

(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
25. Juni 2009 (25.06.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/077104 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C03B 7/00 (2006.01) C08G 77/06 (2006.01)
C08G 77/02 (2006.01) D01F 9/08 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/010412

(22) Internationales Anmeldedatum:

9. Dezember 2008 (09.12.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2007 061 874.5
19. Dezember 2007 (19.12.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER INNOVATION GMBH [DE/DE];
Merowingerplatz 1, 40225 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GLAUBITT, Welter
[DE/DE]; Margaretenstrasse 12, 97279 Würzburg (DE).
EHRIG, Anja [DE/DE]; Lichstr. 17, 51373 Leverkusen
(DE).

(74) Anwalt: HILDEBRAND, Steven Christopher; c/o
Bayer Business Services GmbH, Law and Patents, Patents
and Licencing, 51368 Leverkusen (DE).

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

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen



WO 2009/077104 A1

(54) Title: NONTOXIC POLYSILOXANE MATERIAL FOR PRODUCING BIOLOGICALLY RESORBABLE AND/OR BIOACTIVE ARTICLES CONTAINING POLYSILOXANE MATERIAL, ITS PRODUCTION AND USE

(54) Bezeichnung: NICHT-TOXISCHES POLYSILOXAN-MATERIAL ZUR HERSTELLUNG VON BIOLOGISCH RESORBIERBAREN UND/ODER BIOAKTIVEN POLYSILOXAN-MATERIAL ENTHALTENDEN ARTIKELN, DESSEN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to a nontoxic polysiloxane material and matured polysiloxane material which has been formed using one or more different polysiloxane materials. Such a matured polysiloxane material can according to the invention be, for example, spun to produce biologically resorbable and/or bioactive fibres and then be processed further to form nonwovens.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein nicht-toxisches Polysiloxan-Material und gereiftes Polysiloxan-Material, welches unter Verwendung von einem bzw. mehreren verschiedenen Polysiloxan-Materialien ausgebildet wurde. Ein solches gereiftes Polysiloxan-Material lässt sich erfindungsgemäß beispielsweise zu biologisch resorbierbaren und/oder bioaktiven Fasern verspinnen und dann zu Vliesen weiter verarbeiten.

Nicht-toxisches Polysiloxan-Material zur Herstellung von biologisch resorbierbaren und/oder bioaktiven Polysiloxan-Material enthaltenden Artikeln, dessen Herstellung und Verwendung

5 Die Erfindung betrifft ein nicht-toxisches Polysiloxan-Material (PSN-Material), ggf. ein gereiftes Polysiloxan-Material (rPSN-Material), das bevorzugterweise als eines von mehreren verschiedenen Polysiloxan-Materialien (PSN-Materialien) ausgebildet ist. Ein solches rPSN (r steht für reif, gereift) lässt sich erfindungsgemäß beispielsweise zu biologisch resorbierbaren und/oder bioaktiven Fasern als eines der PSN-Materialien
10 verspinnen und dann zu Vliesen als andere PSN-Materialien weiter verarbeiten. Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zu Herstellung des ggf. gereiften PSN-Materials, der biologisch resorbierbaren und/oder bioaktiven PSN-Materialien und Verwendung für diese Materialien.

15 Es gibt vielfältige Bestrebungen, biologisch resorbierbare Materialien für verschiedene Anwendungen in der Humanmedizin und der Medizintechnik, aber auch in anderen technischen Bereichen wie der Filtertechnik, der Biotechnologie oder der Dämmstoffindustrie zu entwickeln. In diesen Bereichen werden zudem stetig steigende Anforderungen, insbesondere an die biologische Aktivität und die toxikologischen
20 Eigenschaften der Materialien, gestellt.

Resorbierbare Si-Polymere sind im Stand der Technik bekannt. In der DE 196 09 551 C1 sind biologisch degradier- und resorbierbare Faserstrukturen beschrieben. Diese Fasern können in einem Sol-Gel-Prozess dadurch erhalten werden, dass man aus einer Spinnmasse
25 Fasern zieht und diese gegebenenfalls trocknet. Die Spinnmasse enthält eine oder mehrere partiell oder vollständig hydrolytisch kondensierte Verbindungen des Siliziums, die sich durch hydrolytische Kondensation ableiten von Monomeren der allgemeinen Formel SiX_4 . Die Fasern haben den Nachteil, dass sie bei einer Degradation direkt nach dem Spinnprozess keine optimalen Ergebnisse in Cytotoxizitätstests zeigen und teilweise sogar
30 als cytotoxisch eingestuft werden müssen, Eine solche Toxizität ist gerade im Einsatz in der Humanmedizin, in der Medizintechnik, in der Filtertechnik, in der Biotechnologie oder Dämmstoffindustrie, insbesondere im Bereich der Wundheilung oder der Filtration von Zellen aus Körperflüssigkeiten, gänzlich unerwünscht.

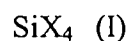
Das Verfahren zur Herstellung der Fasern nach der DE 196 09 551 C1 hat darüber hinaus den Nachteil, dass die resultierende Mischung nach dem Entfernen des Lösungsmittels einen Feststoff enthält und daher einer Filtration unterworfen werden muss. Andere flüssige Si-Polymere, die ggf. toxisch sind, lassen sich mit einer Filtration überhaupt nicht entfernen. Darüber hinaus geht unter anderem durch die Bildung der festen Phase und durch den zwingenden Filtrationsschritt ein großer Anteil des spinnbaren Sols verloren. Nach dem Verfahren der DE 196 09 551 C1 kann auch während der Reifung die Bildung eines nicht unbeträchtlichen Anteils einer gelartigen Phase aus hochkondensierten Si-Verbindungen erfolgen. Dies reduziert nochmals den Anteil an spinnbarer Sol-Masse.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein nicht-toxisches, biologisch resorbierbares und/oder bioaktives Material, dieses Material enthaltende Materialien und ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen nicht-toxischen Materials zur Verfügung zu stellen.

Bioaktivität bedeutet erfindungsgemäß eine positive Interaktion zwischen Material bzw. Materialien einerseits und Gewebe (z.B. Wundgewebe) andererseits mit nachfolgender Differenzierung des Gewebes und als Folge davon Bindung oder Adhäsion von Gewebe entlang der Grenzfläche Material bzw. Materialien/(Empfänger-)Gewebe.

Die Aufgabe wird durch ein Sol bzw. eine kolloidale Lösung gemäß Anspruch 1 gelöst, die erfindungsgemäß auch als PSN-Material bezeichnet wird. Eine derartige kolloidale Lösung wird dadurch erhalten, dass

(a) eine erste Hydrolyse-Kondensationsreaktion (HKR) von höchstens einem Rest X von einer oder von mehreren verschiedenen Si-Verbindungen der Formel (I):



in der die Reste X gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff, Halogen, Amino, Alkoxy, Acyloxy, Alkylcarbonyl und/oder Alkoxycarbonyl bedeuten und sich von Alkyl-Resten ableiten, die gegebenenfalls substituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Reste mit 1 bis 20 Kohlenstoff-Atomen, bevorzugt mit 1 bis 10 Kohlenstoff-Atomen, darstellen und durch Sauerstoff- oder

- Schwefelatome oder durch Amino-Gruppen unterbrochen sein können, sauer katalysiert bei einem anfänglichen pH-Wert von 0 bis ≤ 7 , in Gegenwart eines wasserlöslichen Lösungsmittels, über einen Zeitraum von 1 bis 192 Stunden bei einer Temperatur von 0°C bis 80°C durchgeführt wird,
- 5 (b) eine zweite HKR des in Schritt (a) erhaltenen Materials bei gleichzeitigem Entfernen des Lösungsmittels durch Eindampfen in einem geschlossenen Apparat, in dem eine Durchmischung des Materials erfolgt und das Eindampfen im Vakuum zwischen 1 bis 1013 mbar und optional unter kontinuierlicher Zufuhr eines chemisch inerten Schleppgasstroms erfolgt,
- 10 wobei zumindest einer der Verfahrensparameter Druck, Schleppgasstrom und/oder Temperatur zeitlich variabel angepasst wird und die Temperatur der Eindampfung zwischen 30-90°C liegt und der Schritt bis zu einer Viskosität von 0,5 bis 2 Pa · s (bei 4°C und 10 1/s) durchgeführt wird.
- (c) dieses PSN-Material in einem geschlossenen Apparat in einem Zeitraum
- 15 von wenigen Minuten bis wenigen Stunden abgekühlt wird, und
- (d) das aus (c) erhaltene PSN-Material durch eine dritte HKR in ein gereiftes Polysiloxan-Material (rPSN)-Material überführt wird.

Es bleibt hervorzuheben, dass das erfindungsgemäße (nicht-toxische, biologisch

20 resorbierbare und/oder bioaktive) PSN- bzw. rPSN-Material hergestellt werden kann, ohne dass das Herstellungsverfahren einen oder mehrere Filtrationsschritte umfassen würde oder gar müsste. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu dem Verfahren, das aus der DE 1 96 09 551 C1 bekannt ist. Gegebenfalls schließt sich an Schritt (d) eine vierte HKR als einer der folgenden Schritte (e1) bis (e4) an, mittels derer aus dem in Schritt (d) erhaltenen

25 rPSN-Material eines der PSN-Materialien wie Faser- (e1), Pulver (e2), Monolith (e3) oder Beschichtung (e4) erzeugt werden kann. Dementsprechend beinhalten diese Schritte die folgenden Maßnahmen:

- (e1) das PSN-Material zu biologisch resorbierbaren und/oder bioaktiven Fasern zu verspinnen;
- 30 (e2) das Material aus Schritt (d) dadurch zu einem Pulver zu verarbeiten, dass das erhaltene rPSN-Material einer Trocknung, insbesondere einer Lyophilisation, unterworfen und das getrocknete PSN-Material zu einem Pulver zerkleinert (gemahlen) wird;

(e3) das rPSN-Material aus Schritt (d) in eine Form zu gießen und zu trocknen;

(e4) das rPSN-Material aus Schritt (d) auf einen zu beschichtenden Körper aufzutragen oder diesen in das rPSN-Material einzutauchen.

- 5 Es ist besonders bevorzugt, wenn das rPSN-Material/die rPSN-Materialien bei Anwendung einen pH-Wert von 5 bis 7, insbesondere von ≥ 6 , aufweist bzw. aufweisen, damit es/sie eine akzeptable (physiologische) Verträglichkeit besitzt/en. Unter pH 5 ist das Material schon aufgrund des sauren Charakters unverträglich. Da in Schritt (b) bis auf einen geringen Wassergehalt eingedampft wird lässt sich die Säurestärke im nahezu wasserfreien
- 10 System nicht als ein bestimmter pH-Wert definieren, Vielmehr sollte die optionale Abpufferung (also Zusatz eines geeigneten Puffers oder einer Lauge) oder Verringerung der Säure-Stärke (z. B. im Fall der Salpetersäure durch Austreiben/Verdampfen von NO bzw. NO₂ in (b) so erfolgen, dass das letztlich nach (e) erhaltene rPSN-Material bzw. die daraus geformten PSN-Materialien beim Wässern einen pH-Wert von 5 bis 7, insbesondere
- 15 von ≥ 6 , aufweist/aufweisen.

Um dies zu erreichen, ist es bevorzugt, die Säure-Stärke in Schritt (b) zu verringern bzw. die Wirkung der Säure abzupuffern, Erfolgt dies jedoch nicht bereits in Schritt (b), oder erfolgt dies nicht bis auf das bevorzugte Niveau, kann es auch nachfolgend in Schritt (c)

20 oder (e) oder auch erst unmittelbar vor Applikation der PSN-Materialien (z.B. auf der Haut bzw. Wunde) erfolgen. Die Einstellung der richtigen Säure-Stärke oder -Wirkung in Schritt (b) ist erfindungsgemäß aber eindeutig bevorzugt.

Die Verringerung der Säure-Wirkung in einem der Schritte (b), (c) oder (e) oder während

25 der Wässerung der PSN-Materialien kann insbesondere mittels Tris (Tris(hydroxymethyl)-aminomethan) in Form der freien Base oder eines Salzes (z.B. Tris-Acetat, Tris-Phosphat) erfolgen.

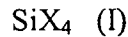
Nachfolgend werden die einzelnen Schritte der vorstehenden Reaktionen näher diskutiert.

30

Schritt (a)

In Schritt a) wird ein Rest X von einer oder von mehreren verschiedenen Si-Verbindungen

der Formel (I):



in der die Reste X gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff, Halogen, Amino, Alkoxy, Acyloxy, Alkylcarbonyl und/oder Alkoxycarbonyl bedeuten und sich von Alkyl-Resten ableiten, die gegebenenfalls substituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Reste mit 1 bis 20 Kohlenstoff-Atomen, bevorzugt mit 1 bis 10 Kohlenstoff-Atomen, darstellen und durch Sauerstoff- oder Schwefelatome oder durch Amino-Gruppen unterbrochen sein können, eingesetzt.

10 In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform steht X in der Formel (I) für einen gegebenenfalls substituierten geradkettigen, verzweigten und/oder cyclischen Alkoxyrest mit 1 bis 20 Kohlenstoff-Atomen, bevorzugt mit 1 bis 10 Kohlenstoff-Atomen. Besonders bevorzugt steht X in der Formel (I) für einen gegebenenfalls substituierten geradkettigen und/oder verzweigten C₁- C₅ Alkoxyrest. Weiter besonders bevorzugt sind
15 substituierte, vorzugsweise aber unsubstituierte geradkettige und/oder verzweigte C₂ – C₃ Alkoxyreste, wie beispielsweise Ethoxy, N-Propoxy und/oder Isopropoxy.

Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt wird Tetraethoxysilan (TEOS) als einzige Si-Verbindung der Formel (I) in die erfindungsgemäße (erste) HKR eingesetzt.

20

Der anfängliche pH von 0 bis ≤ 7 . vorzugsweise von 2-3, 5, wird z.B. mit verdünnter Salpetersäure (z.B. mit 1 N, vorzugsweise mit 0,01 N HNO₃) eingestellt. Geeignet sind aber grundsätzlich alle sauren Gemische und Lösungen, die geeignet sind, lokal NO bzw. NO₂ zu erzeugen. Dies können z.B. auch saure Gemische und Lösungen sein, die in
25 physiologischer Umgebung mit molekularem Sauerstoff enzymatisch (mittels einer Nitroxid-Synthase, NOS) Stickstoffmonoxid (NO) erzeugen, das wiederum vom Körper schnell zu NO₂ umgesetzt wird oder es können auch Organische Nitrate bzw. Nitratester (so genannte NO-Donatoren) sein z.B. Ethylnitrat, die NO mit Hilfe einer organischen Nitratreduktase bilden. Für diese enzymatische Freisetzung von NO werden Thiolgruppen
30 (Cystein) benötigt.

Neben der verdünnten Salpetersäure ist erfindungsgemäß deshalb auch eine wässrige oder alkoholische (besonders bevorzugt: eine wässrig verdünnte ethanolische) Lösung einer

physiologisch verträglichen Säure (z.B. Zitronen-, Bernstein-, Wein-, Essig- oder Ascorbinsäure) und mindestens einer essentiellen (z.B. L-Arginin, besonders bevorzugt; L-Valin, L-Leucin, L-Isoleucin, L-Phenylalanin, L-Thyroxin, L-Methionin, L-Lysin oder L-Tryptophan) oder nicht-essentiellen Aminosäure (z.B. L-Glutamin, L-Glutaminsäure, L-Asparagin, L-Asparaginsäure, L-Cystein, L-Glycin, L-Alanin, L-Prolin, L-Histidin, L-Tyrosin) als Substrat der NOS geeignet, den pH auf den gewünschten Wert im schwach bis mittelstark sauren Bereich einzustellen.

Wird zur Einstellung des pH verdünnte Salpetersäure (z.B. 0.01 N) verwendet, wird diese vorzugsweise eingesetzt in einem molaren Verhältnis Si-Verbindung(en) der Formel (I)/Salpetersäure von 110:1 bis 90:1, besonders bevorzugterweise von 100: 1, Die Salpetersäure wird günstigerweise so eingesetzt, dass das molare Verhältnis Si-Verbindung der Formel (I) (z.B. TEOS)/HNO₃) etwa 100:1 beträgt.

Das wasserlösliche Lösungsmittel, das in Schritt (a) erfindungsgemäß bevorzugt Verwendung findet, ist Ethanol bzw. ein Ethanol-Wasser-Gemisch, das die Aufgabe hat, die Si-Verbindung(en) der Formel (I) zu lösen bzw. wenigstens zu emulgieren. Ist die Si-Verbindung der Formel (I) TEOS, löst/emulgiert Wasser die Si-Verbindung der Formel (I) nicht und wird deshalb vorzugsweise mit EtOH als Lösungsvermittler abgemischt. Die bevorzugte Menge an EtOH liegt bei 1 bis 1,5 Mol/Mol TEOS und beträgt gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform 1,26 Mol/Mol TEOS.

Ein ganz besonders bevorzugter Reaktionsansatz wird erfindungsgemäß entsprechend der nachfolgend genannten Masse- bzw. Molverhältnisse durchgeführt. In dem Reaktionsgefäß wird 1 Mol TEOS vorgelegt, wozu dann 1,26 Mol EtOH gegeben werden. Dieses Gemisch wird gerührt, so dass der EtOH das TEOS löst. Separat werden 27,81 g 1 N HNO₃ (entspricht 1,75 g HNO₃) mit 60,38 g H₂O verdünnt (die Gesamtmasse der verdünnten Salpetersäure ist also 88,19 g davon entfallen 86,44 g auf H₂O, entsprechend 4,8 Mol, und 1,75 g auf HNO₃), entsprechend 0,028 Mol; das Mol-Verhältnis H₂O/HNO₃ beträgt $4,8/0,028 = 172$). Von der verdünnten Salpetersäure werden dann 33,07 g zu der ethanolischen TEOS-Lösung gegeben (so dass 1,8 Mol H₂O und 0,01 Mol HNO₃ pro 1 Mol TEOS eingesetzt werden).

Die erste HKR läuft exotherm ab. Die erste HKR bedeutet erfindungsgemäß, erläutert am Beispiel von TEOS, das je eine EtO-Gruppe in je einem Molekül TEOS hydrolysiert und die resultierende OH-Gruppe unter Dimerisierung und Wasser-Abspaltung unter ständigem Rühren kondensiert. Das heißt, man vereinigt die beiden Lösungen (z.B. TEOS in EtOH und verd. Salpetersäure) bei Raumtemperatur (RT), wobei die Temperatur während der Umsetzung von 2 SiX₄ (also z.B. von 2 TEOS) via Hydrolyse und Kondensation von je einem EtO-Rest zu X₃Si-O-SiX₃ (z.B. (EtO)₃-Si-O-Si-(EtO)₃) bei adiabater Reaktionsführung um etwa 40°C ansteigt. Auf die anfängliche Temperatur bei der ersten HKR kommt es dabei nicht wesentlich an (da die Reaktion ohnehin exotherm abläuft). Sie kann RT sein, sie kann aber auch unterhalb oder oberhalb der jeweiligen RT, z.B. bei 5, 10, 15, 20, 35, 45, 60 oder 70°C liegen. Sie muss lediglich so hoch liegen, dass die erste HKR ablaufen kann.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird die Hydrolyse von mehr als einer EtO-Gruppe pro TEOS-Molekül vermieden, RT (etwa 20°C, ggf. 18-25°C) ist daher aus ökonomischen und praktischen Gründen bevorzugt. Von RT abweichende Temperaturen im Bereich von 0°C bis 80°C, vorzugsweise im Bereich von 10°C bis 70°C oder im Bereich von 20°C bis 60°C sind ebenfalls geeignet, wobei bei Überschreitung des Normalsiedepunktes eine Reaktion unter Druck erforderlich wird. Es gilt für die Temperatur natürlich die übliche Beziehung in der Chemie, dass eine tiefere Temperatur längere Reaktionszeiten - und umgekehrt - erfordert. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird diese erste HKR über einen Zeitraum von 1-192 Stunden (h) durchgeführt, bevorzugter sind Zeiträume von 8-24 h. Alternativ bevorzugt ist ein Zeitraum von 8 bis 17 h.

Die erste HKR wird vorzugsweise diskontinuierlich in einem Rührwerksbehälter durchgeführt. Die Si-Verbindung der Formel (I) (z.B. TEOS) und das Solvens (z.B. Ethanol) werden vorzugsweise vorgelegt. Anschließend erfolgt die zügige Zugabe der Säure, vorzugsweise in Form von 0,01 N HNO₃ (z.B. 0.01 Mol HNO₃ pro Mol TEOS). Aufgrund der Säure-Stärke in dem Reaktionsgemisch läuft die erste HKR schnell ab, und der Inhalt des Behälters erwärmt sich um etwa 30 °C bis 40 °C, ehe die Temperatur noch während der Reaktionszeit (also in Schritt (a)) zu sinken beginnt (in Folge einer Abkühlung auf die Umgebungstemperatur bzw. Heizmitteltemperatur).

Schritt (b)

Durch eine zweite HKR des in Schritt (a) erhaltenen Materials in einem geschlossenen Apparat, in dem eine Durchmischung möglich ist (z.B. Rotationsverdampfer, Rührkessel) bei gleichzeitiger Entfernung des wasserlöslichen Lösungsmittels (z.B. Wasser, Ethanol) durch Eindampfen im Vakuum zwischen 1 bis 1013 mbar, bevorzugt bei einem Druck von < 600 mbar, und optional unter kontinuierlicher Zufuhr eines chemisch inerten Schleppgasstroms (zur Partialdruckerniedrigung der verdampfenden Komponenten) erfolgt, wobei zumindest einer der Verfahrensparameter Druck, Schleppgasstrom und/oder Temperatur zeitlich variabel angepasst wird und das Eindampfen bei einer Reaktionstemperatur von etwa 30°C bis 90°C, vorzugsweise zwischen etwa 60°C bis 90°C, besonders bevorzugt bei etwa 60-70°C und vorzugsweise unter schonender Durchmischung des Reaktionssystems bis zu einer Viskosität des Gemisches auf 0,5 bis 2 Pa · s (bei 4°C und 10 1/s), vorzugsweise auf ca. 1 Pa · s (Messung bei 4°C, Scherrate 10 s⁻¹) erfolgt.

15

Durch die fortschreitende Reaktion/Polymerisation (am Viskositätsanstieg erkennbar) verschiebt sich das Phasengleichgewicht, so dass der entsprechende Gleichgewichtsdruck des Lösungsmittels in der Dampfphase immer niedriger wird. Sinkt der Gleichgewichtsdruck auf den Gesamtdruck in der Gasphase ab, hört die Verdampfung auf.

20

Um weiter Lösungsmittel zu verdampfen, muss daher der Druck abgesenkt, der Schleppgasstrom variable angepasst und/oder die Temperatur erhöht werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt das Eindampfen in Schritt b) bei einer konstanten Temperatur und zeitlich variablem Druck.

Schritt (b) sollte unbedingt unter Wasserausschluss ablaufen, damit keine weitere Hydrolyse erfolgen kann. Temperaturen oberhalb von 60 °C sind besonders bevorzugt, um bei der sonst im Restlösungsmittel deutlich ansteigenden Konzentration der HNO₃ eine reduktive Umsetzung der HNO₃ zu NO zu begünstigen. Dieses sehr leichtflüchtige Gas (Normalsiedepunkt etwa -150°C) wird nach Entweichen aus der flüssigen Phase bei Luftkontakt zum leicht siedenden NO₂ (SP etwa 21°C) oxidiert, das mit dem Abluft- bzw. Gasstrom aus dem System entfernt wird. Auf diesem Weg wird die Säurekonzentration im

30

PSN-Material beschränkt bzw. reduziert.

„Schleppgasstrom“ bezeichnet erfindungsgemäß einen Gasstrom, der dem Gasvolumen über der Flüssigphase des Reaktionssystem zugeführt wird. Zur Wahrung der isobaren
5 Verhältnisse im Reaktionsgefäß muss dadurch ein gasförmiger Volumenstrom abgeführt werden, der sowohl aus dem „Schleppgas“ als auch aus der / den zu verdampfenden Komponente(n) besteht. Die resultierende Partialdruckerniedrigung, also die Verringerung des Anteils der zu verdampfenden Komponente bzw. des Komponentengemisches im Gasraum, erhöht die treibende Kraft zur Verdampfung des Lösungsmittel an der
10 Flüssigkeitsoberfläche.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird der „Schleppgasstrom“ mittels eines geeignet im Gasraum des Apparates angeordneten Gasverteilers derart verteilt, dass ein ausreichender Schleppgasaustausch knapp oberhalb der Flüssigkeitsoberfläche
15 gewährleistet wird, ohne jedoch die Flüssigkeitsoberfläche direkt konvektiv anzuströmen. Letzteres kann im Extremfall zu einer lokalen Vergelung führen, was unerwünscht ist. Gasverteiler mittels der diese Ausführungsform umgesetzt werden kann, sind dem Fachmann bekannt.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als chemisch inerte Schleppgasstrom Stickstoff und/oder Luft zur Partialdruckerniedrigung eingesetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das wasserlösliche Lösungsmittel mittels einer Kombination aus Vakuum und Schleppgasstrom entfernt. Der
25 Gesamtdruck und Schleppgasstrom kann bei dieser Ausführungsform der Erfindung unabhängig voneinander konstant oder zeitlich variabel angepasst werden. In dieser Ausführungsform der Erfindung wird aber auch zumindest einer der Verfahrensparameter Druck, Schleppgasstrom und/oder Temperatur zeitlich variabel angepasst. Dadurch wird es möglich z. B. integral eine bestimmte Reaktionszeit bei einem gewünschten Eindampfgrad
30 zu erreichen und/oder die Eindampftrate an die Reaktionskinetik anzupassen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das Eindampfen in Schritt b) bei einer konstanten Temperatur und zeitlich variablem Druck erfolgen, wobei der Druck

bis zum Ende der zweiten HKR, ausgehend von Normaldruck bzw. leichtem Unterdruck, auf < 600 mbar, vorzugsweise < 500 mbar, besonders bevorzugt < 100 mbar abgesenkt wird.

- 5 Bei der Kombinationsfahrweise (Vakuum mit Schleppgasstrom) ist ein konstanter oder variabler Unterdruck von < 600 mbar bevorzugt.

Es wird besonders bevorzugt, Schritt (b), den Schritt des sog. Reaktiveindampfens, so lange ablaufen zu lassen, bis die Viskosität auf ca. $1 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ angestiegen ist und somit die zur
10 Durchführung des darauf folgenden Schrittes (c) nötigen Soleigenschaften gegeben sind. Bei zu niedriger Viskosität (frühzeitiger Abbruch) ist die Kinetik in Schritt (c) zu langsam. Bei zu hoher Viskosität bilden sich unerwünschte Gele, die eine Weiterverarbeitung beeinträchtigen.

- 15 Bevorzugterweise wird Schritt (b) durch Abkühlen auf Temperaturen unterhalb 10°C und vorzugsweise durch Einstellen von Normaldruck (etwa 1013 mbar) beendet.

Das Reaktiveindampfen erfolgt bei (Partial-)druck- und Temperaturverhältnissen, die einerseits zum weitgehenden Einengen des Sols durch Verdampfung von Lösungsmittel
20 geeignet sind, andererseits bei Verwendung von HNO_3 eine Abnahme der Säurestärke begünstigen, und weiterhin aus reaktionskinetischer Sicht die für die nachfolgenden Prozessschritte benötigten (Vor-)strukturen schaffen. Temperaturen um 70°C sind bevorzugt.

- 25 Wird in Schritt: (a) verdünnte Salpetersäure als Säure verwendet, erfolgt die mögliche und bevorzugte Verringerung der Säure-Stärke in Schritt (b) dadurch, dass sich die Säure während des Reaktiveindampfens zu NO und Wasser bzw. in Anwesenheit von Sauerstoff zu NO_2 und Wasser zersetzt. N als NO bzw. NO_2 wird dann aber nur zum (allergrößten) Teil ausgetrieben, ein (sehr geringer) Teil verbleibt in dem Sol/der kolloidalen Lösung.
30 Wird aber das System organische Säure/Arginin an Stelle von Salpetersäure verwendet, erfolgt die Erhöhung des pH bzw. die Verringerung der Säure-Stärke, falls erwünscht, z.B. mittels Tris-Lösungen (soweit sich die Säure, z.B. Essigsäure, nicht austreiben läßt).

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, dass bei Einhaltung der Bedingungen, wie sie vorstehend für die Schritte (a) und (b) beschrieben worden sind und nach dem Entfernen des Lösungsmittels in Schritt (b) eine kolloidale Lösung erhalten wird, die vor der Reifung in Schritt (d) keiner Filtration mehr bedarf d.h, keine störenden Feststoffe enthält.

Schritt (c)

Dieser Schritt, der ein Abkühlvorgang ist, wird sinnvollerweise dadurch gekennzeichnet, dass die in Schritt (b) erhaltene kolloidale Lösung zügig d.h. innerhalb weniger Minuten (vorzugsweise innerhalb von 2 bis 5 Minuten) bis wenigen Stunden, vorzugsweise 0,2 bis 5 Stunden, besonders bevorzugt innerhalb einer halben Stunde, in einen geschlossenen, vorzugsweise in einen gasdiffusionsdichten Behälter überführt und auf diejenige Temperatur abgekühlt wird, bei der Schritt (d) durchgeführt wird.

Dementsprechend liegen die Temperaturen auf die bevorzugt abgekühlt wird, bei -20 °C bis 10°C, bevorzugt bei 2°C bis 4°C, besonders bevorzugt bei 4°C. Der Eintritt von Feuchtigkeit, z.B. als Luftfeuchtigkeit oder am Behälter anhaftende Feuchtigkeit, ist unbedingt zu vermeiden. Gegebenenfalls erfolgt in diesem Schritt auch die Anpassung des Materials derart, dass der pH-Wert der am Körper anzuwendenden späteren Materialien bei pH 5 bis 7 liegt, bevorzugt ist pH > 6.

Schritt (d)

Die kinetische kontrollierte Reifung ist Bestandteil des erfindungsgemäßen Verfahrens und ermöglicht überhaupt erst die Verarbeitbarkeit in Form z.B. der Spinnbarkeit oder auch der Beschichtbarkeit des nach Schritt (c) erhaltenen Reaktionsgemisches (PSN-Materials). In diesem Schritt (d) erfolgt eine dritte HKR, wobei sich die Viskosität des Reaktionsgemisches aufgrund der fortschreitenden Polymerisation weiter erhöht.

Schritt (d) erfolgt erfindungsgemäß in geschlossenen vorzugsweise gasdiffusionsdichten Gefäßen, z.B. in so genannten Reifebechern, vorzugsweise in den Gefäßen, die bereits für Schritt (c) verwendet wurden. Der Eintritt von Feuchtigkeit oder anderen Gasen, hier sei auch CO₂ erwähnt, ist unbedingt zu vermeiden. Die bevorzugte Durchführung von Schritt (d) erfolgt erfindungsgemäß bei einer Temperatur von (oberhalb) -20°C bis 10°C in einem

Zeitraum von 1 Tag bis zu 8 Wochen, bevorzugt bei 2°C bis 4°C und in einem Zeitraum von 3 bis 18 Tagen. Besonders bevorzugt wird die Reifung über einen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen bei 4 °C durchgeführt, insbesondere durch erschütterungsfreies Lagern des Reaktionsgemisches in geschlossenen, vorzugsweise gasdiffusionsdichten Gefäßen. Die Reifung kann aber genauso bevorzugt bei jeder Temperatur im Bereich von (oberhalb) - 20°C bis 10°C erfolgen.

Der Fachmann erkennt, dass Temperatur und Reaktionszeit zwei voneinander abhängige Größen sind, die aufeinander abgestimmt werden, vorzugsweise so, dass das in Schritt (d) erhaltene rPSN-Material eine dynamische Viskosität annimmt, die es für die Durchführung eines der Schritte (e1) bis (e4) geeignet macht und vorbereitet. Soll das Material in einem Schritt (e1) zur Faser versponnen werden, sollte die dynamische Viskosität am Ende von (d) etwa 30 bis 100 Pa · s, bevorzugt 45 bis 60 Pa · s (Scherrate 10 s^{-1} bei 4°C) mit einem Verlustfaktor (bei 4°C, 10 1/s, 1% Deformation) von 2 bis 5 bevorzugt von 2,5 bis 3,5 betragen (der Verlustfaktor ist der Quotient aus viskosem zu elastischem Anteil der dynamischen Viskosität). Soll das Material dagegen in einem Schritt (e2) zum Pulver verarbeitet werden, beträgt die dynamische Viskosität am Ende von (d) etwa 60 Pa · s (Scherrate 10 s^{-1} bei 4°C). Im Fall der Verarbeitung des Materials zu einem Monolith (in einem Schritt (e3)), beträgt die dynamische Viskosität am Ende von (d) vorzugsweise größer gleich 70 Pa · s (Scherrate 10 s^{-1} bei 4°C). Und wenn das Material in einem Schritt (e4) zur Beschichtung von Körpern oder Oberflächen verwendet werden soll, liegt die dynamische Viskosität je nach gewünschter Schichtdicke bei kleiner gleich 10 Pa · s (Scherrate 10 s^{-1} bei 4°C).

Ein zu hoher Verlustfaktor bedeutet eine zu hohe Elastizität des Materials, die z.B. der Ausbildung eines stabilen Fadens bei der Verspinnung entgegensteht (Vergelung, Reißen des Fadens). Bei zu niedriger Verlustfaktor ist das Material so fließfähig, dass eine stabile Fadenbildung nicht möglich ist (Tropfen).

Das Endprodukt der Reifung im Reifebecher ist ein Sol (das rPSN-Material) mit bestimmten rheologischen Eigenschaften, u. a. einer Strukturviskosität. Strukturviskosität ist die Eigenschaft eines Fluids, bei hohen Scherkräften eine niedrigere Viskosität zu zeigen; je stärker die Scherung ist, die auf das Fluid wirkt, desto weniger viskos

(zähflüssig) ist es. Die Abnahme der Viskosität entsteht durch die Krafteinwirkung auf die Polymere im Sol, die dafür sorgt, dass sich diese ausrichten und deshalb besser aneinander vorbeigleiten können; weiteres hierzu, insbesondere zur Größe und Form der Strukturen, die die Spinnfähigkeit ausmachen, siehe Sakka in *Sol-Gel Technology for Thin Films, Fibers, Preforms, Electronics and Specialty Shapes.*, ed. L. C. Klein, Neyes, Park Ridge, N, Y., 1988, Seite 140 und Abbildung 2.7.).

Vorteilhafterweise wird erfindungsgemäß also die konkurrierende Ausbildung eines dreidimensionalen polymeren Gel-Netzwerkes (weitestgehend) unterdrückt, das Endprodukt des erfindungsgemäßen Verfahrens nach Schritt (d) ist vorteilhafterweise also ein hydrophobes, Ethoxy-Gruppen aufweisendes Sol ohne Gel-Anteil, das (weitestgehend) frei von Wasser ist.

Da die kinetisch kontrollierte Reifung, also Schritt (d), unterhalb von -20°C nur noch sehr langsam abläuft, kann das PSN-Material nach Schritt (c) bei Temperaturen unterhalb -60°C "eingefroren" werden. Das ist insofern durchaus eine bevorzugte Variante, als sich das PSN-Material (vor Schritt (d) so genauso lagern und transportieren lässt wie das rPSN-Material nach Schritt (d).

20 Schritt (e1)

Der Spinnprozess zur Verarbeitung des Sols zur Faser wird unter üblichen Bedingungen durchgeführt, wie zum Beispiel in DE 196 09 551 C1 und DE 10 2004 063 599 A1 beschrieben. Hierbei wird das rPSN z. B. über einen Druckbehälter durch eine Düsenplatte mit bis zu 250 Einzeldüsen ausgeblasen (Druck im Behälter 1-100 bar, vorteilhafterweise 20 bar).

Das aus der (kalten) Düse austretende Sol erfährt beim Durchfallen durch den (warmen) Spinn schacht eine weitere (vierte) HKR, die dafür verantwortlich ist, dass das aus der Düse austretende Material via (molekularer) Quervernetzung zu einer (stabilen) Faser reagiert. Der Spinn schacht hat üblicherweise eine Länge von 1-5 m vorteilhafterweise 2 m. Das Klima im Spinn schacht wird bzgl. Temperatur und Feuchtigkeit kontrolliert eingestellt (bevorzugt sind Temperaturen zwischen 20°C und 30°C und -5 bis 10°C Taupunkt), ggf. kann hier auch eine Atmosphäreneinstellung mit weiteren Reaktanden (z.B. Ethylnitrat) erfolgen.

Die Fasern werden nach dem Durchfallen durch den Spinnshacht z. B. auf einen Changiertisch abgelegt. Die Maschenweite der so entstehenden Fasergelege wird u. a. über die Changiergeschwindigkeiten eingestellt. Diese liegt bei einigen cm/s. Durch eine zwei-Achsenbewegung entsteht so ein engmaschiges Fasergelege (Vlies), bei dem, bezogen auf
5 TEOS als Si enthaltende Ausgangsverbindung, i.d. R. noch über 30 % der Ethoxy-Gruppen vorhanden sind.

Die in Schritt (e1) erfindungsgemäß hergestellten Fasern weisen aufgrund der noch vorhandenen Ethoxy-Gruppen eine gewisse Hydrophobizität auf. Sie sind darüber hinaus
10 (weitestgehend) frei von Lösungsmittel (Wasser, Ethanol)..

In der Tat besteht eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung darin, die Fasern bzw. Vliese nach Schritt (e1) bzw. das Pulver, den Monolith und die beschichteten Körper/Oberflächen nach Schritt: (e2), (e3) und (e4) herzustellen und diese erfindungsgemäßen Ausführungsformen zu lagern, zu transportieren und zu vertreiben.

15

Wird in Schritt (a) verdünnte Salpetersäure als Säure verwendet, erfolgt die mögliche und bevorzugte Verringerung der Säure-Stärke in Schritt (e1). (e2), (e3) und (e4) dadurch, dass der verbliebene, eingeschlossene Teil der HNO₃ als NO oder NO₂ durch Ablüften an Luft bei bevorzugterweise 30°C entweicht. Wird aber das System organische Säure/Arginin an
20 Stelle von Salpetersäure verwendet, erfolgt die Erhöhung des pH bzw. die Verringerung der Säure-Stärke, falls erwünscht, z.B. mittels Tris-Lösungen (soweit sich die Säure, z.B. Essigsäure, nicht austreiben läßt) kurz vor der Applikation durch spülen in einer wässrigen Tris-Lösung.

25 Schritt (e2)

Vor oder auch während der Trocknung kann das rPSN-Material aus Schritt (d) (das auf Grund seiner Bioaktivität als ein Wirkstoff betrachtet werden kann) mit beliebigen (weiteren) Wirkstoffen, beispielsweise pharmazeutisch wirksamen Substanzen versetzt oder mit einer weiteren, vierten HKR kovalent gebunden werden (nachfolgend ist bei
30 Verwendung des Begriffes "Wirkstoff" jedoch regelmäßig nicht das rPSN-Material aus Schritt (d) gemeint, sondern der weitere Wirkstoff). Vorzugsweise soll das unter Erzeugung eines homogenen Gemisches erfolgen. Insbesondere im Fall der Beimischung von temperaturempfindlichen Wirkstoffen wird das Gemisch aus PSN-Material und

Wirkstoff(en) nach der vierten HKR einer schonenden Trocknung, z.B. einer Sprüh- oder Gefriertrocknung unterworfen. Ist der Wirkstoff nicht temperaturempfindlich oder wird ein solcher gar nicht zugesetzt, kann die Trocknung auch bei (deutlich) erhöhten Temperaturen bewirkt werden. Dabei bildet sich vorzugsweise eine bioresorbierbare und/oder bioaktive Matrix um den Wirkstoff. Diese Matrix ist insbesondere auch für die Einkapselung von flüssigen Wirkstoffen geeignet. Flüssigkeiten können langzeitstabil in der Matrix eingeschlossen und kontrolliert wieder freigegeben werden. Die Einkapselung ermöglicht die mechanische und chemische Stabilisierung der Wirkstoffe, die verbesserte Handhabbarkeit solcher flüssigen Wirkstoffe und Arzneimittel und hilft, eine ungesteuerte Verflüchtigung der Wirkstoffe zu vermeiden. Es können selbstverständlich weitere, der jeweiligen Anwendung angepasste Substanzen und/oder Hilfsstoffe in der endgültigen Formulierung (Pulver) vorhanden sein. Anwendungen ohne zusätzlichen Wirkstoff sind z.B. Zuschlagstoffe für Hautcremes etc., wie sie z.B. in <http://www.photolagen.com> beschrieben sind.

15

Das Pulver kann ein Mikropulver und/oder ein Nanopulver sein. Die Partikel eines erfindungsgemäßen Mikropulvers haben vorzugsweise eine Größe (einen mittleren Durchmesser) von 0,01 μm bis 100 μm , insbesondere 0,1 μm bis 20 μm . Die Nanopulver-Partikel haben in der Regel eine Größe (einen mittleren Durchmesser) von ≤ 100 nm.

20

Schritt (e3)

In einer weiteren Ausgestaltung kann das rPSN-Material aus Schritt (d) (wiederum vor oder während der Trocknung) mit einem (weiteren) Wirkstoff beispielsweise einer pharmazeutisch wirksamen Substanz versetzt oder mittels einer vierten HKR kovalent gebunden werden. Anschließend erfolgt dann, unabhängig von der Gegenwart des (weiteren) Wirkstoffs, das Gießen des rPSN-Materials in eine Form. Nach der Trocknung kann auf diese Weise ein Monolith erhalten werden. Solche Monolithe können in Form von massiven Implantaten als Wirkstoff Zulieferungs- System (Drug Delivery System) beispielsweise subkutan eingesetzt werden. Sie können beispielsweise als Depot für Contraceptiva eingesetzt werden und über einen längeren Zeitraum den Wirkstoff freigeben. Solche erfindungsgemäßen Implantate weisen eine gute biologische Verträglichkeit auf. Die Monolithe können vorzugsweise einen Durchmesser von $\geq 0,5$ mm aufweisen. Alternativ können die Monolithe auch zu Pulver zerkleinert und gemahlen

30

werden.

Schritt (e4)

Das gereifte Material aus Schritt (d) kann aber auch zu einer Beschichtung verarbeitet
5 werden. Dazu wird der zu beschichtende Körper durch Tauchen in das rPSN-Material,
durch Begießen mit dem rPSN-Material oder durch Aufschleudern oder Spraysen des rPSN-
Materials beschichtet. Bevorzugt als Beschichtungen sind solche auf Dragees oder
Kapseln, wozu gepresste pulverförmige Arzneimittel-Gemische mit einer biologisch
resorbierbaren und/oder bioaktiven Beschichtung aus dem rPSN-Material versehen werden.
10 Hierdurch kann die Freisetzung von (weiteren) Wirkstoffen (z.B. über die Schichtdicke
und/oder die Schichtabfolge) innerhalb der Formulierung kontrolliert und/oder gesteuert
werden. Eine derartige Beschichtung läßt sich aber auch auf Körperteil-Implantate
aufbringen, wodurch die (biologische) Verträglichkeit der Implantate verbessert wird, z.B.
Abstoßungsreaktionen abgemildert oder verhindert werden.

15

Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung können hochviskose Sole, insbesondere
Hydrogele, durch das erfindungsgemäße rPSN-Material ergänzt oder ersetzt werden. Die
hochviskosen Sole und die Hydrogele werden in der Medizin und in der Kosmetik als
Wirkstoff bzw. Arzneimittelträger verwendet. Generell werden Hydrogele vielfach in der
20 Versorgung von großflächigen Wunden (Wundbehandlung und Wundheilung) eingesetzt.
Vorteilhafterweise kann durch den Zusatz des rPSN-Materials die biologische
Verträglichkeit und damit die Wundheilung verbessert werden. Die erfindungsgemäßen
Hydrogele können insoweit vorteilhaft als biologisch resorbierbare und/oder bioaktive
Produkte in der Medizin, insbesondere Humanmedizin oder Medizintechnik eingesetzt
25 werden.

Weiterverarbeitung bzw. Verwendung der Faser

Die Fasern als Endprodukte eines der erfindungsgemäß bevorzugten Verfahren umfassend
die Schritte (a) bis (d), und (e1) können als Fasern aber auch als Vliese verwendet werden.
30 Diese PSN-Materialien weisen, wie auch das PSN- und rPSN-Material, ein(e)
hervorragende(s) biologische(s) Resorptionsvermögen und/oder Bioaktivität auf.

Vor Verwendung der PSN-Materialien, vorzugsweise unmittelbar vor ihrer Verwendung,

z.B. als biologisch resorbierbare und/oder bioaktive Materialien in der Humanmedizin oder Medizintechnik (z.B. für die Wundbehandlung, Wundheilung, als chirurgisches Nahtmaterial oder als Verstärkungsfasern; siehe auch nächster Absatz unten) werden die PSN-Materialien (Faser, Pulver, Monolith, Beschichtungslösung) vorzugsweise gewässert
5 besonders bevorzugt unter leichtem äußeren Druck gewässert. Durch das Wässern werden die restlichen noch vorhandenen Ethoxy-Gruppen vollständig hydrolysiert, die Materialien damit hydrophiler gemacht. Wie oben bereits erwähnt, kann diese Wässerung unter pH-erhöhenden Bedingungen (z.B. in einem Phosphatpuffer $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ erfolgen, insbesondere wenn die Anhebung des pH-Wertes nicht bereits in einem vorherigen Schritt
10 erfolgte. Dabei läuft die sechste und letzte HKR ab, während der die noch verbliebenen nicht-hydrolysierten Ethoxy-Gruppen aus den PSN-Materialien entfernt werden.

Ein weiterer Vorteil ist, dass das erfindungsgemäß erzeugte PSN- bzw. rPSN-Material und die daraus bestehenden Materialien gegenüber den Fasern und Fasermaterialien, die nach
15 dem Verfahren der DE 196 09 551 C1 erhalten wurden, in Cytotoxizitätstests deutlich verbesserte Werte aufweisen. Diese Verbesserung wurde in Tests in Gegenwart von L929-Mausfibroblasten nachgewiesen. Die Materialien, die erfindungsgemäß aus den Schritten (e1) bis (e4) erhalten werden, zeichnen sich daher durch eine besonders gute biologische Verträglichkeit aus.

20

Die erfindungsgemäß hergestellten Fasern oder Vliese können insoweit vorteilhaft als biologisch resorbierbare und/oder bioaktive Materialien in der Humanmedizin, der Medizintechnik, der Filtertechnik, der Biotechnologie oder der Dämmstoffindustrie eingesetzt werden. Insbesondere können die erfindungsgemäß hergestellten Materialien
25 vorteilhaft im Bereich der Wundbehandlung und Wundheilung verwendet werden. Fasern können beispielsweise als chirurgisches Nahtmaterial oder als Verstärkungsfasern eingesetzt werden. Vliese können besonders vorteilhaft bei der Versorgung von oberflächlichen Wunden, bei der Filtration von Körperflüssigkeiten (z.B. Blut) oder im Bereich der Bioreaktoren als Anzuchthilfe verwendet werden.

30

Die erfindungsgemäßen PSN-Materialien aus (e1), (e2), (e3) und (e4), die mit einer biologisch aktiven Substanz beladen sein können, das heißt, neben dem bioaktiven Si-Polymer einen weiteren Wirkstoff enthalten, können diesen an den eigentlichen Wirkort

transportieren bzw. die Freisetzung des Wirkstoffs am Wirkort beeinflussen. Diese Materialien werden im Folgenden als Wirkstoffträger (drug delivery system) bezeichnet. Die Verwendung des erfindungsgemäßen gereiften PSN-Materials und der erfindungsgemäßen PSN-Materialien hat den Vorteil, dass beide vielseitig verarbeitet, eingesetzt und mit verschiedenen (weiteren) Wirkstoffen kombiniert werden können. Besonders bevorzugt ist es, wenn das erfindungsgemäße rPSN-Material hierbei keine Reaktionsprodukte mit dem (weiteren) Wirkstoff bildet. Die erfindungsgemäßen PSN-Materialien sind biologisch resorbierbar und/oder bioaktiv und weisen verbesserte Cytotoxizitätswerte auf, was zu einer verbesserten biologischen Verträglichkeit der Materialien beiträgt, die gerade im Bereich der Medizin und Medizintechnik notwendig ist.

Die Erfindung soll mit folgendem Beispiel näher erläutert werden, ohne hierauf beschränkt zu sein.

Alle angegebenen Viskositäten wurden mit einem Viskosimeter MCR 300 der Firma Physika bei einer Scherrate von 10 s^{-1} bei 4°C gemessen.

Beispiele

Beispiel 1: Biologisch resorbierbares und/oder bioaktives rPSN-Material (Sol) und dessen Verarbeitung zu Fasern und Vliesen.

5

Als Edukt für die Hydrolyse-Kondensationsreaktion wurden 2,7 Mol TEOS (Tetraethoxysilan) (562,4 g) in einem Reaktionsgefäß vorgelegt. 3,4 (2,7 x 1,26) Mol EtOH (156,8 g) als Lösungsmittel wurden zugegeben. Das Gemisch wird gerührt. Separat wurde 1 N HNO₃ (27,81 g) mit H₂O (60,38 g) verdünnt und dem TEOS-Ethanol-Gemisch
10 hinzugefügt. Das resultierende Reaktionsgemisch enthält 1,8 Mol H₂O und 0,01 Mol HNO₃ pro Mol TEOS. Das Gemisch wurde 18 Stunden gerührt.

Das nach Schritt (a) erhaltene Gemisch wurde nachfolgend durch Eindampfen im Rotationsverdampfer (Schritt b) bei 70°C unter stufenweises Anlegen eines Vakuums von
15 500-200 mbar unter langsamem Rühren (20 U/min) nahezu Wasser- und Ethanol-frei gemacht. Durch die hohe Temperatur wurde die HNO₃ in der reduzierten Form NO₂ stark reduziert. Das Sol wies eine Viskosität von etwa 1 Pa · s (Scherrate von 10 s⁻¹ bei 4°C) auf, die Säure-Stärke nahm stark ab.

Die Lösung wurde in Schritt (c) in einem geschlossenen Polypropylen-Becher
20 (Reifebecher) innerhalb von 30 Minuten auf 4°C abgekühlt und bei dieser Temperatur in Schritt (d) im Reifebecher einer Reifung von 8 Tagen unterworfen. Es wurde eine homogene einphasige Sol Masse mit einer Viskosität von ca. 40 Pa · s (Scherrate 10 s⁻¹ bei 4°C) erhalten. Das Sol lag ohne erkennbaren festen Phasenanteil vor.

25 Das Sol konnte im Schritt (c1) zu Fasern versponnen werden. Es wird auch als Spinnmasse bzw. rPSN-Material bezeichnet. Die Herstellung der Fasern erfolgte in einer üblichen Spinnanlage. Dazu wurde die Spinnmasse in einen auf -15°C gekühlten Druckzylinder gefüllt, der mit einem Druck von 20 bar beaufschlagt wurde. Die daraus resultierende Kraft presste die Spinnmasse durch die Düsen. Die austretenden Spinnfäden wiesen je nach
30 lokaler Temperatur und somit Viskosität der Spinnmasse einen Durchmesser von 30 bis 70 µm auf. Das fließfähige, honigartige Material fiel durch sein Eigengewicht in einen unter dem Druckzylinder befindlichen Spinn-schacht mit 2 m Länge und reagierte dort mit der Luftfeuchtigkeit, wobei die Fließfähigkeit der Fäden abnahm. Im Spinn-schacht wurden

Temperatur und Feuchtigkeit kontrolliert eingestellt. Die Temperatur lag bei 25°C und die Luftfeuchte bei 35 %. Beim Auftreffen der Fäden auf den Changiertisch behielten diese nahezu ihre zylindrische Form bei, waren jedoch noch so fließfähig, dass sie an ihren Berührungsflächen miteinander zu Fasegelegen (Vliesen) verklebten.

- 5 Die Vliese wurden anschließend in einem Trockenschrank bei ca. 30°C gelüftet und dadurch der Säuregehalt weiter reduziert, Die Säure-Stärke wurde dabei auf ein physiologisch verträgliches Maß reduziert.

Das in Beispiel 1 hergestellte Vlies wurde einem Cytotoxizitäts-Test nach ISO 10993-5
10 (1999); EN 30993-5 (1994) unterzogen. Die gemessene Cytotoxizität im Vergleich zu den für die Kontrollen ermittelten Werten ergab, dass das erfindungsgemäß hergestellte Vlies keine cytotoxischen Eigenschaften aufwies.

Vergleichsbeispiel

- 15 Die Edukte TEOS (Tetraethoxysilan), EtOH, H₂O und HNO₃ wurden im molaren Verhältnis von 1: 1,26 ; X ; 0.01 (mit X - 1.6. 1.7. 1.8. 1.9 und 2.0) vermischt und 5 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die resultierende Lösung wurde in einem offenen Gefäßen in ein auf 70°C temperiertes Wasserbad gehängt, worin sie bis zu einem definierten Gewichtsverlust verblieben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch
20 gekühlt und über ein Edlstahlnetz mit einer Maschenweite von 1 mm x 1mm filtriert. Das Filtrat wurde in einem verschlossenen Gefäß bei einer Temperatur von 3°C einer Reifezeit von 6 Stunden bis 6 Monaten., in Abhängigkeit von Gewichtsverlust, ausgesetzt. Die resultierende Spinnmasse war sehr homogen und einige Zeit stabil und spinnbar. Die Herstellung der Fasern erfolgte an einer Trockenspinnanlage. Dazu wurde die Spinnmasse
25 in einen auf -15°C gekühlten Spinnkopf gefüllt, bei einem Druck von 10 bis 15 bar zunächst durch ein Edlstahlnetz mit einer Maschenweite von 80 x 80 µm und dann durch eine Düse mit einem Durchmesser von 100 µm gepresst. Der resultierende Endlosladen wurde nach einer Trockenstrecke von 1 m auf einen rotierenden Zylinder gewickelt. Die resultierenden Fasern zeigen in Abhängigkeit vom Ansatz, d.h. der zugegebenen
30 Wassermenge, runde, ovale oder knochenförmige Querschnittsformen mit Durchmessern zwischen 5 µm und 30 µm, Die Querschnittsflächen liegen zwischen 100 µm² bis 400 µm².

Die Faseroberfläche ist glatt und zeigt in keinem Fall ein Wellenprofil.

Zugfestigkeitsmessungen der Fasern ergaben Werte von 100 MPa bis 800 MPa. Vom Fasermaterial angefertigte IR-Spektren zeigen eine: Si-OH-Bande bei 950 cm^{-1} und C-H-Signale bei 3000 cm^{-1} . Es liegen also teilhydrolysierte und teilkondensierte Ethoxy-Silanol-Fasern vor. Nach ca. 2 Monaten Lagerung bei Raumtemperatur sind im IR-Spektrum keine
5 C-H-Schwingungsbanden mehr zu erkennen. Die Fasern haben sich in teilkondensierte Silanol-Fasern umgewandelt, welche über einen Zeitraum von mehreren Monaten stabil sind.

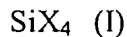
Mit den so hergestellten Fasern wurden Cytotoxizitätsmessungen durchgeführt. Bei dem
10 hieraus erzeugten Fasermaterial wurden im Cytotoxizitätstest nach ISO 10993-5 (1999); EN 30993-5 (1994) cytotoxische Wirkungen festgestellt.

Auch konnte hierbei nur 50 % des gesamten Reaktionsansatzes versponnen werden.

Patentansprüche

1. Ein Polysiloxan (PSN)-Material, dadurch zu erhalten, dass

- 5 (a) eine erste Hydrolyse-Kondensationsreaktion (HKR) von höchstens einem Rest X von einer oder von mehreren verschiedenen Si-Verbindungen der Formel (I):



10 in der die Reste X gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff, Halogen, Amino, Alkoxy, Acyloxy, Alkylcarbonyl und/oder Alkoxycarbonyl bedeuten und sich von Alkyl-Resten ableiten, die gegebenenfalls substituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Reste mit 1 bis 20 Kohlenstoff-Atomen, bevorzugt mit 1 bis 10 Kohlenstoff-Atomen, darstellen und durch Sauerstoff- oder Schwefelatome oder durch Amino-Gruppen unterbrochen sein können, sauer

15 katalysiert bei einem anfänglichen pH-Wert von 0 bis ≤ 7 , in Gegenwart eines wasserlöslichen Lösungsmittels, über einen Zeitraum von 1 bis 192 Stunden bei einer Temperatur von 0°C bis 80°C durchgeführt wird,

(b) eine zweite HKR des in Schritt (a) erhaltenen Materials bei gleichzeitigem Entfernen des Lösungsmittels durch Eindampfen in einem geschlossenen

20 Apparat, in dem eine Durchmischung des Materials erfolgt und das Eindampfen im Vakuum zwischen 1 bis 1013 mbar und optional durch kontinuierliche Zufuhr eines chemisch inerten Schleppgasstroms erfolgt, wobei zumindest einer der Verfahrensparameter Druck, Schleppgasstrom und/oder Temperatur zeitlich variabel angepasst wird und die Temperatur der Eindampfung zwischen 30-90°C liegt und der Schritt bis zu einer

25 Viskosität von 0,5 bis 2 Pa · s (bei 4°C und 10 l/s) durchgeführt wird.

(c) dieses PSN-Material in einem geschlossenen Apparat in einem Zeitraum von wenigen Minuten bis wenigen Stunden abgekühlt wird, und

(d) das aus (c) erhaltene PSN-Material durch eine dritte HKR in ein gereiftes

30 Polysiloxan-Material (rPSN)-Material überführt wird.

2. Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Eindampfen in Schritt b) bei einer konstanten Temperatur und zeitlich variablem Druck erfolgt.

3. Material nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Eindampfen in Schritt b) zusätzlich mit Hilfe eines chemisch inerten Schleppgasstroms erfolgt.
- 5 4. Material nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Schleppgasstrom mittels eines geeignet im Gasraum des Apparates angeordneten Gasverteilers derart verteilt wird, dass ein ausreichender Schleppgasaustausch knapp oberhalb der Flüssigkeitsoberfläche gewährleistet wird, ohne jedoch die Flüssigkeitsoberfläche direkt konvektiv anzuströmen.
- 10 5. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Lösungsmittel Ethanol oder ein Ethanol-Wasser-Gemisch ist.
6. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der pH
15 von 0 bis ≤ 7 in Schritt (a) mit verdünnter Salpetersäure oder mit einem sauren Gemisch oder Lösung aus (i) einer physiologisch verträglichen Säure wie Zitronen-, Bemstein-, Wein-, Essig- oder Ascorbinsäure und (ii) einem Substrat der Nitroxid-Synthase (NOS) wie Arginin eingestellt wird.
- 20 7. Material nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass verdünnte Salpetersäure in einem molaren Verhältnis Si-Verbindung(en) der Formel (I) zu Salpetersäure von 90:1 bis 110:1, bevorzugt von 100:1 eingesetzt wird.
8. Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass
25 der Schritt a) über einen Zeitraum von 8-24 h bei Temperaturen von 20°C bis 60°C durchgeführt wird.
9. Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Schleppgasstrom Stickstoff und/oder Luft eingesetzt wird.
- 30 10. Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Eindampfen in Schritt b) bei einem variablen Unterdruck von < 600 mbar erfolgt.

11. Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) die Temperatur der Eindampfung zwischen etwa 60 - 90°C liegt.
12. Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass
5 das Sol in Schritt (c) auf -20°C bis +10°C abgekühlt und vorzugsweise auf Normaldruck eingestellt wird.
13. Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass
10 das gereifte PSN-Material in einem Schritt (c1) zu biologisch resorbierbaren und/oder bioaktiven Fasern versponnen wird.
14. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das
15 gereifte PSN-Material in einem weiteren Schritte (e2), (e3) oder (e4) zu einem/r biologisch resorbierbaren und/oder bioaktiven Pulver; Monolith oder Beschichtung verarbeitet wird.
15. Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass
die Reifung in Schritt (d) bei einer Temperatur von 20°C bis 10°C erfolgt.
- 20 16. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und/oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt (d) bis zu einer Viskosität (bei einer Scherrate von 10 s⁻¹ bei 4°C) des Materials von 30 bis 100 Pa · s, bevorzugt 45 bis 60 Pa · s (Scherrate 10 s⁻¹ bei 4°C) mit einem Verlustfaktor (bei 4°C, 10 1/s, 1% Deformation) von 2 bis 5, bevorzugt von 2,5 bis 3,5 durchgeführt wird.
25
17. Material nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass
die in Schritt (a) eingesetzte Si-Verbindung Tetraethoxysilan (TEOS) ist.
18. Verwendung des Materials nach einem der vorherigen Ansprüche für die
30 Herstellung biologisch resorbierbarer und/oder bioaktiver PSN-Materialien.
19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei die PSN-Materialien Fasern, Vliese, Pulver, Monolithe oder Beschichtungen sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/010412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C03B7/00 C08G77/02 C08G77/06 D01F9/08

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)
 C03B C08G D01F

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/50349 A (JOKINEN MIKA [FI]; PELTOLA TIMO [FI]; VEITTOLA SINIKKA [FI]; AHOLA MAN) 31 August 2000 (2000-08-31) example 1 the whole document	1-19
X,P	-& DE 600 35 672 T2 (DELSITECH OY [FI]) 30 April 2008 (2008-04-30) example 1 paragraphs [0001], [0007] - [0009]; claims 3,4 the whole document	1-19
X,P	WO 2008/086970 A (BAYER INNOVATION GMBH [DE]; THIERAUF AXEL [DE]; GLAUBITT WALTHER [DE]) 24 July 2008 (2008-07-24) examples 1-3 the whole document	1-19
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search 17 April 2009	Date of mailing of the international search report 27/04/2009
---	---

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 Dalet, Pierre
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/010412

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2008/148384 A (THIERAUF AXEL [DE]) 11 December 2008 (2008-12-11) example 1 the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/010412

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0050349	A	31-08-2000	AT 368011 T	15-08-2007
			AU 764663 B2	28-08-2003
			AU 2807600 A	14-09-2000
			CA 2359699 A1	31-08-2000
			CZ 20012748 A3	13-03-2002
			DE 60035672 T2	30-04-2008
			EP 1144323 A2	17-10-2001
			ES 2290013 T3	16-02-2008
			HU 0200277 A2	29-05-2002
			JP 2002537502 T	05-11-2002
			NO 20014014 A	17-08-2001
			NZ 513013 A	26-11-2002
			PL 350576 A1	30-12-2002
SK 10612001 A3	05-02-2002			
DE 60035672	T2	30-04-2008	AT 368011 T	15-08-2007
			AU 764663 B2	28-08-2003
			AU 2807600 A	14-09-2000
			CA 2359699 A1	31-08-2000
			CZ 20012748 A3	13-03-2002
			EP 1144323 A2	17-10-2001
			ES 2290013 T3	16-02-2008
			WO 0050349 A2	31-08-2000
			HU 0200277 A2	29-05-2002
			JP 2002537502 T	05-11-2002
			NO 20014014 A	17-08-2001
			NZ 513013 A	26-11-2002
			PL 350576 A1	30-12-2002
SK 10612001 A3	05-02-2002			
WO 2008086970	A	24-07-2008	DE 102007061873 A1	17-07-2008
WO 2008148384	A	11-12-2008	DE 102007026043 A1	11-12-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/010412

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C03B7/00 C08G77/02 C08G77/06 D01F9/08

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C03B C08G D01F

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	WO 00/50349 A (JOKINEN MIKA [FI]; PELTOLA TIMO [FI]; VEITTOILA SINIKKA [FI]; AHOLA MAN) 31. August 2000 (2000-08-31) Beispiel 1 das ganze Dokument	1-19
X,P	-& DE 600 35 672 T2 (DELSITECH OY [FI]) 30. April 2008 (2008-04-30) Beispiel 1 Absätze [0001], [0007] - [0009]; Ansprüche 3,4 das ganze Dokument	1-19
X,P	WO 2008/086970 A (BAYER INNOVATION GMBH [DE]; THIARAUF AXEL [DE]; GLAUBITT WALTHER [DE]) 24. Juli 2008 (2008-07-24) Beispiele 1-3 das ganze Dokument	1-19
	----- -/--	

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* 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
- *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. April 2009

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/04/2009

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

Dalet, Pierre

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2008/148384 A (THIERAUF AXEL [DE]) 11. Dezember 2008 (2008-12-11) Beispiel 1 das ganze Dokument -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/010412

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0050349	A	31-08-2000	AT 368011 T 15-08-2007
			AU 764663 B2 28-08-2003
			AU 2807600 A 14-09-2000
			CA 2359699 A1 31-08-2000
			CZ 20012748 A3 13-03-2002
			DE 60035672 T2 30-04-2008
			EP 1144323 A2 17-10-2001
			ES 2290013 T3 16-02-2008
			HU 0200277 A2 29-05-2002
			JP 2002537502 T 05-11-2002
			NO 20014014 A 17-08-2001
			NZ 513013 A 26-11-2002
			PL 350576 A1 30-12-2002
			SK 10612001 A3 05-02-2002
DE 60035672	T2	30-04-2008	AT 368011 T 15-08-2007
			AU 764663 B2 28-08-2003
			AU 2807600 A 14-09-2000
			CA 2359699 A1 31-08-2000
			CZ 20012748 A3 13-03-2002
			EP 1144323 A2 17-10-2001
			ES 2290013 T3 16-02-2008
			WO 0050349 A2 31-08-2000
			HU 0200277 A2 29-05-2002
			JP 2002537502 T 05-11-2002
			NO 20014014 A 17-08-2001
			NZ 513013 A 26-11-2002
			PL 350576 A1 30-12-2002
			SK 10612001 A3 05-02-2002
WO 2008086970	A	24-07-2008	DE 102007061873 A1 17-07-2008
WO 2008148384	A	11-12-2008	DE 102007026043 A1 11-12-2008