllen sind, muß der als Implan-
tat eingebrachte Wirkstoffkomplex eine ausreichende Eigenfestigkeit haben, um
durch die umgebenden Weichgewebe oder Knochenstrukturen nicht komprimiert
zu werden. Er muß daher vor der genannten Anwendung bereits komprimiert wer-
30 den, was zu einer höheren mechanischen Festigkeit, aber auch zu einem hohen
Materialverbrauch führt oder es muß ein ausreichend stabiles Trägermaterial zu-
sammen mit dem Wirkstoffkomplex eingesetzt werden. Die Kombination eines

Trägermaterials mit dem Wirkstoffkomplex ist jedoch keinesfalls unproblematisch. Nach den bisher zur Verfügung stehenden Erkenntnissen über den Wirkstoffkomplex und seine komplexe Wirkungsweise ist zumindest eine Beeinträchtigung der Bildung oder Wiederherstellung des jeweiligen zu behandelnden biologischen Teils, z. B. der knöchernen Regeneration, zu befürchten. Auch die Gefahr einer gewebetoxischen Reaktion wurde vermutet.

Außerdem sind Anwendungen des Wirkstoffkomplexes bei Krankheiten oder Defekten bisher nicht möglich, bei denen das aus dem Wirkstoffkomplex bestehende Implantat so hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt wird, daß auch die mechanische Festigkeit eines komprimierten Materials nicht ausreichen kann.

Davon ausgehend lag der vorliegenden Erfindung daher die Aufgabe zugrunde, ein Implantat bereitzustellen, mit welchem eine hohe mechanische Festigkeit erreicht wird, um so die Einsatzmöglichkeiten des Wirkstoffkomplexes zu erweitern.

Gelöst wird diese Aufgabe durch ein Implantat, bei dem ein metallischer, nichtmetallischer oder keramischer Hohlkörper mit dem genannten Wirkstoffkomplex beschichtet ist oder diesen Wirkstoffkomplex aufweist, wodurch ein Implantat entsteht, das für die zumindest teilweise Herstellung, Wiederherstellung oder Stabilisierung von Wirbelkörpern oder Röhrenknochen verwendet werden kann. Die Komponenten des Wirkstoffkomplexes sind dabei auf die Herstellung von Knochen abgestimmt, wozu auch gehört, daß sich alle für die Versorgung des Knochens bzw. Wirbels notwendigen Strukturen, wie z. B. Blutgefäße und Nerven bilden.

Die Lösung der Aufgabe lag schon deshalb nicht nahe, weil es, wie bereits erläutert, durchaus problematisch ist, eine Kombination des Wirkstoffkomplexes mit einem Träger, mit dem der Wirkstoffkomplex beschichtet ist oder den er aufweist, vorzusehen, weil dann die Funktionen des Wirkstoffkomplexes, beispielsweise in dem Knochendefekt, gestört sein oder zumindest durch mögliche Immunreaktionen kompliziert werden könnten.

Der metallische Hohlkörper besteht vorzugsweise aus Titan, auch in Form von Titan-Legierungen. Dabei wurde insbesondere eine Legierung aus den Komponenten Titan, Aluminium und Vanadin untersucht. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die metallischen Träger in Form von zylindrischen Hohlkörpern mit Gitterstruktur eingesetzt.

Als nichtmetallisches Material ist vor allen Dingen Kohlenstoff zu nennen, der in Form sogenannter "Carbon-Käfige" oder „carbon cages“, bestehend aus Kohlenstoff-Fasern, eingesetzt werden kann, welche ebenfalls zylindrische Hohlkörper bilden können. Sowohl die Titan-(Hohl-) Körper als auch die Carbon-Käfige werden mit dem Wirkstoffkomplex befüllt oder auf ihrer nach innen weisenden Fläche mit dem Wirkstoffkomplex beschichtet.

Die genannten Titanhohlkörper und Carbon-Käfige können, wenn sie mit dem Wirkstoffkomplex befüllt oder beschichtet worden sind, zur Herstellung, Wiederherstellung oder Stabilisierung von Wirbelkörpern verwendet werden. Damit ergibt sich die einzigartige Möglichkeit, Defekte an Wirbeln oder zerstörte Wirbel der Wirbelsäule durch Verblockung von Wirbelkörpern und vollständiger Regeneration des Wirbels wiederherzustellen.

Eine Verblockung von Wirbelkörpern ist häufig erforderlich, wenn durch degenerative Prozesse an den Bandscheiben, Tumoren oder Metastasen in den Wirbelkörpern der Wirbelsäule oder auch durch Osteoporose die Tragfähigkeit der Wirbelsäule beeinträchtigt ist, so daß entweder Wirbelfrakturen oder Nervenläsionen drohen. In diesen Fällen ist es erforderlich, die Kontinuität der Wirbelsäule über ein mechanisch stabiles Implantat, wie den Titankörper oder Carbon-Käfig zu sichern. Die erforderliche knöcherne Überbrückung konnte bislang nur durch in einem Zweiteingriff gewonnene autologe Spongiosa, z. B. Spongiosa aus dem Beckenkamm, versucht werden, was eine Reihe von Problemen beinhaltet, wie z. B. den Zweiteingriff und das damit verbundene Operationsrisiko mit einer zusätzlichen Infektionsgefahr, die begrenzte Menge an gewinnbarer Spongiosa und

Komplikationen an der Entnahmestelle, wie Infektionen oder chronische Schmerzzustände. Auch die Verfügbarkeit solcher Autotransplantate ist beschränkt.

- 5 Durch die Befüllung oder Beschichtung der Titanhohlkörper oder Carbon-Käfige mit dem Wirkstoffkomplex konnte in kurzer Zeit eine knöcherne Überbrückung erreicht werden, ohne autologe Spongiosa zu benötigen. Die Gitterstruktur des Titan-Hohlkörpers erlaubte eine rasche Vaskularisierung auch im Inneren der formstabilen Komponente, so daß der Wirkstoffkomplex seine Aktivität entfalten
- 10 kann und die Knochenbildung über das gesamte erforderliche Volumen eintritt, ohne das mechanische Kräfte die Form des neugebildeten Knochen beeinträchtigen. Neben der Verwendung im Bereich der Wirbelkörper kann ein solcher Titanhohlkörper oder Carbon-Käfig sowie die nachfolgend beschriebenen keramischen Hohlkörper auch an beliebigen anderen Implantationsorten verwendet werden,
- 15 wie z. B. im Kieferbereich, an Röhrenknochen und grundsätzlich bei der Augmentation von Knochenmasse.

- Mit dem bisherigen Wirkstoffkomplex war die Verblockung von Wirbeln deshalb nicht möglich, weil dieser der mechanischen Belastung innerhalb der Wirbelsäule
- 20 nicht Stand gehalten hätte. Die nun mit dem Wirkstoffkomplex befüllten oder beschichteten Hohlkörper oder Käfige schaffen die mechanische Stabilität, ohne jedoch immunologische Gegenreaktionen oder eine verschlechterte Wirksamkeit des Wirkstoffkomplexes nach sich zu ziehen.

- 25 Neben metallischen oder nichtmetallischen Hohlkörpern sind auch Hohlkörper aus keramischen Materialien einsetzbar. Unter den keramischen Trägermaterialien sind insbesondere Glaskeramiken zu nennen, wie Calciumphosphatkeramiken, Aluminiumoxidkeramiken und Hydroxylapatitkeramiken.

- 30 Die Calciumphosphatkeramiken basieren auf dem System $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$. Auf der Basis dieses Systems existieren fünf verschiedene binäre Verbindungen. Dabei

haben sich Tricalciumphosphat (TCP) und Tetracalciumphosphat für die Zwecke der vorliegenden Erfindung als geeignet erwiesen.

5 TCP wird durch Pressen und anschließendes Sintern der Ausgangsmaterialien Calciumoxid (CaO) und Diphosphorpentoxid (P₂O₅) hergestellt. Alternativ kann es auch in einem Arbeitsschritt durch Heißpressen hergestellt werden.

10 Tetracalciumphosphat wird ähnlich wie TCP in zwei Schritten hergestellt, indem zunächst die Ausgangsstoffe auf Kristallgitterabstände von 5 bis 10 µm verdichtet und die Masse dann bei 1100 bis 1500⁰C gebrannt wird.

15 Hydroxylapatit wird durch keramisches Brennen von Pentacalciumhydroxid-Triphosphatpulver bei 1250⁰C gewonnen. Außerdem kann zur Herstellung einer Hydroxylapatitkeramik auch ein natürliches Material herangezogen werden, wie das carbonatische Skelett der Rotalge. Dabei werden nach einem Wasch- und Trocknungsvorgang zunächst die organischen Bestandteile durch Pyrolyse bei einer Temperatur von etwa 700⁰C entfernt. Dann erfolgt die Umsetzung zu Hydroxylapatit unter Hinzufügung von Phosphatlösung bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur.

20 Bei einem weiteren Herstellungsverfahren einer Hydroxylapatitkeramik, ausgehend von dem natürlichen Skelett von Korallen, wird das Calciumcarbonat der Korallen durch hydrothermale Umwandlung in Hydroxylapatit oder eine Mischung aus Hydroxylapatit und weiteren mineralischen Strukturen umgewandelt. Bei dem 25 so entstehenden Material bleibt die koralline Struktur, d. h. insbesondere das interkonnektierende Porensystem der Koralle, erhalten.

30 Aluminiumoxidkeramiken, die polykristallin aufgebaut sind, enthalten zu etwa 99,7 % Aluminiumoxid sowie geringe Anteile an Magnesiumoxid und/oder Zirkonoxid. Sie werden nach Vorverdichtung unter hohem Druck bei Temperaturen von etwa 1500 bis 1800⁰C zu einem Festkörper gesintert. Für die Zwecke der vor-

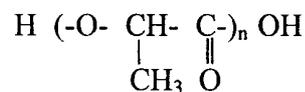
liegenden Erfindung wurden mikroporöse Aluminiumoxidkeramiken verwendet. Auch monokristalline Formen (Saphire) können zur Anwendung kommen.

5 Der Wirkstoffkomplex selbst kann zusätzlich auf Trägermaterialien aufgebracht sein, die ausgewählt sind aus Polymeren und Collagenen. Damit kann die Menge an zur Auffüllung des jeweiligen Hohlkörpers benötigtem Wirkstoffkomplex reduziert werden, um die Kosten zu verringern, bei im wesentlichen gleichbleibender knochenbildender Wirksamkeit.

10 Bei den polymeren Trägermaterialien kommen insbesondere Polymere aus natürlichen Monomeren, wie Polyaminosäuren (Polylysin, Polyglutaminsäure, etc.) und Polymere der Milchsäure in Betracht. Es können auch Copolymere, z. B. aus Polymilchsäure und Hydroxyessigsäure, verwendet werden.

Polylaktate sind Polyester der Milchsäure mit der chemischen Formel:

15



20 Bei der direkten Polymerisation der Monomere ergeben sich Polymere mit relativ niedrigen Molekulargewichten. Die obere Grenze liegt etwa bei 20000 Da. Höhere Molekulargewichte können durch die Verknüpfung zyklischer Dimere bei hoher Temperatur, geringem Druck und in Gegenwart von Katalysatoren entstehen. Die Milchsäurepolymere sind bioabbaubar, biokompatibel, wasserunlöslich und
 25 zeichnen sich durch eine große Festigkeit aus.

Des weiteren können verschiedene Collagen als Trägermaterial verwendet werden. Hierbei sind insbesondere die Collagen vom Typ I, IV, V, VII zu nennen. Die Collagen können beispielsweise in Form von Vliesen oder Gelen eingesetzt
 30 werden und weisen insbesondere eine an sich gute immunologische Verträglichkeit in Verbindung mit einer problemlosen Verarbeitung auf.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen und unter Bezugnahme auf die beigefügte Zeichnung näher erläutert.

5 Es zeigen:

Fig. 1: eine schematische Darstellung der Knochenneubildung bei Kaninchen unter Verwendung des Wirkstoffkomplexes, im Vergleich zu einer Leerprobe,

10

Fig. 2: eine schematische Darstellung der Knochenneubildung bei Schafen unter Verwendung des Wirkstoffkomplexes, mit Tricalciumphosphat als Trägermaterial, im Vergleich zu reinem Tricalciumphosphat,

15

Fig. 3: eine schematische Darstellung der Knochenneubildung bei Ratten unter Verwendung des Wirkstoffkomplexes, mit verschiedenen Collagenen als Trägermaterial, im Vergleich zu den reinen Collagenen,

20

Fig. 4: eine schematische Darstellung eines Hohlkörpers aus Kohlenstoff-Fasern ohne Gitterstruktur, mit zwei Kammern für den Vergleich zwischen Wirkstoffkomplex und autologer Spongiosa,

25

Fig. 5a-c: eine schematische Darstellung eines Hohlkörpers aus Titan, mit Gitterstruktur, der mit dem Wirkstoffkomplex befüllt ist und zur Verblockung von Wirbelkörpern dient,

30

Fig. 6 die Darstellung eines Käfig- oder cage-Setzgerätes, das einen Carbon-Käfig mit zwei Kammern aufweist,

- Fig. 7a,b: röntgenographische Darstellungen eines stark verringerten Lendenwirbelabstandes im Segment L5/S1 vor der Operation,
- 5 Fig. 8a,b: eine röntgenographische Darstellung eines Implantats zwischen den Wirbeln L4 und L5 der Lendenwirbelsäule mit dem zur Stabilisierung eingebrachten Fixateur intern,
- und
- 10 Fig. 9: eine Abbildung einer mittels Computertomographie erhaltenen Bildsequenz, jeweils drei, sechs und neun Wochen nach dem Einbringen eines Carbon-Käfig-Implantats, mit Wirkstoffkomplex und autologer Spongiosa.
- 15

I. Herstellung des Wirkstoffkomplexes

Im folgenden werden die wesentlichen Herstellungsschritte des Wirkstoffkomplexes beschrieben:

20

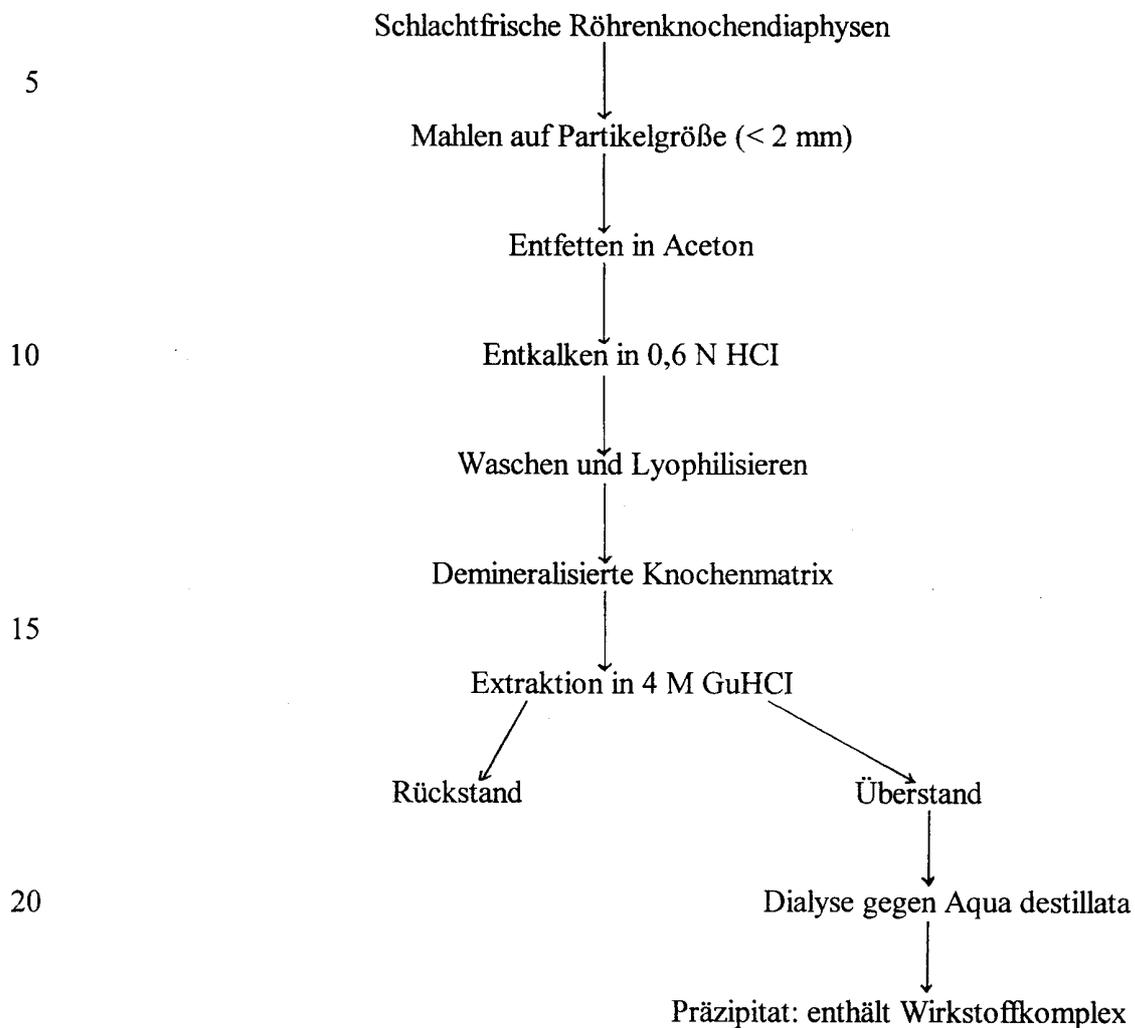
Röhrenknochen von Kälbern, Schafen, Kaninchen oder Ratten wurden gesäubert und unter anderem vom Knochenmark befreit und dann eingefroren. Der gefrorene Knochen wird auf eine Partikelgröße von weniger als 2 mm zerkleinert. Die zerkleinerten Knochenstücke wurden in Aceton entfettet und in 0.6 N Salzsäure

25

entkalkt. Danach wird lyophilisiert und man erhält eine demineralisierte Knochenmatrix, die in 4 molarer Guanidinium-HCl-Lösung extrahiert wird. Die Extraktionslösung wird gegen Aqua dest. dialysiert und der Wirkstoffkomplex durch Abzentrifugieren und Lyophilisieren im Präzipitat erhalten.

30 Diese grundsätzliche Herstellungsweise ist im nachfolgenden Flußdiagramm nochmals dargestellt.

Abb.1: Flußdiagramm zur Herstellung des Wirkstoffkomplexes



II. Wirksamkeit des Wirkstoffkomplexes ohne Verwendung von Trägermaterialien

Um zu zeigen, daß der Wirkstoffkomplex als solches wirksam ist, wird zunächst ein Versuch dargestellt, bei dem der Wirkstoffkomplex ohne weitere Träger oder Trägermaterialien implantiert wird.

30

1. Für den Versuch verwendete Tiere

Es werden weibliche Kaninchen der Rasse Chinchilla mit einem mittleren Körpergewicht von 3089 g verwendet. Sie erhielten Haltungsfutter für Kaninchen und mit Salzsäure auf pH 4,5 angesäuertes doppelt ozoniertes Leitungswasser nach Bedarf.

Die Tiere wurden durch Subcutaninjektion eines Gemisches von Ketamin und Xylazin narkotisiert.

2. Vorbereitung eines Knochendefektes bei den Kaninchen

Mit einem innen gekühlten Bohrer wurde ein Implantatlager von 4 mm Durchmesser und circa 9 mm Tiefe im Kniegelenk (distales Femurende) des Kaninchens präpariert. Dann wurde das so gebildete Bohrloch jeweils mit 30 und 90 mg des Wirkstoffkomplexes gefüllt, der hergestellt worden war, wie unter I. beschrieben.

Jeweils ein weiteres Bohrloch diente in Form eines "Leerloches" zur Kontrolle der Knochenneubildung.

Fig. 1 zeigt die Knochenneubildung im Leerloch und im Bohrloch nach Implantation des Wirkstoffkomplexes sowie die Dichte der umgebenden präexistenten Spongiosa jeweils 28 Tage nach der Operation (n=2/Wirkstoff-Menge).

Bei der Auswertung der Versuche wurde festgestellt, daß die Dichte der die Bohrlöcher umgebenden Spongiosa nach Implantation von 30 mg des Wirkstoffkomplexes um 45 % und nach Implantation von 90 mg des Wirkstoffkomplexes um 69 % höher lag als beim Leerloch. Dabei hatte die Menge an präexistenter Spongiosa keinerlei Einfluß auf die Regeneration im Defekt, da die Knochenneubildung nach der Insertion des Wirkstoffkomplexes nicht von der Bohrlochperipherie ausging, sondern gleichmäßig über den Defekt verteilt war.

III. Knochenbildung im Unterkiefer von Schafen unter Verwendung von Tricalciumphosphat (TCP)

1. Für die Versuche verwendete Tiere

5 Für die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wurden ausgewachsene Hausschafe von der Viehzentrale Südwest AG Stuttgart verwendet. Diese erhielten Heu und Wasser als Ernährung sowie drei Tage vor dem operativen Eingriff einen Brei aus Altromin-Pellets.

10 Die Tiere wurden mit 1 ml Xylazin/1ml Ketanest i. m. prämediziert. Dann wurden die Schafe mit Nembutal narkotisiert.

2. Vorbereitung des Implantats

TCP wurde in einer Lösung von 100 mg gelöstem Wirkstoffkomplex mit 10 ml
15 Wasser suspendiert und unter ständigem Rühren mit flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Nach 24-stündigem Lyophilisieren und anschließender Gassterilisation (Ethylenoxid) wurde das so mit dem Wirkstoffkomplex dotierte TCP in den nachfolgend beschriebenen Unterkiefer-Defekt eines Schafes eingebracht. Außerdem wurde ein weiterer Unterkiefer-Defekt, der als Vergleich diente, mit undotiertem,
20 im Autoclaven sterilisiertem TCP gefüllt.

3. Vorbereitung des Unterkiefer-Defektes beim Schaf

In einem entsprechend vorbereiteten Unterkiefer eines Schafes wurde unter Kühlung mit physiologischer Kochsalzlösung mittels eines Trepanbohrers von 5 mm
25 Durchmesser jeweils ein normierter Knochenzylinder herausgefräbt und entfernt. Dann wurde eines der so gebildeten Bohrlöcher mit TCP, das gemäß der Versuchsvorschrift 1. mit dem Wirkstoffkomplex dotiert worden war, befüllt und das zweite Bohrloch mit undotiertem TCP aufgefüllt.

30 Die Ergebnisse des Knochenwachstums in den Unterkieferdefekten sind in Fig. 2 zur Erleichterung der Übersicht grafisch dargestellt. Die Versuchsdauer betrug 26 bzw. 41 Tage.

Es zeigte sich, daß durch die Dotierung von TCP mit dem Wirkstoffkomplex eine Beschleunigung der knöchernen Regeneration des Unterkieferdefektes der beiden Schafe Nr. 811 und 86 in der Anfangsphase von etwa 100 % erreicht wurde. Nach 5 41 Tagen betrug die Steigerung der Beschleunigung der knöchernen Regeneration immer noch 10 %. Die Knochenheilung verläuft daher besonders am Beginn deutlich schneller als ohne die osteoproduktive Wirkung der mit dem Wirkstoffkomplex dotierten Implantate.

10

IV. Versuche mit Collagenen als Trägermaterialien

Bei der Herstellung des Wirkstoffkomplexes ist der mengenmäßige Ertrag in dem erforderlichen Reinheitsgrad sehr gering. Daher wurde untersucht, ob es Trägermaterialien gibt, die mit dem Wirkstoffkomplex kombiniert werden können, um 15 so die Menge des für die jeweilige Zielsetzung benötigten Wirkstoffkomplexes reduzieren zu können, ohne dadurch seine knochenbildende Wirksamkeit zu verringern.

1. Wirkstoffkomplex

Der für die Zwecke der nachfolgend beschriebenen Versuche verwendete Wirkstoffkomplex wurde genauso hergestellt wie unter I. beschrieben, wobei Röhrenknochen von Kälbern verwendet wurden.

2. Versuchstiere

Es wurden männliche Wistarratten eines Gewichtes zwischen 350 und 400 g verwendet und in einem klimatisierten Tierstall bei 23⁰ C und etwa 50 % relativer Luftfeuchtigkeit gehalten. Ernährt wurden sie mit einer Haltungsdiät für Ratten und Mäuse.

30

Jedem untersuchtem Tier wurden zwei Implantate desselben Trägermaterials in die Bauchmuskulatur eingebracht, von denen das eine mit dem Wirkstoffkomplex

beschichtet war, während das andere als Vergleichsimplantat unbeschichtet blieb. Die Tiere wurden nach 21 Tagen getötet und die betreffenden Areale der Implantate in der Bauchmuskulatur explantiert und histologisch ausgewertet.

5 3. Verwendete Trägermaterialien

Für diese Versuche wurden Collagenmaterialien eingesetzt, die alle käuflich zu erwerben sind. Collagen A war ein reines, steriles, natives, resorbierbares Rinderhautcollagen, das frei ist von jeglichen Fremdzusätzen, wie Stabilisatoren oder Desinfizienzien.

10 Collagen B war ein gereinigtes, lyophilisiertes, leicht quervernetztes steriles und nicht pyrogenes Rinderhautcollagen mit schwachen antigenen Eigenschaften. Die helikale Struktur des Collagens blieb erhalten.

Collagen C bestand aus reinen, nativen und resorbierbaren Rindercollagenfibrillen.

15

Alle verwendeten Collagene lagen in Vliesform vor. Es wurden Collagenvliesstücke von je 50 mg abgeschnitten und je 1 ml der Wirkstoffkomplex-Lösung (3mg/ml) zugegeben. Bei den Kontrollimplantaten wurde stattdessen 1 ml destillierten Wasser zugegeben. Die so behandelten Collagen - Vliesstücke wurden bei
20 -20° C eingefroren, lyophilisiert und ergaben Implantate mit einem Durchmesser von etwa 10 mm und einer Dicke von etwa 5 mm. Fig. 3 zeigt die Ergebnisse der Knochenbildung der Collagenimplantate A, B und C in mit und ohne Beschichtung mit dem Wirkstoffkomplex (Cyclosporin A) immunsupprimierten Tieren als auch nicht immunsupprimierten Tieren nach 21 Tagen. Dabei entspricht die
25 Bewertungszahl (BZ) dem arithmetischen Mittel der Bewertungszahlen von drei unabhängigen Personen bei sechs Implantaten jeder Gruppe.

30

Mit dem Wirkstoffkomplex beschichtetes Collagen A zeigte nach dieser Zeit bei immunsupprimierten Tieren einen knochenbildenden Effekt, während dieser bei Collagen B nicht nachgewiesen werden konnte. Demgegenüber zeigte jedoch Collagen C einen sehr ausgeprägten knochenbildenden Effekt.

Daraus folgt, daß es auf die Präparation des jeweils verwendeten Collagens ankommt und sich seine Eignung als Trägermaterial daraus ergibt. Collagene, die immunogen sind, sind zur Verwendung als Trägermaterialien ungeeignet.

5

IV. Prüfung von metallischen und keramischen Materialien auf ihre Biokompatibilität

10 Es wurden Titanplättchen mit unterschiedlicher Rauigkeit (100, 20 und 0,5 μm), eine TiAl_6V_4 -Legierung (0,5 μm) und Al_2O_3 -Plättchen der Firma Friedrichsfeld sowie Hydroxylapatit-Plättchen von der Feldmühle AG eingesetzt.

Die Beschichtungen mit dem Wirkstoffkomplex, welcher nach dem weiter oben angegebenen allgemeinen Verfahrensschema unter Verwendung von Röhrenknochen von Kälbern hergestellt worden war, wurden durch das Beschichtungsverfahren "Dip-coating" aufgebracht. Unter "Dip-coating" wird ein Beschichtungsverfahren verstanden, bei dem der zu beschichtende Gegenstand, hier die Plättchen, in eine Lösung mit einer gewünschten, vorgegebenen Konzentration des Beschichtungsmittels, hier des Wirkstoffkomplexes, getaucht wird. Anschließend wird lyophilisiert. Es werden dünne Überzugsschichten bzw. Beschichtungen erhalten. Die Prüfung der angegebenen Materialien auf ihre Biokompatibilität wurde insbesondere in Bezug auf die Rauigkeit der Oberflächen durchgeführt (n=20; je vier Plättchen). Tabelle 1 gibt die dabei erhaltenen Ergebnisse wieder.

25 Bei dieser Biokompatibilitätsprüfung der untersuchten Materialien zeigte sich, daß Titan aufgrund der höchsten Anzahl lebender Zellen sowie den besten Verhältnis lebender : toter Zellen als Trägermaterial sehr geeignet ist. Während Hydroxylapatit ein ähnlich gutes Ergebnis lieferte, schnitt TiAl_6V_4 erheblich schlechter ab.

30 Generell zeigte sich in Bezug auf die Oberflächenrauigkeiten, daß die glattesten Oberflächen, d. h. Oberflächen mit einem Porendurchmesser von 0,2 - 0,5 μm , mit Ausnahme von TiAl_6V_4 die besten Resultate lieferten. Mit Zunahme der Rauig-

keit bzw. des Porendurchmessers sinken sowohl die Anzahl lebender Zellen als auch das Verhältnis lebender : toter Zellen. Bei einem Porendurchmesser von etwa 0,5 μm wurde der höchste Anteil an lebendem (Knochen)-Gewebe in unmittelbarem Kontakt zur Plättchengrenzfläche erhalten.

5

Tabelle 1:

Trägermaterial	Anzahl lebender Zellen/cm ²	Anzahl toter Zellen/cm ²
Hydroxylapatit		
0,2 - 0,5 μm	1792 \pm 700	200 \pm 37
20 μm	7469 \pm 2614	2238 \pm 715
50 μm	4477 \pm 408	1692 \pm 427
Osprovit (Feldmühle)	7930 \pm 2007	1638 \pm 377
Titan		
0,5 μm	11377 \pm 2538	1054 \pm 308
20 μm	9600 \pm 3038	1754 \pm 439
100 μm	2308 \pm 669	2085 \pm 623
TiAl ₆ V ₄	7200 \pm 1062	2800 \pm 954
Al ₂ O ₃ reinst, poliert	11446 \pm 1500	2292 \pm 600

10

V. Titankörper und Carbonkäfige

Nachdem die unter IV. dargestellten Untersuchungen die grundsätzliche Biokompatibilität des Titans nachwiesen, ergab sich eine besondere Anwendungsmöglichkeit des Wirkstoffkomplexes in formstabilen Käfigen aus Titan zur Verblockung von Wirbelkörpern (Spondylodese). Außerdem zeigten sich hierfür auch Carbon-Käfige, sogenannte "carbon-cages" als geeignet.

15

Es konnte für den Fall der Spondylodese ein Eingriff an der Wirbelsäule eines Menschen durchgeführt und dokumentiert werden, der einen Vergleich zwischen der Verwendung autologer Spongiosa und dem Wirkstoffkomplex ermöglichte.

- 5 Hierfür wurde ein Carbon-Käfig („carbon-cage“) mit zwei Kammern verwendet. Ein solcher carbon-cage ist schematisch in Fig. 4 dargestellt. Anstelle des carbon-cage kann völlig gleichwertig ein Titan-Hohlkörper eingesetzt werden, der schematisch in den Fig. 5a, b, c dargestellt ist. Die Figuren 5a - 5c zeigen unterschiedliche Ansichten des mit dem Wirkstoffkomplex befüllten Titan-Hohlkörpers.
- 10 Für die vorliegenden Untersuchungen wurde ein carbon-cage ohne Gitterstruktur verwendet, weil dieser mit zwei Kammern (I, II) verfügbar war, um einerseits den Wirkstoffkomplex und andererseits die autologe Spongiosa als Vergleich aufzunehmen.
- 15 Der eingesetzte Wirkstoffkomplex wurde aus Kälberknochen gewonnen, wie unter I. beschrieben und in eine Kammer (I) des carbon-cage eingebracht, während die andere Kammer (II) mit autologer Spongiosa des zu behandelnden Patienten befüllt wurde. Der so präparierte carbon-cage wird mittels eines cage-Setzgerätes im Bereich des Wirbelsäulensegmentes L5/S1 (Lendenwirbelsäule im Bereich der
- 20 Bandscheiben) eingesetzt. Das den carbon-cage bereits aufweisende Setzgerät ist in Fig. 6 dargestellt, wobei in der Fig. die rechte Kammer (I) den Wirkstoffkomplex und die linke Kammer (II) autologe Spongiosa aufweist.

Die Fig. 7a, b zeigen den stark verringerten Zwischenwirbel-Abstand bei L5 und S1 vor dem Einsatz des Implantates.

Die Fig. 8 a, b zeigen die Abstützung durch das eingebrachte Implantat zwischen den Wirbeln L4 und L5 und den zur Stabilisierung eingebrachten „Fixateur intern“.

- 30 Fig. 9 zeigt –von links nach rechts gesehen- eine Abbildung der mittels Computertomographie erhaltenen Bildsequenz jeweils drei, sechs und neun Wochen nach dem Einbringen des Käfigimplantates, wobei die linke Kammer des Käfigs das

autologe Spongiosatransplantat und die rechte Kammer den Wirkstoffkomplex enthält. Man erkennt deutlich, daß in der linken Kammer mit Spongiosa die Röntgengedichte als Zeichen des Knochenabbaus fortlaufend abnimmt, während sie in der rechten Kammer mit dem Wirkstoffkomplex als Zeichen der Knochenbildung über den gesamten Zeitraum zunimmt. Das erfindungsgemäße Implantat zeigt nach neun Wochen ein zumindest gleichwertiges Resultat durch Knochenaufbau wie das nach dem Stand der Technik als „Goldstandard“ bewertete Autotransplantat durch Knochenabbau. Bei Verwendung des erfindungsgemäßen Implantats ist kein risikobehafteter Zweiteingriff erforderlich, und es wird keine Zeit für den primären Knochenabbau benötigt.

Tabelle 3 gibt die gemessene optische Dichte zu den in Fig. 9 graphisch gezeigten Untersuchungen wieder.

15 Tabelle 3

Optische Dichte des mineralisierten Knochens im Implantat [%]

	3 Wochen	6 Wochen	12 Wochen
Autologe Spongiosa	100	42	26
Wirkstoffkomplex	4	12	28

Patentansprüche

5

1. Implantat für die zumindest teilweise Herstellung, Wiederherstellung oder Stabilisierung von Wirbelkörpern oder Röhrenknochen, bei dem ein metallischer, nichtmetallischer oder keramischer Hohlkörper mit einem Wirkstoffkomplex beschichtet ist oder einen Wirkstoffkomplex aufweist und dieser Wirkstoffkomplex die folgenden, voneinander unterschiedlichen, auf die Herzustellen von Knochen spezifisch abgestimmten Komponenten in Form mindestens einer Strukturkomponente auf der Basis von auf die Zellen des herzustellenden Knochens spezifisch abgestimmtem extrazellulärem Material, mindestens einer Rekrutierungskomponente, mindestens einer Adhäsionskomponente und mindestens einer Wachstums- und/oder Maturationskomponente aufweist.
10
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der metallische Hohlkörper aus Titan oder einer Titan-Legierung besteht.
15
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der metallische Hohlkörper in Form eines Zylinders mit Gitterstruktur ausgestaltet ist.
20
4. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der nichtmetallische Hohlkörper aus Kohlenstoff-Fasern besteht.
25
5. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der keramische Hohlkörper aus einer Calciumphosphat-, Aluminiumoxid- oder Hydroxylapatitkeramik besteht.
30

6. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Hohlkörper mit dem Wirkstoffkomplex befüllt ist, wobei der Wirkstoffkomplex auf Trägermaterialien aufgebracht ist, die ausgewählt sind aus Polymeren und Collagenen.

Fig. 1

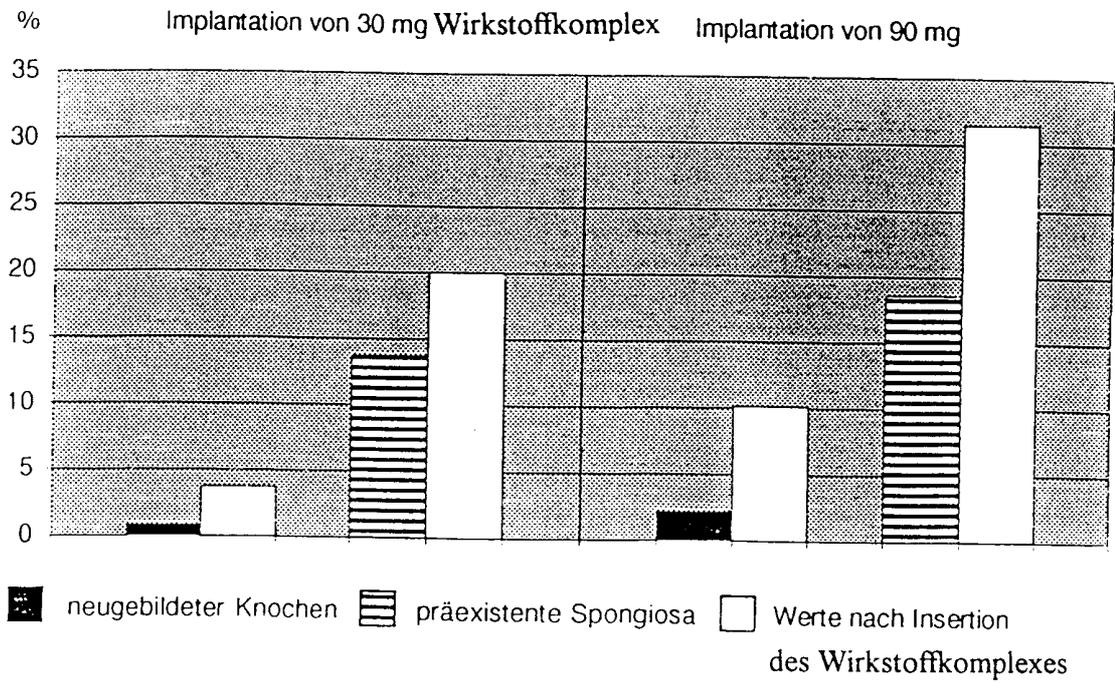
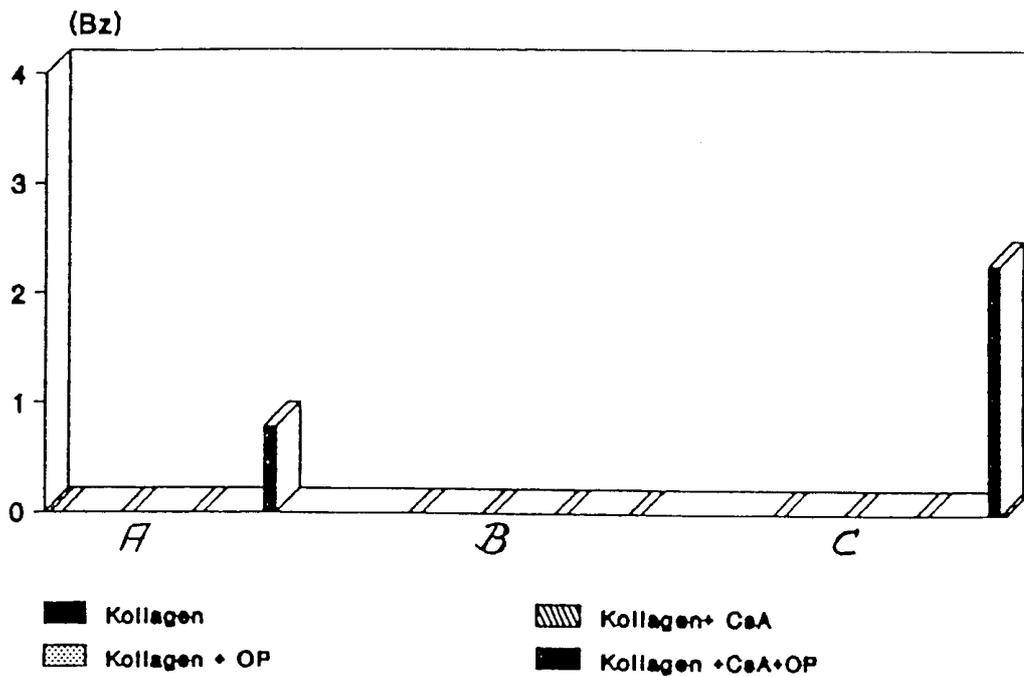


Fig. 3



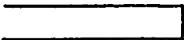
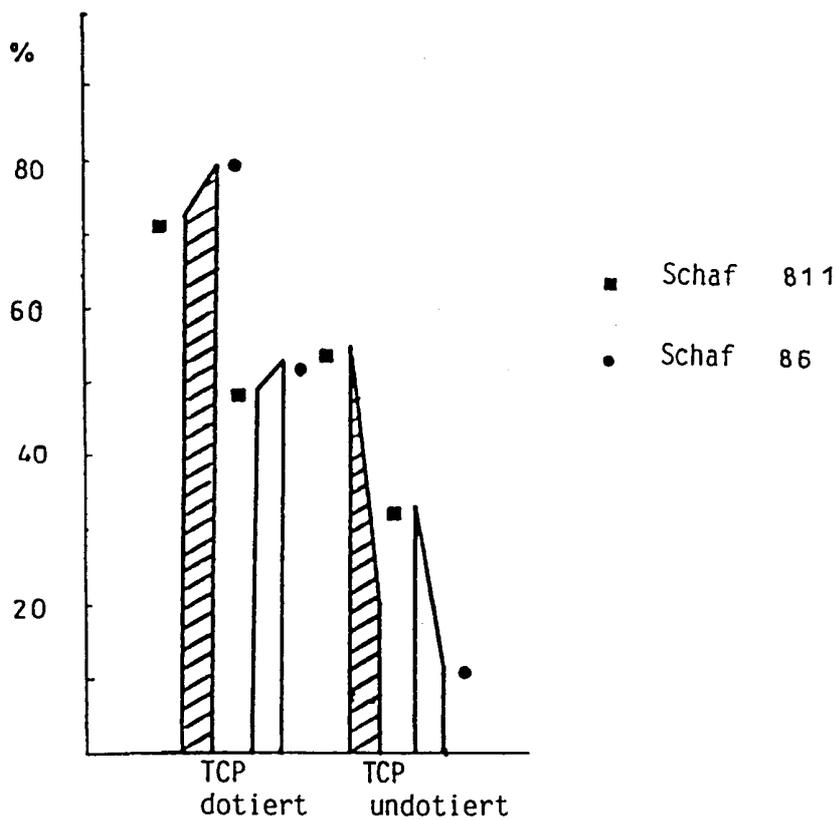
 proz. Unterschied in der Fläche
 proz. Unterschied im Radius

Fig. 2



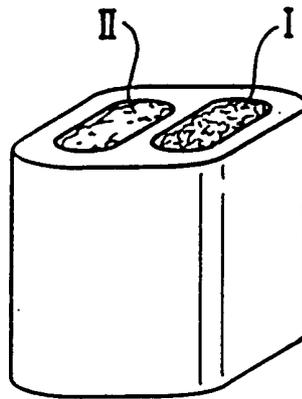


FIG. 4

FIG. 6

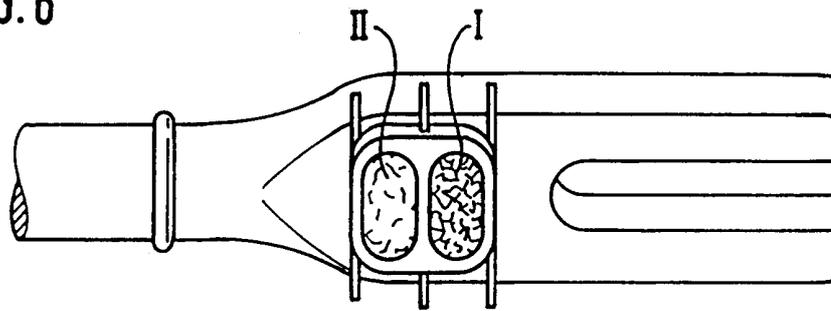


FIG. 5a

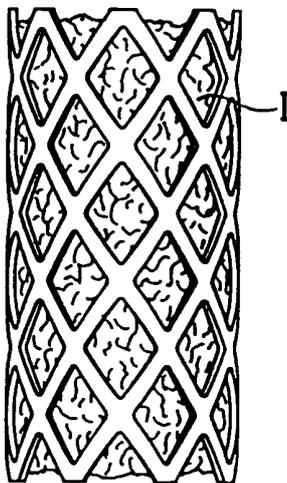


FIG. 5b

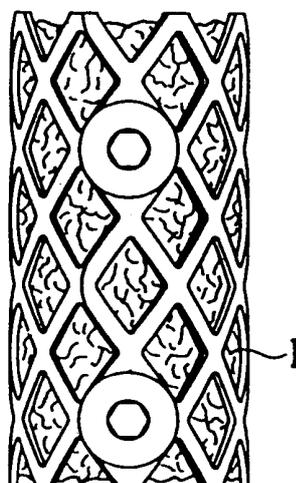


FIG. 5c

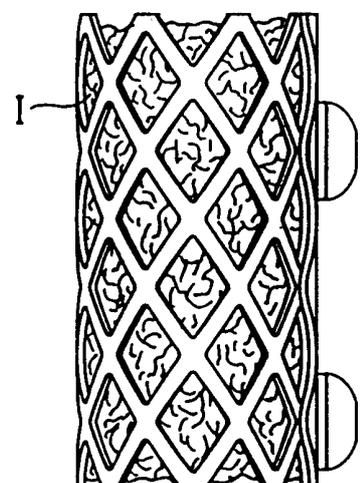


Fig. 7a

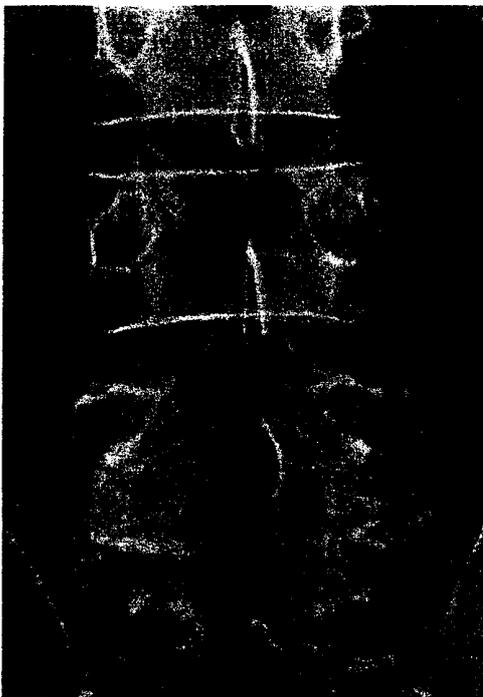


Fig. 7b

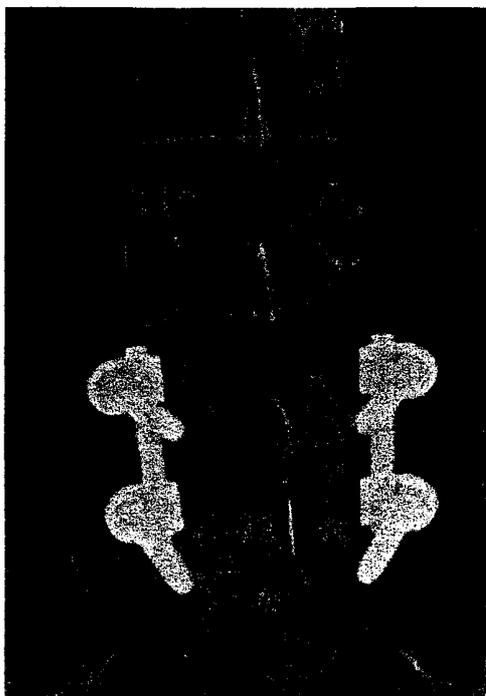
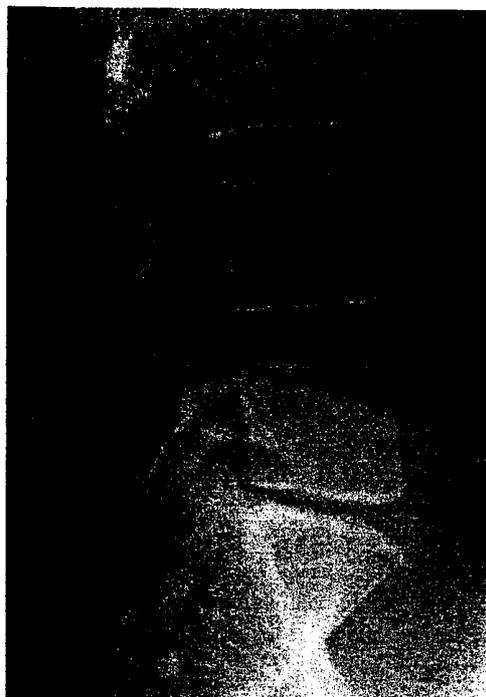


Fig. 8b

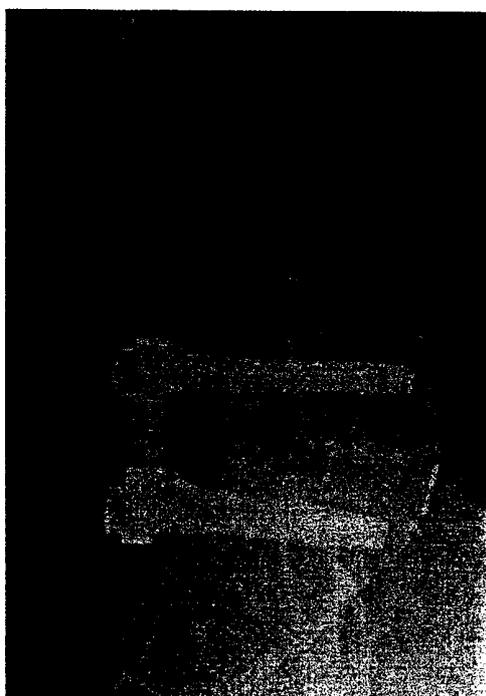


Fig. 8a

Fig. 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 00/01280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/26 A61L27/34 A61L27/22 A61L27/48 A61M31/00
 A61F2/06 A61F2/44

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)

IPC 7 A61L A61F A61M

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, INSPEC, COMPENDEX, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 06324 A (SCHMIDT KARLHEINZ) 16 May 1991 (1991-05-16) cited in the application abstract page 7, paragraph 1 -page 9, paragraph 2 claims 1-11 ---	1, 2, 6
X	WO 93 20857 A (SCHMIDT KARLHEINZ) 28 October 1993 (1993-10-28) page 5, paragraph 1 page 8, paragraph 2 - paragraph 3 claims 1,11 --- -/--	1, 2, 6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *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)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *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
- *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
- *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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2000

Date of mailing of the international search report

31/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/01280

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 919 666 A (BUCHHORN URSULA ET AL) 24 April 1990 (1990-04-24) abstract column 1, line 56 -column 2, line 28 column 3, line 22 - line 45 figures 1,2,7 -----	1,2,5,6
A	US 5 545 208 A (WOLFF RODNEY G ET AL) 13 August 1996 (1996-08-13) column 1, line 52 -column 2, line 35 column 6, line 36 -column 7, line 43 figure 1 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9106324 A	16-05-1991	DE 3936568 A	08-05-1991
		AT 188877 T	15-02-2000
		BR 9007808 A	29-09-1992
		DE 59010894 D	24-02-2000
		EP 0500556 A	02-09-1992
		ES 2142791 T	01-05-2000
		JP 5501208 T	11-03-1993
		KR 195549 B	15-06-1999
		RU 2093191 C	20-10-1997
		US 5932207 A	03-08-1999
		WO 9320857 A	28-10-1993
EP 0636033 A	01-02-1995		
JP 7504881 T	01-06-1995		
RU 2121370 C	10-11-1998		
US 4919666 A	24-04-1990	CH 670381 A	15-06-1989
		AT 55886 T	15-09-1990
		DE 3764533 D	04-10-1990
		EP 0244720 A	11-11-1987
US 5545208 A	13-08-1996	US 6004346 A	21-12-1999
		US 5871535 A	16-02-1999
		US 5851217 A	22-12-1998
		US 5725567 A	10-03-1998
		US 5851231 A	22-12-1998
		US 5997468 A	07-12-1999
		CA 2049973 A	29-08-1991
		DE 69110787 D	03-08-1995
		DE 69110787 T	04-04-1996
		EP 0470246 A	12-02-1992
		JP 5502179 T	22-04-1993
		WO 9112779 A	05-09-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01280

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/26 A61L27/34 A61L27/22 A61L27/48 A61M31/00
A61F2/06 A61F2/44

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61F A61M

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, PAJ, FSTA, INSPEC, COMPENDEX, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 91 06324 A (SCHMIDT KARLHEINZ) 16. Mai 1991 (1991-05-16) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 7, Absatz 1 -Seite 9, Absatz 2 Ansprüche 1-11	1, 2, 6
X	WO 93 20857 A (SCHMIDT KARLHEINZ) 28. Oktober 1993 (1993-10-28) Seite 5, Absatz 1 Seite 8, Absatz 2 - Absatz 3 Ansprüche 1,11	1, 2, 6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besonders Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

"E" älteres Dokument, 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 anderen 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

25. August 2000

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menidjel, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 919 666 A (BUCHHORN URSULA ET AL) 24. April 1990 (1990-04-24) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 56 -Spalte 2, Zeile 28 Spalte 3, Zeile 22 - Zeile 45 Abbildungen 1,2,7 ---	1,2,5,6
A	US 5 545 208 A (WOLFF RODNEY G ET AL) 13. August 1996 (1996-08-13) Spalte 1, Zeile 52 -Spalte 2, Zeile 35 Spalte 6, Zeile 36 -Spalte 7, Zeile 43 Abbildung 1 -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 00/01280

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9106324 A	16-05-1991	DE 3936568 A	08-05-1991
		AT 188877 T	15-02-2000
		BR 9007808 A	29-09-1992
		DE 59010894 D	24-02-2000
		EP 0500556 A	02-09-1992
		ES 2142791 T	01-05-2000
		JP 5501208 T	11-03-1993
		KR 195549 B	15-06-1999
		RU 2093191 C	20-10-1997
		US 5932207 A	03-08-1999
WO 9320857 A	28-10-1993	BR 9207117 A	19-12-1995
		EP 0636033 A	01-02-1995
		JP 7504881 T	01-06-1995
		RU 2121370 C	10-11-1998
US 4919666 A	24-04-1990	CH 670381 A	15-06-1989
		AT 55886 T	15-09-1990
		DE 3764533 D	04-10-1990
		EP 0244720 A	11-11-1987
US 5545208 A	13-08-1996	US 6004346 A	21-12-1999
		US 5871535 A	16-02-1999
		US 5851217 A	22-12-1998
		US 5725567 A	10-03-1998
		US 5851231 A	22-12-1998
		US 5997468 A	07-12-1999
		CA 2049973 A	29-08-1991
		DE 69110787 D	03-08-1995
		DE 69110787 T	04-04-1996
		EP 0470246 A	12-02-1992
		JP 5502179 T	22-04-1993
		WO 9112779 A	05-09-1991