



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61L 27/56, 31/14</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/50104</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. August 2000 (31.08.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH00/00095</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 2000 (22.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 346/99 25. Februar 1999 (25.02.99) CH</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DEGRADABLE SOLUTIONS AG [CH/CH]; Wagistrasse 23, CH-8952 Schlieren (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUFFIEUX, Kurt [CH/CH]; Glärnischstrasse 2, CH-8102 Oberengstringen (CH). MASPERO, Fabrice [CH/CH]; Nordstrasse 288, CH-8037 Zürich (CH). WINTERMANTEL, Erich [CH/CH]; Rigistrasse 18, CH-5443 Niederrohrdorf (CH).</p> <p>(74) Anwälte: SCHREIBER, Wolfgang, F. usw.; Riederer Hasler & Partner Patentanwälte AG, Bahnhofstrasse 10, CH-7310 Bad Ragaz (CH).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AT, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SE, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 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 Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: BIODEGRADABLE, POROUS SHAPED BODIES</p>		
<p>(54) Bezeichnung: BIODEGRADIERBARE, PORÖSE FORMKÖRPER</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to biodegradable, open-pored shaped bodies, to a method for producing them and to the use of said shaped bodies for producing medical implants and implant components or release systems for biologically active material. The inventive shaped bodies are intended to enable tissue to grow in the body or even to stimulate such growth, hereby enabling tissue regeneration to take place.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft biodegradierbare, offenporige Formkörper, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Formkörper zur Herstellung von medizinischen Implantaten und Implantatbestandteilen oder Abgabesystemen für biologisch aktives Material. Die Formkörper sollen das Einwachsen von Gewebe im Körper ermöglichen oder gar stimulieren und so eine Geweberegeneration ermöglichen.</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	Aserbaidschan	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			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Biodegradierbare, poröse Formkörper

Die Erfindung betrifft biodegradierbare, poröse Formkörper mit offenen Makroporen, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Formkörper zur Herstellung von medizinischen Implantaten und Implantatbestandteilen oder Abgabesystemen für biologisch aktives Materials.

Grössere Knochendefekte, z.B. infolge von Knochenresektion oder nach Zahnextraktionen, werden in der Regel nicht vollständig durch neuen Knochen aufgefüllt. In solchen Defekten muss deshalb oft mit Hilfe eines osteokonduktiven Defektfüllers die Bildung von neuem Knochen unterstützt werden. Dazu werden im Bereich des Kiefers grössere Defekte oft mit Membranen abgedeckt um ein Einwachsen durch im Vergleich zu Knochengewebe schneller wachsendes Epithel- oder Weichgewebe zu verhindern. Diese Membrantechnik, auch Guided Bone Regeneration genannt, weist den Nachteil auf, dass die Membrane über dem Defekt kollabieren kann. Oft werden auch Füllmaterialien in den Knochendefekt eingebracht. Diese Füllmaterialien sollen die Vaskularisierung und die defektanaloge Knochenneubildung unterstützen. Sie werden meist in Kombination mit Membranen angewendet.

Als Füllmaterialien wurden bisher Transplantate in Form von autologem Knochen, allogem Knochen (gefriergetrockneter Knochen) und xenogem Knochen (entproteinisiertem Knochen), Kollagen, sowie Implantate aus Calciumphosphaten, wie Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat, Bioglas, Korallenderivate und degradable Polymere getestet. Die meisten dieser Materialien weisen bedeutende Nachteile auf. So muss autologer Knochen an einer zweiten Stelle im Patienten entfernt werden, wo wiederum ein Defekt entsteht. Bei Knochenpräparaten und Kollagenen, welche von anderen Patienten wie auch von Tieren gewonnen werden, kann eine Infektionsgefahr bestehen. Calciumphosphate, insbesondere Hydroxylapatit, weisen eine sehr lange Resorptionsdauer auf und können je nach Darreichungsform Partikel freisetzen. Diese Probleme können umgangen werden, wenn degradable, synthetisch hergestellte Polymere eingesetzt werden.

Formkörper zur Geweberegeneration müssen offenporig sein und die Porengrösse auf das aufzubauende Gewebe hin optimiert sein. So wurden verschiedene Techniken entwickelt um solche Formkörper herzustellen. Mittels Herauslösen von Salz aus gepressten Salz-/ Polymermischungen [Mikos, A.G., et al., *Biomaterials*, 1994, 15(1): pp. 55-58] entstehen im Innern der Proben kugelige, durch die Salzkörnung vorgegebene, unter einander verbundene Poren. Der Prozess dauert jedoch lange und kann nur bedingt steril durchgeführt werden. Filze können durch ein Vernadeln der Fasern stabilisiert werden, sind anschliessend jedoch unter mechanischer Beanspruchung nicht formstabil. Das Polymer kann durch thermisch aktivierte Schäummittel oder durch eine überkritische [WO 91/09079] oder unterkritische [Mooney, D.J. et al., in *Biomaterials* 17 (1996) pp. 1417-1422] CO₂-Druckexpansion geschäumt werden. Dabei erreicht man jedoch eine geschlossene Porosität welche anschliessend durch eine Zerstörung der Porenwände teilweise geöffnet werden kann. Offenporige Strukturen lassen sich über Sol-Gel-Prozesse, gerichtete Präzipitation aus der Lösung und über Sinterprozesse erreichen. Dabei müssen jedoch entweder toxische Lösungsmittel oder eine Wärmebehandlung eingesetzt werden.

In [US 4,186,448] ist ein offenporiger Formkörper aus einem degradablen Polymer beschrieben, wobei der offenporige Formkörper über ein "Hochvakuumschäumen" hergestellt wird, ohne dass der Prozess jedoch näher beschrieben wird. In [US 5,366,508] ist eine Verbesserung des Formkörper durch eine Beschichtung mittels Hyaluronsäure und dem Einbringen von Proteinen in die Kavitäten beschrieben. In [WO97/22308] ist die Verwendung von porösen Formkörpern aus degradablen Polymeren zum passgenauen Auffüllen von Extraktionsalveolen beschrieben. Allerdings ist die Porenstruktur des Formkörper nicht beschrieben und deren Herstellung nicht angegeben.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass man offenporige Strukturen erhält, wenn man geformte Polymerteilchen mit Filament- oder Faserstruktur unter Druck bei unterkritischen Bedingungen in einem inerten, gasförmigen Lösungsmittel partiell löst, dabei die Polymerteilchen miteinander verbindet, und das Lösungsmittel expandiert und entfernt. Dieser Prozess funktioniert ohne Verwendung von toxischen Lösungsmitteln und bedarf keiner gegenüber der Raumtemperatur erhöhten Verarbeitungstemperatur. Die offenporigen Strukturen aus biodegradierbaren Polymeren

sind zur Herstellung von geeigneten Formkörpern, z.B. Implantaten, verwendbar. Dabei kann der Prozess zum Aufbau von verschiedenartigen Formkörpern mehrfach nacheinander durchgeführt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ein biodegradierbarer, poröser Formkörper, welcher durch eine statistische Anordnung miteinander verbundener, offener Makroporen 2 gekennzeichnet ist, welche in einen Verbund von geformten Polymerteilchen 1 eingebettet sind, die geschlossene Poren 3 enthalten und ein Verfahren zu Herstellung der Formkörper.

Der offenporige Formkörper wird hergestellt indem vorgefertigte Polymerteilchen, z.B. Fasern oder Filamente, miteinander verbunden werden. Dazu werden die Polymerteilchen unter Druck mit einem biokompatiblen, gasförmigen Lösemittel, z.B. CO₂, bei unterkritischen Bedingungen teilweise gelöst. Der Druck wird nach einer bestimmten Wirkdauer rasch expandiert, wodurch das in den Polymerteilchen enthaltene Lösemittel nicht aus denselben diffundieren kann und die Polymerteilchen somit schäumen. Es entsteht in den Fasern eine geschlossene Porosität mit Porendurchmessern im Bereich von 10 - 150 µm, je nach Durchmesser der verwendeten Fasern und der Einwirkzeit des Lösemittels.

Die Porengrösse, resp. der Abstand der einzelnen Polymerteilchen, im Formkörper hängt von der Gestalt der Polymerteilchen, deren Anordnung und deren Packungsdichte ab. Für die Anwendung der Formkörper als Implantat werden Polymerteilchen mit einem "Aspect Ratio" von grösser als 2 eingesetzt, wobei die geringere Ausdehnung, z.B. der Durchmesser, der Teilchen 10 - 400 µm beträgt. Bei mit solchen Teilchen hergestellten Formkörpern, beträgt der Abstand der Teilchen in der Regel 50 - 1000 µm. Werden die Teilchen während dem Herstellprozess durch mechanische Kräfte belastet, entstehen Formkörper mit einer geringeren Dichte und somit mit einem geringeren Abstand der Teilchen.

Fig. 1: Darstellung eines Querschnittes des offenporigen Formkörper. Die offene Porosität wurde durch Eingiessen des Formkörpers in eine Epoxidmatrix 2 mit nachfolgendem Schleifen der Probe sichtbar gemacht. Die Fasern 1 relaxierten nach dem Erweichen des Polymers infolge der Aufnahme des Lösemittels im

Herstellprozess des Formkörpers. Durch die anschliessende rasche Expansion des Lösemittels entstehen in den Fasern nach aussen hin abgeschlossene Poren 3.

Die Polymerteilchen lassen sich bevorzugt aus degradablen Polymeren aus der Gruppe der aliphatischen Polyester, z.B. aus Polylactid oder Polyglycolid oder deren Copolymere oder von Copolymeren mit anderen Polymeren, herstellen. In die Teilchen lassen sich mineralische Bestandteile, wie z.B. Calciumphosphatpartikel oder biologisch aktive Substanzen einarbeiten, welche dann während der Degradation des geformten Implantates freigesetzt werden können. Mineralische Bestandteile, biologisch aktive Substanzen oder weitere Polymere können auch durch eine Beschichtung auf die Polymerteilchen gebracht werden. Nach der Herstellung des Formkörpers bedecken diese dann die innere Oberfläche der von aussen zugänglichen Poren und können so die gewünschte Aktivität entfalten.

Im weiteren lassen sich mineralische Bestandteile oder biologisch aktive Substanzen mit den Polymerteilchen mischen, so dass die Zusatzstoffe während dem Herstellprozess des Formkörpers in die Makroporosität eingeschlossen werden. Die Zusatzstoffe können auch nach der Herstellung der Formkörper eingebracht werden. Dies kann z.B. durch ein Einspritzen von in einer Suspension gelösten Bestandteilen oder durch ein Tauchen des Formkörpers in die Suspension erfolgen, wobei die flüssige Phase der Suspension anschliessend wieder entfernt wird.

Die in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendeten Bezeichnungen und Begriffe sind wie folgt definiert:

Der Begriff "biodegradierbar" definiert die Eigenschaft eines Materials im Körper aufgelöst und danach aus dem Körper entfernt zu werden. Der Begriff "osteokonduktiv" definiert die Eigenschaft eines Materials von Knochen durchwachsen zu werden. Der Begriff "osteoinduktiv" verlangt zusätzlich noch eine Stimulation des Knochenwachstums.

Unter dem Begriff "Aspect Ratio" versteht man das Verhältnis der Länge eines Teilchen zu seinem Durchmesser.

Biodegradierbare Materialien sind allgemein bekannt, z.B. aliphatische Polyester vom Typ Polyglycolsäure (PGA = poly glycolic acid) oder Polylactat (PLA = poly lactic acid) oder auch deren Copolymere (PGA/PLA), enantiomere Formen und racemische Mischung in unterschiedlichen Verhältnisanteilen, z.B. Poly-L-lactat (PLLA), Poly-D-Lactat (PDLA), Poly-DL-Lactat (PDLLA), L-Lactat/DL-Lactat, oder L-Lactat/D-Lactat. Diese Materialien sind nicht nur biodegradabel, sondern auch biokompatibel. PGA und PLA haben Metabolismuswege im menschlichen Körper. Weiter sind PGA- und PLA-Polymere nicht immunogen, das heisst, in Säugetieren sind keine Immunreaktionen durch diese Materialien hervorgerufen worden. Geeignet sind beispielsweise Handelsprodukte von Typ Resomer[®], welche bei der Fa. Boehringer Ingelheim, D-55216 Ingelheim, kommerziell erhältlich sind.

Geeignet sind ferner Mischungen oder Copolymere der genannten biodegradablen Materialien mit aliphatischen Polyestern mit osteokonduktiven Eigenschaften, z.B. PLA-Copolymere, z.B. Lactat/Tetramethylenglycolid Copolymere, Lactat/Trimethylen-carbonat Copolymere, Lactat/ α -Valerolacton Copolymere, Lactat/ ϵ -Caprolacton Copolymere, Polydepsipeptide (Glycin-DL-Lactatcopolymer oder PLA/Ethylenoxid-Copolymere, oder Polyhydroxyalkanoate, z.B. PHB [Poly/ β -hydroxybutyrat]), PHB/PHV (Polyhydroxybutyrat/-valerat), PCL [Poly(ϵ -caprolacton)], PDS [Poly(p-dioxanon)], Polyanhydride, Polyäpfelsäure (β) oder Polyäpfelsäureester.

Geeignet sind ferner Mischungen oder Copolymere mit Vinylpolymeren, z.B. auf der Basis Polyvinylalkohol (PVA), Poly- β -maleinsäure, aliphatischen Polyamiden, aliphatischen Polyurethanen, z.B. Polyurethane aus Polyethylenglycol-(PEG)-diolen oder Polycaprolactondiolen und Diisocyanaten, wie 1,4-Methylendiisocyanat, Polyorthoestern, z.B. vom Typ Alzamer[®] (Alza Corp.) oder DETOSU, aliphatischen Polyanhydriden, Polypeptiden, z.B. synthetischen Polyaminosäuren und Poly- α -aminosäuren, z.B. Poly- β -lysin oder Polybenzylglutamat, Polyphosphaten, Polysacchariden, z.B. Dextranderivate, Chitin- und Chitosanderivaten oder Hyaluronsäureestern, modifizierten Proteinen, z.B. teilvernetztes Collagen oder Fibrin, oder modifizierten Kohlehydratpolymeren.

Besonders bevorzugt sind biodegradierbare Formkörper, insbesondere Implantate, welche aus geformten Polymerteilchen aus aliphatischen Polyestern aus der Gruppe Polylactat, Polyglycolid, deren Copolymeren und Mischung davon bestehen.

Diese Formkörper können ausserdem mineralische Bestandteile auf der Basis von Calcium und Phosphat oder biologisch aktive Substanzen enthalten.

Geeignete biologisch aktive Substanzen haben osteoinduktive Eigenschaften und können das biologische Verhalten benachbarter Zellen beeinflussen, beispielsweise die Zellteilung oder Knochenneubildung anregen, z.B. durch Bildung von mesenchymalen Zellen, Endothelgewebe, Pericyten, Osteoclasten, Osteoblasten usw.. Geeignete biologisch aktive Substanzen mit osteoinduktiven Eigenschaften sind z.B. Hormone, Proteine oder Wachstumsfaktoren auf Protein- oder Lipidbasis, welche unter Begriffen wie *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Vascular Growth Factor* (VEGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), z.B. vom Typ TGF- β -1, -2, oder -3, *Insulin-like Growth Factor* (IGS-I) und IGF-II), *Nerve Growth Factor* (NGF), *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP), z.B. BMP-3 (*Osteogenin*), -2 (BMP 2A), -4 (BMP 2B), -5, -6, -7 (*Osteogenic Protein-1*), sowie Proteine, welche unter Begriffen wie *Parathyroid Hormone* (PTH), z.B. PTH-Fragmente, z.B. PTH 1-34 und Derivate davon, *Parathyroid Hormone Related Protein* (PTHrP), z.B. PTHrP-Fragmente, z.B. PTHrP 1-34 und Derivate davon, *Osteoglycin*, *Cartilage Induction Factor* und *Skeletal Growth Factor* bekannt sind. Knochenwachstumsfaktoren auf Lipidbasis umfassen Prostanoiden, welche unter Begriffen, wie Prostaglandin A, D, E, F, I und Derivate davon sowie Prostazyklin bekannt sind.

Proteine (Wirkstoffkomponente) mit den Eigenschaften eines transformierenden Wachstumsfaktors von Typ Beta (TGF- β) sind bekannt und in dem Übersichtsartikel von A.B. Roberts und M.B. Sporn, *The transforming growth factor - β s*, im *Handbook of Experimental Pharmacology. Peptide Growth Factors and Their Receptors*, M.B. Sporn und A.B. Roberts Herausgeber, Springer Verlag Berlin, New York, Seiten 419-472, beschrieben.

Proteine vom Typ TGF- β humanen Ursprungs sind bekannt und in dem Übersichtsartikel von D.A. Cox, *Transforming Growth Factor-Beta 3*, *Cell Biology International*, 19(5): 357-371 (1995) beschrieben.

Rekombinante Proteine vom Typ TGF- β sind bekannt und in folgenden Übersichtsartikeln beschrieben: Lionel Bourdrel et al., *Recombinant Human Transforming Growth Factor- β 1: Expression by Chinese Hamster Ovary Cells, Isolation and Characterization*, *Protein Expression and Purification* 4: 130-140 (1993); M.P.

Schlunegger and M.G. Grütter, An unusual feature revealed by the crystal structure and a resolution of human transforming growth factor- β 2, Nature 358: 430-434 (1992), S. Runser and N. Cerletti, Transforming Growth Factors β : conformational stability and features of the denaturation of recombinant human transforming growth factors- β 2 and β 3, Biotechnol. Appl. Biochem. 22: 39-53 (1995).

Proteine mit den Eigenschaften eines transformierenden Wachstumsfaktors vom Typ Beta (TGF- β) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 5 und Knochen-morphogenen Proteinen (BMP) sind bekannt und in dem Übersichtsartikel von *D.M. Kingsley, The TGF- β superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms, Genes and Development 8:133-146 (1994)* beschrieben.

Weitere Substanzen, die im Formkörper enthalten sein können, sind Aktivsubstanzen, welche die Knochenresorption hemmen, z.B. Bisphosphonate vom Typ Aredia®, Nitrate, z.B. Nitroglycerin, Impriflavin, Wirkstoffe, die an nukleare Rezeptoren binden, z.B. Östradiol, Enzymhemmer, welche Knochenmatrix-abbauende Enzyme blockieren, z.B. Kollagenase-Hemmstoffe, Stromelysin-Hemmstoffe, Cathepsin L, K-Hemmstoffe, Stoffe, welche die Osteoklastenfunktion hemmen, z.B. Carboanhydrase-Hemmstoffe oder Hemmstoffe der osteoklastischen Protonenpumpe, usw..

Weitere Aktivsubstanzen sind solche, die eine Wirksamkeit gegen Implantatopathogene (Parodontopathogene) besitzen, z.B. Antibiotika, Antikörper (mono-, polyklonale), Entzündungshemmstoffe, Prostaglandinhemmer, Wirkstoffe mit immunsuppressiver Wirkung, z.B. (bio-)synthetische Immunsuppressiva, Wirkstoffe mit revaskularisationsfördernder Wirkung, z.B. gefässbildende Substanzen, durchblutungsfördernde Wirkstoffe, oder Analgetika.

Der zu verabreichende Wirkstoff oder Kombinationen davon können abhängig vom Wirkstoff und der zu erzeugenden Freisetzungskinetik direkt in die Faser eingearbeitet, auf die Fasern beschichtet, während der Herstellung des Formkörpers in die offene Porosität integriert oder nach der Herstellung des Formkörpers beispielsweise mittels herkömmlicher ärztlicher Injektionsinstrumente eingebracht werden.

Der Formkörper, insbesondere das Implantat, kann ausserdem plastisches Material mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium und Phosphat enthalten. Plastische Materialien mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium

und Phosphat (CPHC: Calcium Phosphate Hydraulic Cements) sind durch Kombinieren von teilweise neutralisierten Phosphatmineralien und Calciumsalzen nach dem in der Europäischen Patentanmeldung 416 761 beschriebenen Verfahren erhältlich. Geeignete Phosphatmineralien sind beispielsweise $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [MCPM], $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [DCPD: Brushit], $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ [CDHA: Calcium-Deficient Hydroxyapatite], $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ [α - oder β -Tricalciumphosphat: TCP], $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ [OHAP: Hydroxyapatit], $\text{Ca}_{28}(\text{PO}_4)_{15}(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_5$ [CHAP: Carbonated Hydroxyapatite], $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ [CPP: Calcium Pyrophosphat], $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ [CSH: "Plaster of Paris"], $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [CSD: Gips], CaCO_3 [CC: Calcit] oder Mischungen davon.

Bevorzugt ist ein plastisches Material mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium und Phosphat mit folgenden Mengenanteilen: 60% - 80% β -TCP, 40% - 20% MCPM, wässriger Lösung enthaltend $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ und SO_4^{2-} Ionen, sowie Additiven vom Typ Celluloseether, z.B. HPMC (0,5% - 1,0%) oder Polysaccharide.

Formkörper sind zum Einsetzen in einen Raum mit vorgegebenem Ausmass und zum Ausfüllen desselben bestimmt. Bevorzugt sind individuell exakt angepasste Formkörper, sogenannte Implantate, welche bei Hartgewebeverlust infolge von Knochenresektion oder bei Zahnextraktion an die vorgesehene Stelle gesetzt werden.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung

Beispiel 1: Herstellung von offenporigen Formkörpern unter Verwendung von Fasern mit einem Durchmesser von 350-400 μm

a) Herstellung von Fasern

Poly(D,L-Lactid-co-Glycolid) (RG858, Boehringer Ingelheim, D) wird in Pulverform in einen Mini-Extruder CS 194A der Firma Custom Scientific Instruments, USA, gegeben, mit einer Rotortemperatur von 145°C geschmolzen und durch eine runde, mit einer Temperatur von 160°C beheizte Düse mit dem Durchmesser 3 mm gedrückt. Das so extrudierte Polymer wird mit einer Geschwindigkeit von 1.5 m/min. durch eine Faseraufspulvorrichtung (Custom Scientific Instruments, CSI-194T) von der Düse abgezogen. Durch die Differenz in der Austrittsgeschwindigkeit von 0.02 m/min. des

Polymers aus der Düse und der Aufspulgeschwindigkeit von 1.5 m/min. auf eine Rolle mit einem Durchmesser von 26 mm bildet sich auf der Strecke zwischen der Düse und der Rolle eine Faser mit einem Durchmesser von ca. 350 - 400 μm aus.

b) Herstellung eines Formkörpers

Die Fasern werden auf eine Länge von ca. 5 mm geschnitten und ca. 0.7 gr. davon in einen oben offenen Behälter aus Aluminium mit den Dimensionen 16 x 16 x 10 mm gegeben. Anschliessend wird die Faserfüllung mit einem Stempel unter Handkraft etwas komprimiert.

Der Behälter wird dann in eine auf 21°C temperierte Hochdruckkammer (Critical Point Drying Apparatus E3100, Polaron Equipment Ltd, GB) mit einem Volumen von 260 cm^3 gestellt. Die Kammer wird mit CO_2 während ca. 15 Sekunden gefüllt, bis ein Druck von 62 bar erreicht wird. Dies entspricht einem Druckanstieg von ca. 4 bar/sec. Nach einer Periode von 45 Sekunden mit einem konstanten Druck von 62 bar wird der Druck durch Öffnen des Auslassventiles auf den Umgebungsdruck reduziert. Die Druckreduktion dauert ca. 20 Sekunden, was einer Reduktionsrate von ca. 3 bar/sec. entspricht.

Unmittelbar nach Erreichen des Umgebungsdruckes wird die Kammer geöffnet und der Aluminiumbehälter aus der Kammer entnommen. Nach ca. 30 Sekunden, in welchen noch im Polymer gelöstes CO_2 entweicht und dadurch die Konsistenz des Formkörper härter wird, wird der Formkörper dem Behälter entnommen. Der so hergestellte Formkörper weist eine Porosität von 78% und eine Dichte von 0.28 g/cm^3 auf. Der Durchmesser eines des überwiegenden Anteiles der geschlossenen Poren in den Fasern beträgt ca. 10 - 50 μm und derjenige der offenen Poren ca. 200 - 2000 μm .

Beispiel 2: Herstellung von offenporigen Formkörpern unter Verwendung von Fasern mit einem Durchmesser von 50 - 100 μm und unterschiedlicher Porosität

a) Es werden Fasern gemäss Beispiel 1a, hergestellt, wobei die Aufspulgeschwindigkeit ca. 70 m/min. beträgt. Der resultierende Durchmesser der Fasern beträgt 50 - 100 μm . Diese werden dann gemäss Beispiel 1b weiterbehandelt, wobei der Druckanstieg 5 bar/sec. bis zu einem Maximaldruck von 50 bar beträgt, welcher anschlies-

send während 10 sec. gehalten wird und dann mit einer Rate von 3.3 bar/sec. wieder auf den Umgebungsdruck reduziert wird.

Die so erreichte Porosität beträgt ca. 88 %. Die Dichte der Formkörpers beträgt ca. 0.16 g/cm^3 . Die Grösse der offenen Poren ist im Bereich von 20 - 2000 μm während der Durchmesser eines Grossteiles der geschlossenen Poren in den Fasern 10 - 50 μm beträgt.

b) Es wird analog Beispiel 2a) ein Formkörper mit geringerer Porosität hergestellt. Unmittelbar nach der Entnahme des Behälters aus der Druckkammer wird mittels einem Stempel eine Kraft von ca. 100 N senkrecht auf die Oberfläche des Formkörpers gebracht, welcher dadurch in seinem noch weichen Zustand komprimiert wird. Nach ca. 30 Sekunden wird der Stempel entfernt und der nun harte Formkörper entnommen. Die Dimensionen des Formkörpers betragen $16 \times 16 \times 5 \text{ mm}$, die Dichte ist 0.43 g/cm^3 und die Porosität beträgt ca. 66 %.

Formkörper mit geringerer Porosität lassen sich auch herstellen, indem bereits in der Druckkammer eine Kraft von 0.5 N durch ein Auflegen eines Metallgegenstandes vom 50 gr. auf die sich im Behälter befindlichen Polymerfasern gebracht wird. Das Gewichtsstück wird mittels einem Klebband fixiert. Der so hergestellte Formkörper weist eine Dichte von 0.48 g/cm^3 und eine Porosität von ca. 63 % auf.

Beispiel 3: Herstellung von offenporigen Formkörpern welche Zusatzstoffe enthalten

a) Es wird analog Beispiel 2b ein Formkörper hergestellt, der biologisch aktive Substanzen enthält. Die Fasern werden vor dem Befüllen des Behälters mit einer, eine feinfasrige, watteartige Konsistenz aufweisende, Proteinmasse gemischt. Die Proteinmasse wird nach der Methode von *Schlagenhauf, U., Menseschymale Zellen der humanen Zahnpulpa, Beobachtungen und Experimente an einem Zellkulturmodell, Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Zahnärztliche Mund- und Kieferheilkunde der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 1992, pp. 84-93* gewonnen. Der Anteil der Proteine an der Gesamtmasse des Formkörpers beträgt ca. 10 Gewichtsprozent. Die Mischung wird analog Beispiel 2 in den Behälter gegeben, mit Handkraft komprimiert und der CO_2 -Druckbehandlung ausgesetzt.

b) Es wird analog zum Beispiel 2 ein Formkörper hergestellt, der Calciumphosphat enthält. Fasern werden gemäss Beispiel 1a) hergestellt, wobei die Fasern unmittelbar nach dem Austritt aus der Düse in ihrem noch viskosen und klebrigen Zustand durch einen Behälter gezogen werden, welcher Partikel aus β -Tricalciumphosphat (Fluka, tri-calcium phosphate, microselect, Produkt-Nr. 21221) enthält. Dazu wird die Faser durch ein kleines Loch von 2 mm Durchmesser in den geschlossenen Behälter mit einem Volumen von 125 cm^3 und auf der anderen Seite durch ein analoges Loch wieder aus dem Behälter geführt. Die Partikel bleiben auf der Oberfläche der Fasern kleben. Der Anteil der Calciumphosphatpartikel an der Gesamtmasse beträgt ca. 5%. Aus den so hergestellten Fasern wird dann analog zum Beispiel 1b) ein Formkörper hergestellt.

Beispiel 4: Herstellung von offenporigen Formkörpern aus Poly(D,L-lactid)

Es wird ein Formkörper gemäss Beispiel 2b) hergestellt. Dabei werden jedoch die Fasern aus dem Polymer Poly(D,L-lactid) (R207, Boehringer Ingelheim, D) gemäss Beispiel 1a) hergestellt. Zur Herstellung der Fasern wird eine Rotortemperatur von 130°C und eine Düsentemperatur von 135°C verwendet. Die Aufspulgeschwindigkeit beträgt 70 m/min . Der mit diesen Fasern mit einem Durchmesser von $50 - 100 \mu\text{m}$ hergestellte Formkörper weist ebenfalls die im Beispiel 2b) dargestellten Eigenschaften auf.

Beispiel 5: Herstellung eines offenporigen Formkörpers zur passgenauen Füllung eines knöchernen Defektes

Zuerst wird eine Negativform hergestellt, deren Kavität der Geometrie des herzustellenden Implantates entspricht. In diesem Beispiel wird dazu die Diaphyse des Beines eines jungen Huhnes verwendet. Die Diaphyse wird in eine sich in einem viereckigen Behälter befindlichen, noch nicht ausgehärtete Abformmasse aus Polysiloxan (Colène President Putty, CH) gedrückt. Die weiche Masse wird an den Knochen angedrückt um eventuelle Hinterschneidungen abzuformen. Nach dem Aushärten der Masse nach ca. 60 sec. wird das Knochenstück aus der Masse entfernt. In unserem Fall wird wegen den vorhandenen Hinterschneidungen die Masse aus dem Behälter entnommen und entzweigeschnitten. Die zwei Teile der Masse werden danach wieder zusammengefügt und erneut in den Behälter eingesetzt.

Fasern aus Poly-(D,L-Lactid-co-Glycolid) mit einem Durchmesser von 350 - 400 μm werden gemäss Beispiel 1 hergestellt, auf eine Länge von ca. 5 mm geschnitten und in die in der Masse sich befindliche Kavität gegeben. Dabei wird durch Stopfen mit einem Stab darauf geachtet, dass sich eine möglichst dichte Packung ergibt. Der Behälter wird nun in die auf 21°C temperierte Druckkammer gegeben und diese mit einer Rate von 4 bar/sec. bis zu einem Druck von 63 bar mit CO_2 gefüllt. Nach 180 sec. mit konstantem Druck wird der Druck mit einer Rate von 3 bar/sec. wieder auf Umgebungsdruck reduziert. Danach wird der Behälter der Kammer entnommen und der Formkörper aus der Abformmasse entnommen. Der so entstandene Formkörper ist eine passgenaue Abformung des Originals und weist eine offene Porosität von 75 % auf.

Ansprüche

1. Biodegradierbarer, poröser Formkörper gekennzeichnet durch eine statistische Anordnung miteinander verbundener, offener Makroporen, welche in einen Verbund von geformten Polymerteilchen eingebettet sind, die geschlossene Poren enthalten.
2. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die geformten Polymerteilchen im Verbund eine Filament- oder Faserstruktur aufweisen.
3. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Abstand des überwiegenden Anteils der Polymerteilchen 50 - 1000 μm beträgt.
4. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der überwiegende Anteil der geformten Polymerteilchen eine "Aspect Ratio" grösser als 2 aufweist.
5. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die geringere Ausdehnung des überwiegenden Anteils der Polymerteilchen 10 - 400 μm beträgt.
6. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der überwiegende Anteil der geschlossenen Poren in den Polymerteilchen einen mittleren Durchmesser von 10 - 150 μm aufweist.
7. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die geformten Polymerteilchen aus aliphatischen Polyestern aus der Gruppe Polylactat, Polyglycolid, deren Copolymeren und Mischung davon bestehen.
8. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Makroporen Materialien mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium und Phosphat oder biologisch aktive Substanzen enthalten.
9. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die geformten Polymerteilchen Materialien mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium und Phosphat oder biologisch aktive Substanzen enthalten.
10. Verfahren zur Herstellung eines biodegradierbaren Formkörpers gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man geformte Polymerteilchen unter

Druck bei unterkritischen Bedingungen in einem inerten, gasförmigen Lösungsmittel partiell löst, miteinander verbindet, das Lösungsmittel expandiert, entfernt und den erhältlichen porösen Verbund von geformten Polymerteilchen in eine geeignete Form bringt.

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Polymerteilchen durch Zerkleinern von Polymerfasern oder -filamenten formt.
12. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die geformten Polymerteilchen unter Druck bei unterkritischen Bedingungen in Kohlendioxid partiell löst.
13. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man in die Makroporen des biodegradierbaren Formkörpers Materialien enthaltend mineralische Bestandteile auf der Basis von Calcium und Phosphat und/oder biologisch aktive Substanzen einbringt.
14. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Polymerteilchen unter Einschluss von Materialien enthaltend mineralische Bestandteile auf der Basis von Calcium und Phosphat und/oder biologisch aktive Substanzen formt.
15. Biodegradierbarer Formkörper hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 10.
16. Verwendung eines biodegradierbaren Formkörpers gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von medizinischen Implantaten, Implantatbestandteilen oder Abgabesystemen für biologisch aktives Material.

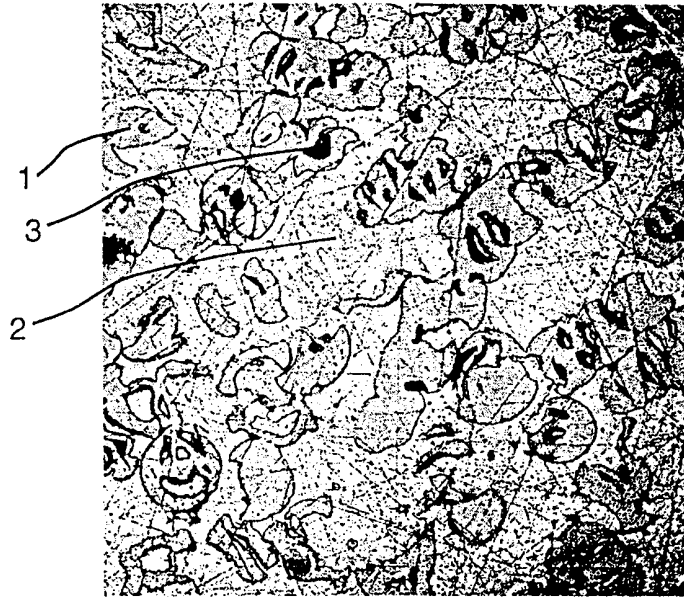


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/56 A61L31/14				
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				
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)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	MOONEY D J ET AL: "Novel approach to fabricate porous sponges of poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, vol. 17, no. 14, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 1417-1422, XP004032715 ISSN: 0142-9612 cited in the application abstract page 1418, left-hand column, paragraph 2 -right-hand column, paragraph 4 page 1419, left-hand column, paragraph 2 -page 1420, left-hand column, paragraph 1 --- -/--	1,2,5-16		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
° Special categories of cited documents :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> "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 </td> <td style="width: 50%; border: none;"> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">22 May 2000</p>		Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">30/05/2000</p>		
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 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Menidjel, R</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00095

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 09079 A (ERBA CARLO SPA) 27 June 1991 (1991-06-27)	1,3, 7-10, 12-16
Y	page 1, line 19 -page 2, line 30 page 3, line 11 - line 25 page 6, line 7 - line 24 page 10, line 18 - line 24 -----	1-9
Y	WO 95 23181 A (QVINTUS LEINO PIA ;VALTION TEKNILLINEN (FI); AALTONEN OLLI (FI)) 31 August 1995 (1995-08-31) abstract page 2, line 6 - line 30 examples 1,7 -----	1-9
X	THOMSON R C ET AL: "Hydroxyapatite fiber reinforced poly(alpha-hydroxy ester) foams for bone regeneration" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, vol. 19, no. 21, November 1998 (1998-11), pages 1935-1943, XP004161468 ISSN: 0142-9612 abstract page 1940, right-hand column, paragraph 1 -page 1941, left-hand column, paragraph 2 -----	1-4,6-9, 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00095

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9109079 A	27-06-1991	DE 69018456 D DE 69018456 T EP 0464163 A JP 4505775 T	11-05-1995 07-12-1995 08-01-1992 08-10-1992
WO 9523181 A	31-08-1995	FI 940876 A	26-08-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00095

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61L27/56 A61L31/14		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61L		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MOONEY D J ET AL: "Novel approach to fabricate porous sponges of poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, Bd. 17, Nr. 14, 1. Juli 1996 (1996-07-01), Seiten 1417-1422, XP004032715 ISSN: 0142-9612 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 1418, linke Spalte, Absatz 2 -rechte Spalte, Absatz 4 Seite 1419, linke Spalte, Absatz 2 -Seite 1420, linke Spalte, Absatz 1 --- -/--	1,2,5-16
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
22. Mai 2000		30/05/2000
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.
X	WO 91 09079 A (ERBA CARLO SPA) 27. Juni 1991 (1991-06-27)	1,3, 7-10, 12-16
Y	Seite 1, Zeile 19 -Seite 2, Zeile 30 Seite 3, Zeile 11 - Zeile 25 Seite 6, Zeile 7 - Zeile 24 Seite 10, Zeile 18 - Zeile 24	1-9
Y	WO 95 23181 A (QVINTUS LEINO PIA ;VALTION TEKNILLINEN (FI); AALTONEN OLLI (FI)) 31. August 1995 (1995-08-31) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 6 - Zeile 30 Beispiele 1,7	1-9
X	THOMSON R C ET AL: "Hydroxyapatite fiber reinforced poly(alpha-hydroxy ester) foams for bone regeneration" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, Bd. 19, Nr. 21, November 1998 (1998-11), Seiten 1935-1943, XP004161468 ISSN: 0142-9612 Zusammenfassung Seite 1940, rechte Spalte, Absatz 1 -Seite 1941, linke Spalte, Absatz 2	1-4,6-9, 16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00095

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9109079 A	27-06-1991	DE 69018456 D	11-05-1995
		DE 69018456 T	07-12-1995
		EP 0464163 A	08-01-1992
		JP 4505775 T	08-10-1992
WO 9523181 A	31-08-1995	FI 940876 A	26-08-1995