

(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
8. August 2013 (08.08.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/113514 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 27/26 (2006.01) A61L 27/58 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/000324

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. Februar 2013 (01.02.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
12000650.7 1. Februar 2012 (01.02.2012) EP

(71) Anmelder: **BIOENERGY CAPITAL AG** [—/DE];
Konrad-Adenauer-Ufer 101, 50668 Köln (DE).

(72) Erfinder: **GÖRNE, Martin**; Am Stein 46, 22337
Hamburg (DE). **KORDICK, Thomas**; Dr.-Leissner-
Strasse 5, 63773 Goldbach (DE).

(74) Anwalt: **DIEHL & PARTNER GBR**; Patentanwälte,
Augustenstrasse 46, 80333 München (DE).

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

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

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MATRIX FOR CELL COLONIZATION

(54) Bezeichnung : MATRIX ZUR ZELLBESIEDELUNG

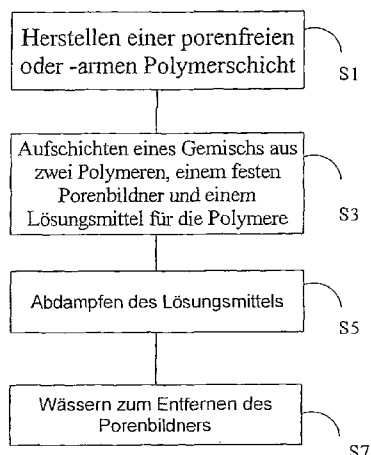


Fig. 1

- S1 producing a pore-free or low-pore polymer layer
S3 stacking a mixture of two polymers, a solid pore forming agent, and a solvent for the polymers
S5 evaporating the solvent
S7 watering in order to remove the pore forming agent

(57) Abstract: The invention relates to a cell implant matrix which has a connective porosity of over 80% and which consists predominantly of a mixture of bioresorbable polymers. The matrix has a disk shape, and a surface layer on one face of the disk has less than 20% of the average pore density of the other faces. The matrix is produced by providing a bioresorbable polymer layer; stacking a mixture of a water-soluble solid, at least two polymers which differ with respect to resorption rates, and a solvent for one of the polymers onto the polymer layer; evaporating the solvent and subsequently optionally compacting the mixture; and watering the compact body in order to remove the salt.

(57) Zusammenfassung: Eine Zellimplantat-Matrix weist eine konnektive Porosität von über 80 % auf und besteht überwiegend aus einem Gemisch bioresorbierbarer Polymere, wobei die Matrix Scheibenform aufweist und wobei eine Oberflächenschicht auf einer Seite der Scheibe weniger als 20 % der durchschnittlichen Porendichte der anderen Seiten aufweist. Die Matrix wird hergestellt durch Bereitstellen einer bioresorbierbaren Polymerschicht, Aufschichten eines Gemisches aus einem wasserlöslichen Feststoff, mindestens zwei hinsichtlich ihrer Resorptionsrate verschiedenen Polymeren und einem Lösungsmittel

für eines der Polymere auf die Polymerschicht; Abdampfen des Lösungsmittels ggf. gefolgt von Kompaktieren des Gemisches; und Wässern des Kompaktkörpers zum Entfernen des Salzes.



-
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls
Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Matrix zur Zellbesiedelung

Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf poröse Matrices zur Zellbesiedelung für therapeutische oder diagnostische Zwecke.

5

Zellimplantate auf der Basis poröser Matrices aus bioverträglichen Polymeren sind aus WO 2004/108810 A1 bekannt. Bei solchen Matrices sind die Poren vernetzt und dienen als Templat für die Ansiedlung von Zellen *in vivo* (z. B. therapeutisch) oder
10 *in vitro* (z. B. diagnostisch). Bei Transplantationen kann eine solche bioresorbierbare Matrix zur temporären Lokalisation des Transplantats dienen.

Die bekannten Template sind bei einigen Anwendungen noch nicht
15 voll befriedigend, insbesondere hinsichtlich der klinischen Ergebnisse.

Die Erfindung setzt sich daher zum Ziel, eine Verbesserung der klinischen Performance der Template zu erreichen.

20

Dazu schlägt die Erfindung vor, auf einer Seite des für gewöhnlich scheibenförmigen Templats eine Oberfläche mit weniger als 20 % des durchschnittlichen Porenanteils der anderen Seite(n) bereitzustellen. Diese asymmetrische Struktur
25 ermöglicht, das Templat so im Körper anzuordnen, dass die implantierten vitalen Zellen länger darin bleiben.

Unter einem weiteren Aspekt schlägt die Erfindung Verfahren zur Herstellung von porösen bioresorbierbaren Matrices vor, wobei
30 initial eine Polymerschicht ohne Porenbildner gebildet wird, worauf dann ein Gemisch aus mindestens zwei Polymeren, einem Lösungsmittel für eines der Polymere und einem wasserlöslichen Porenbildner aufgeschichtet wird, gefolgt von Abdampfen des Lösungsmittels und dann Wässern zum Entfernen des Porenbildners.
35 Zwischen diesen letzten beiden Schritten kann in einer Variante noch eine Beaufschlagung mit Druck zum Kompaktieren stattfinden. Beide Verfahren führen zu hochporösen Polymermatrixscheiben, deren eine Seite jedoch eine porenfreie oder zumindest porenarme Membran aufweist. Trotz dieser Membran ist die Versorgung der im
40 Anwendungsfall in den Poren befindlichen Zellen ausreichend, die

Verlustraten durch Abwanderung sind jedoch erheblich reduziert. Soll in einer Variante ein solches Templat als Bindegewebsunterstützung dienen, kann die durchgehende Polymerschicht genügend Halt für z. B. Nahtmaterial zur Fixierung des Templates bereitstellen.

In Ausführungsformen ist die poröse Matrix hydrophil z. B. mit (Meth)Acrylsäure-Polymerisat beschichtet. Dazu wird ein Plasma-Beschichtungsschritt gefolgt von einem plasmalosen Beschichtungsschritt, wodurch die benötigten Schichtdicken von über einem Mikrometer erreicht werden.

Weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von Ausführungsbeispielen in Verbindung mit den Ansprüchen sowie den Figuren. Die Erfindung ist nicht auf die beschriebenen Ausführungsbeispiele beschränkt, sondern durch den Umfang der beiliegenden Patentansprüche bestimmt. Insbesondere können die einzelnen Merkmale bei erfindungsgemäßen Ausführungsformen in anderer Anzahl und Kombination als bei den untenstehend angeführten Beispielen verwirklicht sein. Bei der nachfolgenden Erläuterung eines Ausführungsbeispiels wird auf die beiliegenden Figur Bezug genommen, die ein Flussdiagramm für ein erfindungsgemäßes Verfahren zeigt.

In einer Hauptanwendung werden Matrices zur Besiedelung mit Funktionszellen bereitgestellt, beispielsweise mit Hepatozyten und/oder mit Langerhans'schen Inselzellen. Solche biochemischen Funktionszellen heften sich an die Innenwände der Poren der schaumartigen Matrix an (Anheftungsraten über 80% oder, geeignet beschichtet, über 95%) und können mit der Matrix in mesotheliale Taschen transplantiert werden, idealerweise des Zellspenders selbst. Dabei wird ausgenutzt, dass in diesem Fall keine Abstoßungsreaktion erfolgt, sondern nur ein vergleichsweise milder, für den therapeutischen Prozess günstiger Fremdkörper-Reiz ausgeübt wird. Binnen weniger Wochen wird die Matrix vaskularisiert und sind die implantierten Zellen nicht mehr nur auf diffusive Versorgung angewiesen. Die Matrices werden so angeordnet, dass die porenarme (oder -freie) Seite innen und die porenreiche Seite außen liegt, um die Verlustrate durch

Abwanderung der Zellen niedrig zu halten. Parallel findet eine allmähliche Auflösung eines Teils der abbaubaren Matrix (binnen 3-4 Monaten, oder mindestens 2 und/oder weniger als 7 Monaten) statt und wird das physiologische Milieu dadurch in einer Weise beeinflusst, die ebenfalls dem therapeutischen Erfolg dienlich ist. Es ist zweckmäßig, wenn ein Teil der Polymermischung langsamer erodiert (Verhältnis der Abbauzeiten mindestens 5) und den strukturellen Zusammenhalt längere Zeit, z. B. 2,5-3 Jahre (oder mindestens 2 und/oder weniger als 5 Jahre) gewährleistet. Solche Polymere sind zweckmäßig auf Basis von α -Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure und/oder Glykolsäure, z. B. PLA oder PLGA. Die Hersteller solcher zum Einsatz im menschlichen Körper zugelassener Polymere geben die hier relevanten nominellen Abbauzeiten an.

Wie bereits erwähnt, werden besonders gute Anheftungsraten bei beschichteten Matrices beobachtet, nämlich solchen, die in einem kombinierten PECVD/CVD-Verfahren zunächst mit einer dünnen (z. B. 20-30 nm) PAA-Lage plasmabeschichtet und daran anschließend mit einer dickeren PAA-Lage (z. B. 20-30 μ m) ohne Plasma-Einwirkung beschichtet werden. Diese obere Lage bildet eine kristalline, hydrophile Schicht aus.

Zunächst wird eine Lösung eines der verwendeten Polymere in für medizinische Zwecke zugelassenem Chloroform in eine Form gegossen und das Lösungsmittel bei 45°-65° abgedampft. Daraufhin wird eine Polymer-Mischung definierter Partikelgrößen-Verteilung mit einem Kochsalz-Granulat ebenfalls definierter Partikelgrößen-Verteilung gemischt, mit einer Lösung eines der Polymere in Chloroform vermennt und dann auf die bereits hergestellte Polymerschicht gegeben. Aus diesem Vorformling dampft das Lösungsmittel bei leicht erhöhter Temperatur (45°C-65°C) ab und dieser kann dann gewünschtenfalls durch Beaufschlagung mit Druck kompaktiert werden. Anschließend wird der Kompaktkörper gewässert, um durch Entfernen des Salzes die gewünschte Porosität bereitzustellen. Dabei bleibt aber die initial hergestellte Polymerschicht porenfrei. Je nach Einsatzzweck kann die Dicke der porenarmen Schicht durch Menge und Konzentration der anfänglichen Lösung eingestellt werden. Beispielsweise erhält man eine sehr dünne Membran, wenn die

Konzentration der Lösung niedrig ist (z. B. 4 %ig in Chloroform, langsam abbaubares Polymer) und die Füllhöhe klein (z. B. 0,1-1 mm, beispielsweise 0,3 mm). Wird eine mechanisch stärker belastbare Struktur gewünscht, kann bei gleicher Konzentration
5 höher (z. B. 5-50 mm, typisch 20-25 mm) eingefüllt werden. Das Abdampfen des Chloroforms dauert dann entsprechend länger (1,5 h). Im ersten Fall hat die entstehende Membran eine Dicke von ca. 10-20 µm, im letzteren Fall von ca. 0,5-1 mm.

10 Die Kochsalzpartikel der aufzuschichtenden Mischung sind etwas gröber (Median bei 350-370 µm) als die Polymerpartikel (Median des langsamer abbaubaren Polymers zwischen 210 µm und 230 µm, der des schneller abbaubaren Polymers zwischen 150 µm und 170 µm). Dabei sind die Verteilungsbreiten (5 %/95 %) ähnlich,
15 nämlich etwa $\pm$ 85-95 µm für Salz bzw. Polymer insgesamt. Die Verteilungsform kann bi- oder trimodal sein. Die Zusammensetzung der Schichtmischung ist zu etwa 96 % Salz, 1-1,5 % festes Polymer und weitere ca. 3-5 % gelöstes Polymer, wobei die Volumenanteile von Feststoffen und Flüssigkeit etwa gleich sind.
20 Insgesamt beträgt der Anteil des schnell abbaubaren Polymers lediglich etwa 5-20 % des Polymers. Die Gesamtdicke der porenbildenden Schicht ist 5-6 mm. In der Variante einer stabileren Initialschicht kann das Salz etwas gröber gewählt werden (Median ca. 400-420 µm). In diesem Fall ist die
25 Gesamtdicke der porenbildenden Schicht 4-5 mm und kann auf das Kompaktieren mit Druck verzichtet werden. Das Wässern dauert ca. 24 h und wird gefolgt von einer Trocknung bei 45-50°C. Wenn eine Beschichtung vorgenommen wird, liegt die Matrix mit der porenarmen Seite auf und wird daher überwiegend die offenporige Seite
30 beschichtet.

Die hier verwendeten Polymere sind z. B. von der Fa. Evonik erhältlich und tragen die Bezeichnungen L210s, L210, L09s, L207s, L206s (langsamer abbaubare PLGA-Polymere) bzw. RG502,
35 RG502H, RG505 (schneller abbaubare PLGA-Polymere).

Bei einer Verwendung außerhalb des Körpers kann eine Matrix gemäß der obigen Beschreibung zur Fixierung von Zellen dienen, die in einem Bioreaktor Agenzien ausgesetzt werden.
40 Beispielsweise können definierte Zelltypen auf diese Weise

daraufhin untersucht werden, ob sie auf in Frage kommende
Medikamente ansprechen oder nicht, und kann die Therapie in
Abhängigkeit von derart erhaltenen Untersuchungsergebnissen
geplant werden. Ebenso kann die Medikamentenentwicklung ver-
einfacht werden, weil Toxizität frühzeitig erkannt wird.

Patentansprüche

1. Zellimplantat-Matrix mit einer konnektiven Porosität von
über 80 %, überwiegend bestehend aus einem Gemisch bio-
resorbierbarer Polymere, wobei die Matrix Scheibenform auf-
weist,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Oberfläche auf einer Seite der Scheibe weniger als 20 %
des durchschnittlichen Porenanteils der anderen Seiten der
Scheibe aufweist.
2. Matrix nach Anspruch 1, wobei die Matrix hydrophilierend
beschichtet ist.
3. Matrix nach Anspruch 2, wobei die Beschichtung überwiegend
aus (Meth)Acrylsäureeinheiten besteht.
4. Matrix nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Dicke der
Beschichtung mehr als 1 µm beträgt.
5. Matrix nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die
Matrix überwiegend aus Poly(α -hydroxy)carbonsäuren besteht.
6. Matrix nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei sich
Resorptionsraten zweier der das Gemisch bildenden Polymere,
die jeweils mindestens 10 % des Gemischs ausmachen, um einen
Faktor von mehr als 5 unterscheiden.
7. Herstellung einer Zellimplantat-Matrix mit unterschiedlichen
konnektiven Porositäten, das Verfahren umfassend:

Herstellen einer bioresorbierbaren Polymerschicht;

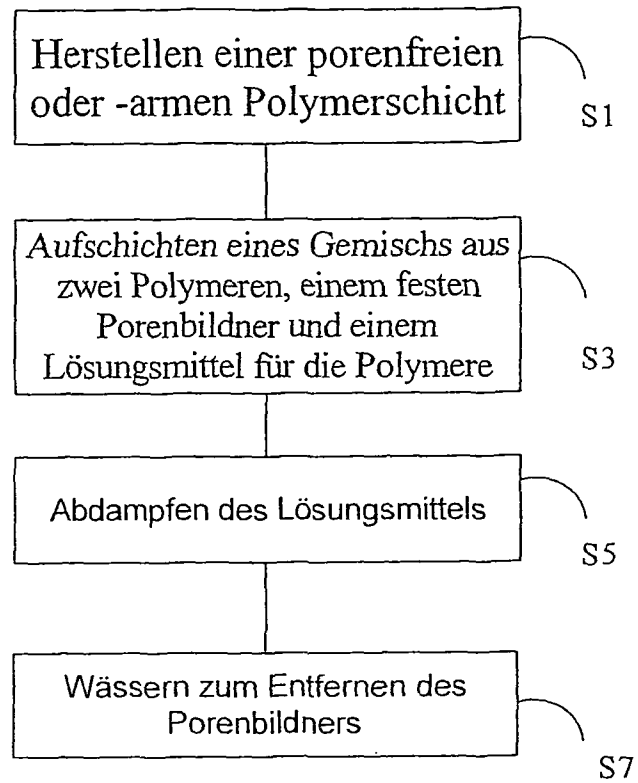
einseitiges Aufschichten eines Gemisches aus einem wasser-
löslichen Feststoff, mindestens zwei Polymeren mit
verschiedenen Resorptionsraten und einem mit Wasser nicht
mischbaren Lösungsmittel für wenigstens eines der Polymere
auf die Polymerschicht;

Abdampfen des Lösungsmittels; und

Wässern des Agglomerats zum Entfernen des wasserlöslichen Feststoffs aus der aufgetragenen Schicht.

- 5 8. Verfahren nach Anspruch 7, ferner umfassend Beaufschlagen mit Druck zum Kompaktieren des Gemisches nach dem Abdampfen des Lösungsmittels.
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, wobei als Lösungsmittel
10 Chloroform verwendet wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei sich Resorptionsraten zweier der das Gemisch bildenden Polymere, die jeweils mindestens 10 % des Gemischs ausmachen, um einen
15 Faktor von mehr als 5 unterscheiden.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, ferner umfassend Beschichten mit einer hydrophilisierenden Komponente nach dem Wässern.
20
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die hydrophilisierende Komponente überwiegend aus (Meth)Acrylsäure oder (Meth)Acrylsäureanhydrid besteht.
- 25 13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, wobei sich an einen Plasmabeschichtungsschritt in Gegenwart eines Edel- oder Inertgases ein Beschichtungsschritt ohne Plasma anschließt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 13, wobei die Dicke
30 der initial hergestellten Schicht 0,002-2,5 mm beträgt.
15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Dicke der initial hergestellten Schicht 0,005-0,025 mm beträgt.
- 35 16. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Dicke der initial hergestellten Schicht 0,25-2,0 mm beträgt.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 16, wobei die hergestellte Implantat-Matrix die eines der Ansprüche 1 bis 6
40 ist.

18. Verwendung der Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 6, oder
der nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 17
hergestellten Matrix, zur Besiedelung mit vitalen Zellen und
5 zum Aussetzen der vitalen Zellen einem vorbestimmten Test-
Agens außerhalb des Körpers.
19. Verwendung der Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 6, oder
der nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 17
10 hergestellten Matrix, für die Ansiedlung von Zellen in einem
therapeutischen Verfahren zur Behandlung des menschlichen
Körpers.

**Fig. 1**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/000324

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L27/26 A61L27/56 A61L27/58
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 264 607 A1 (ETHICON INC [US]) 11 December 2002 (2002-12-11) column 5, paragraph 17 column 8, paragraph 25 column 10, paragraph 34 - column 12, paragraph 45 example 3 claims	1-19
X	EP 1 674 048 A1 (RADI MEDICAL SYSTEMS [SE] NOVUS SCIENT PTE LTD [SG]) 28 June 2006 (2006-06-28)	1,5,6
A	column 5, lines 31-48 column 8, line 50 - column 9, line 32 claims	7-10, 14-16
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

31 May 2013

Date of mailing of the international search report

07/06/2013

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

Van den Bulcke, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/000324

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/061229 A1 (HUMANAUTOCELL GMBH [DE]; GOERNE MARTIN [DE]; KAUFMANN PETER-MATTHIAS []) 15 June 2006 (2006-06-15) page 9, lines 30-33 page 14, lines 15-33 claims -----	1,5-10, 14-19
A	WO 00/78928 A2 (UNIV SHEFFIELD [GB]; SHORT ROBERT [GB]; HADDOW DAVID [GB]; MACNEIL SHE) 28 December 2000 (2000-12-28) page 7, lines 1-29 page 9, lines 9-25 page 11, lines 4-12 claims -----	2-4, 11-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/000324

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1264607	A1	11-12-2002	AU 783206 B2 06-10-2005
		AU 4066202 A 12-12-2002	
		CA 2387300 A1 05-12-2002	
		EP 1264607 A1 11-12-2002	
		JP 2003024340 A 28-01-2003	
		US 2002183858 A1 05-12-2002	
EP 1674048	A1	28-06-2006	AT 446060 T 15-11-2009
		EP 1674048 A1 28-06-2006	
		ES 2334912 T3 17-03-2010	
WO 2006061229	A1	15-06-2006	AT 472730 T 15-07-2010
		DE 102004059169 A1 22-06-2006	
		DK 1836489 T3 25-10-2010	
		EP 1836489 A1 26-09-2007	
		ES 2348095 T3 30-11-2010	
		PT 1836489 E 01-10-2010	
		SI 1836489 T1 31-12-2010	
		US 2009130699 A1 21-05-2009	
		WO 2006061229 A1 15-06-2006	
WO 0078928	A2	28-12-2000	AT 458807 T 15-03-2010
		AU 776839 B2 23-09-2004	
		AU 5546400 A 09-01-2001	
		CA 2375557 A1 28-12-2000	
		CN 1357039 A 03-07-2002	
		DK 1185621 T3 26-04-2010	
		EP 1185621 A2 13-03-2002	
		HK 1047294 A1 18-02-2011	
		IL 146933 A 20-03-2008	
		JP 4748699 B2 17-08-2011	
		JP 2003503318 A 28-01-2003	
		JP 2011125351 A 30-06-2011	
		NO 20016184 A 21-02-2002	
		NZ 516064 A 28-11-2003	
		WO 0078928 A2 28-12-2000	
		ZA 200110319 A 22-07-2003	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61L27/26 A61L27/56 A61L27/58
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61L C12N

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	EP 1 264 607 A1 (ETHICON INC [US]) 11. Dezember 2002 (2002-12-11) Spalte 5, Absatz 17 Spalte 8, Absatz 25 Spalte 10, Absatz 34 - Spalte 12, Absatz 45 Beispiel 3 Ansprüche	1-19
X	EP 1 674 048 A1 (RADI MEDICAL SYSTEMS [SE]) NOVUS SCIENT PTE LTD [SG]) 28. Juni 2006 (2006-06-28)	1,5,6
A	Spalte 5, Zeilen 31-48 Spalte 8, Zeile 50 - Spalte 9, Zeile 32 Ansprüche	7-10, 14-16
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Mai 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/06/2013

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

Van den Bulcke, H

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/061229 A1 (HUMANAUTOCELL GMBH [DE]; GOERNE MARTIN [DE]; KAUFMANN PETER-MATTHIAS []) 15. Juni 2006 (2006-06-15) Seite 9, Zeilen 30-33 Seite 14, Zeilen 15-33 Ansprüche -----	1,5-10, 14-19
A	WO 00/78928 A2 (UNIV SHEFFIELD [GB]; SHORT ROBERT [GB]; HADDOW DAVID [GB]; MACNEIL SHE) 28. Dezember 2000 (2000-12-28) Seite 7, Zeilen 1-29 Seite 9, Zeilen 9-25 Seite 11, Zeilen 4-12 Ansprüche -----	2-4, 11-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/000324

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1264607	A1	11-12-2002	AU 783206 B2 06-10-2005
		AU 4066202 A 12-12-2002	
		CA 2387300 A1 05-12-2002	
		EP 1264607 A1 11-12-2002	
		JP 2003024340 A 28-01-2003	
		US 2002183858 A1 05-12-2002	
EP 1674048	A1	28-06-2006	AT 446060 T 15-11-2009
		EP 1674048 A1 28-06-2006	
		ES 2334912 T3 17-03-2010	
WO 2006061229	A1	15-06-2006	AT 472730 T 15-07-2010
		DE 102004059169 A1 22-06-2006	
		DK 1836489 T3 25-10-2010	
		EP 1836489 A1 26-09-2007	
		ES 2348095 T3 30-11-2010	
		PT 1836489 E 01-10-2010	
		SI 1836489 T1 31-12-2010	
		US 2009130699 A1 21-05-2009	
		WO 2006061229 A1 15-06-2006	
WO 0078928	A2	28-12-2000	AT 458807 T 15-03-2010
		AU 776839 B2 23-09-2004	
		AU 5546400 A 09-01-2001	
		CA 2375557 A1 28-12-2000	
		CN 1357039 A 03-07-2002	
		DK 1185621 T3 26-04-2010	
		EP 1185621 A2 13-03-2002	
		HK 1047294 A1 18-02-2011	
		IL 146933 A 20-03-2008	
		JP 4748699 B2 17-08-2011	
		JP 2003503318 A 28-01-2003	
		JP 2011125351 A 30-06-2011	
		NO 20016184 A 21-02-2002	
		NZ 516064 A 28-11-2003	
		WO 0078928 A2 28-12-2000	
		ZA 200110319 A 22-07-2003	