

(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
27. Februar 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/015719 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 6/033**, 6/04, A61L 27/06 (74) **Anwalt: HOCK, Joachim**; Müller- Boré & Partner, Grafinger Strasse 2, 81671 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09017 (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 12. August 2002 (12.08.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 40 522.7 17. August 2001 (17.08.2001) DE
102 02 467.7 23. Januar 2002 (23.01.2002) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)**: **POLYZENIX GMBH** [DE/DE]; Söflinger Strasse 100, 89077 Ulm (DE). **EUROFLEX SCHÜSSLER GMBH** [DE/DE]; Rastatter Strasse 15, 75179 Pforzheim (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US)**: **SCHÜSSLER, Andreas** [DE/DE]; Kolpingstrasse 5, 76327 Pfinztal (DE). **GRUNZE, Michael** [DE/DE]; Hauptstrasse 17, 69151 Neckargemünd (DE). **DENK, Roman** [DE/DE]; Buchenweg 21, 89197 Weidenstetten (DE).
- (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** DEVICE BASED ON NITINOL WITH A POLYPHOSPHAZENE COATING

(54) **Bezeichnung:** VORRICHTUNG AUF BASIS VON NITINOL MIT POLYPHOSPHAZENÜBERZUG

(57) **Abstract:** The invention relates to a device, comprising a substrate essentially based on nitinol with an at least partial layer, or coating based on at least one polyphosphazene derivative of general formula (I). The invention further relates to a method of production of the above and the use of the device as artificial implant, vascular or non-vascular stent, catheter, thrombolectomy or embolectomy catheter, fragment spindle or catheter, filter, vascular connector, hernia patch, mouth, tooth or throat implant or ureter.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung, umfassend ein Substrat auf Basis von im wesentlichen Nitinol und darauf angeordnet mindestens teilweise einen Überzug bzw. eine Beschichtung auf der Basis mindestens eines Polyphosphazenderivats mit der allgemeinen Formel (I), ein Verfahren zu dessen Herstellung sowie die Verwendung der Vorrichtung als künstliches Implantat, vaskulärer oder nicht vaskulärer Stent, Katheter, Thrombolektomie- oder Embolektomiekatheter, Fragmentationsspindel- oder katheter, Filter, vaskulärer Verbinder, Hernia Patch, Mund-, Zahn- oder Rachenimplantat oder Urether.



WO 03/015719 A1

VORRICHTUNG AUF BASIS VON NITINOL MIT POLYPHOSPHAZENÜBERZUG

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung, umfassend ein Substrat auf Basis von im wesentlichen Nitinol und darauf angeordnet mindestens teilweise einen Überzug bzw. eine Beschichtung auf der Basis von mindestens einem Polyphosphazenderivat mit der allgemeinen Formel (I), ein Verfahren zu dessen Herstellung sowie die Verwendung der Vorrichtung als künstliches Implantat, vaskulärer oder nicht vaskulärer Stent, Katheter, Thrombolektomie- oder Embolektomiekatheter, Fragmentationsspindel- oder Katheter, Führungsdraht, Filter, vaskulärer Verbinder, Hernia Patch, Mund-, Zahn- oder Rachenimplantat oder Urether.

Der Werkstoff Nitinol ist eine intermetallische Verbindung, hauptsächlich bestehend aus den Metallen Nickel und Titan. Nitinol weist die Besonderheit auf, nach vorangegangener Verformung bei einer niedrigen Temperatur seine ursprüngliche Form nach Erwärmung zu einer höheren Temperatur wieder anzunehmen. Diese Eigenschaft ist auch als „thermisches Formgedächtnis“ oder „Thermal Shape Memory“ bekannt. Darüber hinaus weist Nitinol eine zweite funktionelle Eigenschaft auf, das „mechanische Formgedächtnis“ oder auch Superelastizität. Insbesondere die letztere Eigenschaft, das Vermögen elastische Dehnungen bis 8% völlig reversibel zu ertragen, hat zu einer Vielzahl von Anwendungen als Implantate und Komponenten für interventionelle Behandlungsmethoden, wie zum Beispiel Stents, Stent Grafts, vaskuläre Verbinder, Filter, Fangkörbchen und Führungsdrähte geführt. Stents und Filter werden üblicherweise mit einem Einführbesteck an die Stelle des Gefäßes gebracht, an welcher sie sich zu der ursprünglichen Form entfalten. Zum Einsetzen in das Einführsystem wird das Nitinol-Bauteil in der Kälte bei Dehnungen bis zu etwa 8% komprimiert. So werden beispielsweise endovaskuläre Stents mit einem definierten Durchmesser zunächst bearbeitet, dann in der Kälte komprimiert und mittels eines Einführbestecks an die Stelle der Ader gebracht, an der sie platziert werden sollen. An der gewünschten Stelle entfaltet sich der vorher komprimierte Stent durch die Körperwärme und/oder durch

- 2 -

sein elastisches Vermögen zu seiner ursprünglichen Form und stützt die umliegende Ader. Durch die bereits bei der Fertigung festgelegte Form kann ein Überdehnen der Ader vermieden werden.

Der Werkstoff Nitinol weist an sich eine sehr gute Körperverträglichkeit auf. Um ein möglicherweise auftretendes „Ausbluten“ von Nickel bzw. Nickelionen von vorneherein zu vermeiden und um eine besonders gleichmäßige Oberflächenstruktur zu erzielen, wurden verschiedene Techniken entwickelt, um die Oberfläche eines im wesentlichen aus Nitinol gefertigten Implantats, wie beispielsweise einen Stent, zu versiegeln und mit einer dichten, nickelundurchlässigen Schicht zu versehen. Diese Verfahren der chemischen Nachbehandlung führen üblicherweise zu einer dichten Schicht aus Titandioxid, durch welche Nickel kaum austreten kann. Diese Verfahren sind unter anderem als Elektropolitur bekannt und in unterschiedlichen Varianten üblich.

Oxidische Schichten verschlechtern zwar nicht zwangsläufig die Körperverträglichkeit von Implantaten, jedoch liefern sie eine Oberfläche, welche nur eine geringe Hämokompatibilität erwarten lässt und so bei der Behandlung von Patienten, die ein solches Implantat erhalten, den Einsatz von Vitamin K Antagonisten sowie anderen gerinnungshemmenden Mitteln, wie Acetylsalicylsäure, notwendig macht. Dieses stellt eine zusätzliche Belastung für den betroffenen Patienten dar.

Zudem kann das Verfahren des elektrochemischen Polierens nicht überall eingesetzt werden. An Bereichen bzw. Stellen, an welchen das elektrochemische Polieren nicht angewendet werden kann, wie beispielweise bei Implantaten, die aus einer Kombination verschiedener Werkstoffe bestehen und sich demzufolge beim elektrochemischen Polieren diese selektiv auflösen würden, bieten natürliche Oxidschichten einen schlechteren Schutz gegen den Austrag von Metallionen und demzufolge eine geringere Blut- und Körperverträglichkeit.

Wünschenswert wäre also eine zusätzlich anzuwendende Form der Oberflächenveredelung wie beispielsweise eine Beschichtung, welche die Eigenschaften einer durch Elektropolitur oder anderweitig erzeugten dichten und für Metallionen, ins-

- 3 -

besondere Nickelionen, undurchlässigen Oberfläche im Hinblick auf die Hämo- und Biokompatibilität und auch andere Eigenschaften, wie insbesondere die Gleitfähigkeit, weiter verbessert, ohne die Dichtigkeit und isolierenden Eigenschaften einer solchen Oberfläche zu schädigen.

Aus dem Stand der Technik sind eine Fülle von Materialien bekannt und untersucht, die für die Herstellung von solchen Beschichtungen Verwendung finden. So ist beispielsweise aus der WO 98/56312 eine expandierbare Hülle aus ϵ -PTFE bekannt, die auch für die Züchtung von künstlichen Adern verwendet werden kann. Andere Materialien für diese Verwendung sind in der EP-A-0-810 845 angeführt, worin beispielsweise Polymere genannt werden, die in US-A-4,883,699 und US-A-4,911,691 beschrieben werden. Weitere Polymere für den genannten Zweck sind z.B. hydrolysiertes Polyacrylnitril (US-A-4,480,642), hydrophile Polyether (US-A-4,798,876) und Polyurethanediacrylate (US-A-4,424,395). Weiterhin sind verschiedene Hydrogele bekannt, die als Beschichtung für diesen Zweck eingesetzt werden können. Die Reihe der potentiell anwendbaren Materialien kann weiter durch Polyvinylpyrrolidon(PVP), Polyvinylalkohole (PVA), Polyethylen-oxid (PEO) und Polyhydroxyethylmethacrylate p(HEMA) ergänzt werden. Ferner ist im Stand der Technik die Anwendung einer Reihe von Standardmaterialien wie Polyurethane, Polyethylene und Polypropylene als mögliche Werkstoffe beschrieben. Ebenso sind Mischungen dieser Werkstoffe untereinander zur Beschichtung von Implantaten bekannt. Eine Reihe weiterer Materialien ist zudem aus EP-A-0-804 909 bekannt.

Die Eigenschaften dieser Werkstoffe sind unterschiedlich und es kann davon ausgegangen werden, dass jeder dieser Werkstoffe besondere Eigenschaften für bestimmte Anwendungen in der Beschichtung von künstlichen Implantaten und anderen medizinischen Vorrichtungen aufweist. So ist beispielsweise PVA sehr gut in Flüssigkeiten löslich und wird schnell resorbiert. Andere Materialien weisen eine gute Blutverträglichkeit auf. Wiederum andere Materialien sind besonders gut streckbar. Jedoch weisen alle Materialien Nachteile in bestimmten Bereichen auf. PVA zeigt zum Beispiel keine gute Blutverträglichkeit. ϵ -PTFE ist beispielsweise

- 4 -

sehr gut streckbar und weist auch eine gute Blutverträglichkeit auf, jedoch ist dieses Material ausgesprochen schwierig zu handhaben und die Herstellung solcher Beschichtungen erfordert eine Reihe von Verarbeitungsschritten (vgl. WO 96/00103). Auch ist eine derart beschaffene Oberfläche nur in Grenzen temperaturstabil und wird in der Kälte spröde, was im speziellen Fall der Beschichtung von Nitinol zumindest zu Haarrissen führt, an denen sich Thromben bilden können. Zudem ist die Haftung einer solchen Beschichtung nicht besonders gut. Diese wird bei der notwendigen Kältebehandlung spröde und löst sich dadurch sehr leicht ab, was insbesondere bei Implantaten in endovaskulären Systemen erhebliche gesundheitliche Folgen haben kann. Bei anderen Materialien können elastische Eigenschaften, die für eine Beschichtung der genannten Art in praktisch allen Fällen wichtig sind, nur durch die Zugabe von Weichmachern erreicht werden. Weichmacher vermindern jedoch die Blut- und Körperverträglichkeit erheblich. Ferner kann ein Ausschwemmen der Weichmacher zusätzlich zu Entzündungsreaktion, Reaktionen des Immun- und Gerinnungssystems und damit zu einer Belastung für den Patienten führen. Grundsätzlich wird jedoch die Mehrzahl derart „weich“ gemachter Kunststoffe und Kunststoffgemische in der Kälte spröde und verliert seine Elastizität. Dadurch ist bei solchen Materialien immer die Gefahr vorhanden, dass sich beim erneuten Expandieren Risse bilden oder sich die Schicht ablöst.

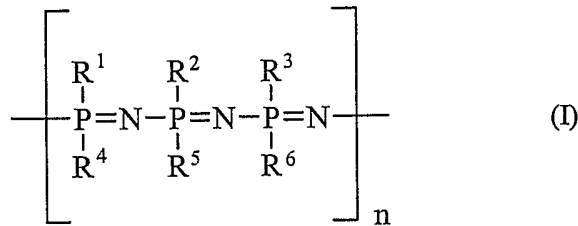
Weitere bekannte Komplikationen, die bei einer solchen Beschichtung auftreten können, stehen in Zusammenhang mit den aus dem Abbau einiger für die Beschichtung verwendeter Stoffe und den hier entstehenden Abbauprodukten. So ist beispielsweise bekannt, dass bei der Auflösung respektive der Resorption und der Zersetzung einiger der aus dem Stand der Technik bekannten Beschichtungsstoffe Entzündungsreaktionen auftreten können (van der Giessen, Circulation Vol. 94, Nr. 7. 1996). Dieses Problem ergibt sich entweder durch die teilweise mangelhafte Verträglichkeit solcher Beschichtungen oder aber durch Reaktion auf Zersetzungsprodukte, die bei der Zersetzung der genannten Stoffe entstehen. Dieses liegt insbesondere daran, dass sich die Stoffe teilweise nur wenig kontrolliert aufbringen lassen und somit an unterschiedlichen Stellen unterschiedlich stark zersetzt oder abgebaut werden.

Ferner spielt für die problemfreie Handhabung derartiger beschichteter Implantate das Verhalten gegenüber Bakterien, Makrophagen und Proteinen, die sich auf den Oberflächen der Implantate und Vorrichtungen ablagern, eine zentrale Rolle, da insbesondere diese Ablagerungen zu Entzündungen und anderen Problemen beim Einwachsen der Implantate führen können. Insbesondere bei der Herstellung von Gefäßimplantaten, wie vaskuläre und nicht vaskuläre Stents, Hernia Patches, Urether, Filter, vaskuläre Verbinder sowie Implantate im Mund-, Zahn- und Rachenbereich, sind die genannten Eigenschaften und Besonderheiten der Werkstoffe ein wesentlicher Aspekt. Dieses ist darin begründet, dass durch Temperatureffekte bei der Verarbeitung von Nitinol hervorgerufene Risse Ansatzpunkte für eine verstärkte Thrombenbildung und andere Ablagerungen wie Proteine, Makrophagen, etc., darstellen, welche nach Implantation zu einem Risiko für den Patienten werden können.

Somit liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine als künstliches Implantat geeignete Vorrichtung auf Basis von Nitinol bereitzustellen, die sich durch eine hohe Körperverschbarkeit und eine sehr gute Hämokompatibilität auszeichnen soll. Zusätzlich sollte eine derartige Vorrichtung die erheblichen Temperaturschwankungen sowie mechanischen Belastungen, wie beispielsweise elastische Dehnungen von bis zu etwa 8%, die bei der Verarbeitung und Anwendung des Werkstoffes Nitinol auftreten, ohne eine Verschlechterung des Eigenschaftsprofils der Vorrichtung, wie z.B. Ablösung oder Rißbildung, überstehen. Dieses sollte insbesondere ohne die Anwendung eines Weichmachers erreicht werden, da ansonsten die Körperverschbarkeit eines solchen Implantats erheblich vermindert werden würde.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst. Insbesondere wird eine Vorrichtung bereitgestellt, umfassend ein Substrat auf der Basis von im wesentlichen Nitinol und darauf angeordnet mindestens teilweise einen Überzug bzw. eine Beschichtung auf der Basis von mindestens einem Polymer mit der folgenden allgemeinen Formel (I),

- 6 -



worin n für 2 bis ∞ steht, die Reste R¹ bis R⁶ gleich oder unterschiedlich sind und einen Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Dialkylamino- oder Aryloxyrest oder einen Heterocycloalkyl- oder Heteroarylrest mit Stickstoff als Heteroatom bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung als künstliches Implantat, vaskulärer oder nicht vaskulärer Stent, Katheter, Thrombolektomie- oder Embolektomiekatheter, Fragmentationsspindel- oder Katheter, Filter, vaskulärer Verbinder, Hernia Patch, Mund-, Zahn- oder Rachenimplantat, Führungsdraht oder Urether, vorzugsweise als vaskulärer oder nicht vaskulärer Stent oder als Mund-, Zahn- oder Rachenimplantat.

Überraschenderweise weist die erfindungsgemäße Vorrichtung eine hohe Körperverträglichkeit und eine sehr gute Hämokompatibilität auf. Zudem zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung im wesentlichen keine Adsorption von Makrophagen bzw. Ansiedelung von Bakterien. Das im Rahmen der vorliegenden Erfindung zur Beschichtung des Substrats auf Nitinol-Basis spezifisch ausgewählte Polyphosphazen mit der vorstehenden Formel (I) hält in besonders vorteilhafter Weise die teilweise extremen Temperaturschwankungen und mechanischen Belastungen im Verlauf der Bearbeitung des Nitinolsubstrats aus, ohne spröde zu werden, sich abzulösen oder zu reißen. Durch das spezifisch ausgewählte Polyphosphazen mit der vorstehenden Formel (I) werden die Oberflächeneigenschaften von Nitinol dauerhaft verbessert, da das spezifisch ausgewählte Polyphosphazenderivat gemäß der allgemeinen Formel (I) weder hydrolytisch noch enzymatisch abgebaut wird. In vorteilhafter Weise ist das spezifisch ausgewählte Polyphosphazen mit der vorstehenden Formel (I) über einen sehr weiten Temperaturbereich, insbe-

- 7 -

sondere bei Temperaturen unter dem Gefrierpunkt, ohne den Einsatz von Weichmachern elastisch.

Der Polymerisationsgrad des für die Beschichtung des Nitinolsubstrats verwendeten Polymers gemäß der vorstehenden Formel (I) beträgt 2 bis ∞ . Bevorzugt ist ein Bereich für den Polymerisationsgrad von 20 bis 200.000, mehr bevorzugt von 40 bis 100.000.

Vorzugsweise ist mindestens einer der Reste R^1 bis R^6 im verwendeten Polymer ein Alkoxyrest, der mit mindestens einem Fluoratom substituiert ist.

Die Alkylreste in den Alkoxy-, Alkylsulfonyl- und Dialkylaminoresten sind beispielsweise gerad- oder verzweigt-kettige Alkylreste mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylreste beispielsweise mit mindestens einem Halogenatom, wie ein Fluoratom, substituiert sein können.

Beispiele für Alkoxyreste sind Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy- und Butoxygruppen, die vorzugsweise mit mindestens einem Fluoratom substituiert sein können. Besonders bevorzugt ist die 2,2,2-Trifluoroethoxygruppe. Beispiele für Alkylsulfonylreste sind Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylsulfonylgruppen. Beispiele für Dialkylaminoreste sind Dimethyl-, Diethyl-, Dipropyl- und Dibutylaminogruppen.

Der Arylrest im Aryloxyrest ist beispielsweise eine Aryleinheit mit einem oder mehreren aromatischen Ringsystemen, wobei der Arylrest beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein kann. Beispiele für Aryloxyreste sind Phenoxy- und Naphthoxygruppen und Derivate davon.

Der Heterocycloalkylrest ist beispielsweise ein 3- bis 7-Atome enthaltendes Ringsystem, wobei mindestens ein Ringatom ein Stickstoffatom ist. Der Heterocycloalkylrest kann beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein. Beispiele für Heterocycloalkylreste sind Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl- und Morpholinylgruppen und Derivate davon. Der Heteroarylrest ist beispielsweise eine Verbindung mit einem oder mehreren aromatischen

- 8 -

Ringsystemen, wobei mindestens ein Ringatom ein Stickstoffatom ist. Der Heteroarylrest kann beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein. Beispiele für Heteroarylreste sind Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Pyridinoly-, Isochinolinyl- und Chinolinylgruppen, und Derivate davon.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Polymer Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen]. Das Polymer kann auch ein mit ^{32}P -, ^{33}P - oder As- oder Sb-Isotopen markiertes Poly[bis(trifluoro-ethoxy)phosphazen] sein.

Die polymere Verbindung Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen] zeigt als Volumenmaterial eine gute antithrombogene Wirkung (vgl. Tur, Untersuchungen zur Thrombenresistenz von Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen] und Hollemann Wi-berg, "Stickstoffverbindungen des Phosphors", Lehrbuch der anorganischen Chemie, 666-669, 91.-100. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, 1985, sowie Tur, Vinogradova, u.a. "Entwicklungstendenzen bei polymeranalogen Umsetzungen von Polyphosphazen", Acta Polymerica 39, 424-429, Nr. 8, 1988. In DE 196 13 048 A1 wurde die fluorierte Form von Polyphosphazenen als Beschichtung für die Beschichtung künstlicher Implantate eingesetzt, wobei ausdrücklich Herzklappen genannt werden. Solche Implantate werden jedoch nicht aus Nitinol hergestellt. Zudem findet sich in DE 196 13 048 A1 keine Offenbarung bezüglich des Aspekts der extremen Temperaturbelastungen bei Nitinolimplantaten.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen weisen zum einen ausgezeichnete mechanische und körperverschträgliche Eigenschaften und zum anderen eine hohe Resistenz gegenüber entzündungsfördernden Organismen, wie z.B. Makrophagen, auf. Durch die Beschichtung der Nitinoloberfläche mit dem spezifisch ausgewählten Polyphosphazen mit der vorstehenden Formel (I) wird einerseits die Häm- und Biokompatibilität der genannten Oberfläche verbessert, andererseits wird bei der Aufbringung der Beschichtung bzw. des Überzugs die durch Elektropolitur oder anderweitige Techniken generierte, die Nitinoloberfläche versiegelnde Oberflächenschicht nicht beschädigt. Somit können mögliche Folgeschäden nach der Implantation reduziert werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann das Substrat auf Basis von Nitinol teilweise mit einem Überzug auf Basis von mindestens einem Polymer mit der allgemeinen Formel (I) beschichtet sein. Üblicherweise ist es jedoch bevorzugt, daß das Substrat auf Basis von Nitinol vollständig mit einem Überzug auf Basis von mindestens einem Polymer mit der allgemeinen Formel (I) beschichtet ist.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt das Nitinolsubstrat, welches darauf beschichtet einen Überzug aus dem Polyphosphazenenpolymer gemäß der Formel (I) aufweist, in der Form einer zumindest teilweise durchbrochenen bzw. perforierten Röhre vor, wie es beispielsweise bei einem endovaskulären Implantat, wie einem Stent, üblich ist.

Der gemäß der vorliegenden Erfindung auf dem Nitinolsubstrat angeordnete bzw. abgeschiedene Überzug aus mindestens einem Polyphosphazenenpolymer gemäß der Formel (I) kann ferner ein oder mehrere pharmazeutisch wirksame Verbindungen, wie beispielsweise zelltoxische Verbindungen, wie Rapamycin, Taxol, Doxorubicin, Platinderivate, 5-Fluoracyl oder entzündungshemmende Wirkstoffe wie Diclofenac oder Acetylsalicylsäure oder andere Wirkstoffe in entsprechender galenischer Zubereitung, vorzugsweise mit verzögerter Freisetzung bzw. quantitativ kontrollierter Freisetzung über einen längeren Zeitraum, umfassen.

Der Überzug der erfindungsgemäßen Vorrichtung weist beispielsweise eine Dicke von etwa 1 nm bis etwa 100 µm, vorzugsweise bis etwa 500 nm und besonders bevorzugt bis etwa 100 nm auf.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen künstlichen Implantats ist zwischen der Oberfläche des Substrats und dem aus dem Polyphosphazenderivat aufgebauten Überzug eine Schicht angeordnet, die einen Adhäsionspromotor enthält, d.h. an den Überzug auf Basis mindestens eines Polymers mit der allgemeinen Formel (I) angrenzend ist eine Adhäsionspromotorschicht angeordnet.

- 10 -

Der Adhäsionspromotor bzw. Spacer enthält bevorzugt eine polare Endgruppe. Beispiele hierfür sind Hydroxy-, Carboxylat-, Aldehyd-, Amino- oder Nitrogruppen. Es könne aber auch Endgruppen auf Basis eines Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Dialkylamino- oder Aryloxyrestes oder eines Heterocycloalkyl- oder Heteroarylrestes mit Stickstoff als Heteroatom vorliegen, wobei diese Reste auch unterschiedlich, beispielsweise durch Halogenatome, insbesondere Fluor substituiert sein können.

Insbesondere kann der Adhäsionspromotor beispielsweise eine Siliciumorganische Verbindung, vorzugsweise ein aminoterminiertes Silan bzw. eine Verbindung auf Basis eines Aminosilans, ein aminoterminiertes Alken, ein nitroterminiertes Alken, ein nitroterminiertes Silan oder eine Alkylphosphonsäure sein. Als Adhäsionspromotor sind Aminopropyltrimethoxysilan und Aminopropyltriethoxysilan besonders bevorzugt.

Der Adhäsionspromotor verbessert insbesondere die Haftung des Überzugs auf der Oberfläche des Nitinolsubstrats durch Kopplung des Adhäsionspromotors an die Nitinoloberfläche, beispielsweise über ionische und/oder kovalente Bindungen, und weitere Kopplung an das beschriebene Polymer der Formel (I) des Überzugs, beispielsweise über ionische und/oder kovalente Bindungen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Herstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung, umfassend die Schritte:

- (a) Bereitstellen eines Substrats auf Nitinol-Basis,
- (b) Aussetzen der Nitinoloberfläche einer Plasmabehandlung,
- (c) gegebenenfalls Hydroxylieren der in Schritt (b) behandelten Oberfläche und Aufbringen eines Adhäsionspromotors und
- (d) Beschichten des Substrats mit mindestens einem Polymer der vorstehend angeführten Formel (I).

Das Substrat auf Nitinol-Basis kann in Schritt (a) beispielsweise in Form einer mindestens teilweise durchbrochenen bzw. perforierten Röhre bereitgestellt werden. Das Substrat umfasst im wesentlichen Nitinol als den das Substrat aufbau-

- 11 -

enden Werkstoff. Das Substrat auf Nitinol-Basis kann dabei bereits einer Elektropolitur oder anderweitigen Behandlung zur Erzeugung einer dichten und für Nickelionen undurchlässigen Oberfläche unterworfen worden sein.

In Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt eine Plasmabehandlung der Nitinoloberfläche, wobei das Plasma vorzugsweise ein Luft- oder Sauerstoffplasma ist. Durch die Plasmabehandlung wird auf dem Substrat auf der Basis von im wesentlichen Nitinol eine ultradünne, dichte TiO_2 -Schicht erzeugt. Es können auch andere Plasmagase wie beispielsweise Argon eingesetzt werden. Ferner kann das eingesetzte Plasmagas gegebenenfalls ein oder mehrere, im Rahmen eines solchen Verfahrenschritts übliche Zusätze, wie z.B. Allyl, Vinylbenzol, etc., enthalten. In Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt mittels der Plasmabehandlung eine Aktivierung und Reinigung der Nitinoloberfläche, wodurch eine vollständige und gleichmäßige Oxidation und Aktivierung der Oberfläche herbeigeführt wird. Gleichzeitig werden vorhandene Verunreinigungen oder Fremdkörper oxidiert und die Oberfläche gereinigt. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Aktivierung und Beschichtung der Oberfläche, wie in DE 196 13 048 beschrieben, eine durch Elektropolitur erzeugte Oberfläche abträgt und damit den Austritt von Nickel oder Nickelionen erlaubt. Daher ist die in DE 196 13 048 beschriebenen Vorgehensweise für die Beschichtung von Nitinolimplantaten oder Vorrichtungen ungeeignet und führt zu Implantaten, deren Einsatz eine potentielle Schädigung des Patienten durch die Elution von Nickel bzw. Nickelionen herbeiführt. Weiterhin kommt es durch den in DE 196 13 048 beschriebenen Einsatz von Schwefelsäure zur Bildung von Verbindungen des Typs $\text{TiO}(\text{SO}_4)$, welche die durch die Oberflächenbehandlung generierte TiO_2 Oberfläche auflöst und damit schädigt und zerstört.

Anschließend wird in Schritt (c) gegebenenfalls eine Hydroxylierung der Nitinoloberfläche, beispielsweise durch Wasser, durchgeführt und ein Adhäsionspromotor, vorzugsweise Aminopropyltrimethoxysilan (APTMS) oder Aminopropyltriethoxysilan, auf die Oberfläche aufgebracht und vernetzt.

- 12 -

Auf diese Oberfläche wird anschließend in Schritt (d) üblicherweise durch Sprühen oder Tauchen eine Lösung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einer Konzentration von 0,1 bis 99 Gew.-% enthält, aufgebracht. Als mögliche Lösungsmittel können hier Ethylacetat, Aceton, THF, Toluol oder Xylole verwendet werden. Jedoch ist die Wahl der Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische nicht auf die genannten Lösungsmittel beschränkt.

Das Verdampfen des Lösungsmittels kann ohne weitere Maßnahmen ablaufen. Üblicherweise wird die Konzentration des Lösungsmitteldampfes über dem Substrat, der Druck und die Temperatur kontrolliert. Zu Beginn der ersten Trocknungsphase wird üblicherweise eine über dem beschichteten Substrat mit Lösungsmitteldampf gesättigte Atmosphäre eingestellt, wobei die Konzentration des Lösungsmitteldampfes anschließend über mehrere Stunden langsam reduziert wird. Die Temperatur kann dabei von -30°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ variieren. Der Druck kann während der ersten Trocknungsphase eine Rampe von Normaldruck bis Wasserstrahlvakuum (20 Torr) durchlaufen. Nach der ersten Trocknungsphase wird das beschichtete Substrat dann für eine bestimmte Zeit im Ölpumpenvakuum (0,1 Torr) weiter getrocknet.

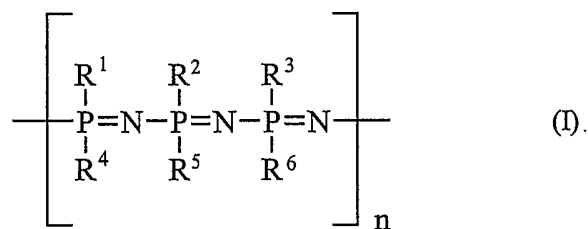
Die mit dem getrockneten Polymer der Verbindung (I) beschichtete Vorrichtung auf Basis von Nitinol kann dann nach entsprechender Sterilisation direkt weiter verwendet und in der Kälte weiter bearbeitet, d.h. komprimiert werden. Je nach Konzentration der Lösung der Polymerverbindung (I) und den Bedingungen während der ersten Trocknungsphase können verschiedene Schichtdicken von 0,1 nm bis 300 μm oder dicker, vorzugsweise im Bereich von 500 nm bis 30 μm , und besonders bevorzugt um 100 nm, erzeugt werden.

Die Strukturierung der Polymerbeschichtung unterliegt keiner spezifischen Festlegung. So können Strukturen in der Größenordnung von Nanometern, Mikrometern oder noch größer oder kleiner, vorzugsweise im Bereich von 10 nm bis 100 μm , hergestellt werden. Weiterhin können alle Strukturen hergestellt und verwendet werden, die photolithographisch oder mit Elektronenstrahlen, Röntgenstrahlen oder Laserstrahlen oder mittels anderer Techniken erzeugt werden können.

Eine Mikrostrukturierung der Beschichtung kann auch durch ein direktes "Schreiben" auf einer zuvor auf der Basis von mindestens einem Polyphosphazenderivat gemäß vorstehender Formel (I) hergestellten Folie mittels Laser-, Elektronen- oder Röntgenstrahlen oder aber durch „Schmelzstrukturieren“ erhalten werden, wobei ein dünner Draht auf die Schmelztemperatur des Polymers gebracht wird, der dann die gewünschte Struktur durch direkten Kontakt in die Beschichtung einschmilzt. Besondere Vorteile können durch eine derartige Strukturierung dadurch erreicht werden, daß Strukturen in die Folie eingeprägt werden, die das Strömungsverhalten von Flüssigkeiten besonders günstig gestalten (z.B. Haifischhaut oder Lotoseffekt).

Ansprüche

1. Vorrichtung, umfassend ein Substrat auf der Basis von im wesentlichen Nitinol und darauf angeordnet mindestens teilweise einen Überzug auf Basis von mindestens einem Polymer mit der folgenden allgemeinen Formel (I),



worin n für 2 bis ∞ steht, die Reste R^1 bis R^6 gleich oder unterschiedlich sind und einen Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Dialkylamino- oder Aryloxyrest oder einen Heterocycloalkyl- oder Heteroarylrest mit Stickstoff als Heteroatom bedeuten.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei auf der Oberfläche des Substrats auf Nitinol-Basis eine ultradünne TiO_2 -Schicht angeordnet ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, wobei mindestens einer der Reste R^1 bis R^6 ein Alkoxyrest ist, der mit mindestens einem Fluoratom substituiert ist.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Polymer Poly[bis(trifluorethoxy)phosphazen] ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei zwischen der Oberfläche des Substrats auf Nitinol-Basis und dem Überzug eine Schicht angeordnet ist, die einen Adhäsionspromotor enthält.

- 15 -

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei der Adhäsionspromotor eine polare Endgruppe enthaltende Verbindung, insbesondere eine Silizium-organische Verbindung, ist.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei die Silizium-organische Verbindung Aminopropyltrimethoxysilan ist.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Substrat auf Nitinol-Basis vollständig mit einem Überzug auf Basis von mindestens einem Polymer mit der allgemeinen Formel (I) beschichtet ist.
9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Substrat auf Nitinol-Basis in der Form einer zumindest teilweise perforierten Röhre vorliegt.
10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überzug auf Basis von mindestens einem Polymer mit der allgemeinen Formel (I) mikrostrukturiert ist.
11. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, umfassend die Schritte:
 - (a) Bereitstellen eines Substrats auf Nitinol-Basis,
 - (b) Aussetzen des Substrats auf Nitinol-Basis einer Plasmabehandlung,
 - (c) gegebenenfalls Hydroxylieren der in Schritt (b) behandelten Oberfläche und Aufbringen eines Adhäsionspromotors und
 - (d) Beschichten des Substrats mit mindestens einem Polymer gemäß Formel (I), wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert.
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei das Plasma in Schritt (b) ein Luft- oder Sauerstoffplasma ist.

- 16 -

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, wobei nach Schritt (d) die Polymerbeschichtung mittels Laser-, Elektronen- oder Röntgenstrahlen oder einem heißen Draht mikrostrukturiert wird.

14. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als künstliches Implantat, vaskulärer oder nicht vaskulärer Stent, Katheter, Thrombolektomie- oder Embolektomiekatheter, Fragmentationsspindel- oder Katheter, Filter, vaskulärer Verbinder, Hernia Patch, Mund-, Zahn- oder Rachenimplantat oder Urether.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K6/033 A61K6/04 A61L27/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61K A61M C22F C09D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 13 048 A (GRUNZE MICHAEL PROF DR) 2 October 1996 (1996-10-02) cited in the application column 1, line 25-60 column 2, line 47-62 column 4, line 12-20,52-61 column 5, line 32-35 claims	1-13
X	US 5 873 904 A (BATES BRIAN L ET AL) 23 February 1999 (1999-02-23) column 3, line 58,59 column 9, line 1,2 column 13, line 25-27,42,66,67 column 14, line 1-5 column 16, line 11-13,18-27,45-47 column 23, line 31-33,66,67	1,2,5,8, 9,11,12, 14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2002

Date of mailing of the international search report

16/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09017

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 01 87368 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 22 November 2001 (2001-11-22) page 8, line 6-22,29 page 16, line 19 -page 20, line 14 -----	1,8-10, 14
A	WO 99 42147 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 26 August 1999 (1999-08-26) page 4, line 7,31 page 10, line 25 page 20, line 13-29 page 21, line 4-8 -----	1,5,10, 14
A	US 6 254 634 B1 (ANDERSON ARON B ET AL) 3 July 2001 (2001-07-03) column 4, line 44 -column 5, line 48 claims 1,3,4,17 -----	1,5-11, 14
A	US 5 634 946 A (SLEPIAN MARVIN J) 3 June 1997 (1997-06-03) column 7, line 25-45 -----	1
A	US 2001/014717 A1 (HOSSAINY SYED F A ET AL) 16 August 2001 (2001-08-16) page 2, paragraph 14 page 3, paragraphs 32,38,41 -----	1,5-8, 10,14
A,P	WO 02 24247 A (NASH JOHN E ;EVANS DOUGLAS G (US); HOGANSON DAVID M (US); KENSEY N) 28 March 2002 (2002-03-28) page 13, paragraph 2 page 14, paragraph 3 page 15, paragraph 3 page 16, paragraph 2 page 18, paragraph 1 -----	1,5,8, 10,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09017

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19613048	A	02-10-1996	DE 19613048 A1	02-10-1996
US 5873904	A	23-02-1999	US 6096070 A US 5609629 A AU 4995997 A WO 9817331 A1 AU 716005 B2 AU 5588896 A CA 2178541 A1 US 5824049 A DE 69623855 D1 EP 0747069 A2 JP 9099056 A	01-08-2000 11-03-1997 15-05-1998 30-04-1998 17-02-2000 19-12-1996 08-12-1996 20-10-1998 31-10-2002 11-12-1996 15-04-1997
WO 0187368	A	22-11-2001	AU 5543801 A WO 0187368 A1 US 2002051845 A1	26-11-2001 22-11-2001 02-05-2002
WO 9942147	A	26-08-1999	AU 751861 B2 AU 2784599 A BR 9907968 A CA 2316190 A1 EP 1056487 A1 HU 0100466 A2 JP 2002503524 T PL 342899 A1 TR 200002450 T2 WO 9942147 A1 US 6160084 A	29-08-2002 06-09-1999 17-10-2000 26-08-1999 06-12-2000 28-06-2001 05-02-2002 16-07-2001 22-01-2001 26-08-1999 12-12-2000
US 6254634	B1	03-07-2001	AU 4419099 A CA 2332904 A1 EP 1085918 A1 JP 2002517286 T WO 9964086 A1	30-12-1999 16-12-1999 28-03-2001 18-06-2002 16-12-1999
US 5634946	A	03-06-1997	US 5213580 A US 5575815 A US 5843156 A US 5749915 A US 6290729 B1 US 2002099332 A1 US 5674287 A US 5749922 A US 5800538 A US 5947977 A US 6443941 B1 AT 121954 T AU 4191989 A CA 1336755 A1 CA 1340257 A1 DE 68922497 D1 DE 68922497 T2 DK 418989 A EP 0431046 A1 EP 0649637 A1 HK 1004534 A1 JP 2836878 B2	25-05-1993 19-11-1996 01-12-1998 12-05-1998 18-09-2001 25-07-2002 07-10-1997 12-05-1998 01-09-1998 07-09-1999 03-09-2002 15-05-1995 23-03-1990 22-08-1995 15-12-1998 08-06-1995 14-09-1995 25-02-1990 12-06-1991 26-04-1995 27-11-1998 14-12-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09017

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5634946	A		JP 4501670 T WO 9001969 A1	26-03-1992 08-03-1990
US 2001014717	A1	16-08-2001	WO 02058753 A2 AU 2449601 A EP 1242130 A1 WO 0145763 A1 US 2001018469 A1 AU 4197401 A WO 0174415 A1	01-08-2002 03-07-2001 25-09-2002 28-06-2001 30-08-2001 15-10-2001 11-10-2001
WO 0224247	A	28-03-2002	AU 8694001 A WO 0224247 A1	02-04-2002 28-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09017

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K6/033 A61K6/04 A61L27/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61L A61K A61M C22F C09D		
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, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 13 048 A (GRUNZE MICHAEL PROF DR) 2. Oktober 1996 (1996-10-02) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 25-60 Spalte 2, Zeile 47-62 Spalte 4, Zeile 12-20, 52-61 Spalte 5, Zeile 32-35 Ansprüche ---	1-13
X	US 5 873 904 A (BATES BRIAN L ET AL) 23. Februar 1999 (1999-02-23) Spalte 3, Zeile 58,59 Spalte 9, Zeile 1,2 Spalte 13, Zeile 25-27, 42, 66, 67 Spalte 14, Zeile 1-5 Spalte 16, Zeile 11-13, 18-27, 45-47 Spalte 23, Zeile 31-33, 66, 67 --- -/--	1, 2, 5, 8, 9, 11, 12, 14
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 6. Dezember 2002		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 16/12/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818-Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Böhm, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 01 87368 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 22. November 2001 (2001-11-22) Seite 8, Zeile 6-22,29 Seite 16, Zeile 19 -Seite 20, Zeile 14 ----	1,8-10, 14
A	WO 99 42147 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 26. August 1999 (1999-08-26) Seite 4, Zeile 7,31 Seite 10, Zeile 25 Seite 20, Zeile 13-29 Seite 21, Zeile 4-8 ----	1,5,10, 14
A	US 6 254 634 B1 (ANDERSON ARON B ET AL) 3. Juli 2001 (2001-07-03) Spalte 4, Zeile 44 -Spalte 5, Zeile 48 Ansprüche 1,3,4,17 ----	1,5-11, 14
A	US 5 634 946 A (SLEPIAN MARVIN J) 3. Juni 1997 (1997-06-03) Spalte 7, Zeile 25-45 ----	1
A	US 2001/014717 A1 (HOSSAINY SYED F A ET AL) 16. August 2001 (2001-08-16) Seite 2, Absatz 14 Seite 3, Absätze 32,38,41 ----	1,5-8, 10,14
A,P	WO 02 24247 A (NASH JOHN E ;EVANS DOUGLAS G (US); HOGANSON DAVID M (US); KENSEY N) 28. März 2002 (2002-03-28) Seite 13, Absatz 2 Seite 14, Absatz 3 Seite 15, Absatz 3 Seite 16, Absatz 2 Seite 18, Absatz 1 -----	1,5,8, 10,14

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09017

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19613048	A	02-10-1996	DE 19613048 A1	02-10-1996
US 5873904	A	23-02-1999	US 6096070 A	01-08-2000
			US 5609629 A	11-03-1997
			AU 4995997 A	15-05-1998
			WO 9817331 A1	30-04-1998
			AU 716005 B2	17-02-2000
			AU 5588896 A	19-12-1996
			CA 2178541 A1	08-12-1996
			US 5824049 A	20-10-1998
			DE 69623855 D1	31-10-2002
			EP 0747069 A2	11-12-1996
			JP 9099056 A	15-04-1997
WO 0187368	A	22-11-2001	AU 5543801 A	26-11-2001
			WO 0187368 A1	22-11-2001
			US 2002051845 A1	02-05-2002
WO 9942147	A	26-08-1999	AU 751861 B2	29-08-2002
			AU 2784599 A	06-09-1999
			BR 9907968 A	17-10-2000
			CA 2316190 A1	26-08-1999
			EP 1056487 A1	06-12-2000
			HU 0100466 A2	28-06-2001
			JP 2002503524 T	05-02-2002
			PL 342899 A1	16-07-2001
			TR 200002450 T2	22-01-2001
			WO 9942147 A1	26-08-1999
			US 6160084 A	12-12-2000
US 6254634	B1	03-07-2001	AU 4419099 A	30-12-1999
			CA 2332904 A1	16-12-1999
			EP 1085918 A1	28-03-2001
			JP 2002517286 T	18-06-2002
			WO 9964086 A1	16-12-1999
US 5634946	A	03-06-1997	US 5213580 A	25-05-1993
			US 5575815 A	19-11-1996
			US 5843156 A	01-12-1998
			US 5749915 A	12-05-1998
			US 6290729 B1	18-09-2001
			US 2002099332 A1	25-07-2002
			US 5674287 A	07-10-1997
			US 5749922 A	12-05-1998
			US 5800538 A	01-09-1998
			US 5947977 A	07-09-1999
			US 6443941 B1	03-09-2002
			AT 121954 T	15-05-1995
			AU 4191989 A	23-03-1990
			CA 1336755 A1	22-08-1995
			CA 1340257 A1	15-12-1998
			DE 68922497 D1	08-06-1995
			DE 68922497 T2	14-09-1995
			DK 418989 A	25-02-1990
			EP 0431046 A1	12-06-1991
			EP 0649637 A1	26-04-1995
			HK 1004534 A1	27-11-1998
			JP 2836878 B2	14-12-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09017

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5634946 A		JP 4501670 T WO 9001969 A1	26-03-1992 08-03-1990
US 2001014717 A1	16-08-2001	WO 02058753 A2 AU 2449601 A EP 1242130 A1 WO 0145763 A1 US 2001018469 A1 AU 4197401 A WO 0174415 A1	01-08-2002 03-07-2001 25-09-2002 28-06-2001 30-08-2001 15-10-2001 11-10-2001
WO 0224247 A	28-03-2002	AU 8694001 A WO 0224247 A1	02-04-2002 28-03-2002