(51) Internationale Patentklassifikation 5:

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 92/18167

A61K 49/04

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

29. Oktober 1992 (29.10.92)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE92/00294

(22) Internationales Anmeldedatum:

10. April 1992 (10.04.92)

(30) Prioritätsdaten:

P 41 11 914.2

12. April 1991 (12.04.91)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JECK, Juliane [DE/DE]; Dieselstraße 30, D-7143 Aurich (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NEUENSCHWANDER, Peter [CH/CH]; Hägelerstraße 4, CH-5400 Baden (CH). REDHA, Falah [CH/CH]; Schützenrain 11a, CH-3042 Ortschwaben (CH). SUTER, Ulrich, W. [CH/CH]; Lavendelweg 8, CH-850 Zürich (CH). UHLSCHMID, Georg [CH/CH]; Gladbachstraße 104, CH-8044 Zürich (74) Anwalt: JECK, Anton; Hermann-Essig-Str. 35/1, D-7141 Schwieberdingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), päisches Patent), GR (europäisches Patent). IT (europäisches Patent). JP. LU (europäisches Patent). MC (europäisches Patent). NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: MATERIAL

(54) Bezeichnung: WERKSTOFF

(57) Abstract

The invention concerns a material consisting of polyurethane with covalently bound X-ray contrast agents, the polyurethane being biocompatible, stable or, in an appropriate environment, biodegradable, as well as X-ray contrasting.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Werkstoff aus Polyurethan mit covalent gebundenen Röntgenkontrastmitteln, wobei das Polyurethan biokompatibel, beständig oder in entsprechendem Milieu auch biologisch abbaubar sowie röntgenkontrastierend ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

ΑT	Österretch	FI	Finnland	MN	Mongolci
	****	FR	Frankroich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Ciabon	MW	Matawi
BB	Bartiados	GB	Vereinigtes Konigreich	NI.	Niederlande
BE	Belgies		Guinea	NO	Norwegen
BF	Barkina Fasi	GN		PL.	Polen
BG	Bulgarie:	GR	Circchenand	RO	Ramanic
BJ	Benir	HU	Unparn	RL	Russische Föderatio
BŔ	Brasilies	ΙE	Irand	SD	Sudan
CA	Katimia	IT	Reliev	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Јаран		
CG	Kongo	KР	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korca	St	Soviet Union
		LI	Liechtenstein	TD	Tschad
Cl	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	1G	Τοξο
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CS	Tschechoslowaker				
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	Ml	Mali		

_ 1 _

Werkstoff

Werkstoff aus Polyurethan mit covalent gebundenem Röntgenkontrastmittel.

Die Verwendung von Kunststoffen in der Industrie, Landwirtschaft, Medizin oder anderen Anwendungsgebieten ist oft mit der Frage der Lokalisierbarkeit und Prüfung des Werkstoffes während seines Einsatzes verbunden. In der Medizin kommt hinzu, daß die implantierten oder applizierten Kunststoffe nicht nur sicher lokalisierbar sein, sondern auch die Eigenschaft besitzen müssen, daß sie nach einer bestimmten Zeit aus dem menschlichen oder tierischen Körper entfernbar sind. Die Entfernung verlangt in der Regel einen weiteren (chirurgischen) Eingriff. Es sind zwar einfach lokalisierbare Kunststoffe bekannt, die jedoch chemisch beständig sind und somit nur durch einen chirurgischen Eingriff aus dem menschlichen Körper entfernt werden können. Andererseits sind Kunststoffe bekannt, die sich nach einer bestimmten Zeit auflösen, wenn sie ihre Aufgabe erfüllt haben. Die letztgenannten Kunststoffe sind allerdings nicht ohne weiteres lokalisierbar.

In dem Derwent-Abstract 87-348546/49 der WO 8707-155 ist ein röntgenopakes Polyurethan offenbart, das jedoch nicht biologisch abbaubar ist. Sollte es diese Eigenschaft besitzen, so würden hoch toxische Halogenderivate der Isophtalsäure entstehen, durch die das Polymer nicht biokombatibel wäre. In J. Polym. Sci, Polym. Symp. 66,

S. 259 - 268 (1979) oder J. Polym. Sci., Polym. Symp. 66. S. 239 - 257 (1979) sowie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band E 20, Makromol. Stoffe, S. 1719-1721 (1987) sind biokompatible und/oder biodegradierbare Polyurethane offenbart, die jedoch nicht röntgenkontrastierend sind.

Ausgehend von dem obigen Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, einen Werkstoff zu schaffen, der zum einen mit hoher Genauigkeit lokalisierbar und zum anderen im menschlichen oder tierischen Körper auch abbaubar ist.

Die gestellte Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Merkmale des Anspruches 1 gelöst.

Diese röntgenopaquen Polyurethane eignen sich besonders gut für die oben beschriebenen Aufgaben.

Weitere zweckmäßige und vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung gehen aus den Unteransprüchen hervor.

Röntgendichte Polyurethane sind besonders für die Herstellung von temporärer oder permanenter Polyurethananwendung in Verbindung mit Röntgenidentifizierung geeignet. Im festen Aggregatzustand werden aus den Polyurethanen Geräte, Strukturen, Filme, Folien, Röhren, Schläuche, Schrauben, Stäbe oder andere dreidimensionale kompakte oder hohle Strukturen geschaffen, und dabei ist das Polyurethan auch für Überzüge von Strukturen, Isolationen, Dichtungen und als Drugcarrier geeignet. Im flüssigen Aggregatzustand kann das Polyurethan

zur Füllung von leeren oder gefüllten biologischen oder technischen Hohlräumen zu therapeutischen und/oder diagnostischen, medizinischen oder technischen Zwecken verwendet werden. Ferner kann das Polyurethan zur Umhüllung von Strukturen zum zusätzlichen Zwecke der Röntgenidentifizierung angewandt werden. Anwendbar ist das Polyurethan auch in Form von Sprays, Dispersion oder als Dispersionsmittel. Mit diesem Polyurethan können Werkstücke beschichtet werden, eine topische Anwendung ist auch nicht ausgeschlossen. Dabei erfolgt eine Verfestigung mit externer Energieeinwirkung.

Beispiel: Die Blockierung des exokrinen Gangsystems der Bauchspeicheldrüse mittels Injektion des gelösten Kunststoffes über einen Katheter ist ein chirurgischer Eingriff, der bei der Transplantation dieses Organs notwendig sein kann.

Der dabei anzuwendene Kunststoff hat aus medizinischer Sicht einige besondere Eigenschaften aufzuweisen, wie z.B.:

- a) Biokompatibilität
- b) Lösbar sein in nicht oder nur wenig toxischen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Dimenthylsulfoxyd, DMI oder deren Gemischen
- c) unlösbar sein in wässrigem Milieu (Wasser, Blut etc.)
- d) festes, elastisches oder viskoelastisches Verhalten nach Fällung aufweisen
- e) biologisch abbaubar zu sein
- f) muß in hinreichendem und variierbarem Ausmaß röntgenabsorbierend sein.

Für diese Zwecke eignen sich Polyurethane, bei denen einer ihrer beiden Grundkomponenten, hier die Diolkomponente, ganz oder teilweise durch den Glycerinmonoester (1) eines Trijodbenzoesäurederivates (2, 3, 4, 5) oder eines Pyridon-4 Derivates, z.B. Jopydol (6), ersetzt ist.

Als cokondensierbare Diolkomponenten finden folgende Diole Anwendung:

a) zweiwertige Alkohole vom Typ

$$HO - (CH_2) - OH \qquad n = 2-12$$

b) Polyätherdiole vom Typ

HO
$$\left[(CH_2) - 0 \right]_{n} (CH_2 - CH - 0)_{p} H$$

 $m = 2 - 6$ $n,p = 0 - 20$

- c) Polyätherdiole auf der Basis von
 - I) Adipinsäure/Aethylenglykol-co-Propylenglykol Adipinsäure/Aethylenglykol Adipinsäure/Propylenglykol
 - II) Polyglykoldiol und Poly-glykol-co-lactid-diol
 - IV) Poly-3-hydroxybuttersäurediol und Poly-3Hydroxybuttersäure-co-3-Hydroxyvaleriansäurediol
 - V) Poly-3-Hydroxy-valeriansäurediol
 - VI) Polycaprolactondiol
 - VII) Depolymerisierte Cellulose
 - VIII) Depolymerisiertes Celluloseacetat

Die Polyesterdiole auf der Basis II-V werden hergestellt durch Umsteuerung an entsprechenden höhermolekularen Polyestern mit Aethylenglykol, Diaethylenglykol und Triaethylenglykol bei gleichzeitiger Spaltung zu Makrodiolen mit mittleren Molekulargewichten zwischen Mn 500 und 10000.

Als Diisocyanate können folgende Verbindungen eingesetzt werden:

- 1) 5-Isocyanato-1-(isocyanatomethyl)-1,3,3- (IPDI) trimethylcyclohexan (Isophorondiisocyanat)
- 2) 1,3-Bis(1-isocyanato-1-methyl)-benzol (TMXDI)
- 3) Hexamethylendiisocyanat (MDI)
- 4) 2,2,4-Trimethyl-hexamethylendiisocyanat (TMDI)

Die Kondensation der Komponenten erfolgt in Lösung in einem Gemisch Dioxan/Dimethylformamid mit einem Mischungsverhältnis zwischen 1:1 bis 20:1 bei Temperaturen zwischen 40° und 100° mit oder ohne Katalysator. Die Isolierung der Polymere erfolgt durch Ausfällung in Wasser. Die Reinigung erfolgt durch wiederholtes Lösen des Polymers und Fällen in Wasser.

Als Beispiel kann das aus den oben beschriebenen Komponenten hergestellte Polymer durch folgende Formel veranschaulicht werden:

Ansprüche

- 1. Werkstoff aus Polyurethan mit covalent gebundenem Röntgenkontrastmittel, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyurethan biokompatibel, beständig oder in entsprechendem Milieu auch biologisch abbaubar sowie röntgenkonstrastierend ist.
- Werkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff lösbar ist in nicht oder nur wenig toxischen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Dimethylsulfoxyd, 1,3, Dimethyl-2-imidazolidinon (DIM) oder deren Gemischen.
- 3. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff in wässrigem Milieu, z.B. Wasser, Blut etc., unlösbar ist.
- 4. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff feste, elastische oder viskoelastische Eigenschaften aufweist.

5. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß bei den Polyurethanen eine ihrer beiden
Grundkomponenten, z.B. Diolkomponente, ganz oder
teilweise durch den Glycerinmonoester (1) eines
Trijodbenzoesäurederivates (2, 3, 4, 5) oder eines
Pyridon-4-Derivates, z.B. Iopydol (6), ersetzt ist.

- 6. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als cokondensierbare Diolkomponente folgende Diole angewendet werden:
 - a) zweiwertige Alkohole vom Typ

$$HO - (CH_2) - OH \qquad n = 2-12$$

b) Polyätherdiole vom Typ

HO
$$\left[(CH_2) - O \right]_{n} = 0$$
 $\left[(CH_2 - CH - O) \right]_{p} = 0$ CH_3

- c) Polyesterdiole auf der Basis von
 - I) Adipinsäure/Aethylenglykol-co-Propylenglykol Adipinsäure/Aethylenglykol Adipinsäure/Propylenglykol
 - II) Polyglykoldiol und Poly-glykol-co-lactid-diol
 - IV) Poly-3-hydroxybuttersäurediol und Poly-3-Hydroxybuttersäure-co-3-Hydroxyvaleriansäurediol
 - V) Poly-3-Hydroxy-valeriansäurediol
 - VI) Polycaprolactondiol
 - VII) Depolymerisierte Cellulose
 - VIII) Depolymerisiertes Cellulosetriacetat

- 7. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die Polyesterdiole auf der Basis II-V durch Umsteuerung
 an entsprechenden höhermolekularen Polyestern mit
 Aethylenglykol, Diaethylenglykol und Triaethylenglykol bei
 gleichzeitiger Spaltung zu Makrodiolen mit mittleren
 Molekulargewichten zwischen Mn 500 und 10000 herstellbar sind.
- 8 . Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Diisocyanate folgender Verbindunge eingesetzt werden:
 - 5-Isocyanato-1-(isocyanatomethyl)-1,3,3 trimethylcyclohexan (Isophorondiisocyanat) (IPDI)
 1,3-Bis(1-isocyanato-1-methyl)-benzol (TMXDI)
 Hexamethylendiisocynat (MDI)
 2,2,4-Trimethyl-hexamethylendiisocyanat (TMDI)
- 9. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Kondensation der Komponenten in Lösung in einem Gemisch Dioxan/Dimethylformamid mit einem Mischungsverhältnis zwischen 1:1 bis 20:1 bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C mit und ohne Katalysator erfolgt.

- 10. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolierung des Polymers durch Ausfällung in Wasser oder Alkoholen erfolgt.
- 11. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigung durch wiederholtes Lösen des Polymers und Fällen in Wasser erfolgt..
- 12. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolierung des Polymers folgende Formel aufweist.

ERSATZBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/DE92/00294

1	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 5		
Int.c	•		
	to International Patent Classification (IPC) or to bot	th national classification and IPC	
	LDS SEARCHED		
l	locumentation searched (classification system followed b	by classification symbols)	
Int.C	***************************************	PARALLE LA	and the second s
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the	extent that such documents are included in the	ne fields searched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name	e of data base and, where practicable, search t	erms used)
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where a	appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Х	US, A,4406878 (DeBOER) 27 Se whole document, in particular column 4, lines 38-46		1-12
Υ .	COlumn 4, Lines 33 13		1–12
х	WO,A,8707155 (CRITIKON, INC. the whole document (cited in		1-12
Y			1–12
Y	US,A,4283447 (FLYNN) ll Augus document	st 1981, see the whole	1–12
Y	US,A,3852341 (BJÖRK et AL.) see claims 1-10	3 December 1974,	1–12
Y	WO,A,8806162 (GUERBET S.A) 29 claims 1-13	5 August 1988, see/	1-12
Furthe	r documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.	
"A" documento be of	categories of cited documents: nt defining the general state of the art which is not considered particular relevance	the principle of theory underlying the	ation but cited to understand invention
"L" documes cited to	ocument but published on or after the international filing date nt which may throw doubts on priority claim(s) or which is establish the publication date of another citation or other	s step when the document is taken alone	ered to involve an inventive
"O" documen means	reason (as specified) nt referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	being obvious to a person skilled in the	step when the document is locuments, such combination
the prior	nt published prior to the international filing date but later than ity date claimed	"&" document member of the same patent i	family
Date of the a	ctual completion of the international search	Date of mailing of the international search	·
	une 1992 (19-06-92)	21 July 1992 (21.07	7.92)
	ailing address of the ISA/	Authorized officer	
	PEAN PATENT OFFICE		
Facsimile No		Talanhana Na	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE92/00294

	PCI/DE52	
C (Continuat	ion). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim N
Y	EP,A,0203833 (THE DOW CHEMICAL CO.) 3 December 1986, see the whole document	1–12
A	Journal of polymer Science: Polymer Symposium, vol. 66, 1979, John Wiley & Sons, Inc., (New York, US B. MASAR et al.: "Synthesis of polyurethanes and inverstigation of their hydrolytic stability", Pages 259-268, see the whole document (cited in the application)	
***************************************	•	
ļ ļ		
ŀ		
	•	
Jens		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9200294

SA 58333

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 13/07/92

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US-A- 4406878	27-09-83	None			
WO-A- 8707155	03-12-87	US-A- AU-B- AU-A- DE-A- EP-A,B JP-T-	4722344 609403 7511087 3773209 0309463 1502720	02-02-88 02-05-91 22-12-87 24-10-91 05-04-89 21-09-89	
US-A- 4283447	11-08-81	US-A- US-A-	4250072 4282876	10-02-81 11-08-81	
US-A- 3852341	03-12-74	None			
WO-A- 8806162	25-08-88	FR-A- AU-B- AU-A- EP-A- JP-T-	2610935 608816 1343388 0344202 2503203	19-08-88 18-04-91 14-09-88 06-12-89 04-10-90	
EP-A- 0203833	03-12-86	DE-A- JP-B- JP-C- JP-A- US-A-	3661200 1012771 1531041 61250017 4656224	22-12-88 02-03-89 15-11-89 07-11-86 07-04-87	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

NEASTRATION DES ANNEIDLINGSCECENTANDS (den mehrere Niastrikiationsymboles intel alle naturgheer)* Net de internationale Patenthiatris (PC) older nationales Niastrikiation und der IPC Int. C1. 5 A 61 K 49/04 II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff 7 Klastrikiationstytem Int. C1. 5 A 61 K Recherchierte bicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiene Tallen 9 III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN 9 Ant.				PCT/DE 92/00294
III. EPISCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN ** Recherchierer bicht zum Mindestprefriorf gehorende Veroffentlichungen, sowiel diese unter die recherchiertes Sachgebiete Tallen ** Recherchierer bicht zum Mindestprefriorf gehorende Veroffentlichungen, sowiel diese unter die recherchiertes Sachgebiete Tallen ** Recherchierer bicht zum Mindestprefriorf gehorende Veroffentlichungen, sowiel diese unter die recherchiertes Sachgebiete Tallen ** Recherchierer bicht zum Mindestprefriorf gehorende Veroffentlichungen, sowiel diese unter die recherchiertes Sachgebiete Tallen ** Recherchierer bicht zum Mindestprefriorf gehorende Veroffentlichungen, sowiel diese unter die recherchiertes Sachgebiete Tallen ** X				geben) ⁶
Recherchierte sicht zum Mindestprüfsorf gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiere fallen Recherchierte sicht zum Mindestprüfsorf gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiere fallen Recherchierten sicht zum Mindestprüfsorf gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter Angabe der maßgeblichen Teile Recherchierten sicht zum Mindestprüfsorf gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter Angabe der maßgeblichen Teile Recherchierten sicht zum Mindestprüfsorf gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter Angabe der maßgeblichen Teile Recherchierten Sachgebiere fallen X			alen Klassifikation und der IPC	
Recherchierte sicht zum Mindersprüfstoff gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen. Recherchierte sicht zum Mindersprüfstoff gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen. Recherchierte sicht zum Mindersprüfstoff gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter die Professionen Sachgebiete fallen. Recherchierte sicht zum Mindersprüfstoff gehörende Veroffentlichungen, soweit diese unter die Professionen Sachgebiete fallen. Recherchierte sicht zum Mindersprüfstoff gehörende Veroffentlichungen soweit diese unter die Professionen Sachgebiete fallen. Kentzeichung der Veroffentlichungen Spalte d., Zeilen 38-46 1-12 X W. A., 4406878 (DeBOER) 27. September 3, Zeilen 26-34; Spalte 4, Zeilen 38-46 1-12 X W. A., 8707155 (CRITIKON, INC.) 3. Dezember 1987, sie das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) Y U.S., A., 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 1-12 V. Besodere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 19 ** Besodere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 19 ** Veröffentlichung, die den allegendiene Stand der Technik deriniert, aber sicht als beoosters bekontzun anzuschen ist veröffentlichung der andere im Recherchenberich gewahnte veröffentlichungen von der anderen im Recherchenberich gewahnte veröffentlichungen von	II. RECHERCHIERTE SAG	CHGEBIETE		
III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN 9 Art.° Kenzzeichbung der Veroffentlichunge 11, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12 X US, A, 4406878 (DeBOER) 27. September 1983, siehe das ganze Dokument, besonders Spalte 3, Zeilen 26-34; Spalte 4, Zeilen 38-46 Y WO, A, 8707155 (CRITIKON, INC.) 3. 1-12 Dezember 1987, sie das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 US, A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. 1-12 US, A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. 1-12 Oezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10 "Recondere Kartegorien von angegebene veröffentlichungen 10-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7		Recherchierte	er Mindestprufstoff ⁷	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfsinff gebörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchiertes Sachgebiere fallen ³ MIL EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN ⁹ Art. ⁹ Kennzeichung der Veröffentlichunge ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgebilichen Teile ¹² Bett. Ansprach Nr. ¹ X US, A, 4406878 (DeBOER) 27. September 1-12 1983, siehe das ganze Dokument, besonders Spalte 3, Zeilen 26-34; Spalte 4, Zeilen 38-46 Y X WO, A, 8707155 (CRITIKON, INC.) 3. 1-12 Dezember 1987, sie das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 US, A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. 1-12 Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10	Klassifikationssytem		Klassifikationssymbole	
III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN 9 Art.º Kennzeichaung der Veroffentlichung 11, sowdit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12 X US, A, 4406878 (DeBOER) 27. September 1-12 1983, siehe das ganze Dokument, besonders Spalte 3, Zeilen 26-34; Spalte 4, Zeilen 38-46 Y US, A, 4806878 (CRITIKON, INC.) 3. 1-12 Dezember 1987, sie das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 Y US, A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10 **Weroffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definier, der einder Jahren der Berchen in Recherchenbericht genanten Veröffentlichung die gesperb, oder durch die das Veröffentlichungsdaum einer anderen im Recherchenbericht genanten Veröffentlichung die gesperb, oder durch die das Veröffentlichungsdaum einer anderen im Recherchenbericht genanten Veröffentlichung die sich und die gesperb in Veröffentlichung von besonderen Bedeutung die beanspruchten beronderen Graud angegeben in Veröffentlichung von besonderen Bedeutung die beanspruchten beronderen Urst. Auf der Endersicher Veröffentlichung von besonderen Bedeutung die beanspruchten beronderen Urst. Auf der Bedeutung die Veröffentlichung von besonderen Bedeutung die beanspruchten beronderen Urst. Auf der Bedeutung die Veröffentlichung von besonderen Bedeutung die beanspruchten vor den internationalen Anmeldedatung von besonderen Bedeutung die beanspruchten vor der mansen anderen Veröffentlichung dieser Kategorie in Veröffentlichung von besonderen Bedeutung die beanspruchten vor den internationalen Anmeldedatung von besonderen Bedeutung die beanspruchten vor den internationalen Anmeldedatung von besonderen Bedeutung die beanspruchten vor den internationalen Anmeldedatung von besonderen Bedeutung die beanspruchten vor den internationalen Anmeldedatung von besonderen Bedeutung die beanspruchten vor den internationalen Anmeldedatung von besonderen Bedeutung die beanspruchten vor den internationalen Anmeldedatung von	Int.Cl.5	A 61 K		·
Art.* Kenzzeichnung der Veröffentlichung 11. soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12. X US, A, 4406878 (DeBOER) 27. September 1-12 1983, siehe das ganze Dokument, besonders Spalte 3, Zeilen 26-34; Spalte 4, Zeilen 38-46 Y US, A, 4707155 (CRITIKON, INC.) 3. 1-12 X WO, A, 8707155 (CRITIKON, INC.) 3. 1-12 Dezember 1987, sie das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 1981, siehe das ganze Dokument Y US, A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. 1-12 Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10		Recherchierte nicht zum Mindestprufsto unter die recherchi	off gehörende Veroffentlichungen, soweit dies ierten Sachgebiete fallen ⁸	ie
X US, A, 4406878 (DeBOER) 27. September 1983, siehe das ganze Dokument, besonders Spalte 3, Zeilen 26-34; Spalte 4, Zeilen 38-46 Y WO, A, 8707155 (CRITIKON, INC.) 3. Dezember 1987, sie das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 Y US, A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10 "Besondere Kategorien von angegebenen Verüffentlichungen 10 : "A' Verüffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nieht als besonders bedeutsum anzusehen ist Ter silener Dakument, das jedoch erst am oder anch dem internationalen Abmelderia resolutiona, die jedoch erst am oder anch dem internationalen Abmelderia erschlenen zie Jassen, oder durch die das Veröffentlichungsdaum einer anderen im Recherchembericht genanter Veröffentlichung die pedige merken soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (mie ausgeführt) "O' Veröffentlichung, die ne Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die na durstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die na durstellung oder andere Mehannen bezieht "P' Veröffentlichung, die na durstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die na durstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die na durstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die na durstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die na durstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatung erber anderen Veröffentlichung mit einer oder meharteren anderen Veröffentlichung mit einer oder meh	III. EINSCHLAGIGE VER	OFFENTLICHUNGEN ⁹		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
X US,A,4406878 (DeBOER) 27. September 1-12 1983, siehe das ganze Dokument, besonders Spalte 3, Zeilen 26-34; Spalte 4, Zeilen 38-46 1-12			unter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13
WO, A, 8707155 (CRITIKON, INC.) 3. Dezember 1987, sie das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 1981, siehe das ganze Dokument US, A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10 **A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzuseben ist Fälteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist 1.7 Veröffentlichung deigenget ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung deigenget ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung deigenget ist, einen Prioritätsanspruch zweifentlichung deigen er anderen in Recherchebericht genannten Veröffentlichung die beanspruchten beizeht "O* Veröffentlichung, die sich auf eine mundliche Offenbarung, eine Benutrung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen beizeht "V* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Ameldedatum, oder dem Prioritätsdatum veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O* Veröffentlichung, die sich auf eine mundliche Offenbarung, eine Benutrung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen beizeht "V* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Ameldedatum, oder dem Prioritätsdatum veröffentlichung dei bezanspruchte beiterhende betrachtet werden." "V* Veröffentlichung der veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichung mit einer der mehreren anderen Veröffentlichung dies er Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für eine Pachmann nahellegad ist "V* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamille ist TV. BESCHEINIGUNG Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	198	33, siehe das ganze Dokum	ent, besonders Spalte	1-12
Dezember 1987, sie das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) Y US,A,4283447 (FLYNN) 11. August 1-12 1981, siehe das ganze Dokument Y US,A,3852341 (BJÖRK et al.) 3. 1-12 Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10 "A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber incht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "T' Veröffentlichung, die geeignet ist, einem Prioritätsanspruch zwischhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung beleg werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "V Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Öffenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "V Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung won besonderer Bedeutung; die beanspruchten Erindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden. Weröffentlichung die sch zustellung oder andere Maßnahmen bezieht PV Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamille ist IV. BESCHEINIGUNG Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Zeilen 26-34; Spaite 4,	Zeilen 38-40	1-12
Y US, A, 4283447 (FLYNN) 11. August 1981, s'iehe das ganze Dokument Y US, A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10	Dea	zember 1987, sie das ganz	IC.) 3. e Dokument (in der	1-12
1981, siehe das ganze Dokument US,A, 3852341 (BJÖRK et al.) 3. Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10 "A' Vertiffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist internationalen Anneidedatum vertiffentlicht worden ist ist und mit der Anneidung nicht kollidiert, sodern nur zum Verständlist des der Erfindung zugrundeliegenden Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist ist und mit der Anneidung nicht kollidiert, sodern nur zum Verständlist des der Erfindung zugrundeliegenden Prioritätsdatum veröffentlichung der Anneidung nicht kollidiert, sodern nur zum Verständlist des der Erfindung zugrundeliegenden Prioritätsdatum veröffentlichung der hanneidung einen Bedeutung, die beanspruchte Erfindung zugrundeliegenden Prioritätsdatum veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit berunden betrachtet werden veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benitzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht wahr dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentiter um Aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benitzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist W. BESCHEINIGUNG Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	•			1-12
Dezember 1974, siehe Patentansprüche 1-10 "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 Anneldedatum veröffentlicht worden ist "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhäft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhäft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgefuhrt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mundliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. "V" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. wenn die Veröffentlichung mit einer oder meneren anderen Veröffentlichung mit einer oder m				1-12
"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 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 ausgefuhrt) "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 veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist IV. BESCHEINIGUNG Absendedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlichung zugrundeliegenden Theorie angegeben ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. wenn die Veröffentlichung die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. wenn die Veröffentlichung mit einer oder menreren anderen Veröffentlichung mit einer oder menreren anderen Veröffentlichung dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist IV. BESCHEINIGUNG Absendedatum des internationalen Recherchenberichts			ansprüche 1-10	1-12
"A" Veröffentlichung, die den aligemeinen 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 "U" 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 veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist IV. BESCHEINIGUNG Datum des Abschlusses der internationalen Recherche				
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	"A" Veröffentlichung, definiert, aber nich definiert, aber nich "E" älteres Dokument, tionalen Anmelded "L" Veröffentlichung, der zweifelhaft erschein fentlichungsdatum nannten Veröffentl anderen besonderer "O" Veröffentlichung, eine Benutzung, eine Benutzung, eine Genutzung, eine Genutzung, eine Henutzung, eine Henutzung eine	die den allgemeinen Stand der Technik ist als besonders bedeutsam anzusehen ist das jedoch erst am oder nach dem internatum veröffentlicht worden ist die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch nen zu lassen, oder durch die das Veröfeiner anderen im Recherchenbericht geiner anderen im Recherchenbericht geichung belegt werden soll oder die aus einem in Grund angegeben ist (wie ausgefuhrt) die sich auf eine mündliche Offenbarung, ine Ausstellung oder andere Maßnahmen die vor dem internationalen Anmeideda-	meldedatum oder dem Prioritätsd ist und mit der Anmeldung nicht Verständnis des der Erfindung zu oder der ihr zugrundeliegenden T "X" Veröffentlichung von besonderer i te Erfindung kann nicht als neu o keit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer i te Erfindung kann nicht als auf e ruhend betrachtet werden, wenn d einer oder menreren anderen Ver gorie in Verbindung gebracht wire einen Fachmann naheliegend ist	atum veröffentlicht worden kollidiert, sondern nur zum grundeliegenden Prinzips heorie angegeben ist Bedeutung; die beanspruch- oder auf erfinderischer Tätig- Bedeutung; die beanspruch- rfinderischer Tätigkeit be- ie Veröffentlichung mit öffentlichungen dieser Kate- d und diese Verbindung für
Datum de Alschiusse dei internationalen Accidentate				
			Absendedatum des internationalen	Recherchenberichts

EUROPAISCHES PATENTAMT

Internationale Recherchenbehörde

Seite 2 PCT/DE 92/00294

Internationales Aktenzeichen

	GIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Art °	Kennzeichnung der Veronzeitrichlung, Johen ditoren bei der	
		1
	COURDET C A N 2E	1-12
<i>(</i>	WO,A,8806162 (GUERBET S.A.) 25.	
	August 1988, siehe Pantentansprüche 1-13	
	TO A CORRORAL (THE DOWN CHEMICAL CO.)	1-12
(EP,A,0203833 (THE DOW CHEMICAL CO.)	
	3. Dezember 1986, siehe das ganze Dokument	
	Journal of Polymer Science: Polymer Symposium,	
١	nand 66 1070 John Wiley & Sons, Inc., (New	1
	Vant lich R MASAR et al.: "Synthesis ui	
	i there and invoctigation () LUEII	1
:	L.J. 1.442 ctability" \PITEN ZDU-ZDU, DIENE UGG	1
į	ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt)	
1	ganze boxument (in der rimer)	
1		
-		
Ì		
•		
1		
Ì		

		1

		-
		ļ.
		1
		1
1		
1		

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9200294

SA 58333

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 13/07/92 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US-A- 4406878	27-09-83	Keine		
WO-A- 8707155	03-12-87	US-A- AU-B- AU-A- DE-A- EP-A,B JP-T-	4722344 609403 7511087 3773209 0309463 1502720	02-02-88 02-05-91 22-12-87 24-10-91 05-04-89 21-09-89
US-A- 4283447	11-08-81	US-A- US-A-	4250072 4282876	10-02-81 11-08-81
US-A- 3852341	03-12-74	Keine		
WO-A- 8806162	25-08-88	FR-A- AU-B- AU-A- EP-A- JP-T-	2610935 608816 1343388 0344202 2503203	19-08-88 18-04-91 14-09-88 06-12-89 04-10-90
EP-A- 0203833	03-12-86	DE-A- JP-B- JP-C- JP-A- US-A-	3661200 1012771 1531041 61250017 4656224	22-12-88 02-03-89 15-11-89 07-11-86 07-04-87