

(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
30. August 2012 (30.08.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/113581 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

D04H 1/70 (2012.01) **A61L 27/56** (2006.01)
D04H 3/07 (2012.01) **D01D 5/00** (2006.01)
A61F 2/06 (2006.01) **A61F 2/86** (2006.01)
A61F 2/90 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/000841

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Februar 2012 (27.02.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2011 012 501.9
25. Februar 2011 (25.02.2011) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **PHENOX GMBH** [DE/DE]; Lise-Meitner-Allee
31, 44801 Bochum (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HANNES, Ralf**
[DE/DE]; Kuithanstr. 75, 44137 Dortmund (DE).
MONSTADT, Hermann [DE/DE]; Haarstr. 61, 44797
Bochum (DE).

(74) Anwalt: **SCHNEIDERS & BEHRENDT**; Huestraße 23,
44787 Bochum (DE).

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

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

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: IMPLANT COMPRISING A NON-WOVEN FABRIC

(54) Bezeichnung : IMPLANTAT MIT FASERVLIES

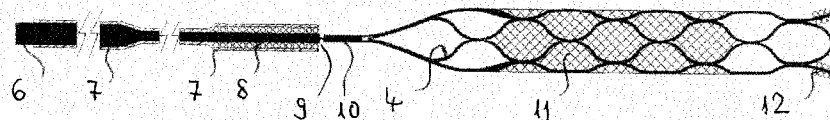


Fig. 4

(57) Abstract: The invention relates to a membrane implant for treating vascular malformations, for the endovascular implantation into the vessel to be treated, the membrane implant consisting of an expandable stent (4) and a membrane (2, 3, 5, 11) connected to the stent (4). Said membrane (2, 3, 5, 11) covers mesh of the stent (4) at least in a center region and is designed as a non-woven fabric that contains synthetic filaments. The membrane (2, 3, 5, 11) is integrally connected to the stent (4) and is porous in at least some sections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Membranimplantat zur Behandlung von Gefäßfehlbildungen, das endovaskuläre in das zu behandelnde Gefäß implantierbar ist, wobei das Membranimplantat aus einem expandierbaren Stent (4) und einer mit dem Stent (4) verbundenen Membran (2, 3, 5, 11) besteht und die Membran (2, 3, 5, 11) Maschen des Stents (4) zumindest in einem zentralen Bereich abdeckt, bei dem die Membran (2, 3, 5, 11) als Faservlies ausgebildet ist, das Kunststofffibrillen enthält, und das die Membran (2, 3, 5, 11) mit dem Stent (4) integral verbunden ist und zumindest teilweise porös ausgebildet ist.



WO 2012/113581 A1

Implantat mit Faservlies

5 Die Erfindung betrifft ein Membranimplantat zur Behandlung von Gefäßfehlbildungen, das aus einem expandierbaren Stent und einer mit dem Stent verbundenen Membran besteht, wobei die Membran Maschen des Stents zumindest in einem zentralen Bereich abdeckt. Das Membranimplantat ist dazu bestimmt, endovaskulär in das zu behandelnde Gefäßsystem eines Patienten
10 implantiert zu werden.

Zur Behandlung von vaskulären Fehlbildungen, insbesondere der Arterien, die zumeist auf ein eng begrenztes Gebiet beschränkt sind, wurde eine Vielzahl von Instrumenten entwickelt, die eine ausschließlich oder bevorzugt lokale mechanische, thermische, chemische, elektrische oder pharmakologische
15 Wirkung zum Gegenstand haben. Diese Behandlungsmethoden beruhen zumeist auf endovaskulären Techniken, bei denen mit Hilfe eines Katheters das Behandlungsinstrument an den Einsatzort geführt und dort angewandt wird.

Eine vielfach benutzte Behandlungsform, insbesondere im Zusammenhang mit sklerotischen Verengungen von Gefäßen, aber auch zur Überbrückung von Aneurysmen oder anderen arteriovenösen Fehlbildungen ist das Setzen von
20 Stents, mit denen die verengte Stelle aufgeweitet bzw. die Fehlbildung überbrückt wird. Zahlreiche Formen von Stents wurden entwickelt und befinden sich im Einsatz.

Dabei gibt es grundsätzlich zwei Stentformen. Zum einen sind dies die
25 ballonaufweitbaren Stents, die zumeist aus einem medizinischen Stahl gefertigt

werden und mittels eines Ballonkatheters an den Einsatzort verbracht und dort hydraulisch aufgeweitet werden. Zum anderen sind dies Stents aus selbstexpandierendem Material, etwa Nitinol, die in einer kontrahierten Form durch einen Katheter an den Einsatzort vorgeschoben und dort freigesetzt werden und
5 im freigesetzten Zustand die vorgesehene expandierte Form annehmen. Beide Stentformen können mit Medikamenten kombiniert werden, die insbesondere entzündungshemmend oder antistenotisch wirken.

Eine Stentvariante, die insbesondere zur Überbrückung von Gefäßfehlbildungen dient, ist ein mit einer Membran versehener Stent, der den Durchtritt von Blut
10 aus dem Gefäß in die Fehlbildung erschwert oder unterbindet. Bei einem Aneurysma oder Shunt führt dies in der Regel dazu, dass sich dort ein Thrombus ausbildet, der zum Verschluss des Aneurysmas oder Shunts führt. Ein solches Membranimplantat ist beispielsweise in der WO 2010/006777 A1 beschrieben.

15 Stents und sonstige Implantate zur Behandlung von arteriovenösen Fehlbildungen und Stenosen werden, wie schon erwähnt, häufig mit Arzneistoffen kombiniert, um auf diese Weise über die pharmakologischen Wirkungen dieser Substanzen die rein mechanische Wirkung des Implantats zu unterstützen. So haben sich insbesondere Beschichtungen mit
20 proliferationshemmenden Substanzen wie Paclitaxel und Rapamycin bewehrt. Zahlreiche andere Wirkstoffe sind für den Einsatz in Gefäßen im Zusammenhang mit Stents beschrieben worden, insbesondere um eine Restenose zu verhindern. Restenosen treten nach der Implantation von Stents zumeist innerhalb der ersten Wochen auf und gehen häufig auf
25 Gefäßschädigungen zurück, die bei der Implantation des Stents entstanden sind.

Die Beschichtung von Stents und anderen Implantaten mit arzneilich wirksamen Stoffen ist außerordentlich problematisch, insbesondere was die Fixierung des Wirkstoffs auf der Stentoberfläche und die gleichmäßige Abgabe über den
30 relevanten Zeitraum anbetrifft. Wichtig ist die Bereitstellung einer niedrigen und gleichmäßigen Wirkkonzentration über einen gewünschten Zeitraum. Da es sich bei den Wirkstoffen um höchst wirksame Mittel handelt, sind Abgabespitzen zu

vermeiden und sollte die Abgabe auf den gewünschten Zeitraum beschränkt sein. Dies ist mit herkömmlichen Stentkonstruktionen und Membranen nur schwer zu verwirklichen.

Membranbeschichtete Implantate sind nicht notwendig mit Arzneimitteln
5 beschichtet. Zur Abschottung einer Fehlbildung reicht es in der Regel aus, die
jeweils zu behandelnde Fehlbildung vom Blutkreislauf abzutrennen. Hierfür
wurden eine Reihe von Kunststoffmembranen entwickelt, die beispielsweise aus
Polytetrafluorethylen, Polyester, Polyamid oder Polyolefinen gefertigt sind.
Derartige Membranen haben aber den Nachteil, dass sie nicht ohne Weiteres
10 mit dem sie tragenden Stent verbunden sind und quasi mechanisch über den
expandierten Stent an der Gefäßwand gehalten werden. Eine Verbindung mit
dem Stentgerüst selbst wäre wünschenswert. Des Weiteren wäre eine Struktur
wünschenswert, die es erlaubt, die Druckwirkung des Stents bei der Expansion
auf die Gefäßwand gut zu verteilen und damit das Verletzungsrisiko zu
15 minimieren.

Aufgabe der Erfindung ist in diesem Sinne zum Einen die Bereitstellung eines
Membranimplantats, das eine integrale Verbindung der Membran mit dem Stent
ermöglicht, wobei die Membran geeignet ist, sowohl als „Kissen“ zwischen
Gefäßwand und Stent zu wirken, als auch eine Barriere zu einer
20 Gefäßfehlbildung aufzubauen. Des Weiteren wäre es wünschenswert, eine
Membran bereitzustellen, die geeignet ist, Medikamente in sich aufzunehmen
und gleichmäßig über einen gewünschten Zeitraum an die benachbarte
Gefäßwand abzugeben.

Hierzu weist das Membranimplantat eine Membran auf, die als Faservlies
25 ausgebildet ist und Kunststofffibrillen enthält, wobei die Membran mit dem Stent
integral verbunden und zumindest teilweise porös ausgebildet ist. Über die
poröse Struktur der Membran ist diese geeignet, Arzneistoffe in sich
aufzunehmen und unter physiologischen Bedingungen an die umgebende
Gefäßwand abzugeben.

30 Die Membran des erfindungsgemäßen Membranimplantats ist ein Faservlies,
das aus Kunststofffasern oder Fibrillen zusammengesetzt und direkt mit dem

Stentgerüst verbunden ist. In der Regel kann das Stentgerüst selbst verwandt werden, um die Fibrillen bzw. Fasern des Faservlieses auf dem Stent abzusetzen, etwa durch Tauch- oder Sprühbeschichtung mit einer entsprechenden Lösung oder Emulsion. Die Fasern können dabei umgerichtet
5 oder gerichtet abgesetzt werden. Die Art der Ablage wie auch die Fasergröße und die Schichtdicke haben Einfluss auf die Porosität.

Vorzugsweise wird die Membran auf dem Stent durch Elektrosponnen eines Vlieses erzeugt. Hierbei werden die Fibrillen bzw. Fasern des Faservlieses aus einer Polymerlösung mithilfe von elektrischem Strom auf einem Substrat
10 abgeschieden. Bei der Abscheidung verkleben die Fibrillen zu einem Vlies. In der Regel haben die Fibrillen einen Durchmesser von 100 bis 1000 nm. Durch Elektrosponnen gewonnene Membranimplantate haben eine sehr gleichmäßig ausgebildete dünne Membran, die auch ohne weiteres mit dem Stentgerüst verklebt und geeignet ist, das Stentgerüst in sich einzuschließen. Die Membran
15 ist zäh und mechanisch belastbar und kann mechanisch einfach durchstoßen werden, ohne dass die Öffnung zum Ansatzpunkt für weitergehende Risse wird. Dicke und Länge der Fibrillen wie auch der Grad der Porosität kann durch Auswahl der Verfahrensparameter gesteuert werden.

Als Material für die Membran kommt ein jedes körperverschädlisches und für
20 solche Zwecke zugelassenes Material in Frage, beispielsweise aus Polyester, Polyamid, Polyurethan, Polytetrafluorethylen oder dergleichen. Besonders bevorzugt ist Polyurethan bzw. eine Mischpolymer, das als Polycarbonateurethan bekannt ist. Im Zusammenhang mit der Schaffung der Membran und den dafür geeigneten Materialien wird insbesondere auf die WO 2008/049386, die DE 28
25 06 030 und die darin genannte Literatur hingewiesen.

Die erfindungsgemäß zum Einsatz kommende Membran ist zumindest teilweise porös ausgebildet. Teilweise porös bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die der Gefäßwand zugewandte Seite (Außenseite) der Membran Poren aufweist, während die dem Gefäß zugewandte Seite (Innenseite) durch im
30 Wesentlichen flüssigkeitsdicht ausgebildet ist.

Die Membran, wie sie erfindungsgemäß eingesetzt wird, weist in der Regel Poren in einer Größe von 1 bis 100 μm auf, insbesondere im Bereich von 10 bis 50 μm . Die Fibrillen haben einen Durchmesser von 0,5 bis 100 μm bei einer Länge von 10 μm bis 1 mm.

- 5 Eine Porengröße von etwa 20 bis 50 μm je nach Größe des Gefäßes hat sich als besonders günstig für das Einwachsen von Endothelzellen erwiesen.

Die Membran kann einschichtig ausgebildet sein, d. h. in einem Arbeitsgang auf das Stentgerüst aufgebracht sein. In der Regel wird sie mehrschichtig ausgebildet sein, insbesondere zwei- oder dreischichtig. Die innere Schicht der
10 Membran kann die oben genannte im Wesentlichen flüssigkeitsdichte Schicht sein. Dagegen ist die äußere gefäßseitige Schicht der Membran insbesondere porös oder schwammförmig ausgebildet, so dass sie geeignet ist, auch einen Wirkstoff in einem geeigneten Trägerstoff aufzunehmen und durch die Poren an die Gefäßwandung abzugeben. Der Wirkstoff kann durch Tauchen oder
15 Besprühen in die Poren eingebracht werden. Mit einer Mittelschicht aus einem dichten Faserverbund kann die Festigkeit der Membran erhöht werden.

Es ist auch eine mehrschichtige Ausführungsform möglich, bei der die einzelnen Schichten mit unterschiedlichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise eine innere Schicht durch Elektrosinnen, eine zweite Schicht durch
20 Spraycoaten und eine dritte Schicht durch Elektrosinnen. Hierdurch können die Besonderheiten eines jeden Verfahrens ausgenutzt werden, insbesondere wenn es darum geht, Porosität, Festigkeit oder Dichtigkeit zu schaffen.

Der Wirkstoff kann auch in der Matrix einer Schicht eines Ein- oder Mehrschichtsystems eingebunden sein, d.h. auch in einer inneren Schicht. Die
25 Freisetzung erfolgt durch Diffusion durch die Matrix hindurch oder durch Degradation oder Erosion des Polymers.

In das Schichtsystem eingebunden werden können auch röntgensichtbare Substanzen, die bei der Platzierung oder Kontrolle des Implantats hilfreich sein können. Solche röntgendichten Substanzen sind beispielsweise

Schwermetallsalze wie Bariumsulfat oder Jodverbindungen, wie sie üblicherweise in der Röntgentechnik als Kontrastmittel eingesetzt werden.

Ist das erfindungsgemäße Membranimplantat dazu bestimmt, die Strömung des Blutes zu beeinflussen, etwa um ein Aneurysma zu überbrücken, ist zumeist
5 eine dünne Membran ausreichend, die auf der Innenseite im Wesentlichen flüssigkeitsdicht ausgebildet sein sollte. Auch hier ist die Außenseite porös ausgebildet, um das Einwachsen von Endothelzellen zu fördern.

Herstellungstechnisch ist es allerdings regelmäßig günstig, bei mehrschichtigen Membranen die innere wie die äußere Schicht gleich auszuführen, was
10 Dichtigkeit, Porosität oder Festigkeit anbetrifft. Insbesondere ermöglicht dies, die Stentstruktur darin einzubetten beziehungsweise einzupacken und damit einen Verbund aus Stent und Membran zu schaffen. Die Stege des Stents sind dabei allseitig vom Membranmaterial umgeben.

Die erfindungsgemäße Membran deckt den Stent bzw. das Stentgerüst in jedem
15 Fall in seinem zentralen Bereich ab. Zweckmäßigerweise wird es aber den gesamten Stent erfassen und abdecken, so dass der Stent über seine gesamte Länge über die Membran an die Gefäßwand zu liegen kommt.

Die Membran des Membranimplantats wird insbesondere durch
20 Sprühbeschichtung einer entsprechenden Kunststofflösung hergestellt, wobei die Beschichtung in mehreren Arbeitsdurchgängen vorgenommen werden kann. Der Stent kann dabei als primärer Träger oder Matrix dienen, d. h. es wird direkt auf die Waben bzw. Maschen des Stents aufgesprüht, bis diese sich mit der Membran verschlossen haben. Alternativ ist es möglich, den Stent auf einen
25 Dorn aufzuziehen und von außen zu besprühen und anschließend den Dorn wieder zu entfernen. Bei der Sprühbeschichtung kommen insbesondere für die Fasererzeugung geeignete Sprühdüsen zum Einsatz.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Anwendung eines sogenannten Elektrospinnverfahrens, wie es in der Fachliteratur vielfach beschrieben ist. Auch in diesem Fall werden einzelne Fasern auf der Stentoberfläche

abgeschieden, die, je nach Packungsdichte, ein mehr oder weniger poröses Geflecht ergeben.

In jedem Fall ist bei der Beschichtung darauf zu achten, dass die Fasern einen hinreichend festen und dichten Verbund untereinander sowie mit dem Stentgerüst ergeben. In der Regel neigen die Fasern schon bei der Abscheidung zum Verkleben. Dies kann aber auch durch Verwendung eines Klebematerials erreicht werden, oder durch eine anschließende mechanische, thermische oder andersartige Behandlung zum Verkleben und/oder Verschweißen der einzelnen Fasern. Ultraschall kann hier zum Beispiel erfolgreich eingesetzt werden, wie auch zum „Aufbrechen“ der Faserstruktur zur Erhöhung der Porigkeit. Beim Elektrosplennen können die Faserstärke, Porigkeit und das Ausmaß der Verklebung über die Geschwindigkeit gesteuert werden.

Für die Optimierung/Verbesserung der Verbundfestigkeit zwischen Faservlies und Stentgerüst kann eine haftvermittelnde Schicht zumindest außen auf das Stentgerüst aufgebracht werden. Hierbei kommen Tauch- und Sprühverfahren mit Polymeren oder Abscheidungsverfahren wie das Verfahren der Chemical Vapor Deposition (CVD) mit Parylene in Frage.

Die Membran auf dem Stentgerüst hat in der Regel eine Schichtdicke von 10 bis 400 µm, insbesondere von 10 bis 100 µm und besonders bevorzugt von 10 bis 40 µm. Die Schichtdicke ist dabei vom Einsatzzweck abhängig. Membranen, die Medikamentformulierungen in sich aufnehmen sollen, haben in der Regel eine größere Schichtdicke (und Porosität) als solche, die lediglich eine Sperrwirkung entfalten sollen.

Bei der Ausbildung der Membran kann es sinnvoll sein, mehrere Schichten mit jeweils unterschiedlich ausgerichteten Fasern vorzusehen. Hierdurch kann zum einen die Porosität beeinflusst werden, zum anderen aber auch Einfluss auf die Flexibilität und Reibungseigenschaften genommen werden. So kann z. B. durch gezielte Ausrichtung der Fasern auf der Außenseite der Membran die Gleitfähigkeit im Katheter positiv beeinflusst werden, insbesondere durch eine parallele Ausrichtung in der Längsrichtung des Implantats. Dies erleichtert den Vorschub des Implantats im Katheter bei der Applikation.

Es ist bekannt, dass die Verwendung von Polycarbonaturethan die Membran außerordentlich körperverschärflich macht. Die Porosität erlaubt zudem das Einwachsen von Endothelzellen und damit die Integration des Implantats in die Gefäßwand. Polycarbonaturethan baut sich, wie zahlreiche andere Kunststoffe, mit der Zeit im Körper ab, so dass die Membran sich nach einiger Zeit aufgelöst hat.

Der Stent des erfindungsgemäßen Membranimplantats orientiert sich hinsichtlich seines Materials und seines Designs an den an ihn gestellten Aufgaben. Wie auch die Membran kann der Stent selbstauflösend gestaltet sein, beispielsweise durch Verwendung von Reineisen, Magnesium, Magnesiumlegierungen oder Kobalt-Chrom-Legierungen.

Als Stentgerüst kann ein jeder herkömmliche zur Implantation in ein Gefäß geeignete Stent verwandt werden. Bevorzugt sind Stents, die eine relativ geringe Gerüstdichte haben, also im Wesentlichen offen sind, da der Stent in diesem Fall lediglich der Fixierung der Membran an der Gefäßoberfläche dient. Eine Stützwirkung wird nicht immer benötigt. Ist eine Stützwirkung verlangt, muss der Stent entsprechend ausgestaltet sein. Insbesondere für eine Stabilisierung der Membran ist eine erhöhte Gerüstdichte (kleine Maschen) sinnvoll.

Erfindungsgemäß können auch selbstexpandierende Stents zum Einsatz kommen, wie sie aus Formgedächtnismaterialien gefertigt werden. Bekannt sind Stents aus Nitinol oder einer ternären Nickel-Titan-Legierung, die unter dem äußeren Zwang eines Katheters in kontrahierter Form transportiert werden können, nach Verlassen des Katheters die ihnen aufgeprägte expandierte Form einnehmen und sich mit der Membran an die Gefäßwand anlegen. Solche Stents sind insbesondere für Membranimplantate geeignet, die der Strömungsbeeinflussung dienen, etwa zur Abschottung von Gefäßfehlbildungen wie Aneurysmen.

Bei den Stents kann es sich um auf übliche Weise aus einem rohrförmigen Körper geschnittene Stents handeln, aber auch um sogenannte geflochtene Stents aus entsprechendem Drahtmaterial. Insbesondere letztere können als

„Neurostents“ zur Überbrückung von Aneurysmen oder anderen Gefäßfehlbildungen im Gehirn eingesetzt werden.

Die Verwendung von aus Draht gefertigten Stents oder Stents mit geringer Gerüstdichte in Verbindung mit den flexiblen Membranen aus Faservlies erlaubt
5 die Fertigung von außerordentlich flexiblen und dünnen Membranimplantaten, die auch in kleinlumige Gefäße problemlos eingebracht werden können. Solche flexiblen Stents für kleinlumige Gefäße kommen insbesondere in der Neuroradiologie zum Einsatz.

Erfindungsgemäß kann das Membranimplantat auch aus einer Kombination von
10 zwei außen liegenden Stents mit einer dazwischenliegenden Membran aus Faservlies bestehen. Gleichmaßen ist es möglich, dass Stentgerüst nur auf der Außenseite oder nur auf der Innenseite mit der Membran aus Faservlies zu versehen. Schließlich ist es auch möglich, das erfindungsgemäße Membranimplantat so herzustellen, dass ein innen liegender Stent allseitig von
15 der Membran umgeben ist, so dass ein Kontakt sowohl der Gefäßwand als auch des Blutes mit dem Stentgerüst unterbunden wird. Erfindungsgemäß ist ein solcher beidseitig von Faservlies bedeckter Stent bevorzugt. Dies bedeutet, dass die Stege des Stents in das Faservlies eingebettet und von dem Vlies umgeben sind.

20 Für den Fall, dass das erfindungsgemäße Membranimplantat mit einem Medikament beladen werden soll, wird dieses vorzugsweise in die äußere gefäßseitige Schicht der Membran eingebracht. Diese ist hierzu insbesondere schwammförmig ausgebildet. Das Medikament wird dann zunächst in größeren Mengen unter dem Expansionsdruck „ausgepresst“, danach aber über einen
25 gewissen Zeitraum gleichmäßig an die Gefäßwandung abgegeben. Für die lokale Anwendung sind je nach Art der Erkrankung sehr unterschiedliche Arzneistoffe geeignet. Zur Prophylaxe und Therapie von Gefäßverengungen sowie andere überwiegend raumfordernder Prozesse werden zytostatisch wirksame Substanzen eingesetzt, wie sie beispielsweise in der Tumorthherapie
30 oder zur Restenoseprophylaxe auf Stents oder Ballonkathetern verwendet werden.

- Zur Behandlung von wenig oder nicht-stenosierenden, beispielsweise entzündlichen, lipidreichen oder infektiösen Gefäßwandveränderungen können Zytostatika wegen ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften, Immunsuppressiva, steroidale und nicht-steroidale Entzündungshemmer, Statine, Antioxidanzien, Gerinnungshemmer oder Gemische einzelner Wirkstoffe eingesetzt werden. Eine Vielzahl derartiger Substanzen sind in Lehrbüchern der Pharmakologie und zahlreichen Patentschriften beschrieben, z. B. in der US 2008/0118544 oder DE 10 2007 036 685. Bevorzugte Wirkstoffe sind Paclitaxel, Docitaxel, Protaxel und andere Taxane, Methotrexat, 2-Desoxyglukose, Thalidomid, Triamcinolon, Betamethason, Dexamethason und deren Derivate, Genistein, Sirolimus, Everolimus und andere mTOR-Inhibitoren, Artorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Doxycyclin, Minocyclin, Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, Arsentrioxid und andere Arsensalze und -verbindungen, Wismutsalze und -verbindungen. Soweit anwendbar sind die betreffenden Wirkstoffe auch als Salze oder Komplexverbindungen oder kovalent gebunden, z. B. in Form von Prodrugs oder ihrer ihrerseits wirksamen Derivate einsetzbar. Soweit erforderlich, können Mischungen bestimmter Wirkstoffe eingesetzt werden, wobei jeder Wirkstoff entsprechend seiner Wirkstärke dosiert wird.
- Das erfindungsgemäße Membranimplantat wird über einen üblichen Katheter an seinen Einsatzort transportiert. Soweit es ein ballonexpandierender Stent ist, ist dieser in üblicher Weise mit der Membran auf einen Ballon aufgekrummt. Im Falle eines selbstexpandierenden Stents ist der membranbehaftete Stent über einen Führungsdraht durch einen Katheter platzierbar. Die hier zum Einsatz kommenden Techniken sind dem Fachmann allgemein bekannt.

Die erfindungsgemäßen Membranimplantate können durch übliche Tauch- und Sprühverfahren hergestellt werden, bei denen das Stentgerüst in einer Reihe von Schritten mit der Membran versehen werden. Bevorzugt ist aber ein Elektrospleinverfahren, bei dem eine Lösung des für die Membran verwandten Kunststoffes in einem organischen Lösungsmittel, etwa Polycarbonaturethan in Chloroform, zum Einsatz kommt. Bei diesem Verfahren wird zunächst das später innen liegende Vlies auf einem Kern abgeschieden und anschließend der Stent auf den Kern geschoben. Danach wird der Kern erneut eingespannt und

noch einmal besponnen. Die Parameter der beiden Elektrospinnschritte können gleich sein, aber auch variieren, beispielsweise um die Außenschicht dicker und stärker porös auszugestalten. Die Außenschicht ist die Schicht, die auf der Gefäßwand zu liegen kommt und gegebenenfalls mit Arznei beladen wird.

- 5 Als Dorn wird in der Regel ein Edelstahlkern verwandt, der später aus dem Konstrukt herausgezogen wird. Je nach Spinnengeschwindigkeit kommt es zu einem mehr oder weniger starken Verbund der Innen- mit der Außenschicht durch die Maschen des Stents hindurch. Eine hohe Spinnengeschwindigkeit ist für diesen Verbund förderlich: Der dann höhere Lösungsmittelgehalt der
10 abgeschiedenen Fibrillen führt zu einer stärkeren Verklebung mit bereits versponnenem Material.

Die Erfindung wird durch die beiliegenden Abbildungen näher erläutert. Es zeigen:

- | | | |
|----|---------|--|
| 15 | Figur 1 | eine Schnittdarstellung eines erfindungsgemäßen Membranimplantats mit zweischichtigem Aufbau der Membran; |
| | Figur 2 | im Detail ein erfindungsgemäßes Membranimplantat mit einem dreischichtigen Aufbau der Membran; |
| 20 | Figur 3 | im Detail ein erfindungsgemäßes Membranimplantat mit einem zweischichtigen Aufbau der Membran, die auf die Innenseite und auf die Außenseite des Stents aufgebracht ist; |
| 25 | Figur 4 | eine zeichnerische Darstellung eines erfindungsgemäßen Membran-implantats ; |
| | Figur 5 | eine fotografische Darstellung eines erfindungsgemäßen Membran-implantats; und |

Figur 6 ein vergrößerter Ausschnitt eines Membranimplantats gemäß Figur 5.

- Abbildung 1 zeigt ein in einem Blutgefäß 1 angeordnetes erfindungsgemäßes Membranimplantat, dessen Membran eine äußere schwammförmige Schicht 2 aufweist, die sich an die Gefäßwand anlegt, eine innere, mehr oder weniger flüssigkeitsdichte Schicht 3, die verhindern soll, dass das durch das Gefäß strömende Blut (Pfeilrichtung) durch die Membran hindurchtritt sowie die Stützstruktur des Stents 4, die dazu dient, die Membran an die Gefäßwand 1 zu pressen. Die Membran dient beispielsweise dazu, ein Aneurysma A mit beerenförmiger Struktur vom Blutkreislauf abzuschotten und damit dessen Okklusion herbeizuführen. Der Stent kann aber mit der schwammförmigen Außenschicht der Membran 2 auch Medikamente aufnehmen und damit beispielsweise eine antistenotische Wirkung auf die Wand von dilatierten Gefäßen ausüben.
- Figur 2 zeigt einen Ausschnitt aus der Wandstruktur eines erfindungsgemäßen Membranimplantats mit dem Stent 4 auf der Innenseite, eine daran anschließende Schicht 3, die im Wesentlichen flüssigkeitsdicht ist, einer festen Zwischenschicht 5 und einer schwammförmigen Außenschicht 2, die an die Gefäßwand 1 zum Liegen kommt.
- Es versteht sich, dass der Stent mit seiner Gerüststruktur 4 in die Membran integriert sein kann, so dass die innere glatte Schicht der Membran auf der Innenseite des Stents angeordnet ist und dort eine vergleichsweise glatte Wandung des Implantats erzeugt, die der Blutströmung wenig Widerstand entgegensetzt.
- Figur 3 zeigt einen Ausschnitt aus der Wandstruktur eines erfindungsgemäßen Membranimplantats mit dem Stentgerüst 4, einer Membranschicht auf der Innenseite des Stentgerüsts 4, einer zweiten Membranschicht auf der Außenseite, wobei die Schichten 2 und 3 durch die Maschen hindurch miteinander verbunden sind sowie die Gefäßwand 1.

Figur 4 zeigt ein erfindungsgemäßes Membranimplantat mit dem Stentgerüst 4, dass über ein Kupplungselement 10 mit einem Führungsdraht 6 verbunden ist. Der Führungsdraht 6 ist in seinem distalen Bereich mit einem Kunststoffschlauch 7 versehen, der eine Markerspirale 8 abdeckt. Eine
5 Ablösestelle 9 dient der Trennung des Implantats vom Führungsdraht, im dargestellten Fall durch einen an und für sich bekannten elektrolytischen Prozess. Alternativ können mechanische Ablösungssysteme vorgesehen sein.

Das Stentgerüst 4 des Membranimplantats ist im zentralen Bereich mit einer Membran 11 versehen, die die Maschenstruktur abdeckt. Im distalen Bereich
10 des Implantats finden sich Markerspiralen 12, die die exakte Platzierung des Implantats ermöglichen.

Im dargestellten Fall handelt es sich bei dem Stent 4 um einen aus einem Metallrohr geschnittenen Stent, der in komprimierter Form in einem Katheter geführt werden kann und sich nach Herausschieben aus dem Katheter entfaltet.
15 Es kommen insbesondere Formgedächtnismaterialien in Frage, etwa Nitinol. Alternativ können aber auch geflochtene Stentstrukturen verwandt werden, insbesondere solche aus Nitinolfilamenten.

Figur 5 ist die fotografische Darstellung eines erfindungsgemäßen Membranimplantats nach dem Austritt aus einem Katheterrohr. Deutlich zu
20 erkennen sind die Drahtmaschen 4 mit der Membranbespannung 11.

Figur 6 zeigt in fotografischer Vergrößerung ein erfindungsgemäßes Membranimplantat, wie schon in Figur 4 und 5 gezeigt, mit den Stegen des Gerüsts 4 und der Membranbespannung, die in diesem Fall die Stege einschließt.

Patentansprüche

1. Membranimplantat zur Behandlung von Gefäßfehlbildungen, das endovaskulär in das zu behandelnde Gefäß implantierbar ist, wobei das
5 Membranimplantat aus einem expandierbaren Stent (4) und einer mit dem Stent (4) verbundenen Membran (2, 3, 5, 11) besteht und die Membran (2, 3, 5, 11) Maschen des Stents zumindest in einem zentralen Bereich abdeckt, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran (2, 3, 5, 11) als Faservlies ausgebildet ist, das Kunststofffibrillen enthält, wobei die Membran (2, 3, 5, 11)
10 mit dem Stent (4) einen Verbund bildet und zumindest teilweise porös ausgebildet ist.
2. Membranimplantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran (2, 3, 5, 11) mehrschichtig, insbesondere zwei- oder dreischichtig, ausgebildet ist.
- 15 3. Membranimplantat nach Anspruch 1 oder 2 mit einer Membran (2, 3, 5, 11) aus Polycarbonateurethan.
4. Membranimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, erhältlich durch Elektrosponnen der Membran (2, 3, 5, 11).
- 20 5. Membranimplantat nach Anspruch 4, erhältlich durch ein mehrstufiges Elektrosponnverfahren, bei dem in einem ersten Schritt auf einem Kern eine Innenmembran (3) erzeugt wird, darauf der Stent (4) platziert wird und anschließend die Außenmembran (2) unter Anbindung an die Innenmembran (3) aufgebracht wird, wonach das Implantat vom Kern getrennt wird.

6. Membranimplantat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran (2, 3, 5, 11) die Stege des Stents (4) allseitig einschließt.

5 7. Membranimplantat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran (2, 3, 5, 11) eine äußere, gefäßwandseitige Schicht aufweist, die schwammförmig ausgebildet ist.

8. Membranimplantat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die innere Schicht (3) der Membran (2, 3, 5, 11) im Wesentlichen flüssigkeitsdicht und glatt ausgebildet ist.

10 9. Membranimplantat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran (2, 3, 5) eine Schichtdicke von 10 bis 100 µm, insbesondere 10 bis 400 µm aufweist.

15 10. Membranimplantat nach einem der vorstehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Poren einer Größe von 1 bis 100 µm, insbesondere 10 bis 50 µm, in der Membran.

11. Membranimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Stent (4) ein selbstexpandierender Stent aus einem Formgedächtnismaterial ist.

20 12. Membranimplantat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Stent aus Nitinol oder einer ternären Nickeltitan-Legierung besteht.

13. Membranimplantat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran (2, 3, 5, 11) zumindest in ihrer äußeren Schicht (2) mit einem Medikament beladen ist.

25 14. Membranimplantat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament entzündungshemmend oder antisthenotisch wirkt.

15. Membranimplantat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran (2, 3, 5, 11) mit einem Röntgenkontrastmittel beladen ist.

16. Membranimplantat nach einem der vorstehenden Ansprüche,
5 dadurch gekennzeichnet, dass der Stent (4) eine haftvermittelnde Schicht
zumindest auf der Außenseite aufweist.

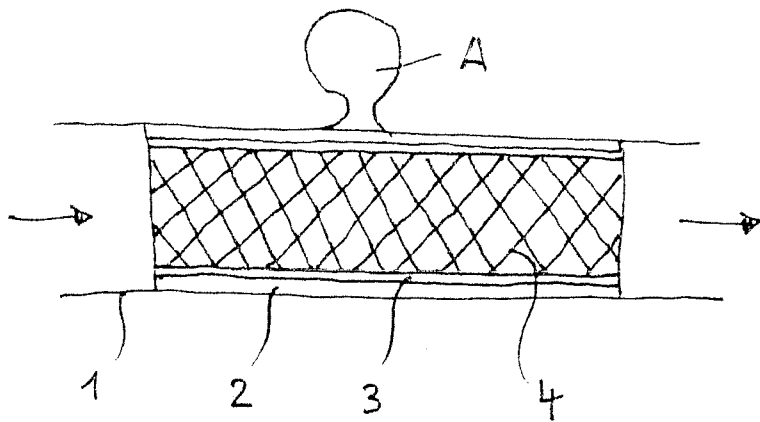


Fig. 1

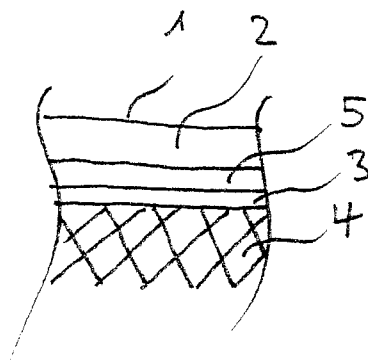


Fig. 2

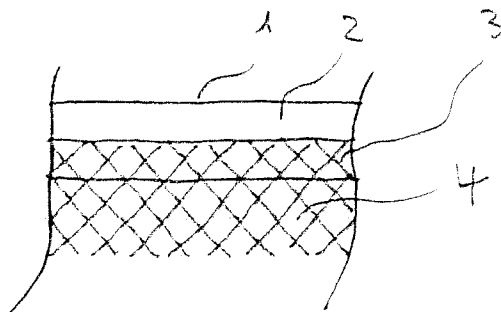
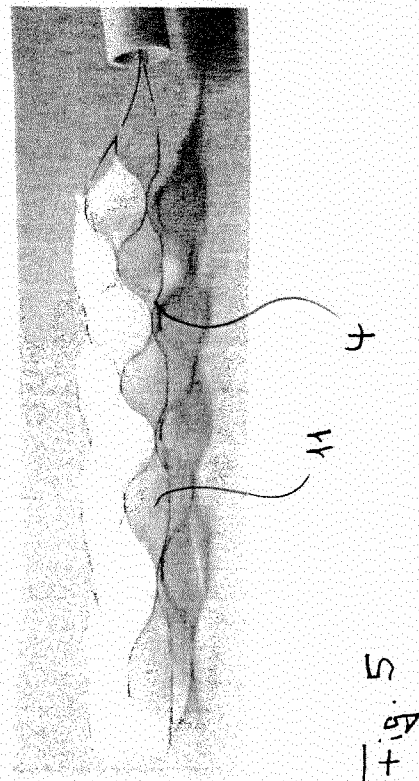
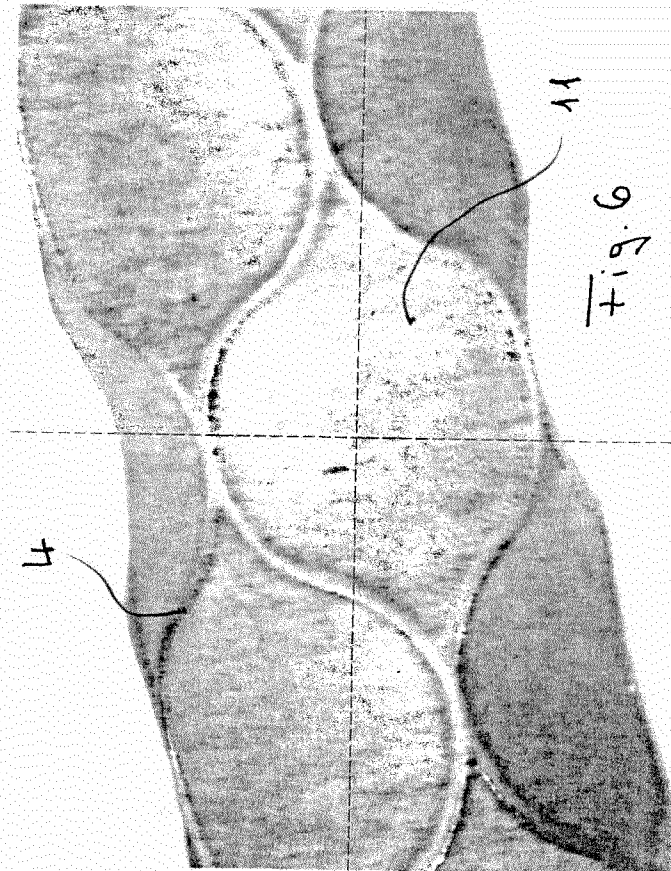
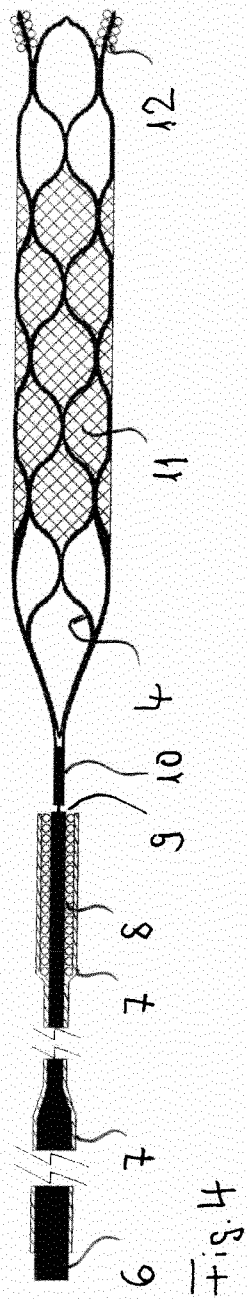


Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/000841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. D04H1/70 D04H3/07 A61F2/06 A61F2/90 A61L27/56 D01D5/00 A61F2/86 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) A61F D04H A61L D01D 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 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>US 2007/031607 A1 (DUBSON ALEXANDER [IL] ET AL) 8 February 2007 (2007-02-08) paragraphs [0266], [0284], [0287], [0290], [0303], [0306], [0338]; figures -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-16</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>WO 2006/123340 A2 (NICAST LTD [IL]; SHALEV ALON [IL]; DUBSON ALEXANDER [IL]) 23 November 2006 (2006-11-23) page 12, line 24 - page 15, line 27; figures page 17, line 2 - line 3 page 24, line 30 - page 25, line 2 page 26, line 21 - line 26 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-16</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>US 2005/187605 A1 (GREENHALGH SKOTT E [US] ET AL) 25 August 2005 (2005-08-25) paragraphs [0017], [0023] -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-8, 13-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2007/031607 A1 (DUBSON ALEXANDER [IL] ET AL) 8 February 2007 (2007-02-08) paragraphs [0266], [0284], [0287], [0290], [0303], [0306], [0338]; figures -----	1-16	X	WO 2006/123340 A2 (NICAST LTD [IL]; SHALEV ALON [IL]; DUBSON ALEXANDER [IL]) 23 November 2006 (2006-11-23) page 12, line 24 - page 15, line 27; figures page 17, line 2 - line 3 page 24, line 30 - page 25, line 2 page 26, line 21 - line 26 -----	1-16	X	US 2005/187605 A1 (GREENHALGH SKOTT E [US] ET AL) 25 August 2005 (2005-08-25) paragraphs [0017], [0023] -----	1-8, 13-15
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 2007/031607 A1 (DUBSON ALEXANDER [IL] ET AL) 8 February 2007 (2007-02-08) paragraphs [0266], [0284], [0287], [0290], [0303], [0306], [0338]; figures -----	1-16												
X	WO 2006/123340 A2 (NICAST LTD [IL]; SHALEV ALON [IL]; DUBSON ALEXANDER [IL]) 23 November 2006 (2006-11-23) page 12, line 24 - page 15, line 27; figures page 17, line 2 - line 3 page 24, line 30 - page 25, line 2 page 26, line 21 - line 26 -----	1-16												
X	US 2005/187605 A1 (GREENHALGH SKOTT E [US] ET AL) 25 August 2005 (2005-08-25) paragraphs [0017], [0023] -----	1-8, 13-15												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. </div> </div>														
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent 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> </div> <div style="flex: 1;"> <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>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">26 June 2012</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">04/07/2012</div>												
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 <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Neumann, Elisabeth</div>												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/000841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007031607	A1	08-02-2007	NONE

WO 2006123340	A2	23-11-2006	EP 1885282 A2 13-02-2008
		JP 2008540022 A	20-11-2008
		US 2009088828 A1	02-04-2009
		WO 2006123340 A2	23-11-2006

US 2005187605	A1	25-08-2005	US 2005187605 A1 25-08-2005
		US 2007087027 A1	19-04-2007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	D04H1/70 D01D5/00	D04H3/07 A61F2/86
	A61F2/06	A61F2/90
		A61L27/56
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
A61F D04H A61L D01D		
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	US 2007/031607 A1 (DUBSON ALEXANDER [IL] ET AL) 8. Februar 2007 (2007-02-08) Absätze [0266], [0284], [0287], [0290], [0303], [0306], [0338]; Abbildungen -----	1-16
X	WO 2006/123340 A2 (NICAST LTD [IL]; SHALEV ALON [IL]; DUBSON ALEXANDER [IL]) 23. November 2006 (2006-11-23) Seite 12, Zeile 24 - Seite 15, Zeile 27; Abbildungen Seite 17, Zeile 2 - Zeile 3 Seite 24, Zeile 30 - Seite 25, Zeile 2 Seite 26, Zeile 21 - Zeile 26 -----	1-16
X	US 2005/187605 A1 (GREENHALGH SKOTT E [US] ET AL) 25. August 2005 (2005-08-25) Absätze [0017], [0023] -----	1-8, 13-15
<input 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" 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		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26. Juni 2012		04/07/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Neumann, Elisabeth

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/000841

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2007031607	A1	08-02-2007	KEINE

WO 2006123340	A2	23-11-2006	EP 1885282 A2 13-02-2008
			JP 2008540022 A 20-11-2008
			US 2009088828 A1 02-04-2009
			WO 2006123340 A2 23-11-2006

US 2005187605	A1	25-08-2005	US 2005187605 A1 25-08-2005
			US 2007087027 A1 19-04-2007
